LUCAS SIQUEIRA DE LUCENA

**Administração precoce de concentrado de fibrinogênio
em pacientes politraumatizados com
tromboelastometria sugestiva de hipofibrinogenemia:
um estudo randomizado para avaliação de factibilidade**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientador: Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lucena, Lucas Siqueira de
Administração precoce de concentrado de
fibrinogênio em pacientes politraumatizados com
tromboelastometria sugestiva de hipofibrinogenemia
: um estudo randomizado para avaliação de
factibilidade / Lucas Siqueira de Lucena. -- São
Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.
Orientador: Alexandre Biasi Cavalcanti.

Descritores: 1.Traumatismo 2.Transtornos da
coagulação sanguínea 3.Fibrinogênio
4.Tromboelastografia

USP/FM/DBD-325/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

*À minha mãe (in memoriam), Maria
Osimar Siqueira de Lucena*

AGRADECIMENTOS

À professora Dra. Maria Carmona, por toda disponibilidade, incentivo e avidez em capacitar novos cientistas.

Ao Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti, meu orientador, que teve imensa paciência com minhas dificuldades e com prontidão, inteligência e presteza tornou essa tese possível.

À minha esposa, Natália, pelo amor, inspiração, companheirismo e paciência.

Aos meus irmãos, Thiago e Livia, que sempre me foram base sólida e motivação pra ser uma pessoa melhor.

Ao meu pai, Malcides, que cedo me mostrou a nobreza do cuidar e a felicidade advinda da gratidão.

Aos meus primos-irmãos, que me lembram todos os dias que não há nada mais importante do que a família. Agradeço em especial ao Samuel que inúmeras vezes abdicou de suas prioridades pra me ajudar na tese.

Aos meu sogros e cunhados, pelo apoio, compreensão e esforço para aproveitarmos o tempo livre.

Ao amigo, Rodrigo Brandão, que esteve sempre disposto a me socorrer nos momentos que precisei fugir da assistência para me dedicar à pesquisa.

Ao amigo, Francisco Noronha, que foi de grande auxílio na resolução dos problemas relacionados ao estudo.

Aos técnicos e parceiros, Vanderlei e Roberto, por toda a garra e força de vontade pra fazer com que este estudo desse certo.

À amiga e parceira científica, Roseny, que me acolheu, ensinou e despertou a curiosidade sobre o intrincado mundo das coagulopatias.

Aos amigos e companheiros de pós-graduação, Wallace e Keila, por tudo que lutamos juntos.

Ao amigo, Heleno, por todo o trabalho e vivência compartilhada no pronto-socorro e na busca dos pacientes de trauma.

Aos amigos assistentes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial a turma da quarta e da sexta-feira, que foram importantíssimos na execução do estudo e me ensinaram que é possível lidar com pacientes de altíssima complexidade com maestria técnica, amor e companheirismo.

Aos amigos da residência, mais velhos e mais novos, que, compartilhando vivências e ensinamentos, ajudaram a me moldar como profissional e como pessoa.

À minha família paulista, mantenedora da saúde mental, fonte de alegria e amor antes e depois de São Paulo.

A todos os profissionais da emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que todos os dias enfrentam um ambiente complexo, hostil e desafiador para ajudar o próximo muitas vezes abdicando de si mesmos.

Aos pacientes, por possibilitarem um ofício tão nobre e gratificante.

A Deus, por mostrar que o caminho do bem vale a pena.

Desculpo-me pela ausência na vida das pessoas que amo, em especial da afilhada Marininha, enquanto me dedicava aos objetivos profissionais.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	10
3	MÉTODOS.....	14
3.1	Delineamento e Aspectos Éticos	15
3.2	Pacientes	16
3.3	Randomização	19
3.4	Intervenções.....	19
3.5	Seguimento e Dados Coletados	20
3.6	Desfechos.....	22
3.7	Cálculo de Custos	24
3.8	Cálculo da Amostra	24
3.9	Análise Estatística	25
4	RESULTADOS.....	26
4.1	Características dos Pacientes e Adesão ao Tratamento	27
4.1.1	Dados de base.....	29
4.1.2	Desfecho primário.....	32
4.2	Variáveis Clínicas e Laboratoriais.....	33
4.3	Efeitos Sobre os Desfechos Clínicos	36
4.4	Custos da Terapia Transfusional	40
5	DISCUSSÃO.....	42
5.1	Principais Resultados.....	43
5.2	Resultados do Estudo no Contexto da Literatura	46
5.3	Avaliação do Método e Limitações	47
5.4	Implicações para Prática Clínica e Implicações para Pesquisa	48
6	CONCLUSÃO.....	50
7	ANEXOS	52
8	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICES.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	-	Ácido acetilsalicílico
ABC	-	<i>Assessment of Blood Consumption</i>
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CF	-	Concentrado de fibrinogênio
CH	-	Concentrado de hemácias
CI	-	Coagulopatia iatrogênica
CONSORT	-	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTA	-	Coagulopatia traumática aguda
DP	-	Desvio padrão
FAST	-	<i>Focused assessment with sonography for trauma</i>
FC	-	Frequência cardíaca
FDA	-	<i>Food and Drug Administration</i>
HC-FMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IIQ	-	Intervalo interquartil
ISS	-	<i>Index of Shock Severity</i>
MCF	-	<i>Maximum clot firmness</i>
ML	-	<i>Maximum lysis</i>
NCT	-	<i>National Clinical Trial</i>
PAs	-	Pressão arterial sistólica
pH	-	Potencial hidrogeniônico
PTM	-	Protocolo de Transfusão Maciça
R	-	Relação
RCT	-	<i>Randomized controlled trial</i>
RNI	-	Razão normalizada internacional
ROTEM	-	<i>Rotational thromboelastometry</i>
SAPSIII	-	<i>Simplified Acute Physiology Score III</i>
SI	-	<i>Shock Index</i>
SO	-	Sala operatória

SOFA	- <i>Sequential organ failure assessment</i>
TAP	- Tempo de atividade de protrombina
TCE	- Trauma cranioencefálico
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TEG	- <i>Thromboelastography</i>
TTPa	- Tempo de tromboplastina ativada
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VHA	- <i>Viscoelastic haemostatic assay</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cronologia envolvendo os pacientes do estudo	18
Figura 2 - Fluxo de pacientes no estudo	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes à admissão ao pronto-socorro.....	30
Tabela 2 - Variáveis clínicas e laboratoriais na admissão à sala operatória (pós-randomização).....	34
Tabela 3 - Variáveis clínicas e laboratoriais na admissão à UTI (pós- randomização).....	35
Tabela 4 - Desfechos secundários exploratórios refletindo sangramento e reposição de hemocomponentes.....	39
Tabela 5 - Outros desfechos clínicos exploratórios.....	40
Tabela 6 - Custo da terapia transfusional por paciente incluindo os custos com concentrado de fibrinogênio (em reais).....	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição de todos os pacientes por mecanismo de trauma.....	31
Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes do grupo intervenção por mecanismo de trauma	31
Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes do grupo controle por mecanismo de trauma.....	32
Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes por tipos de cirurgia	33
Gráfico 5 - Medidas da concentração de fibrinogênio sérico	36
Gráfico 6 - Volume de débito de sangue pelos drenos	37
Gráfico 7 - Quantidade de hemocomponentes transfundidos.....	38

RESUMO

Lucena LS. *Administração precoce de concentrado de fibrinogênio em pacientes politraumatizados com tromboelastometria sugestiva de hipofibrinogenemia: um estudo randomizado para avaliação de factibilidade* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Trata-se de um estudo randomizado para avaliação de factibilidade conduzido entre dezembro de 2015 a janeiro de 2017 com pacientes de trauma grave (*Index of Shock Severity* [ISS] ≥ 15), admitidos na sala de emergência de um grande centro de trauma. À admissão os pacientes selecionados apresentavam hipofibrinogenemia qualitativa (FIBTEM A5 ≤ 9 mm) além de hipotensão (pressão arterial sistólica [PAs] < 90 mmHg) e taquicardia (frequência cardíaca [FC] > 100 bpm). O desfecho primário foi avaliar factibilidade, definida como a proporção dos pacientes que receberam o tratamento alocado em até 60 minutos após a randomização: reposição de concentrado de fibrinogênio (CF) na dose de 50 mg/kg de peso corporal no grupo intervenção e não receber reposição de fibrinogênio no grupo controle. Uma lista de alocação randomizada dos tratamentos foi gerada por estatístico utilizando “software” apropriado. A alocação do tratamento foi realizada utilizando-se envelopes opacos lacrados, numerados sequencialmente. Não houve cegamento por inviabilidade de execução logística. Um total de 84 pacientes foram avaliados para elegibilidade, 52 foram excluídos e 32 foram randomizados, sendo alocados dezesseis em cada grupo. A maioria dos pacientes selecionados foram homens (87,5%), na quarta década de vida ($42 \pm 15,5$) e com ISS de $32 \pm 7,2$. Todos os pacientes incluídos receberam o tratamento conforme alocado em até 60 minutos após a randomização (100%; IC 95%, 86,7% a 100%). O fibrinogênio sérico na sala operatória (SO) foi maior no grupo intervenção em comparação ao grupo controle ($190,4 \pm 85,5$ vs $130,2 \pm 51,1$; $p=0,04$), mas não na chegada à UTI ($330,8 \pm 165,1$ vs $280,3 \pm 130,3$; $p=0,43$). Houve diferença estatística significativa no desfecho secundário exploratório tempo médio de internação em UTI entre o grupo

experimental e grupo controle (mediana 8, intervalo interquartil [IIQ] 5,75 - 10,0 vs mediana 11, IIQ 8,5 - 16,0; $p=0,02$). Não houve diferença estatística em qualquer outro desfecho clínico avaliado. Não houve danos ou efeitos indesejáveis. Concluiu-se que é possível realizar um estudo clínico randomizado em contexto de emergência com reposição precoce de fibrinogênio através do concentrado de fibrinogênio. O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02864875).

Descritores: traumatismo; transtornos da coagulação sanguínea; fibrinogênio; tromboelastografia

ABSTRACT

Lucena LS. *Early administration of fibrinogen concentrate in polytraumatized patients with thromboelastometry suggestive of hypofibrinogenemia: a randomized feasibility trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

This is a randomized feasibility trial conducted between December 2015 and January 2017 with severe trauma patients (Index of Shock Severity [ISS] ≥ 15) admitted to the emergency room of a large trauma center. At admission patients presented qualitative hypofibrinogenemia (FIBTEM A5 ≤ 9 mm), hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg) and tachycardia (heart rate > 100 bpm). The primary outcome was feasibility assessed by the proportion of patients receiving the allocated treatment up to 60 minutes after randomization meaning receive replacement through fibrinogen concentrate (50mg per kg of body weight) by the intervention group and not to receive an early replacement of fibrinogen by control group. A randomized allocation list of treatments was generated by a statistician using an appropriate software. The treatment allocation was performed using sealed opaque envelopes, numbered sequentially. There was no blindness because it was not feasible in our institution. A total of 84 patients were assessed for eligibility, 52 were excluded and 32 were randomized (16 allocated to each group). The majority of patients selected were men (87,5%), in the fourth decade of life ($42 \pm 15,5$) with ISS of $32 \pm 7,2$. All randomized patients received treatment as allocated up to 60 minutes after randomization (100%, 95% CI, 86,7% to 100%). Serum fibrinogen was higher in the intervention group on operating room (OR) ($190,4 \pm 85,5$ vs $130,2 \pm 51,1$; $p=0,04$) comparing to control group but this difference was not seen on intensive care unit (ICU) ($330,8 \pm 165,1$ vs $280,3 \pm 130,3$; $p=0,43$). The length of ICU stay was smaller in the intervention group compared to the control group (median 8, IQR 5,75 – 10,0 vs median 11, IQR 8,5 – 16,0; $p=0,02$). There was no difference between groups in any other clinical outcomes. We registered no adverse effects related to treatment in

both groups. We concluded that it is possible to perform a randomized clinical trial in an emergency setting with early fibrinogen replacement through the fibrinogen concentrate. The study was enrolled in ClinicalTrials.gov (NCT02864875).

Descriptors: trauma; blood coagulation disorders; fibrinogen; thrombelastography

1 INTRODUÇÃO

Trauma é a principal causa de morte mundial em pessoas abaixo de 40 anos¹ e contabiliza cerca de 10% de todas as mortes². Mesmo após avanços importantes no atendimento do paciente politraumatizado, as hemorragias não controladas ainda são responsáveis por mais de 50% de todas as mortes relacionadas ao trauma tanto em população civil quanto em militar nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar³. Hemorragias não controladas e suas repercussões são também as principais causas de morte preveníveis neste cenário⁴⁻⁶. Diversos estudos independentes mostraram que 25% dos pacientes com trauma grave chegam à emergência com déficit hemodinâmico e coagulopatia traumática aguda (CTA)⁷⁻⁹.

Até pouco tempo pensava-se que a CTA era uma consequência tardia da acidemia, hipotermia e hemodiluição¹⁰. Recentemente essa entidade foi percebida como uma coagulopatia endógena que acontece no início do desenrolar clínico e possui diversos gatilhos de ativação (hipoperfusão, lesão tecidual, inflamação e ativação do sistema neuro-humoral) gerando anticoagulação sistêmica e hiperfibrinólise¹¹. A coagulopatia que está relacionada a situações de acidose, hipotermia e hemodiluição decorrentes também do manejo clínico foi denominada coagulopatia iatrogênica (CI) e atua em conjunto com a CTA gerando um ciclo vicioso. A coagulopatia traumática aguda está associada a maior necessidade transfusional, maior disfunção orgânica, maior permanência intra-hospitalar e em unidades de terapia intensiva e maior mortalidade^{7,8}. A detecção precoce da CTA

acompanhada de adequado manejo pode corrigir a coagulopatia, controlar o sangramento, diminuir o uso de hemoderivados e melhorar o desfecho de pacientes de trauma grave¹¹. Apesar dos avanços, o papel do fibrinogênio na CTA e o potencial benefício de sua reposição precoce ainda não foram completamente avaliados.

O fibrinogênio, fator I da coagulação, tem papel central na hemostasia. Além de contribuir para a agregação plaquetária, ele age como substrato e indutor na formação de fibrina^{12,13}. A concentração de fibrinogênio no plasma é a mais alta de todos os fatores de coagulação e, como proteína de fase aguda, sofre elevação do nível plasmático durante inflamação. O coágulo formado no local da lesão envolve uma complexa interação entre vasos sanguíneos, plaquetas, eritrócitos e fatores de coagulação plasmáticos¹⁴. O valor limiar crítico em casos de hipofibrinogenemia adquirida, a exemplo dos sangramentos traumáticos, é bastante questionado e encontra embasamento nas diretrizes apesar da escassez de evidências^{15,16}. Um limite mínimo de 100 mg/dL tem sido recomendado, mas dados clínicos recentes têm demonstrado que níveis séricos de fibrinogênio abaixo de 200 mg/dL já estão associados a maior tendência para sangramento peri e pós-operatório¹⁷.

Sabidamente ocorre deficiência adquirida de fibrinogênio no trauma¹⁸. Os níveis plasmáticos de fibrinogênio da admissão hospitalar estão fortemente relacionados a diluição, choque e gravidade da lesão¹⁹. A deficiência de fibrinogênio pode advir nos estágios iniciais da reposição de fluidos e hemoderivados²⁰ e pode ser agravada pela hemodiluição, consumo dos fatores, acidose e hipotermia²¹. Deve-se atentar ainda que a infusão de coloides sintéticos parece prejudicar o processo de coagulação para além das causas dilucionais²²⁻²⁷. A concentração plasmática dos fatores de coagulação não cai uniformemente. O fibrinogênio foi identificado como o fator de coagulação mais

vulnerável, sendo o primeiro a alcançar níveis realmente baixos²⁰. Baixas concentrações de fibrinogênio são comuns entre os pacientes de trauma grave e têm sido associadas com aumento da perda sanguínea e/ou transfusões^{28,29}. Baixo nível de fibrinogênio é fator de risco independente fortemente associado à morte em pacientes que necessitam de transfusão maciça³⁰⁻³². O fibrinogênio é essencial para a formação de fibrina e auxilia ainda no processo de agregação plaquetária³³. Desse modo sua reposição pode, além de compensar a coagulopatia dilucional, resolver problemas de hemostasia oriundos da plaquetopenia^{34,35}.

Um dos maiores desafios em pacientes de trauma grave é determinar se o sangramento ativo é de causa cirúrgica ou consequente à coagulopatia. Geralmente, são utilizados os exames de tempo de atividade de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina ativada (TTPa) para tentar diagnosticar a CTA. Esses testes foram desenvolvidos com o intuito de diagnosticar deficiências isoladas de fatores ou manejar fármacos anticoagulantes. Eles são ruins como preditores no cenário de sangramento agudo do trauma e o longo período necessário para obtenção dos seus resultados dificulta um rápido início de terapêutica^{36,37}. Tradicionalmente os níveis de fibrinogênio são medidos pelo método de Clauss³⁴ apesar de inúmeras limitações como a incapacidade de avaliar a funcionalidade do fibrinogênio²³ e falsamente elevar os níveis quando as medidas são feitas em pacientes que receberam certos tipos de coloides²⁰. Semelhante aos exames de TAP e TTPa, geralmente o resultado da medida sérica dos níveis de fibrinogênio demora a estar disponível³⁸).

Os exames viscoelásticos (*viscoelastic haemostatic assay* [VHA]) como a tromboelastografia (TEG[®]) ou a tromboelastometria (ROTEM[®]) são alternativas aos exames laboratoriais convencionais. Literatura recente sugere que esses exames

retratam a CTA de maneira mais acurada e substancialmente mais rápida do que os exames laboratoriais convencionais (TAP, TTPa e dosagem sérica de fibrinogênio)³⁹⁻⁴¹. Os testes viscoelásticos são capazes de fornecer informações sobre a polimerização da fibrina na presença da atividade plaquetária, a avaliação de deficiência do fibrinogênio, a deficiência do fator XIII e hemofilia, além de fornecer informações sobre a fibrinólise. Há crescente evidência que o uso dos VHA para guiar estratégias de transfusão pode diminuir a morbidade de pacientes com sangramento agudo⁴². Espera-se que os resultados de um grande ensaio clínico randomizado (*randomized controlled trial* [RCT]) realizado em nosso serviço, o STATA Trial (NCT02416817), que inclui pacientes de trauma grave com indicação de transfusão maciça e comparou a abordagem de reposição de fatores de coagulação guiada pela tromboelastometria com a reposição de hemoderivados em proporção fixa (1:1:1) com objetivo primário de avaliar o *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA) nos primeiros cinco dias após admissão hospitalar.

Inúmeros trabalhos utilizam os VHA como alternativa eficaz para avaliar a função do fibrinogênio na coagulação⁴³⁻⁴⁵. O FIBTEM (curva do ROTEM[®] que avalia a contribuição do fibrinogênio para a formação do coágulo) pode ser utilizado como marcador de CTA, é fator preditivo de transfusão maciça e se correlaciona bem às medidas laboratoriais convencionais da concentração sérica de fibrinogênio^{28,46,47}. Um número crescente de evidências embasa o uso do FIBTEM como ferramenta para diminuir as transfusões sanguíneas em diversos contextos clínicos⁴⁸⁻⁵³ inclusive em pacientes politraumatizados com sangramento grave⁵⁴. Com o intuito de corrigir rapidamente uma possível coagulopatia, as avaliações tromboelastométricas no quinto minuto (A5) podem ser utilizadas e se correlacionam bem com a amplitude

máxima do coágulo (*maximum clot firmness* [MCF])^{28,46,55,56}. A reposição de fibrinogênio melhora a força do coágulo (MCF), a formação do coágulo (tempo de reação, tempo de coagulação) e a propagação do coágulo (ângulo alfa) quando medidos por tromboelastografia ou tromboelastometria^{45,57-59}.

Acredita-se que a reposição de fibrinogênio pode normalizar e potencializar as condições para a formação do coágulo por disponibilizar substrato e aumentar a força e a velocidade de geração do coágulo em pacientes com deficiência quantitativa ou qualitativa de fibrinogênio^{58,59}. A reposição de fibrinogênio pode ser realizada através da reposição de plasma humano, crioprecipitado ou concentrado de fibrinogênio (CF). Cada um possui diferentes concentrações de fibrinogênio (2 g/L, 8 g/L a 16g/L, 20g/L, respectivamente) e portanto necessitam de diferentes volumes para realizar sua reposição⁶⁰. Observa-se então que seria necessário grande volume de plasma para corrigir deficiências importantes de fibrinogênio. Estudo recente demonstrou que a reposição através de plasma é ineficaz para aumentar os níveis de fatores pro-coagulantes bem como para corrigir alterações paramétricas da tromboelastometria decorrentes de sangramentos ativos em fase aguda⁶¹.

O crioprecipitado é obtido a partir do plasma fresco e contém além do fibrinogênio, fator VIII, fator XIII, fibronectina e micropartículas plaquetárias⁶². Atualmente é utilizado quase exclusivamente para tratamento de hipofibrinogenemia adquirida e geralmente no contexto de sangramento agudo⁶³. Apesar de estudo recente ter mostrado a viabilidade da reposição precoce de fibrinogênio através de crioprecipitado⁶⁴, tradicionalmente na prática clínica essa reposição é feita de maneira tardia^{65,66}. Como qualquer outro produto derivado de plasma humano, o crioprecipitado possui variabilidades de preparação (diferente quantidade de

fibrinogênio por bolsa) e riscos relacionados a transfusão de hemocomponentes. O risco de transmissão viral de uma unidade de crioprecipitado é equivalente ao risco após transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias ou de uma unidade de plasma fresco⁶². O crioprecipitado agrega, portanto, maior risco teórico de transmissão viral por transfusão pois geralmente são necessárias várias unidades.

O concentrado de fibrinogênio é um hemoderivado oriundo de um pool de plasma humano após processo de pasteurização, nanofiltração e inativação viral. É mundialmente utilizado nos centros de trauma, sobretudo na Europa, e foi liberado pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Possíveis benefícios quanto a imunomodulação, redução dos riscos infecciosos e disfunções orgânicas têm sido sugeridos, mas também questionados^{48,67,68}. Após reposição com concentrado de fibrinogênio, foram obtidos importantes ganhos na recuperação dos níveis séricos de fibrinogênio e no reestabelecimento da hemostasia em situações de hipofibrinogenemia congênita⁶⁹ e adquirida^{70,71}, especialmente em cenários de hemorragia obstétrica⁷², sangramentos associados à coagulopatia do trauma^{15,30} e em cirurgias cardiovasculares^{73,74}.

Não há consenso na literatura sobre a dose ideal de reposição e as recomendações variam bastante⁷⁵⁻⁷⁷. Trabalhos publicados sugerem que a reposição de 1 g de fibrinogênio é capaz de aumentar a amplitude do FIBTEM em 1,5 mm a 2 mm^{74,78,79} ou elevar a concentração plasmática de fibrinogênio em 0,25 g/L^{22,32,80}. Um direcionamento acerca da dose ideal deve advir do ainda não publicado FlinTIC Trial (NCT01475344) que utilizou uma estratégia de reposição de concentrado de fibrinogênio baseada no peso corporal em ambiente pré-hospitalar e seu desfecho primário foram os níveis de fibrinogênio ao chegar à admissão na emergência.

Complicações tromboembólicas estão entre os maiores temores relacionadas à reposição do concentrado de fibrinogênio. No entanto, vários estudos em animais⁸¹⁻⁸³, estudos retrospectivos⁸⁴ e revisão sistemática⁸⁵ sugerem que não há aumento de eventos tromboembólicos em pacientes tratados com concentrado de fibrinogênio. Já foi demonstrado que o nível sérico de fibrinogênio entra em equilíbrio de 24 a 48 horas após o trauma, independente da realização de reposição inicial^{86,87}, o que sugere a existência de sistema de regulação eficaz e uma provável justificativa para não observância dos eventos tromboembólicos.

A reposição de fibrinogênio cria a possibilidade de normalização da hemostasia e, em consequência, diminuição do sangramento e da necessidade de transfusão. Evitar transfusões de derivados alogênicos do sangue já representa por si só um efeito benéfico na redução de morbidade e possivelmente de mortalidade^{48,67,68}.

Existem dois ensaios clínicos randomizados avaliando a reposição precoce de concentrado de fibrinogênio em pacientes vítimas de trauma e com sangramento grave. Um deles, o FiiRST (*Fibrinogen in the initial Resuscitation of Severe Trauma*, NTC02203968), foi publicado em dezembro de 2016. O FiiRST concluiu que a reposição precoce e rápida com CF é factível. Noventa e cinco por cento dos participantes receberam concentrado de fibrinogênio com o tempo médio para administração de 50 minutos após a admissão hospitalar. Mostrou ainda que o concentrado de fibrinogênio pode ser uma opção mais rápida do que o crioprecipitado para repor fibrinogênio em pacientes com trauma e sangramento ativo e que a concentração de fibrinogênio sérico é elevada após essa reposição mesmo considerando que o paciente se encontre em situação de choque hemorrágico.

Entretanto, outro estudo intitulado E-FIT1-Early Fibrinogen in Trauma (ISRCTN67540073) foi publicado em junho de 2018 e concluiu não ser possível realizar reposição precoce de fibrinogênio (em até 45 minutos desde a admissão hospitalar) via concentrado de fibrinogênio em 90% dos pacientes randomizados (desfecho primário). Há ainda dois ensaios clínicos em andamento: PRooF-iTH (*Pilot Randomised trial of Fibrinogen in Trauma Haemorrhage*, NCT02344069) e FEISTY (*Fibrinogen Early in Severe Trauma Study*, NCT02745041).

Em resumo, a reposição de concentrado de fibrinogênio para pacientes com trauma grave é promissora, mas seus efeitos clínicos ainda necessitam ser avaliados em ensaios clínicos randomizados. Tenciona-se realizar ensaio clínico randomizado de grande porte para avaliar os efeitos clínico da reposição precoce de concentrado de fibrinogênio em pacientes com trauma grave e sinais sugestivos de hipofibrinogenemia (conforme demonstrado por FIBTEM $A5 \leq 9$ mm). No entanto, entende-se que como etapa anterior é necessário realizar um estudo para avaliar a factibilidade da condução de tal ensaio clínico randomizado de maior porte.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário foi avaliar a factibilidade da realização de um estudo comparando reposição precoce de fibrinogênio, via concentrado de fibrinogênio na dose de 50 mg/kg de peso corporal *versus* não reposição precoce de fibrinogênio, em pacientes com trauma grave (*Index of Shock Severity* [ISS] > 15), hipotensos (PAs < 90 mmHg) e taquicárdicos (frequência cardíaca [FC] > 100 bpm), com sinais de hipofibrinogenemia qualitativa (FIBTEM A5 ≤ 9 mm). Factibilidade foi definida como a proporção dos pacientes que receberam o tratamento alocado em até 60 minutos após a randomização, ou seja, reposição de concentrado de fibrinogênio na dose de 50 mg/kg de peso corporal no grupo intervenção e que não receberam reposição de fibrinogênio no grupo controle.

Os objetivos secundários foram avaliar o efeito da reposição precoce de fibrinogênio *versus* não reposição sobre os seguintes desfechos exploratórios:

- Perda sanguínea através de drenos nas 48 horas iniciais após admissão hospitalar.
- Quantidade de concentrados de hemácias transfundidos nas 48h iniciais após admissão hospitalar.
- Quantidade de plasma fresco transfundido nas 48 horas iniciais após admissão hospitalar.
- Quantidade de plaquetas (aférese) transfundido nas 48 horas iniciais após admissão hospitalar.

- Quantidade de crioprecipitado transfundido nas 48 horas iniciais após admissão hospitalar.
- Perda sanguínea através de drenos durante a internação.
- Quantidade de concentrados de hemácias transfundidos durante a internação.
- Quantidade de plasma fresco transfundido durante a internação.
- Quantidade de plaquetas (aférese) transfundido durante a internação.
- Quantidade de crioprecipitado transfundido durante a internação.
- Quantidade de concentrados de hemácias transfundidos na sala operatória (SO).
- Quantidade de plasma fresco transfundido na sala operatória.
- Quantidade de plaquetas (aférese) transfundido na sala operatória.
- Quantidade de crioprecipitado transfundido na sala operatória.
- Quantidade de concentrados de hemácias transfundidos na UTI.
- Quantidade de plasma fresco transfundido na UTI.
- Quantidade de plaquetas (aférese) transfundido na UTI.
- Quantidade de crioprecipitado transfundido na UTI.
- Custo final da terapia transfusional de hemocomponentes durante a internação.
- Taxa de trombose com manifestação clínica nas duas primeiras semanas de internação.
- Taxa de ressangramento com necessidade de reabordagem cirúrgica durante a internação.
- Tempo livre de ventilação mecânica durante a internação.

- Tempo livre de droga vasoativa durante a internação.
- Tempo de internação em UTI.
- Tempo de internação hospitalar.
- Número de óbitos no hospital.
- Escore SOFA no primeiro, quinto e sétimo dia de internação.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento e Aspectos Éticos

Este estudo randomizado, não cego, avaliou a factibilidade da reposição precoce de concentrado de fibrinogênio em pacientes com trauma grave e evidência de deficiência de fibrinogênio diagnosticada pela tromboelastometria (FIBTEM - ROTEM®). O tempo de 60 minutos após o preenchimento dos critérios de inclusão foi utilizado para definir a precocidade da intervenção conforme descrito em literatura⁶⁴. O estudo foi realizado entre dezembro de 2015 e janeiro de 2017 no Serviço de Cirurgia de Emergência da Divisão de Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), nas unidades de emergência, cirurgia e terapia intensiva. Foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP e registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02864875) (Anexos A e B).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado ao paciente ou ao seu responsável legal. Nos casos nos quais não havia responsáveis presentes e/ou capacitados a assinar, um médico independente não envolvido na pesquisa do serviço de emergência foi responsável por assinar o termo de consentimento livre-esclarecido permitindo que o paciente fosse incluso no estudo. Tão logo um responsável foi localizado, novo TCLE foi apresentado a ele pelo pesquisador responsável. Caso esse responsável pelo paciente se recusasse a assinar, o paciente era excluído do estudo.

Por inviabilidade logística junto ao setor de farmácia não foi possível realizar o cegamento da intervenção. Não havia disponibilidade de funcionário para priorizar o preparo da solução quando solicitado, bem como não havia recursos financeiros para novas contratações.

O manuscrito foi produzido segundo orientações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) adaptado para estudos piloto e de factibilidade⁸⁸ (Anexo C).

A execução do estudo utilizou fonte de financiamento próprio.

3.2 Pacientes

Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 18 e 80 anos, admitidos na sala de emergência com trauma grave ($ISS \geq 15$), hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg), taquicardia (frequência cardíaca > 100 bpm), hipofibrinogemia qualitativa diagnosticadas por tromboelastometria ($FIBTEM \leq 9$ mm A5) e sem indicação de abertura de protocolo de transfusão maciça (PTM). O termo A5 refere-se ao quinto minuto de execução do exame de tromboelastometria (ROTEM®). O seguimento foi realizado até alta ou óbito.

Pacientes elegíveis para o PTM não eram incluídos pois o *timing* de uma reposição precoce com administração única de fibrinogênio provavelmente não seria mais viável. Pacientes que necessitam de abertura de PTM segundo protocolo institucional do serviço de anestesiologia são os exsanguinados (perda estimada de pelo menos 50% da volemia em 3 horas ou 1,5mL/kg/minuto por 20 minutos) ou que preenchem os critérios: *Assessment of Blood Consumption* (ABC) Score ≥ 3 associado ao *Shock Index* (SI) $> 1,4$ (Apêndice A).

A escolha do *cutoff* para o FIBTEM $A5 \leq 9$ mm foi realizada com base em estudos anteriores que demonstravam boa associação com presença de CTA e necessidade de abertura de PTM⁸⁹. Além disso as avaliações tromboelastométricas no quinto minuto (A5) podem ser utilizadas e se correlacionam bem com a amplitude máxima do coágulo MCF^{28,46,55,56}. A tromboelastometria foi realizada através do aparelho da marca ROTEM, modelo 2000, *software* versão 2.0, fabricado pela TEM INNOVATIONS GMBH, procedente da Alemanha, registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) 80003610522. Foi realizado uma única curva (FIBTEM) e os reagentes utilizados para execução foram STAR-TEM (registro ANVISA 80003610533) e FIB-TEM (registro ANVISA 80003610531) conforme orientação do fabricante. Todos os membros da equipe pesquisadora receberam treinamento para execução do exame.

Os critérios de exclusão foram:

- a) Preenche os critérios institucionais de transfusão maciça.
- b) Pacientes gestantes de acordo com informação na admissão.
- c) Pacientes portadores de distúrbios de coagulação previamente conhecidos.
- d) Uso de drogas anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetárias prévias (com exceção de ácido acetilsalicílico [AAS]).
- e) Pacientes com história prévia de eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda; infarto do miocárdio; tromboembolismo pulmonar; acidente vascular cerebral; ou trombocitopenia induzida por heparina tipo 2 nos últimos 12 meses).
- f) História de parada cardiorrespiratória na cena do trauma.
- g) Paciente recebido através de transferência de outro serviço.

h) Tempo do trauma à admissão no serviço maior que seis horas.

i) Paciente com trauma exclusivamente cranioencefálico.

A sequência de acontecimentos envolvendo o paciente em estudo é explicitada na Figura 1.

Figura 1 - Cronologia envolvendo os pacientes do estudo

As fichas de coleta “pré-randomização” e “plano de trabalho” estão nos Anexos D e E.

3.3 Randomização

Uma lista de alocação randomizada para os grupos experimental ou controle (taxa de alocação 1:1) foi gerada por estatístico utilizando *software* apropriado (www.randomization.com). Utilizou-se blocos de tamanho igual a 16.

A alocação do tratamento foi realizada utilizando-se envelopes opacos lacrados, numerados sequencialmente imediatamente após o resultado do FIBTEM A5. Os envelopes foram preparados por pesquisador que não participou da inclusão dos pacientes.

3.4 Intervenções

O grupo experimental recebeu reposição precoce de concentrado de fibrinogênio, em dose única de 50 mg/kg de peso corporal (dose média de reposição em revisão sistemática)⁹⁰ imediatamente após a alocação. Foi utilizado o concentrado de fibrinogênio de 1 g por frasco (Haemocomplettan[®] P - CSL Behring). A reconstituição de cada frasco foi feita com água destilada (50 mL) até homogeneização conforme orientação do fabricante. A administração foi realizada por um médico pesquisador da equipe, através de veia calibrosa e em um período menor que 5 minutos conforme descrito em outros ensaios clínicos^{32,74,91,92}. O grupo controle não recebeu reposição precoce de fibrinogênio. Além da administração inicial de fibrinogênio, não foram realizadas quaisquer outras intervenções em decorrência do protocolo. Após a intervenção inicial, decisões de reposição de hemoderivados ficaram a cargo do médico assistente responsável pelo atendimento. As transfusões de hemoderivados seguem protocolo institucional⁹³ (Apêndice B). Nenhum paciente do grupo controle deveria receber fibrinogênio por qualquer via (plasma fresco, crioprecipitado ou concentrado de fibrinogênio) de maneira precoce (até 60 minutos após inclusão nos critérios clínicos).

Os exames laboratoriais convencionais (TAP, TTPA e dosagem sérica do fibrinogênio através do método de Clauss) foram realizados com uma amostra de sangue periférico colhida na admissão hospitalar. A solicitação de outros exames laboratoriais foi feita conforme o julgamento clínico da equipe médica responsável pelo atendimento do paciente.

Ambos os grupos de pacientes receberam ácido tranexâmico na dose de 1 g de ataque e sequencialmente 1 g em 8 horas através de infusão contínua (caso estivessem dentro de um delta T de 3 horas do trauma) e receberam enfoque no manejo de acidose, hipocalcemia e hipotermia.

3.5 Seguimento e Dados Coletados

Dados foram coletados durante evolução do paciente na sala de emergência, centro cirúrgico, unidade de terapia intensiva (UTI) e enfermarias:

- Dados de base: sexo, idade, altura, peso, variáveis pré hospitalares: mecanismo de trauma, presença de trauma cranioencefálico (TCE), transporte aéreo ou terrestre, tempo de transporte até o hospital, quantidade de fluidos administrados, sinais vitais, Escala de Coma de Glasgow; variáveis da admissão hospitalar: sinais vitais, quantidade de fluidos administrados, gasometria, exames laboratoriais, presença e dose de drogas vasoativas, hemocomponentes transfundidos, tempo de chegada até a coleta do FIBTEM, tempo de inclusão nos critérios clínicos até coleta do FIBTEM, uso de antifibrinolítico, *focused assessment with sonography for trauma* (FAST), SI, ABC score, ISS e parâmetros tromboelastométricos.

- Desfechos e outros dados de seguimento: variáveis da sala operatória: sinais vitais, quantidade de fluidos administrados, exames laboratoriais, presença e dose de drogas vasoativas, hemocomponentes e hemoderivados transfundidos; variáveis após admissão em UTI: sinais vitais, quantidade de fluidos administrados, gasometria, exames laboratoriais, presença e dose de drogas vasoativas, hemocomponentes e hemoderivados transfundidos, tempo de SO até UTI, se o paciente foi submetido a cirurgia e qual o tipo de cirurgia, *simplified acute physiology score III* (SAPSIII), presença e quantificação de débito sanguíneo por drenos cirúrgicos, necessidade de reoperação por sangramento, trombose com evidência clínica em 15 dias, tempo livre de ventilação mecânica em 15 dias, tempo livre de drogas vasoativas em 15 dias, tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar, presença de óbito, “SOFA no primeiro, quinto e sétimo dia de internação em UTI.

Os pacientes foram seguidos até alta ou óbito.

A ficha de coleta de dados foi anexada e encontra-se no Anexo F.

3.6 Desfechos

Desfecho primário:

- Factibilidade definida como a proporção dos pacientes tratados de acordo com a alocação. O grupo alocado para intervenção deve receber concentrado de fibrinogênio na dose de 50mg/kg de peso corporal em até 60 minutos após a randomização. O grupo alocado como controle não deve receber reposição de fibrinogênio em até 60 minutos após a randomização.

Desfechos secundários exploratórios:

- Perda sanguínea através de drenos nas 48 horas iniciais após admissão hospitalar.
- Quantidade de concentrados de hemácias transfundidos nas 48 horas iniciais após admissão hospitalar.
- Quantidade de plasma transfundido nas 48h iniciais após admissão hospitalar.
- Quantidade de plaquetas (aférese) transfundido nas 48 horas iniciais após admissão hospitalar.
- Quantidade de crioprecipitado transfundido nas 48 horas iniciais após admissão hospitalar.
- Perda sanguínea através de drenos durante a internação.
- Quantidade de concentrados de hemácias transfundidos durante a internação.
- Quantidade de plasma transfundido durante a internação.
- Quantidade de plaquetas (aférese) transfundido durante a internação.
- Quantidade de crioprecipitado transfundido durante a internação.

- Quantidade de concentrados de hemácias transfundidos na sala operatória.
- Quantidade de plasma transfundido na sala operatória.
- Quantidade de plaquetas (aférese) transfundido na sala operatória.
- Quantidade de crioprecipitado transfundido na sala operatória.
- Quantidade de concentrados de hemácias transfundidos na UTI.
- Quantidade de plasma transfundido na UTI.
- Quantidade de plaquetas (aférese) transfundido na UTI.
- Quantidade de crioprecipitado transfundido durante na UTI.
- Custo final da terapia transfusional de hemocomponentes durante a internação.
- Taxa de trombose com manifestação clínica nas duas primeiras semanas de internação.
- Taxa de ressangramento com necessidade de reabordagem cirúrgica durante a internação.
- Tempo livre de ventilação mecânica durante a internação.
- Tempo livre de droga vasoativa durante a internação.
- Tempo de internação em UTI.
- Tempo de internação hospitalar.
- Número de óbitos no hospital.
- Escore SOFA no primeiro, quinto e sétimo dia de internação.

Os dados de todas as variáveis de desfecho do estudo foram obtidos do prontuário físico e/ou eletrônico do paciente.

3.7 Cálculo de Custos

O cálculo dos custos dos hemocomponentes foi realizado de maneira indireta, uma vez que a instituição possui banco de sangue próprio e a monetarização é feita baseada na coleta e não no produto final. Foi utilizado como base de cálculo o valor de venda desses hemocomponentes para instituições privadas através do mesmo banco de sangue.

A tabela contendo tais valores encontra-se no Apêndice C. O valor do concentrado de fibrinogênio (Haemocomplettan[®]) utilizado baseou-se no último contrato institucional.

3.8 Cálculo da Amostra

Neste estudo piloto o tamanho da amostra, 32 pacientes, foi definido por conveniência. Com esse tamanho de amostra, assumindo-se que 95% dos casos seriam aderentes ao tratamento alocado, teríamos um intervalo de 95% de confiança de amplitude próxima a 15%.

3.9 Análise Estatística

Para os desfechos contínuos com distribuição normal, apresenta-se diferença média, intervalo de 95% de confiança e valor de P calculado por teste *t*. Para desfechos contínuos com distribuição assimétrica, foi realizado o teste de Wilcoxon. Foram avaliados os dados contínuos apresentam distribuição normal com teste de Shapiro-Wilk e pela análise visual de histograma.

As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%). Estimou-se o efeito da intervenção sobre os desfechos secundários categóricos por meio de razão de riscos, intervalo de 95% de confiança e teste qui-quadrado. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Não foram realizados ajustes nos valores de P (ou nível de significância) para múltiplos testes de hipótese. Portanto, a interpretação dos efeitos sobre os múltiplos desfechos secundários é meramente exploratória. Para a análise dos dados foi usado o programa R.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos Pacientes e Adesão ao Tratamento

Um total de 84 pacientes foram avaliados para elegibilidade e 52 foram excluídos. Destes, 50 foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade. Um dos pacientes deu entrada no serviço como “desconhecido” e posteriormente foi identificado com idade superior a 80 anos o que o impossibilita preencher um dos critérios de inclusão. Outro paciente alocado teve piora súbita e foi a óbito antes da possibilidade de se realizar a randomização. Trinta e dois pacientes foram randomizados, dezesseis para o grupo controle e dezesseis para o grupo experimental. Nenhum paciente desistiu de participar após ter sido randomizado. Todos os pacientes randomizados foram analisados conforme o grupo alocado.

Fonte: CONSORT, 2010

Figura 2 - Fluxo de pacientes no estudo

O recrutamento dos pacientes foi iniciado em dezembro de 2015 e finalizado em janeiro de 2017. Eles foram acompanhados durante toda a internação com coleta dirigida de dados durante os 15 primeiros dias de internação hospitalar e seguidos até a alta ou o óbito. O estudo foi finalizado após alcançar o número de pacientes necessários segundo proposto por conveniência.

4.1.1 Dados de base

Na Tabela 1 observa-se as características dos pacientes à admissão ao pronto socorro. Ambos os grupos apresentaram semelhanças demográficas, com a média de idade dentro das quatro décadas de vida. Observou-se diferenças em algumas variáveis na admissão, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes avaliados nesta análise de factibilidade. Notou-se um maior número de pacientes com trauma crânio encefálico (7 de 16 *vs* 1 de 16 pacientes) no grupo intervenção. A média da dosagem sérica do fibrinogênio foi menor no grupo controle ($107,5 \pm 61,6$ *vs* $143,5 \pm 53,5$), embora as avaliações qualitativas do fibrinogênio realizada através do FIBTEM MCF tenham sido semelhantes (7,2 *vs* 6,9). As demais características clínicas e laboratoriais foram semelhantes para ambos os grupos.

Tabela 1 - Características dos pacientes à admissão ao pronto-socorro

Características	Controle (n = 16)	Intervenção (n = 16)
Idade - anos, média $\pm$ DP	40,2 $\pm$ 15,7	44 $\pm$ 16,3
Sexo feminino [n° (%)]	3 (18,8)	1 (6,2)
Peso (kg)	75,2 $\pm$ 14,5	77,9 $\pm$ 9,6
Escala de Coma de Glasgow	13,6 $\pm$ 2,5	11 $\pm$ 4,6
Presença de TCE	1 (6,2)	7 (43,8)
<i>Index of Shock Severity</i>	29,8 $\pm$ 7,2	34,3 $\pm$ 7,4
ABC Score (inclusão)	1,8 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,5
<i>Shock Index</i> (inclusão)	1,6 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,3
FAST positivo	5 (31,2)	4 (26,7)
Cristaloides pré-hospitalar (mL)	1134,6 $\pm$ 711,6	1250 $\pm$ 755,9
FIBTEM A5*	6,06 $\pm$ 1,8	5,43 $\pm$ 2
FIBTEM MCF	7,2 $\pm$ 2,4	6,9 $\pm$ 3,3
FIBTEM ML	10,6 $\pm$ 14,2	9,3 $\pm$ 8
Fibrinogênio sérico (mg/dL)†	107,5 $\pm$ 61,6	143,5 $\pm$ 53,5
Hemoglobina (g/dL)	11,4 $\pm$ 2,1	11,8 $\pm$ 2,8
TAP (RNI)	1,7 $\pm$ 1,3	1,3 $\pm$ 0,2
TTPa (R)	14,5 $\pm$ 15,3	14,5 $\pm$ 15,3
Plaquetas (x1000/mm ³)	182,9 $\pm$ 61,1	189,3 $\pm$ 57,5
pH	7,3 $\pm$ 0,1	7,3 $\pm$ 0,1
Excesso de base (mmol/L)	-8,3 $\pm$ 4,3	-7,1 $\pm$ 6,2
Lactato (mg/dL)	43,9 $\pm$ 27,6	33,3 $\pm$ 34,6
Cálcio iônico (mg/dL)	4,3 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,7
Temperatura esofágica (°C)	35,7 $\pm$ 0,4	35,7 $\pm$ 0,5
Tempo de transporte até o hospital (min)	42,5 $\pm$ 51,1	39,1 $\pm$ 15,8
Transamin no delta T [n° (%)]‡	13 (81,2)	12 (75)

TCE: Trauma Crânioencefálico; FAST: *Focused Abdominal Sonogram for Trauma*; MCF: Maximum Clot Firmness- Firmeza máxima do coágulo; ML: Maximum Lysis - Lise Máxima; TAP: Tempo de Atividade de Protrombina; RNI: Razão normalizada internacional; TTPa: Tempo de tromboplastina parcialmente ativada; R: Relação. pH-Potencial hidrogeniônico; DP: Desvio padrão.

*A5 faz referência ao 5º minuto do início do exame

† Fibrinogênio dosado pelo método de Clauss

‡Delta T indica o período das 3 primeiras horas pós-trauma

A distribuição dos mecanismos de trauma envolvidos encontra-se nos Gráficos 1, 2 e 3.

Gráfico 1 - Distribuição de todos os pacientes por mecanismo de trauma

Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes do grupo intervenção por mecanismo de trauma

Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes do grupo controle por mecanismo de trauma

4.1.2 Desfecho primário

Todos os pacientes do grupo intervenção receberam concentrado de fibrinogênio na dose de 50 mg/kg de peso corporal em até 1 hora após a randomização. Nenhum paciente do grupo controle recebeu fibrinogênio na primeira hora após randomização. Portanto, 100% dos pacientes foram tratados de acordo com o tratamento alocado (95% IC 86,7% a 100%). O tempo médio de inclusão nos critérios clínicos até coleta do FIBTEM foi de $31,2 \pm 8,3$ (com tempos mínimo e máximo de 10 e 50 minutos) minutos para grupo controle e $31,8 \pm 10,7$ (com tempos mínimo e máximo de 10 e 50 minutos) para grupo intervenção. Cinco minutos após o início do exame (FIBTEM A5), a alocação foi feita e a intervenção iniciada em no máximo cinco minutos no grupo experimental por médico pesquisador.

4.2 Variáveis Clínicas e Laboratoriais

Foram submetidos a cirurgia 14 dos 16 pacientes do grupo experimental (87,5%) e 15 dos 16 pacientes do grupo controle (93,8%; $p=1,00$). A distribuição por tipos de cirurgia é apresentada no Gráfico 4. Nos casos em que o mesmo paciente foi submetido a mais de um tipo de cirurgia foi contabilizado como um para cada tipo de abordagem cirúrgica.

Gráfico 4 - Distribuição dos pacientes por tipos de cirurgia

A Tabela 2 mostra as variáveis dos pacientes à admissão em sala operatória. A média do nível de fibrinogênio sérico foi maior no grupo experimental do que no grupo controle ($190,4 \pm 85,5$ vs $130,2 \pm 51,1$; $p=0,04$). Não houve diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das demais variáveis.

Tabela 2 - Variáveis clínicas e laboratoriais na admissão à sala operatória (pós-randomização)

Variáveis Sala Operatória	Controle (n = 14)	Intervenção (n = 15)	Valor de P
Hemoglobina (g/dL)	$11,5 \pm 2$	$11,5 \pm 2,4$	0,99
Fibrinogênio sérico* (mg/dL)	$130,2 \pm 51,1$	$190,4 \pm 85,5$	0,04
TAP (RNI)	$1,4 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$	0,49
TTPa (R)	$24,5 \pm 26,8$	$21,6 \pm 19,2$	0,75
Plaquetas ($\times 1000/\text{mm}^3$)	$177,7 \pm 59,3$	$162,9 \pm 42,3$	0,46
pH	$7,2 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,1$	0,20
Excesso de Base (mmol/L)	$-1,1 \pm 9,9$	$-1,3 \pm 7$	0,94
Lactato (mg/dL)	$37,5 \pm 21,4$	$32,3 \pm 17,5$	0,49
Cálcio iônico (mg/dL)	$4,2 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,7$	0,34
Glicemia (mg/dL)	$149 \pm 48,6$	$172,2 \pm 74,8$	0,35
Pressão sistólica (mmHg)	$89,8 \pm 23,7$	$98,1 \pm 18,3$	0,30
Pressão diastólica (mmHg)	$57,9 \pm 18,4$	$62,3 \pm 14,3$	0,48
Frequência cardíaca (bpm)	$118,9 \pm 25,4$	$113,2 \pm 18,4$	0,50
Droga vasoativa	13 (92,9)	14 (93,3)	1,00
Dose de noradrenalina† (mL/h)	$36,1 \pm 22,5$	$28 \pm 28,4$	0,40
Dose de casopressina‡ (mL/h)	$1,6 \pm 3,3$	$0,8 \pm 3,1$	0,52

TAP: Tempo de Atividade de Protrombina; RNI: Razão normalizada internacional; TTPa: Tempo de tromboplastina parcialmente ativada; R: Relação; SO: Sala Operatória

*Fibrinogênio dosado pelo método de Clauss

†Dose em referência à solução padrão institucional (64mcg/mL)

‡Dose em referência à solução padrão institucional (0,4U/mL)

A Tabela 3 mostra variáveis clínicas e laboratoriais à admissão em UTI. O pH sérico do grupo controle foi menor do que no grupo experimental ($7,2 \pm 0,1$ vs $7,3 \pm 0,1$; $p=0,009$) e a frequência cardíaca foi menor no grupo experimental em comparação ao grupo controle (94 ± 12 vs 110 ± 19 ; $p=0,01$). Não houve diferenças estatisticamente significantes para nenhuma das demais variáveis incluindo fibrinogênio sérico. Todos os pacientes alocados foram admitidos em UTI.

Tabela 3 - Variáveis clínicas e laboratoriais na admissão à UTI (pós-randomização)

Variáveis UTI	Controle (n = 16)	Intervenção (n = 16)	Valor de P
Hemoglobina (g/dL)	$10,7 \pm 2$	$10,2 \pm 2,1$	0,50
Fibrinogênio sérico* (mg/dL)	$280,3 \pm 130,3$	$330,8 \pm 165,1$	0,43
TAP (RNI)	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3$	0,23
TTPa (R)	$18,3 \pm 14,7$	$17,8 \pm 17,6$	0,93
Plaquetas ($\times 1000/\text{mm}^3$)	$163,5 \pm 47,8$	$137 \pm 39,4$	0,11
pH	$7,2 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,1$	0,009
Excesso de base (mmol/L)	$-7 \pm 4,2$	$-5,2 \pm 5,6$	0,32
Lactato (mg/dL)	$37,4 \pm 18,9$	$33,4 \pm 31,1$	0,68
Cálcio iônico (mg/dL)	$4,2 \pm 0,6$	$4,8 \pm 1$	0,05
Glicemia (mg/dL)	$160,6 \pm 59,2$	$142,6 \pm 28,1$	0,37
Pressão sistólica (mmHg)	$126,1 \pm 16$	$126,7 \pm 20$	0,92
Pressão Diastólica (mmHg)	$72,9 \pm 12,4$	$69,7 \pm 12,5$	0,47
Frequência Cardíaca (bpm)	$110,9 \pm 19,3$	$94,8 \pm 12,2$	0,01
Droga vasoativa	14 (87,5)	15 (93,8)	1,00
Dose de noradrenalina† (mL/h)	$23,3 \pm 24,5$	$20,2 \pm 19,8$	0,70
Dose de Vasopressina‡ (mL/h)	$1,6 \pm 3,4$	$1,4 \pm 3,4$	0,91
Tempo de sala até UTI (horas)	$8,1 \pm 5,2$	$10,1 \pm 7,8$	0,43
SAPS-3	$53,7 \pm 13,2$	$51,8 \pm 15,3$	0,70

TAP: Tempo de Atividade de Protrombina; RNI: Razão normalizada internacional; TTPa: Tempo de tromboplastina parcialmente ativada; R: Relação; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; SAPS: *Simplified Acute Physiology Score-3*

* Fibrinogênio dosado pelo método de Clauss

† Dose em referência à solução padrão institucional (64mcg/mL)

‡ Dose em referência à solução padrão institucional (0,4U/mL)

Gráfico 5 - Medidas da concentração de fibrinogênio sérico

4.3 Efeitos Sobre os Desfechos Clínicos

Houve diferença estatisticamente significativa no desfecho secundário exploratório tempo de internação em UTI entre o grupo experimental (mediana 8, IIQ 5,75- 10,0) e grupo controle (mediana 11, IIQ 8,5 – 16,0; $p=0,02$).

Não se observou diferença estatisticamente significativa nos demais desfechos secundários exploratórios: perda sanguínea pelos drenos nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar, concentrado de hemácias transfundidos nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar; plasma fresco transfundido nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar; plaquetas transfundidas nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar; crioprecipitado transfundido nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar; perda sanguínea pelos drenos, concentrado de hemácias transfundidos entre; plasma fresco transfundido; plaquetas transfundidas; crioprecipitado transfundido; concentrado de hemácias transfundidos em sala operatória; plasma fresco transfundido em sala operatória; plaquetas transfundidas

em sala operatória; crioprecipitado transfundido em sala operatória; concentrado de hemácias transfundidos em UTI; plasma fresco transfundido em UTI; plaquetas transfundidas em UTI; crioprecipitado transfundido em UTI; ausência de trombose; ressangramento com reabordagem cirúrgica; dias livres de drogavasoativa nos primeiros 15 dias de internação; dias livres de ventilação mecânica nos primeiros 15 dias de internação; tempo de internação hospitalar; óbitos; escore SOFA no primeiro dia após admissão em UTI; escore SOFA no quinto dia após admissão em UTI; e escore SOFA no sétimo dia após admissão em UTI.

Nas variáveis envolvendo débitos de dreno somente foram incluídos os pacientes que possuíam dreno após o procedimento cirúrgico (10 no grupo controle e 12 do grupo intervenção). A mediana dos volumes de sangue perdidos (em mL) através dos drenos nas primeiras 48 horas após admissão hospitalar ($p=0,41$) e durante a internação hospitalar ($p=0,84$) são apresentados no Gráfico e e Tabela 4, não tendo sido observadas diferenças estatisticamente significativas.

Gráfico 6 - Volume de débito de sangue pelos drenos

As unidades de hemocomponentes transfundidas são apresentadas no Gráfico 7 e Tabela 4. Também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimental e controle (concentrado de hemácia, $p=0,548$; plasma fresco, $p=0,437$; plaquetas, $p=0,495$; crioprecipitado, $p=0,284$).

Gráfico 7 - Quantidade de hemocomponentes transfundidos

Não foram realizadas análises de subgrupos ou análises ajustadas.

Não houve danos ou efeitos indesejados.

Tabela 4 - Desfechos secundários exploratórios refletindo sangramento e reposição de hemocomponentes

Desfecho	Controle	Intervenção	Valor de P
Perda sanguínea nos drenos nas primeiras 48 horas [mL, mediana (IIQ)]	560,0 (362,5 - 925,0)	287,5 (125,0 - 700,0)	0,412
CH transfundidos nas primeiras 48 horas [nº*, mediana (IIQ)]	4,5 (2,0 - 8,0)	4,0 (3,25 - 5,25)	0,629
Plasma fresco transfundido nas primeiras 48 horas [nº, mediana (IIQ)]	1,5 (0,0 - 4,5)	0,0 (0,0 - 5,0)	0,410
Plaquetas transfundidas nas primeiras 48 horas [nº mediana (IIQ)]	0,0 (0,0 - 1,0)	0,0 (0,0 - 0,25)	0,605
Crioprecipitado transfundido nas primeiras 48 horas [nº mediana (IIQ)]	0,0 (0,0 - 5,75)	0,0 (0,0 - 1,0)	0,284
Perda sanguínea nos drenos [mL, mediana (IIQ)]	2415,0 (2285,0 - 3700,0)	1465,0 (547,5 - 3173,75)	0,849
CH transfundidos [nº, mediana (IIQ)]	6,5 (4,75 - 8,0)	6,5 (3,5 - 9,0)	0,548
Plasma fresco transfundido [nº, mediana (IIQ)]	1,5 (0,0 - 4,25)	0,0 (0,0 - 5,0)	0,437
Plaquetas (aférese) transfundidas [nº, mediana (IIQ)]	0,5 (0,0 - 1,0)	0,0 (0,0 - 0,25)	0,495
Crioprecipitado transfundido [nº, mediana (IIQ)]	0,0 (0,0 - 5,75)	0,0 (0,0 - 1,0)	0,284
CH transfundidos na SO [nº, mediana (IIQ)]	2,0 (0,0 - 4,0)	2,0 (0,0 - 2,5)	0,512
Plasma fresco transfundido na SO [nº, mediana (IIQ)]	0,5 (0,0 - 4,0)	0,0 (0,0 - 2,0)	0,360
Plaquetas (áfereze) transfundidas na SO [nº, mediana (IIQ)]	0,0 (0,0 - 1,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,146
Crioprecipitado transfundido na SO [nº, mediana (IIQ)]	0,0 (0,0 - 2,2)	0,0 (0,0 - 2,0)	0,577
CH transfundido na UTI [nº, mediana (IIQ)]	2,0 (0,7 - 3,0)	2,0 (0,75 - 3,25)	0,461
Plasma fresco transfundido na UTI [nº, mediana (IIQ)]	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,518
Plaquetas (aférese) transfundidas na UTI [nº, mediana (IIQ)]	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,659
Crioprecipitado transfundido na UTI [nº, mediana (IIQ)]	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,333

CH: Concentrados de hemácia; SO: Sala operatória; UTI: Unidade de terapia intensiva.

* nº Refere-se à unidades do hemocomponente

Tabela 5 - Outros desfechos clínicos exploratórios

Desfecho	Controle	Intervenção	Efeito Estimado	Valor de P
Trombose [nº de eventos/ nº total (%)] (Não houve)	16 (100)	16 (100)	-	-
Ressangramento com reabordagem cirúrgica [nº de eventos/ nº total (%)]	4 (25)	4 (25)	1 (0,36 - 2,03)	1,000
Dias livres de droga vasoativas em 15 dias [nº mediana (IIQ)]	11,0 (7,7 - 13,2)	12,0 (3,75 - 12,25)	-	0,790
Dias livres de ventilação mecânica em 15 dias [nº mediana (IIQ)]	12,0 (9,7 - 13,0)	10,0 (0,0 - 12,0)	-	0,216
Tempo de internação em UTI [dias, nº mediana (IIQ)]	11,0 (8,5 - 16,0)	8,0 (5,75 - 10,0)	-	0,021
Tempo de internação hospitalar [dias, nº mediana (IIQ)]	18,5 (17,0 - 21,0)	12,0 (10,0 - 22,0)	-	0,259
Óbitos no hospital [nº de eventos/ nº total (%)]	3 (18,8)	5 (31,2)	0,69 (0,19 - 1,54)	0,456
Escore SOFA no 1º dia após admissão em UTI [nº mediana (IIQ)]	11,0 (9,0 - 12,0)	10,0 (7,25 - 11,75)	-	0,443
Escore SOFA no 5º dia após admissão em UTI [nº mediana (IIQ)]	7,0 (5,0 - 9,0)	7,0 (6,25 - 7,75)	-	0,945
Escore SOFA no 7º dia após admissão em UTI, [nº mediana (IIQ)]	8,0 (7,5 - 8,5)	6,5 (3,25 - 9,75)	-	0,856

UTI: Unidade de terapia intensiva; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

4.4 Custos da Terapia Transfusional

Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos custos de terapia transfusional. Incluindo-se os custos com concentrado de fibrinogênio administrado ao grupo experimental, os custos para o grupo intervenção foram de R\$ 9062,54 ± 2508,28 e para o grupo controle de R\$ 4700,69 ± 2846,02 (p=0,01).

A Tabela 6 especifica o custo da terapia transfusional de cada paciente.

Tabela 6 - Custo da terapia transfusional por paciente incluindo os custos com concentrado de fibrinogênio (em reais)

Paciente	Grupo Controle (R\$)	Grupo Intervenção (R\$)
1	5586,98	6014,14
2	0	5380,00
3	9391,82	8233,63
4	4635,77	8944,49
5	2536,56	9261,56
6	1902,42	6648,28
7	7489,4	11163,98
8	5149,63	11404,33
9	951,21	11284,05
10	3804,84	13383,26
11	7489,40	5697,07
12	634,14	5697,07
13	14661,73	11721,19
14	1268,28	15285,68
15	5904,05	7599,49
16	3804,84	7282,42

5 DISCUSSÃO

5.1 Principais Resultados

Neste estudo demonstrou-se ser factível realizar um ensaio randomizado de maior porte para comparar reposição precoce (em até 60 minutos) de fibrinogênio, via concentrado de fibrinogênio na dose de 50mg/kg de peso corporal *versus* não reposição precoce de fibrinogênio, em pacientes com trauma grave (ISS > 15), hipotensos (PAs < 90 mmHg) e taquicárdicos (FC > 100 bpm), com sinais de hipofibrinogenemia qualitativa (FIBTEM A5 ≤ 9).

O tempo médio de inclusão nos critérios clínicos até a coleta do FIBTEM foi curto, de aproximadamente 30 minutos nos dois grupos. Imediatamente após a alocação, o médico pesquisador realizou a intervenção no grupo experimental. Em estudo recente, foi possível realizar reposição precoce com concentrado de fibrinogênio com um tempo médio de 50 minutos após a chegada ao pronto socorro em 95% dos pacientes alocados⁸⁶.

A maioria dos estudos que avalia o tempo para início da reposição de fibrinogênio inicia a contagem a partir da admissão no pronto socorro e utiliza parâmetros clínicos como critérios de inclusão^{64,86,94}. Optou-se por mensurar o tempo para intervenção a partir da obtenção dos critérios clínicos de inclusão com o propósito de incluir também aqueles pacientes que não fecharam critérios logo na chegada ao pronto-socorro, mas que possuíam significativo risco de coagulopatia com necessidade transfusional. Foi acrescentado o parâmetro de hipofibrinogenemia

qualitativa aos critérios clínicos para selecionar os pacientes com real déficit de fibrinogênio e maior benefício teórico advindo da intervenção proposta como foi observado em recente publicação⁹⁵.

A utilização de exames viscoelásticos para detecção rápida e confiável de pacientes com CTA já foi apresentada na literatura^{96,97}. Há limitada, mas crescente evidência do seu uso para reposição guiada de fatores no contexto dessa coagulopatia. Em 2018 será concluído um estudo europeu (iTACTIC; ClinicalTrials.gov, NCT02593877) que compara os exames convencionais aos viscoelásticos para guiar transfusão no trauma. O FIBTEM pode ser usado independente das outras curvas de tromboelastometria como marcador de CTA, preditor de transfusão maciça e possui boa correlação com as medidas dos exames convencionais para concentração sérica de fibrinogênio^{28,46,47}. A escolha de execução de apenas uma curva de tromboelastometria em nosso estudo leva ainda em consideração a adequação para uma realidade de recursos por vezes limitados.

Habitualmente a reposição de fibrinogênio é feita de maneira tardia⁶⁴. A reposição através de plasma fresco já se mostrou ineficiente para corrigir a deficiência oriunda da CTA⁶¹. As outras opções são crioprecipitado e concentrado de fibrinogênio e segundo revisão recente, não é possível indicar uma em detrimento da outra⁹⁸. É sabido que a velocidade com que são feitas as reposições são importantes nos desfechos^{30,99-101}. Evidência recente mostrou que é possível fazer reposição precoce com crioprecipitado⁶⁴ assim como já tinha sido demonstrado com concentrado de fibrinogênio⁸⁶. O concentrado de fibrinogênio é um hemoderivado oriundo de um pool de plasma humano após processo de pasteurização, nanofiltração e inativação viral e vários estudos demonstraram a segurança e a eficácia de seu

uso⁸⁴. A dificuldade de disponibilização e manutenção dos estoques de hemoderivados torna ainda mais atrativa a via de reposição através de concentrado de fibrinogênio. No nosso estudo não houve reações adversas relacionadas à sua administração.

A média do nível de fibrinogênio sérico em sala operatória foi maior no grupo experimental do que no grupo controle. Nas aferições realizadas na admissão ao pronto-socorro e na chegada à UTI não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes. Como já demonstrado recentemente, os níveis de fibrinogênio serão maiores enquanto houver reposição com crioprecipitado ou CF mesmo em cenários de sangramento grave^{64,86,94}. Com o passar do tempo, esses níveis tendem a se equilibrar, independente de como foi feita a reposição inicial, sugerindo a existência de um importante sistema regulador da concentração de fibrinogênio que pode funcionar ainda como protetor contra complicações trombóticas tardias⁸⁶.

Não houve diferença com relevância estatística entre os hemocomponentes transfundidos apesar de uma tendência a menores transfusões no grupo intervenção.

De maneira semelhante, não houve diferença com significância estatística no débito sanguíneo pelos drenos apesar de uma tendência a menores volumes no grupo intervenção.

Houve diferença estatística significativa no desfecho secundário exploratório tempo de internação em UTI entre o grupo experimental e grupo controle. No entanto, é importante observar que houve maior número de óbitos no grupo intervenção e alguns deles logo após a chegada à UTI o que pode ter influenciado no cálculo da média do tempo de permanência em UTI.

Dois dos cinco pacientes que foram a óbito e eram pertencentes ao grupo intervenção possuíam TCE e ISS elevado. Foi utilizado como critério de exclusão apenas os casos com TCE exclusivo. A probabilidade de morte é elevada de maneira substancial por altos valores de ISS¹⁰² bem como pela presença de TCE¹⁰³. Alguns dos ensaios clínicos que avaliaram reposição precoce de fibrinogênio excluíram pacientes com trauma craniano grave classificando-os como irrecuperáveis⁹⁴ ou catastróficos⁸⁶. Da forma análoga, outros excluíram os pacientes avaliados como detentores de lesão incompatível com a vida^{64,95}.

Não foram encontradas complicações trombóticas com evidência clínica em nenhum dos grupos. No entanto, essa é uma variável difícil de ser avaliada em decorrência do pequeno número de pacientes envolvidos.

5.2 Resultados do Estudo no Contexto da Literatura

Este é um dos poucos estudos clínicos randomizados que avaliou a reposição precoce intra-hospitalar de concentrado de fibrinogênio em pacientes com trauma grave e sangramento ativo.

O presente estudo corrobora a assertiva de que é possível fazer reposição precoce de fibrinogênio no paciente de trauma com sangramento grave^{64,86}. Ele sugere ainda uma abordagem diferente e viável na inclusão dos pacientes (utilizando um parâmetro tromboelastométrico – FIBTEM A5) com possível benefício de seleção. Há um estudo em andamento com abordagem similar⁹⁵. Apesar de ter sido utilizada uma dose fixa na intervenção (50mg/kg), o FIBTEM A5 pode ser utilizado ainda para guiar a dose de reposição de fibrinogênio conforme sugerido em outro estudo clínico⁶⁴.

5.3 Avaliação do Método e Limitações

O estudo foi desenhado para testar a factibilidade da administração precoce de fibrinogênio no cenário de emergência. O intuito do estudo é auxiliar no desenho e desenvolvimento de grandes ensaios clínicos randomizados. Os desfechos secundários exploratórios devem ser analisados com cautela já que o estudo não pretendia avaliar desfechos clínicos e não tem força estatística para diferenciar os efeitos da intervenção proposta. Particularmente, foi realizada avaliação de efeito para um grande número de desfechos secundários sem ajustar para multiplicidade de testes de hipótese. Deste modo, a probabilidade de encontrar efeito significativo em um dos desfechos analisados mesmo que não haja efeito verdadeiro é maior do que 5%. A escassez de recursos e a dificuldade organizacional junto ao setor de farmácia impossibilitou a logística de cegamento da intervenção. Percebe-se que o não cegamento possibilitou agilidade na execução da intervenção contribuindo para alcançar a meta de administração precoce. Rapidez no tratamento da hipofibrinogenemia no contexto deste estudo pode auxiliar no controle do sangramento, na correção da coagulopatia e reduzir as necessidades transfusionais^{30,100,101}.

Apesar de existir um manual de orientações acerca das transfusões com ênfase no uso restritivo e racional de análogos do sangue, a variabilidade de indicação do médico prescritor pode criar um viés.

A ausência de um critério de exclusão que retirasse da seleção os pacientes com lesões associadas a altíssima mortalidade pode ter interferido nos desfechos clínicos exploratórios e assim deveria ser adicionado na elaboração de um futuro RCT conforme já visto em outros estudos clínicos^{64,86,94,95}.

A análise comparativa dos custos utilizou o preço final dos hemocomponentes de um banco de sangue público sem fins lucrativos. O custo agregado da estrutura de manutenção dos hemocomponentes não foi incluído no cálculo.

Inúmeras foram as dificuldades encontradas no decorrer da pesquisa. Foram consideradas essenciais para diminuição de vieses e futura execução de estudos clínicos:

- Elaborar um eficiente sistema de acionamento do time de pesquisa na chegada do paciente ao serviço de emergência.
- Instituir e manter a equipe clínica e cirúrgica periodicamente atualizada acerca dos protocolos institucionais de manejo do paciente de trauma grave.
- Buscar diferentes fontes de financiamento.

5.4 Implicações para Prática Clínica e Implicações para Pesquisa

Este é um dos primeiros estudos clínicos randomizados brasileiros envolvendo reposição de fatores e transfusão em pacientes de trauma grave. Conduzir um ensaio clínico em cenário de emergência é extremamente desafiador e a execução do presente estudo mostra que é possível.

O concentrado de fibrinogênio pode ser armazenado sem maiores dificuldades, facilmente reconstituído e administrado. O Brasil é um país de dimensões continentais onde a logística para formação e renovação de bancos de sangue é extremamente difícil. A possibilidade de iniciar precocemente o tratamento da coagulopatia traumática aguda e melhorar o desfecho desse tipo de paciente é de suma importância e deve ser estudada com afinco. No momento, não há estudos de boa qualidade que embasem essa aplicação do concentrado de fibrinogênio.

Os resultados deste estudo de factibilidade em conjunto com outros ensaios clínicos já concluídos e em andamento facilitarão o desenho de grandes RCTs com poder estatístico suficiente para avaliar importantes desfechos clínicos no manejo transfusional do paciente de trauma grave e sangramento importante.

6 CONCLUSÃO

É factível realizar, em pacientes com trauma grave e hipofibrinogenemia qualitativa, reposição precoce através de concentrado de fibrinogênio. Este estudo sugere conforme já descrito em literatura que o concentrado de fibrinogênio é uma alternativa rápida e prática para reposição de fibrinogênio. Sugere ainda que é possível utilizar um parâmetro tromboelastométrico (FIBTEM A5) como critério de inclusão sem retardar de maneira importante a terapêutica e possibilitando a seleção de pacientes com maior benefício teórico na reposição de fibrinogênio.

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: TRATAMENTO DA COAGULOPATIA TRAUMA-INDUZIDA GUIADO POR TROMBOELASTOGRAFIA EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS- ESTUDO COMPARATIVO: CRIOPRECIPITADO X CONCENTRADO DE FIBRINOGÊNIO
Pesquisador Responsável: Roseny dos Reis Rodrigues **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Roseny dos Reis Rodrigues **CAAE:** 12633713.4.0000.0068
Co-autores: Maria José Carmona, José Otávio Costa Auler Junior, Samir Rasslan
Orientador: Roseny dos Reis Rodrigues
Instituição: HCFMUSP
Departamento: CIRURGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10687

Número do Parecer: 279.121

Data da Relatoria: 22/05/2013

Apresentação do Projeto: Diagnosticar hipofibrinogenemia dos pacientes vítimas de politrauma com ISS maior ou igual a 15 na sala de emergência do Instituto Central por meio do uso da tromboelastografia. Um total de 120 pacientes deverão ser selecionados para o estudo, sendo 60 em cada grupo. Uma vez diagnosticado, a proposta é tratar os pacientes aleatoriamente com crioprecipitado ou concentrado de fibrinogênio.

Objetivo da Pesquisa: A realização deste estudo visa comparar diversos aspectos, como as disfunções orgânicas nos dois grupos de pacientes que receberão a reposição do fibrinogênio além da reversibilidade da coagulopatia na sala de emergência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: risco mínimo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: TCLE escrito em termos simples e bem explicado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: documentação completa

Recomendações: Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: aprovar

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 24 de Maio de 2013

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: TRATAMENTO DA COAGULOPATIA TRAUMA-INDUZIDA GUIADO POR TROMBOELASTOGRAFIA EM PACIENTES POLITRAUMATIZADOS- ESTUDO COMPARATIVO: CRIOPRECIPITADO X CONCENTRADO DE FIBRINOGENIO

Pesquisador Responsável: Roseny dos Reis Rodrigues

Versão: 2

Pesquisador Executante: Roseny dos Reis Rodrigues

CAAE: 12633713.4.0000.0068

Co-autores: Maria José Carmona; José Otávio Costa Auler; Junior Samir Rasslan

Orientador: Roseny dos Reis Rodrigues

Instituição: HCFMUSP

Departamento: CIRURGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10687

Número do Parecer: 662.182

Data da Relatoria: 21/05/2014

Apresentação do Projeto: Diagnosticar hipofibrinogenemia dos pacientes vítimas de politrauma com ISS maior ou igual a 15 na sala de emergência do Instituto Central por meio do uso da tromboelastografia. Um total de 120 pacientes deverão ser selecionados para o estudo, sendo 60 em cada grupo. Uma vez diagnosticado, a proposta é tratar os pacientes aleatoriamente com crioprecipitado ou concentrado de fibrinogênio.

Objetivo da Pesquisa: A realização deste estudo visa comparar diversos aspectos, como as disfunções orgânicas nos dois grupos de pacientes que receberão a reposição do fibrinogênio além da reversibilidade da coagulopatia na sala de emergência. O pesquisador encaminha carta datada de 06.05.14 informando que o estudo passará a ser TESE DE DOUTORADO do aluno LUCAS SIQUEIRA DE LUCENA sob orientação do DR. ALEXANDRE BIASI CAVALCANTI.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Risco mínimo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Encaminhado relatório parcial e comunicado que o estudo passará a ser TESE DE DOUTORADO do aluno LUCAS SIQUEIRA DE LUCENA sob orientação do DR. ALEXANDRE BIASI CAVALCAN.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Documentação completa.

Recomendações: Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma. Sem pendências.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 27 de Maio de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Tratamento da coagulopatia trauma-induzida guiado por tromboelastografia em pacientes politraumatizados- Estudo comparativo: crioprecipitado x concentrado de fibrinogênio

Pesquisador: ROSENY DOS REIS RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12633713.4.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 982.570

Data da Relatoria: 11/03/2015

Apresentação do Projeto:

Tratamento da coagulopatia trauma-induzida guiado por tromboelastografia em pacientes politraumatizados - Estudo comparativo: crioprecipitado x concentrado de fibrinogênio

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O objetivo primário deste estudo é avaliar a incidência de disfunção orgânica nos pacientes tratados por coagulopatia induzida pelo trauma em dois diferentes grupos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo já aprovado. Realizado alterações no projeto com o intuito de viabilizar a logística da coleta e execução do trabalho. Foram realizados alguns ajustes metodológicos, mudança nos desfechos e adequação do plano de trabalho.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

ciência

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

documentação clara, projeto reescrito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 982.570

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovar

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 12 de Março de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B - Registro no ClinicalTrials.gov (NCT02864875)

U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾ Resources ▾ About Site ▾

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail Save this study

Trial record 1 of 1 for: lucas lucena

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Early Administration of Fibrinogen in Polytraumatized Patients With Hypofibrinogenemia: a Randomized Feasibility Trial

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02864875

Recruitment Status Completed
First Posted August 12, 2016
Last Update Posted August 1, 2018

Sponsor:
University of Sao Paulo General Hospital

Information provided by (Responsible Party):
Lucas Siqueira de Lucena, University of Sao Paulo General Hospital

Anexo C - CONSORT 2010 Statement: extension to randomised pilot and feasibility trials

Section/ Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a pilot or feasibility randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of pilot trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT abstract extension for pilot trials)	6
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale for future definitive trial, and reasons for randomised pilot trial	15
	2b	Specific objectives or research questions for pilot trial	21
Methods			
Trial design	3a	Description of pilot trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	23
	3b	Important changes to methods after pilot trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	X
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	23
	4b	Settings and locations where the data were collected	23
	4c	How participants were identified and consented	23
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	26
Outcomes	6a	Completely defined prespecified assessments or measurements to address each pilot trial objective specified in 2b, including how and when they were assessed	28
	6b	Any changes to pilot trial assessments or measurements after the pilot trial commenced, with reasons	X
	6c	If applicable, prespecified criteria used to judge whether, or how, to proceed with future definitive trial	28
Sample size	7a	Rationale for numbers in the pilot trial	29
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	X
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	26
	8b	Type of randomisation(s); details of any restriction (such as blocking and block size)	26
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	26
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	26
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	X
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	X
Statistical methods	12	Methods used to address each pilot trial objective whether qualitative or quantitative	X

Section/ Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were approached and/or assessed for eligibility, randomly assigned, received intended treatment, and were assessed for each objective	31
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	31
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	32
	14b	Why the pilot trial ended or was stopped	32
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	32
Numbers analysed	16	For each objective, number of participants (denominator) included in each analysis. If relevant, these numbers should be by randomised group	35
Outcomes and estimation	17	For each objective, results including expressions of uncertainty (such as 95% confidence interval) for any estimates. If relevant, these results should be by randomised group	35
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed that could be used to inform the future definitive trial	X
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	X
	19a	If relevant, other important unintended consequences	X
Discussion			
Limitations	20	Pilot trial limitations, addressing sources of potential bias and remaining uncertainty about feasibility	50
Generalisability	21	Generalisability (applicability) of pilot trial methods and findings to future definitive trial and other studies	48
Interpretation	22	Interpretation consistent with pilot trial objectives and findings, balancing potential benefits and harms, and considering other relevant evidence	48
	22a	Implications for progression from pilot to future definitive trial, including any proposed amendments	51
Other information			
Registration	23	Registration number for pilot trial and name of trial registry	23
Protocol	24	Where the pilot trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	54
	26	Ethical approval or approval by research review committee, confirmed with reference number	

Citation: Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. BMJ. 2016;355.

Anexo D - Ficha pré-randomização**PROTOCOLO DE PESQUISA****CONCENTRADO DE FIBRINOGENIO PRECOCE X MANEJO CLÁSSICO****FICHA PRÉ-RANDOMIZAÇÃO****Critérios de Inclusão**

- ☐ Idade entre 18-80 anos
- ☐ Trauma grave (ISS>15)
- ☐ Hipotenso (PAs<90mmHg) e taquicárdico (Fc>100bpm)
- ☐ Hipofibrinogenemia qualitativa (FIBTEM $\leq$ 9)

Critérios de Exclusão

- ☐ Preenche critérios para transfusão maciça
- ☐ Negativa em assinar o TCLE
- ☐ Gestantes
- ☐ Portadores de coagulopatia previamente conhecido
- ☐ Uso de antiagregantes ou anticoagulantes
- ☐ História prévia de eventos tromboembólicos
- ☐ Parada cardiorrespiratória na cena
- ☐ Paciente advindo de outro serviço
- ☐ Tempo entre trauma e admissão maior que 6h
- ☐ Paciente com trauma crânio encefálico exclusivo

Anexo E - Ficha de orientação – plano de trabalho**PROTOCOLO DE PESQUISA****CONCENTRADO DE FIBRINOGENIO PRECOCE X MANEJO CLÁSSICO****PLANO DE TRABALHO**

- 1) Paciente chegou no PS e preenche os critérios 1,2 e 3 e não possui critérios de exclusão
- 2) Realizar Tromboelastograma – Curva FIBTEM somente
- 3) Caso FIBTEM ≤ 9 , paciente está incluso no protocolo
- 4) Abrir um envelope do protocolo e realizar alocação (grupo controle x grupo intervenção)
- 5) Se grupo controle, apenas acompanhar o paciente
- 6) Se grupo intervenção, administrar 50mg/kg de concentrado de fibrinogênio (Haemocomplettan®) e acompanhar paciente
- 7) Realizar coleta do pacote de exames laboratoriais (ver ficha de coleta)

Critérios de Inclusão

- 1) Idade entre 18-80 anos
- 2) Trauma grave (ISS>15)
- 3) Hipotenso (PAs<90mmHg) e taquicárdico (Fc>100bpm)
- 4) Hipofibrinogenemia qualitativa (FIBTEM ≤ 9)

Critérios de Exclusão

- 1) Preenche critérios para transfusão maciça
- 2) Negativa em assinar o TCLE
- 3) Gestantes
- 4) Portadores de coagulopatia previamente conhecido

- 5) Uso de antiagregantes ou anticoagulantes
- 6) História prévia de eventos tromboembólicos
- 7) Parada cardiorrespiratória na cena
- 8) Paciente advindo de outro serviço
- 9) Tempo entre trauma e admissão maior que 6h
- 10) Paciente com trauma crânio encefálico exclusivo

Anexo F - Ficha de Coleta

HOSPITAL DAS CLÍNICAS - FM-USP

PROTOCOLO DE PESQUISA:

CONCENTRADO DE FIBRINOGENO PRECOCE X MANEJO CLÁSSICO

DADOS PACIENTE

DATA: __/__/__

SEXO: M / F

ALTURA: _____ cm

PESO: _____ kg

MECANISMO TRAUMA: _____

TCE: SIM / NÃO MÉDICO COLETOR: _____

LESÕES SIGNIFICATIVAS:

NOME:	(ETIQUETA)
RGHC:

DADOS PRÉ-HOSPITALAR:

FLUIDOS: ____mL INTUBADO NO LOCAL: SIM / NÃO

TRANSPORTE: AÉREO / TERRESTRE TEMPO CHEGADA HOSP: ____min

PRESSÃO ARTERIAL: ____x____ mmHg GLASGOW: ____ FC: ____

DADOS ADMISSÃO NO SERVIÇO

PRESSÃO ARTERIAL: ____ mmHg GLASGOW: ____ FC: ____

TEMP: ____ °C

SpO2: ____% EVIDÊNCIAS DE USO DE SUBT.: _____

TRANSAMIN: SIM / NAO FAST: POS / NEG FLUIDOS: _____

TROMBOELASTOMETRIA ADMISSÃO:

HORÁRIO: __:__

1° TEM	FIBTEM
CT	
CFT	
A5	
A10	
A20	
MCF	
ML	

ISS: ____ / 75 pts

Padroniza gravidade do trauma por sistemas – Injury Severity Score (ISS).

<http://www.mdcalc.com/injury-severity-score-iss/>
CRITÉRIO DE EXCLUSÃO: ISS**COAGULOGRAMA:**

TP	INR	TTPA	PLAQUETAS	FIBRINOGENIO	Ca ⁺²

GASOMETRIA ARTERIAL:

pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃	BE	SO ₂	pO ₂ /FiO ₂	HB	Lact	Glic
CONC HEMÁCIAS:					PLAQUETAS:				
PLASMA FRESCO:					FIBRINOGENIO:				
CRIOPRECIPITADO:					C PROTROMBINICO:				

DVA: SIM / NÃO

QUAL: _____

DOSE: _____

SALA OPERATÓRIA

PRESSÃO ARTERIAL: _____ mmHg GLASGOW: _____ FC: _____

TEMP: _____ °C

TRANSAMIN: SIM / NAO

CRISTALÓIDES: _____ mL

COAGULOGRAMA:

TP	INR	TTPA	PLAQUETAS	FIBRINOGENIO	Ca ⁺²

GASOMETRIA ARTERIAL:

pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃	BE	SO ₂	pO ₂ /FiO ₂	HB	Lact	Glic

GASOMETRIA ARTERIAL FINAL:

pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃	BE	SO ₂	pO ₂ /FiO ₂	HB	Lact	Glic

CONC. HEMÁCIA:					PLAQUETAS:				
PLASMA FRESCO:					FIBRINOGENIO:				
CRIOPRECIPITADO:					C PROTROMBINICO:				

DVA: SIM / NÃO

QUAL: _____

DOSE: _____

TERAPIA INTENSIVA:

PRESSÃO ARTERIAL: _____ GLASGOW: _____ FC: _____ TEMP: _____
°C

SAPS ADMISSÃO: _____ DVA: _____ DOSE: _____

COAGULOGRAMA:

TP	INR	TTPA	PLAQUETAS	FIBRINOGENIO	Ca ⁺²

GASOMETRIA ARTERIAL:

pH	pO ₂	pCO ₂	HCO ₃	BE	SO ₂	pO ₂ /FiO ₂	HB	Lact	Glic
CONC HEMÁCIAS:					PLAQUETAS:				
PLASMA FRESCO:					FIBRINOGENIO:				
CRIOPRECIPITADO:					C PROTROMBINICO:				

DÉBITO SANGUÍNEO DE DRENOS

[illegible]

PRESSÃO ARTERIAL E DROGAS VASOATIVAS:

[illegible]

CURVA DE PLAQUETAS:

[illegible]

CURVA DE BILIRRUBINA TOTAL:

D1*	D2	D3	D4	D5*	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15

ESCALA DE COMA DE GLASGOW:

D1*	D2	D3	D4	D5*	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15

CURVA DE CREATININA

D1*	D2	D3	D4	D5*	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15

CURVA DE PO₂/FIO₂

D1*	D2	D3	D4	D5*	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15
PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂	PO ₂
FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂	FIO ₂

COMPLICAÇÕES: SIM / NÃO

NÚMERO DE CIRURGIAS: _____

TROMBOSE: SIM / NÃO: __/__/__

SANGRAMENTO: SIM / NÃO: __/__/__

PNEUMONIA SIM / NÃO: __/__/__

INSUF. RENAL: SIM / NÃO: __/__/__

READMISSÃO UTI: __/__/__

TEMPO TOT. UTI _____ DIAS
DIAS

TEMPO VENT. MEC: _____

TEMPO TOT. INT. HOSPITALAR: _____DIAS

ANOTAÇÕES:

8 REFERÊNCIAS

1. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The global burden of injuries. *Am J Public Health*. 2000;90(4):523-6.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9061):1269-76.
3. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma*. 1995;38(2):185-93.
4. Bellamy RF. The causes of death in conventional land warfare: implications for combat casualty care research. *Mil Med*. 1984;149(2):55-62.
5. Holcomb JB, McMullin NR, Pearse L, Caruso J, Wade CE, Oetjen-Gerdes L, Champion HR, Lawnick M, Farr W, Rodriguez S, Butler FK. Causes of death in U.S. Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001-2004. *Ann Surg*. 2007;245(6):986-91.
6. Esposito TJ, Sanddal ND, Hansen JD, Reynolds S. Analysis of preventable trauma deaths and inappropriate trauma care in a rural state. *J Trauma*. 1995;39(5):955-62.
7. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54(6):1127-30.

8. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma*. 2003;55(1):39-44.
9. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B; AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007;38(3):298-304.
10. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, Martini WZ, Hess JR, Dubick MA, Simon CD, Beekley AC, Wolf SE, Wade CE, Holcomb JB. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S79-85.
11. Maegele M, Spinella PC, Schochl H. The acute coagulopathy of trauma: mechanisms and tools for risk stratification. *Shock*. 2012;38(5):450-8.
12. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Dobrkovska A, Devay J, Haertel S, Krzensk U, Egbring R. Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci*. 2005;32(3):239-46.
13. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:11-30.
14. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(9):1381-9.

15. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth*. 2010;105(2):116-21.
16. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Stahel PF, Vincent JL, Spahn DR; Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma . Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
17. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100.
18. Schlimp CJ, Schochl H. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Hamostaseologie*. 2014;34(1):29-39.
19. Schlimp CJ, Voelckel W, Inaba K, Maegele M, Ponschab M, Schochl H. Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin, base excess and Injury Severity Score upon emergency room admission. *Crit Care*. 2013;17(4):R137.
20. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81(2):360-5.

21. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma*. 2009;67(1):202-8.
22. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5):795-802.
23. Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate--a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(10):1325-33.
24. Fries D, Krismer A, Klingler A, Streif W, Klima G, Wenzel V, Haas T, Innerhofer P. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth*. 2005;95(2):172-7.
25. Fries D, Haas T, Klingler A, Streif W, Klima G, Martini J, Wagner-Berger H, Innerhofer P. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy--a porcine model. *Br J Anaesth*. 2006;97(4):460-7.
26. Levi M, Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(8):810-5.
27. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, Oswald E, Bach C, Schnapka-Koepf M, Innerhofer P. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg*. 2007;105(4):905-17.

-
28. Schochl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, Solomon C. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*. 2011;15(6):R265.
 29. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, Strasak A, Mittermayr M. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: results of the 'Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study'. *Br J Anaesth*. 2011;107(3):378-87.
 30. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, Stanworth S, Brohi K. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1342-51.
 31. Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, Schochl H, Shulman I, Nelson J, Rhee P, Talving P, Lam L, Demetriades D. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *J Am Coll Surg*. 2013;216(2):290-7.
 32. Danes AF, Cuenca LG, Bueno SR, Mendarte Barrenechea L, Ronsano JB. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang*. 2008;94(3):221-6.
 33. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1894-904.

34. Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, Streif W, Nussbaumer W, Klingler A, Klima G, Martinowitz U, Fries D. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2007;5(5):1019-25.
35. Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klingler A, Schobersberger W, Velik-Salchner C, Friesenecker B. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. *Anesth Analg.* 2006;102(2):347-51.
36. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schochl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth.* 2015;114(2):217-24.
37. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fleron MH, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost.* 2009;101(2):394-401.
38. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi KJ, MacCallum P, Stanworth S, Brohi K. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2652-8.
39. Johansson PI. Goal-directed hemostatic resuscitation for massively bleeding patients: the Copenhagen concept. *Transfus Apher Sci.* 2010;43(3):401-5.
40. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, Cothren CC, Biffl WL, Banerjee A, Sauaia A. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma.* 2008;65(2):261-70.

41. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*. 2010;14(2):R55.
42. Wikkelso A, Wetterslev J, Moller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD007871.
43. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, Rudigoz RC. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG*. 2009;116(8):1097-102.
44. Kalina U, Stohr HA, Bickhard H, Knaub S, Siboni SM, Mannucci PM, Peyvandi F. Rotational thromboelastography for monitoring of fibrinogen concentrate therapy in fibrinogen deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(8):777-83.
45. Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, Lakner M. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(4):301-10.
46. Meyer AS, Meyer MA, Sorensen AM, Rasmussen LS, Hansen MB, Holcomb JB, Otton BA, Wade CE, Ostrowski SR, Johansson PI. Thrombelastography and rotational thromboelastometry early amplitudes in 182 trauma patients with clinical suspicion of severe injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(3):682-90.

-
47. Meyer MA, Ostrowski SR, Sorensen AM, Meyer AS, Holcomb JB, Wade CE, Johansson PI, Stensballe J. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res.* 2015;194(2):581-90.
 48. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-17.
 49. Schochl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, Steitz B, Arndt C, Hanke A, Voelckel W, Solomon C. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care.* 2011;15(2):R83.
 50. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H, Peters J. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1179-91.
 51. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl J, Falk V, Mohr FW. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(5):1117-24 e2.

-
52. Noval-Padillo JA, Leon-Justel A, Mellado-Miras P, Porras-Lopez F, Villegas-Duque D, Gomez-Bravo MA, Guerrero JM. Introduction of fibrinogen in the treatment of hemostatic disorders during orthotopic liver transplantation: implications in the use of allogenic blood. *Transplant Proc.* 2010;42(8):2973-4.
 53. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka KA. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2009;102(6):785-92.
 54. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, Wohlaer MV, Barnett CC, Bensard DD, Biffl WL, Burlew CC, Johnson JL, Pieracci FM, Jurkovich GJ, Banerjee A, Silliman CC, Sauaia A. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg.* 2016;263(6):1051-9.
 55. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013;17(2):R76.
 56. Gorlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth.* 2013;110(2):222-30.

-
57. Fenger-Eriksen C, Anker-Moller E, Heslop J, Ingerslev J, Sorensen B. Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth*. 2005;94(3):324-9.
 58. Nielsen VG, Cohen BM, Cohen E. Effects of coagulation factor deficiency on plasma coagulation kinetics determined via thrombelastography: critical roles of fibrinogen and factors II, VII, X and XII. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(2):222-31.
 59. Nielsen VG. Colloids decrease clot propagation and strength: role of factor XIII-fibrin polymer and thrombin-fibrinogen interactions. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(8):1163-71.
 60. Collins PW, Solomon C, Sutor K, Crispin D, Hochleitner G, Rizoli S, Schöchl H, Schreiber M, Ranucci M. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):585-95.
 61. Khan S, Davenport R, Raza I, Glasgow S, De'Ath HD, Johansson PI, Curry N, Stanworth S, Gaarder C, Brohi K. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2015;41(2):239-47.
 62. Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev*. 2009;23(3):177-88.

-
63. 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):261-74.
 64. Curry N, Rourke C, Davenport R, Beer S, Pankhurst L, Deary A, Thomas H, Llewelyn C, Green L, Doughty H, Nordmann G, Brohi K, Stanworth S. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. *Br J Anaesth*. 2015;115(1):76-83.
 65. Nascimento B, Rizoli S, Rubenfeld G, Fukushima R, Ahmed N, Nathens A, Lin Y, Callum J. Cryoprecipitate transfusion: assessing appropriateness and dosing in trauma. *Transfus Med*. 2011;21(6):394-401.
 66. Holcomb JB, Fox EE, Zhang X, White N, Wade CE, Cotton BA, del Junco DJ, Bulger EM, Cohen MJ, Schreiber MA, Myers JG, Brasel KJ, Phelan HA, Alarcon LH, Muskat P, Rahbar MH; PROMMTT Study Group. Cryoprecipitate use in the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(1 Suppl 1):S31-9.
 67. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Dragert K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J; FOCUS Investigators. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2453-62.
 68. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(4):CD002042.

-
69. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost.* 2011;9(9):1687-704.
 70. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth.* 2008;101(6):769-73.
 71. Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. *Transfus Med.* 2008;18(3):151-7.
 72. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19(2):218-23.
 73. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, Pichlmaier M. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(3):694-702.
 74. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, Koppert W, Rahe-Meyer N. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth.* 2010;104(5):555-62.
 75. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):922-34.

-
76. Dzik WH, Blajchman MA, Fergusson D, Hameed M, Henry B, Kirkpatrick AW, Korogyi T, Logsetty S, Skeate RC, Stanworth S, MacAdams C, Muirhead B. Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products--Massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel. *Crit Care*. 2011;15(6):242.
77. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood M. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology*. 2015;122(2):241-75.
78. Lee SH, Lee SM, Kim CS, Cho HS, Lee JH, Lee CH, Kim E, Sung K, Solomon C, Kang J, Kim YR. Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. *Transfusion*. 2014;54(5):1379-87.
79. Gorlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, Schochl H. Reduction of fresh frozen plasma requirements by perioperative point-of-care coagulation management with early calculated goal-directed therapy. *Transfus Med Hemother*. 2012;39(2):104-13.
80. Nascimento B, Callum J, Tien H, Rubenfeld G, Pinto R, Lin Y, Rizoli S. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ*. 2013;185(12):E583-9.

81. Beyerle A, Nolte MW, Solomon C, Herzog E, Dickneite G. Analysis of the safety and pharmacodynamics of human fibrinogen concentrate in animals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;280(1):70-7.
82. Zentai C, Braunschweig T, Schnabel J, Rose M, Rossaint R, Grottke O. Fibrinogen concentrate does not suppress endogenous fibrinogen synthesis in a 24-hour porcine trauma model. *Anesthesiology*. 2014;121(4):753-64.
83. Dickneite G, Pragst I, Joch C, Bergman GE. Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(7):535-40.
84. Solomon C, Groner A, Ye J, Pendrak I. Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. *Thromb Haemost*. 2015;113(4):759-71.
85. Lin DM, Murphy LS, Tran MH. Use of prothrombin complex concentrates and fibrinogen concentrates in the perioperative setting: a systematic review. *Transfus Med Rev*. 2013;27(2):91-104.
86. Nascimento B, Callum J, Tien H, Peng H, Rizoli S, Karanicolas P, Alam A, Xiong W, Selby R, Garzon AM, Colavecchia C, Howald R, Nathens A, Beckett A. Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): a randomized feasibility trial. *Br J Anaesth*. 2016;117(6):775-82.
87. Schlimp CJ, Voelckel W, Inaba K, Maegele M, Schochl H. Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:74.

88. Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, Lancaster GA; PAFS consensus group. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *Pilot Feasibility Stud.* 2016;2:64.
89. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC, Naess PA, Gaarder C. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care.* 2015;19:97.
90. Wikkelso A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Moller AM, Afshari A. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD008864.
91. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, ørensen B, Hagl C, Pichlmaier M. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology.* 2013;118(1):40-50.
92. Solomon C, Hagl C, Rahe-Meyer N. Time course of haemostatic effects of fibrinogen concentrate administration in aortic surgery. *Br J Anaesth.* 2013;110(6):947-56.
93. Llacer PD, Monteiro AM, Junior ALdS, D'Amico EA, Rocha JA, Silva JDS, et al. Padronização para utilização de sangue e hemocomponentes no Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. In: FMUSP H, editor. *Manual de transfusão HC-FMUSP.* São Paulo; 2008.

-
94. Curry N, Foley C, Wong H, Mora A, Curnow E, Zarankaite A, Hodge R, Hopkins V, Deary A, Ray J, Moss P, Reed MJ, Kellett S, Davenport R, Stanworth S. Early fibrinogen concentrate therapy for major haemorrhage in trauma (E-FIT 1): results from a UK multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care*. 2018;22(1):164.
 95. Winearls J, Wulschleger M, Wake E, Hurn C, Furyk J, Ryan G, Trout M, Walsham J, Holley A, Cohen J, Shuttleworth M, Dyer W, Keijzers G, Fraser JF, Presneill J, Campbell D. Fibrinogen Early In Severe Trauma study (FEISTY): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):241.
 96. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG(R)) and rotational thromboelastometry (ROTEM(R)) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care*. 2014;18(5):518.
 97. Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O, Zhelev Z, Hyde C. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):CD010438.
 98. Jensen NH, Stensballe J, Afshari A. Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(8):1033-42.

-
99. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S. 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.
100. Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, Breitkopf R, Fries D, Kastenberger T, El Attal R, Strasak A, Mittermayr M. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury*. 2013;44(2):209-16.
101. Morrison JJ, Ross JD, Dubose JJ, Jansen JO, Midwinter MJ, Rasmussen TE. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: findings from the MATTERs II Study. *JAMA Surg*. 2013;148(3):218-25.
102. Watts HF, Kerem Y, Kulstad EB. Evaluation of the revised trauma and injury severity scores in elderly trauma patients. *J Emerg Trauma Shock*. 2012;5(2):131-4.
103. da Costa LGV, Carmona MJC, Malbouisson LM, Rizoli S, Rocha-Filho JA, Cardoso RG, Auler-Junior JOC. Independent early predictors of mortality in polytrauma patients: a prospective, observational, longitudinal study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(8):461-8.

104. Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, Hanke G, Secher EL, Sharif HF, Pedersen LM, Troelstrup A, Lauenborg J, Mitchell AU, Fuhrmann L, Svare J, Madsen MG, Bødker B, Møller AM; FIB-PPH trial group. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2015;114(4):623-33.
105. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D; PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):266-73.

APÊNDICES

Apêndice A - Protocolo Institucional de Transfusão Maciça - Serviço de Anestesiologia HC-FMUSP

Trauma penetrante: 1

Soma maior ou igual a 3: 75% de chance de protocolo de transfusão maciça.

****Shock Index:**

$R = FC/PAs$ (frequência cardíaca/pressão arterial sistólica)

Normal: 0,5-0,7

Baixo risco: 0,7-0,9

Alto risco: 0,9-1,3

> 1,4: PTM

Se ABC Score maior ou igual a 3 e Shock Index > 1,4: iniciar protocolo de transfusão maciça.

Pacote número 1 (PTM: protocolo de transfusão maciça): 4 concentrados de hemácias, 4 plasmas frescos descongelados e 6 plaquetas (ou 1 aférese de plaquetas, ou 1 unidade a cada 10 kg), 6 unidades de crioprecipitado (ou 1 unidade a cada 10 kg). O pacote número 1 está sujeito a modificações ou suspensão, conforme resultados do tromboelastograma ou modificações agudas no estado hemodinâmico do paciente.

Pacote número 2: 2 a 4 concentrados de hemácias. Se houver sinais de coagulopatia, guiar por tromboelastografia. Na ausência deles, considerar a reposição do concentrado de fibrinogênio 2 a 8 g ou crioprecipitado (1 unidade/10 kg) como primeiro fator.

Apêndice B - Manual de Transusão HC-FMUSP

MANUAL DE TRANSUSÃO HC-FMUSP

COMISSÃO DE AVALIAÇÃO E CONTROLE EM
MEDICINA TRANSFUSIONAL – CACMT

PADRONIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE SANGUE E
HEMOCOMPONENTES NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

- Presidente: Dr. Pedro E. Dorthiac Llacer

- Membros:

Dra. Aline Maria Monteiro
Dr. Almerindo Lourenço de Sousa Junior
Dr. Elbio Antonio D'Amico
Dr. Joel Avancini Rocha
Dr. Jorge Dos Santos Silva
Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar
Dra. Suze Maurem Jacon
Dra. Renata Paula Panzani de Moraes Barros
Enfermeira Eleana Vieira da Silva
Enfermeira Tania Alves de Lima

1

MANUAL DE TRANSUSÃO HC-FMUSP

SUMÁRIO

1 METODOLOGIA.....	6
2 NORMATIZAÇÃO DE SOLICITAÇÃO E ATENDIMENTO.....	8
2.1 Identificação do Paciente.....	8
2.2 Solicitação de Transusão de Hemocomponentes.....	8
2.3 Amostra pré-transfusional.....	10
2.3.1 Coleta das amostras.....	11
2.3.2 Identificação das amostras.....	11
2.4 Liberação do Componente Para a Transusão.....	12
2.5 Transporte do Hemocomponente.....	13
2.6 Administração da Transusão.....	13
2.7 Cuidados De Enfermagem Em Relação À Transusão De Hemocomponentes.....	14
2.7.1 Concentrado de Hemácias (CH):.....	16
2.7.2 Plasma Fresco Congelado (PFC).....	16
2.7.3 Crioprecipitado (CRIO).....	16
2.7.4 Concentrado de Plaquetas(CP).....	16
2.8 Reserva de Hemocomponentes Para Cirurgia.....	17
TABELA I – RECOMENDAÇÃO DE PREPARO HEMOTERÁPICO (Concentrado de hemácias).....	18
3 TRANSUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS.....	27
3.1 Perda Aguda Sanguínea.....	27
3.2 Anemia Hemolítica Auto-imune.....	28
3.3 Anemia em Paciente Críticos.....	28
3.4 Transusão Peri-Operatória.....	28

2

MANUAL DE TRANSUSÃO HC-FMUSP

3.5 Anemia Crônica.....	29
3.6 Anemia em Pacientes Oncológicos.....	29
3.6.1 Transusão em pacientes submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia 29	
3.6.2 Transusão em pacientes submetidos à quimioterapia por doença medular.....	30
3.7 Transusão em pacientes renais crônicos.....	30
3.8 Transusão de hemácias leucoreduzidas.....	30
3.9 Transusão de Hemácias Lavadas.....	31
3.10 Transusão de Hemácias Irradiadas.....	32
3.11 Algoritmo para Transusão de Hemácias.....	33
4 TRANSUSÃO DE PLAQUETAS.....	34
4.1 Indicação.....	35
4.2 Uso Profilático.....	35
4.3 Procedimentos cirúrgicos, invasivos e condições especiais:.....	36
4.4 Transusão em Cirurgia Cardíaca:.....	37
4.5 Contra-indicações.....	38
4.6 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	39
5 TRANSUSÃO DE PLASMA.....	40
5.1 Indicações.....	40
5.2 Contra-indicações formais à transusão de plasma.....	41
6 TRANSUSÃO DE CRIOPRECIPITADO.....	42
6.1 Indicações.....	42
7 TRANSUSÃO DE GRANULÓCITOS.....	43
7.1 Indicações.....	43
7.2 Procedimento.....	43
8 AFÉRESES TERAPEUTICAS-INDICAÇÕES.....	44

3

MANUAL DE TRANSUSÃO HC-FMUSP

9 CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO.....	47
10 CONCENTRADO DE FATOR VIII, CONCENTRADO DE FATOR IX, CONCENTRADO DE FATOR VIII / FATOR VON WILLEBRAND, CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO ATIVADO.....	48
11 ESTRATÉGIAS PARA REDUÇÃO DE TRANSUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS.....	49
11.1 Transusão autóloga.....	49
12 REAÇÕES TRANSFUSIONAIS.....	51
12.1 Orientações.....	51
12.2 Reação Hemolítica Transfusional Aguda.....	52
12.3 Reação Febril não Hemolítica (RFNH).....	53
12.4 Urticária (alérgica leve).....	55
12.5 Reações Anafiláticas/Anafilactóides (alérgica moderada e grave).....	56
12.5.1 Reação anafilática por deficiência de IgA:.....	56
12.5.2 Reação anafilática/anafilactóides por outras causas.....	57
12.6 Hemólise Não Imune.....	58
12.7 Sepses Associada à Transusão.....	59
12.8 Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transusão (TRALI).....	60
12.9 Sobrecarga Circulatória.....	61
12.10 Reações Metabólicas.....	62
12.11 Consequências tardias da transusão.....	64
12.12 Reação enxerto versus hospedeiro relacionada à transusão (TA-GVHD).....	66
12.13 Imunomodulação.....	67

4

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

13 BIBLIOGRAFIA 68

5

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

a 2008. As informações foram discutidas na Comissão e apresentadas na forma de recomendações, seguindo a filosofia de orientar a prática médica segundo a medicina baseada em evidências.

Entendendo que a legitimidade dessa diretriz só seria plenamente alcançada na medida em que fosse amplamente discutida, uma versão preliminar do documento esteve disponível na rede do HC-FMUSP – no site <http://www.hcnet.usp.br/adm/dc/cacm/index.htm> por um período de 60 dias para que toda a comunidade do hospital pudesse emitir sugestões, opiniões e críticas.

O texto finalmente apresentado é o resultado de um trabalho coletivo, resultante da iniciativa da Diretoria Clínica, do esforço dos membros da Comissão de Avaliação e Controle em Medicina Transfusional e em sintonia com o corpo clínico do Hospital das Clínicas e da Fundação Pró-Sangue. No sentido de aperfeiçoamento e atualizações periódicas, estão previstas revisões anuais no texto e eventuais modificações.

7

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

1 METODOLOGIA

A necessidade da criação de uma Comissão de Avaliação e Controle em Medicina Transfusional no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) foi reconhecida pela Diretoria Clínica, e com o objetivo de normatizar a prescrição e a aplicação de hemocomponentes e hemoderivados, e garantir a segurança do ato transfusional, foi criada esta Comissão Multidisciplinar do Hospital das Clínicas em outubro de 2007.

Desde então, com independência operacional, esta Comissão reúne-se periodicamente para discutir a implementação de uma diretriz que orienta sobre a utilização racional de hemocomponentes e a adoção de estratégias para minimizar o risco associado à transfusão.

Em dezembro de 2002, houve a publicação em Diário Oficial da União da resolução RDC No. 343, que regulamenta todo o processo relativo à produção e utilização de hemocomponentes, bem como torna obrigatória a criação de uma Comissão Transfusional (*"As unidades de Saúde que tenham Serviço de Hemoterapia nas suas dependências deverão constituir um comitê transfusional multidisciplinar, do qual faça parte um representante do Serviço de Hemoterapia. Este comitê tem como função o monitoramento da prática transfusional da Instituição"*, RDC 343 – Item A5, 2002). A indicação da transfusão, a preparação do hemocomponente e sua administração exigem trabalho coletivo e de qualidade, visando maior segurança para os pacientes e para os profissionais envolvidos.

Por iniciativa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, determinou-se a participação de representantes de todo o complexo HC-FMUSP. A finalidade desta Comissão é estabelecer critérios com bases científicas para as indicações transfusionais e normatizar a prescrição de hemocomponentes e hemoderivados no Hospital, através de um programa informativo e educativo continuado.

As informações e as recomendações reunidas no Manual publicado por esta Comissão foram obtidas através de pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados MEDLINE, OVID, SCIENCE DIRECT e Centro Cochrane do Brasil no período de 1995

6

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

2 NORMATIZAÇÃO DE SOLICITAÇÃO E ATENDIMENTO

O objetivo desse documento é o de apresentar algumas orientações sobre as condutas mais importantes em relação à solicitação e ao recebimento de hemocomponentes.

2.1 Identificação do Paciente

Publicações recentes têm enfatizado que erros na identificação de pacientes ocorrem gerando graves consequências com falhas na administração de fármacos, de hemocomponentes e distócia em intervenções cirúrgicas. Pois a não identificação ou a identificação falha é detectada como a principal causa de erros, a *Joint Commission*, nos Estados Unidos, listou como a primeira de suas metas de segurança a implementação de melhorias na identificação dos pacientes. Estudos avaliam que a leitura através de código de barras é estratégia custo-efetiva na identificação dos pacientes.

Todo paciente que for admitido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (internação eletiva ou de urgência) para efetuar qualquer procedimento com exceção de consulta médica ou de enfermagem deverão ser identificados através de registro único HC (RGHC) que estará em forma de código de barras em pulseira colocado no antebraço direito do paciente contendo nome, data de nascimento e RGHC.

Todos os procedimentos incluindo a prescrição e a administração de hemocomponentes deverá incluir a checagem pela enfermagem do código de barras da pulseira do paciente e do código de barras presente no hemocomponente prescrito.

2.2 Solicitação de Transfusão de Hemocomponentes

A solicitação para o atendimento de transfusão deverá ser feita na prescrição médica e em formulário impresso padronizado em duas ou mais vias. Devem ser

8

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

atendidos todos os itens do regulamento técnico vigente para Procedimentos de Hemoterapia da ANVISA - Ministério da Saúde, que transcrevemos abaixo:

"1.1.1 – As solicitações para transfusão de sangue ou componentes devem ser feitas em formulários específicos que contenham informações suficientes para uma correta identificação do receptor. Do formulário devem constar, pelo menos, os seguintes dados: nome e sobrenome do paciente, sexo, idade, peso, número do registro do paciente, número do leito, diagnóstico, antecedentes transfusionais, hemocomponente solicitado (com o respectivo volume ou quantidade), tipo da transfusão, resultados laboratoriais que justifiquem indicação de hemocomponente, data, assinatura e número do CRM do médico solicitante. **Uma requisição incompleta, inadequada ou ilegível não deve ser aceita pelo serviço de hemoterapia**".

"1.1.2 – Quanto ao tipo, a transfusão pode ser classificada em:

- Programada, para determinado dia e hora;
- Não Urgente, a se realizar dentro das 24 horas;
- Urgente, a se realizar dentro das 3 horas; ou
- De extrema urgência, quando o retardo na administração da transfusão pode acarretar risco para a vida do paciente".

"A 9 – A transfusão de sangue e componentes deve ser utilizada criteriosamente, tendo em conta que é um procedimento que não está isento de riscos. Sua indicação poderá ser objeto de análise pelo serviço de hemoterapia".

"1.7.8- O médico do serviço de hemoterapia pode suspender uma transfusão, quando considerá-la desnecessária. Estes casos devem ser discutidos na Comissão de Avaliação e Controle em Medicina Transfusional da Instituição".

- Deve constar no formulário etiqueta do paciente com nome, data de nascimento e RGHC na forma de código de barras.

- No caso de transfusão de extrema urgência, o médico solicitante deverá assinar o Termo de Responsabilidade, constante no verso do impresso próprio para solicitação de transfusão.

9

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

A enfermagem deve checar se a requisição de transfusão (MA5-036) foi preenchida corretamente, em duas ou mais vias, com os seguintes itens:

Nome completo do paciente (ou nome da mãe, no caso de recém-nascido sem nome)

Sexo

Idade

Peso

Número de prontuário ou registro hospitalar ou nº que identifique o paciente

Localização do paciente (clínica / leito)

Diagnóstico

Indicação de transfusão

Antecedentes transfusionais

Hemocomponente e a quantidade solicitada respectivamente

Tipo de transfusão (programada, não urgente, urgente e de extrema urgência) e data da solicitação

Cópia dos resultados laboratoriais atualizados (no máximo do dia anterior) que justifiquem a indicação de CH e CP/CPAF (nas RT's procedentes do Pronto-Socorro e do Centro Cirúrgico não há necessidade do envio destas cópias)

Assinatura do médico solicitante e CRM, de preferência com carimbo, e na falta deste, poderá ser manuscrito o nome completo legível e o número do CRM

Requisição incompleta, inadequada ou ilegível não será aceita pelo Serviço de Hemoterapia

2.3 Amostra pré-transfusional

A obtenção das amostras pré-transfusionais de sangue é uma das etapas mais importantes dentro da terapia transfusional. Sua cuidadosa coleta e adequada identificação são essenciais para a qualidade e a segurança transfusional. As amostras de sangue para provas pré-transfusionais têm validade de 72 horas.

10

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

2.3.1 Coleta das amostras

De acordo com a RCD no. 153:

"1.3 – As amostras usadas para as provas pré-transfusionais devem ser coletadas para este fim específico".

A coleta das amostras deve ser realizada para solicitação de hemocomponentes para utilização ou reserva. A coleta deve ser registrada na anotação de enfermagem do prontuário do paciente. Deverá ser coletada em tubo com anticoagulante EDTA (tampa de cor roxa).

2.3.2 Identificação das amostras

O tubo deverá ser imediatamente identificado com a etiqueta do paciente constando nome, data de nascimento e o RGHC na forma de código de barras. Além disso, deve ser adicionada a data da coleta. **Não há emergência ou pressa que justifique uma amostra inadequadamente colhida e/ou identificada, pois tal prática poderá vir a se transformar em fator de risco para o paciente.**

Nesse aspecto, a RDC no. 153 determina:

"1.3.1 – Todos os tubos devem ser rotulados no momento da coleta com o nome completo do receptor, seu número de identificação e data da coleta. A identificação da amostra pode também ser feita por códigos de barras. **Tubos que não estejam corretamente identificados não devem ser aceitos pelo serviço de hemoterapia**".

A coleta da amostra de sangue é responsabilidade da equipe de enfermagem e deve seguir os seguintes cuidados:

- ser coletada individualmente, isto é, um paciente por vez
- confrontar a etiqueta de identificação do paciente destinada à amostra com a etiqueta afixada na RT
- afixar a etiqueta de identificação do paciente no tubo da amostra à beira do leito, após ter confirmado verbalmente e/ou através da pulseira de identificação do paciente

11

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- Nas unidades informatizadas, confirmar com o leitor ótico: as etiquetas da amostra, da RT e da pulseira de identificação.
- O volume de sangue será de 5 ml para adultos e 1 ml para crianças, em tubo com EDTA (tubo roxo)
- Colocar a data da coleta e nome do profissional que coletou a amostras
- As amostras mal identificadas ficarão retidas na agência transfusional.
- Providenciar o encaminhamento da amostra ao banco de sangue com a requisição da transfusão
- Havendo concordância de todos os itens acima relacionados, o portador da amostra registrará o pedido na Agência Transfusional, preenchendo todos os campos, e de forma legível. O funcionário da agência assinará na coluna "funcionário", demonstrando que a checagem foi realizada.
- Havendo dados discrepantes, o pedido não será aceito e o portador da RT/amostra será informado do motivo do não recebimento.

2.4 Liberação do Componente Para a Transfusão

O funcionário designado a retirar o hemocomponente na Agência Transfusional deve:

- Verificar junto ao Banco de Sangue, se o hemocomponente está pronto;
- Entregar a etiqueta de identificação do paciente ao funcionário do Banco de Sangue e solicitar o hemocomponente que será prontamente infundido;
- Conferir juntamente com o funcionário do Banco de Sangue, a etiqueta de identificação do paciente (receptor) afixada no hemocomponente, nome do paciente, número de registro, número da bolsa, grupos ABO e Rh e os aspectos físicos do hemocomponente (integridade, cor, presença de hemólise ou coágulo);
- Preencher o protocolo de entrega (verso da etiqueta de identificação do receptor) com os seguintes dados: nome e documento de identidade do funcionário que está retirando o hemocomponente de forma legível, data, hora (00h00 a 24h00) e assinatura.

12

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

2.5 Transporte do Hemocomponente

- O responsável pelo transporte de hemocomponentes é a equipe de enfermagem e/ou funcionário designado para este fim
- Transportar o hemocomponente em recipiente próprio e exclusivo para este fim. Este último deve ser de material rígido, lavável, impermeável e com tampa.

Observação:

- Não é permitido estocar hemocomponentes fora da Agência Transfusional.
- Deve-se solicitar o hemocomponente de 10 à 15 minutos antes de proceder a sua infusão

2.6 Administração da Transfusão

O profissional responsável pela administração do hemocomponente deve seguir uma rotina pré-estabelecida.

- Verificar a prescrição médica e qual o tipo e quantidade de hemocomponente;
- Conferir o código de barras do hemocomponente com o código de barras do paciente além do nome e a data de nascimento deste último;
- Checar o acesso venoso e condições hemodinâmicas do paciente;
- Registrar na anotação de enfermagem o tipo de hemocomponente a ser instalados, o número da bolsa, o volume aproximado, a velocidade da infusão e a hora da administração;
- Acompanhar durante os primeiros 10 minutos da transfusão e após a cada 15 minutos e avisar ao médico se quaisquer anormalidades forem observadas;
- Na suspeita de qualquer reação transfusional a administração do hemocomponente deverá ser interrompida e o fato comunicado imediatamente

13

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

preferência, um enfermeiro. Preencher o campo da declaração no verso da etiqueta de identificação do receptor com nome, data, horário e assinatura;

- Se necessário, pesar o hemocomponente antes da infusão e anotar o peso na folha de anotação de enfermagem;
- Conferir novamente o número do hemocomponente que consta na etiqueta de identificação do hemocomponente com o número que consta na etiqueta do receptor, anotando este número na anotação de enfermagem;
- Conferir o nome completo com o próprio paciente, se consciente e / ou com o nome que consta na pulseira de identificação, juntamente com o número de registro;
- Informar o paciente sobre a administração do hemocomponente e orientá-lo para comunicar qualquer reação diferente;
- Infundir o hemocomponente através de equipo com filtro de retenção de macroagregados, próprio para hemocomponentes;
- Anotar o horário do início da transfusão na prescrição médica e rubricar;
- Observar e checar os sinais vitais do paciente durante os primeiros 10 minutos, para verificar possíveis sinais e sintomas de reação transfusional;
- Ao término da infusão, anotar o horário na prescrição médica, na anotação de enfermagem e arquivar a etiqueta de identificação do receptor no prontuário, além da ficha de rastreabilidade.

Observações

Não adicionar nenhum medicamento à bolsa do hemocomponente e nem infundi-lo em paralelo (exceção, eventualmente, para o soro fisiológico nas transfusões pediátricas).

15

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

ao médico responsável pela prescrição e ao serviço de hemoterapia para a adequada orientação de como proceder.

Observação

A transfusão em pacientes febris não é contra-indicação absoluta à transfusão de hemocomponentes. É importante tentar baixar a febre, através do uso de antitérmicos, porque a recidiva da febre pode ser sinal de hemólise ou de outro tipo de reação transfusional. Se, porém, houver urgência, a transfusão pode ser feita mesmo em presença de febre, após avaliação médica.

2.7 Cuidados De Enfermagem Em Relação À Transfusão De Hemocomponentes

As transfusões, segundo a RDC 153, de 14 de Junho de 2004, devem ser realizadas por médico ou profissional de saúde habilitado, qualificado e conhecedor dessas normas, e só podem ser realizadas sob a supervisão médica, isto é, em local em que haja, pelo menos, um médico presente que possa intervir em casos de reações e complicações. Para tanto deve-se:

- Checar e anotar os sinais vitais, antes de buscar o hemocomponente no Banco de Sangue, registrando-os na anotação de enfermagem;
- Checar a tipagem sanguínea registrada no prontuário ou no prontuário eletrônico (SI3), utilizando o registro do paciente. Não se deve iniciar a transfusão se esta informação não estiver no prontuário. Nas unidades informatizadas, após a checagem, a folha contendo a tipagem sanguínea deverá ser impressa e assinada por dois profissionais da equipe de enfermagem, sendo um enfermeiro e em seguida anexada ao prontuário;
- Conferir os dados contidos na etiqueta de identificação do receptor afixada ao hemocomponente, com os da prescrição médica, com os da ficha leito e com os da etiqueta de identificação do paciente, sempre em dois funcionários, de

14

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

O aquecimento de hemocomponente possui indicações precisas e só deve ser feito de forma controlada, em aquecedores próprios para este fim.

Todos os hemocomponentes devem ser infundidos imediatamente ao chegarem na enfermaria.

2.7.1 Concentrado de Hemácias (CH):

- CH só pode permanecer em temperatura ambiente por no máximo 30 minutos. Após este tempo, o CH deve ser devolvido imediatamente ao Banco de Sangue;
- Deve ser infundido no máximo em 4 h e se este tempo for ultrapassado, a transfusão deve ser interrompida e a bolsa descartada;
- Deve ser transfundido com filtro para macroagregados e o mesmo trocado a cada bolsa;

2.7.2 Plasma Fresco Congelado (PFC)

- Deve estar totalmente descongelado
- Infundido em até 4 h
- Deve ser transfundido com filtro para macroagregados e o mesmo trocado a cada bolsa

2.7.3 Crioprecipitado (CRIO)

- Deve estar totalmente descongelado
- Infundido rapidamente (equipo aberto)
- Deve ser transfundido com filtro para macroagregados e não necessita de troca

2.7.4 Concentrado de Plaquetas (CP)

- Deve ser transfundido imediatamente
- Infundido rapidamente (equipo aberto)

16

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

- Deve ser transfundido com filtro para macroagregados e não necessita de troca

2.8 Reserva de Hemocomponentes Para Cirurgia

O conhecimento e análise do consumo de hemocomponentes pelo paciente submetido à intervenção cirúrgica são de fundamental importância para que o Banco de Sangue possa prover um serviço transfusional rápido, eficaz e seguro. Tal consumo é bastante variável para cada cirurgia em diferentes serviços médicos.

Considerando-se exclusivamente a utilização de hemocomponentes para cada cirurgia, pode-se classificar-la pelo **índice de pacientes transfundidos (IPT)**:

$$\text{IPT} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de pacientes transfundidos}}{\text{n}^\circ \text{ de cirurgias realizadas}} \times 100$$

Quando **IPT** for **maior que 10%**, recomenda-se a compatibilização de sangue previamente à cirurgia (número de unidades compatibilizadas será determinado pela média utilizada por paciente); quando for **entre 1 e 10%**, recomenda-se que seja realizada a tipificação sanguínea (TS) previamente, quando for **menor que 1%**, não se recomenda qualquer preparo hemoterápico prévio.

Exceção a este último grupo ocorre em casos sabidamente complexos ou cirurgias onde a demora em prover hemocomponentes pode resultar em óbito, portanto justificando algum preparo hemoterápico prévio.

A recomendação de preparo hemoterápico para diversas cirurgias é apresentada na Tabela 1.

17

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

TABELA 1 – RECOMENDAÇÃO DE PREPARO HEMOTERÁPICO
(Concentrado de hemácias)

* TS - TIPAGEM SANGÜÍNEA

CIRURGIAS	PROPOSTA
AA torácico	2
AAA	2
AAA Dissecante	2
AAA Endoluminal	2
AAA Endoprotese Torácica	2
AAA Roto	4
AAA tóraco abdominal	4
ATA Roto	4
Abdominoplastia	0
Ablação de Próstata a Laser	0
Ablação de tu por radiofrequência	0
Adenomidactomia	0
Adrenalectomia	1
Amputação do pé	0
Amputação de perna ou transfemoral	1
Amputação de reto	1
Amputação transradial ou transumeral	0
Anastomose bileo digestiva	TS*
Aneurisma ventricular	2
Anexectomia	0
Angioplastias (femural, ilíaca, poplitea, renal...)	0
Artrodese de Coluna	1
Artroplastia de Ombro	0
Artroplastia temporo mandibular	0

18

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

Artroplastia total joelho	TS*
Artroscopia do quadril ou joelho	0
Artroplastia total do quadril	1
Atresia de Vias Biliares	TS*
Biopsia de mama com congelamento	0
Biopsia do quadril	0
Biopsia Hepática por Video	TS*
Biopsia pulmonar a céu aberto	TS*
Biopsia renal laparoscópica	0
Broncoscopia rígida	0
Capela convencional	TS*
Capela por video	TS*
Cardiaca congênita	2
Cardiaca válvula	2
Cervicotomia exploradora	TS*
Cistectomia Parcial	0
Cistectomia radical	1
Cistectomia radical + reservatório ileal	1
Cistofitotripsia	TS*
Cistoprostectomia	1
Cistoprostectomia radical + neo bexiga ileal	1
Cistostomia	0
Colecistectomia convencional	0
Colecistectomia laparoscópica	0
Colecotomia	1
Colecotomia laparoscópica	1
Colocação de esfínter AMS 800	0
Colocação de perm-cath	depende do pacto
Colocação de porto-cath	depende do pacto
Colpoperineorafia	0

19

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

Conização cervical	0
Cordotomia	0
Correção de escoliose	0
Correção de eventração abdominal	TS*
Correção de fistula anal	0
Correção de pectus excavado	TS*
Craniostenose	1
Cranioplastia	1
Craniotomia para hematoma intra parenquimatoso	1
Craniotomia para hematoma subdural	1
Craniotomia para aneurisma	1
Craniotomia para tumor	TS*
Criptorquidia	0
Curetagem uterina	0
Decorificação pulmonar	TS*
Degastrectomia / B2	TS*
Desartroscopia do joelho, cotovelo ou punho	0
Desartroscopia do ombro	1
Desartroscopia do quadril ou transescapular	2
Descompressão de coluna cervical ou da cabeça do fêmur	TS*
Diverículo uretral	0
Drenagem de abscesso hepático	TS*
Drenagem pericárdio por video	1
Duodenopancreatectomia	TS*
DVP	0
Eletrovaporização da próstata	TS*
Embolectomia vascular	0
Enxerto pediculado na osteonecrose da cabeça femoral	2
Exploração arterial	TS*
Enderectomia de carótida	TS*

20

**MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP**

Endopielolotomia	TS*
Enterectomia laparoscópica	TS*
Enucleação de olho	0
Enucleação de tu renal	TS*
Exerto de pele	0
Exerto ósseo	0
Exerto vascular (femural, popliteo, ilíaco)	TS*
Esofagectomia	1
Esofagogastrrectomia	1
Esofagogastrfunduplicatura	TS*
Esofagogastrplastia	TS*
Esofagogastrostomia	TS*
Esofagomiotomia	TS*
Esplenectomia	1
Exereses de cisto de ovário	0
Exereses de nódulo de mama	0
Exereses de paraganglioma	0
Exereses de tumor de ovário	TS*
Exereses de tumor de parede abdominal	TS*
Exereses de tumor de parótida	TS*
Exereses tumor de retroperitônio	1
Exploração arterial de MMII	TS*
Fechamento CIV pós IAM	2
Fechamento de ileostomia	0
Filtro de cava	TS*
Fístula arteriovenosa	0
Fixação externa proximal do fêmur	1
Gastrectomia parcial	1
Gastrectomia sub total	1
Gastrectomia total	1

21

**MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP**

Gastroenteroanastomose	TS*
Gastroplastia	TS*
Gastroplastia com banda gástrica	TS*
Glossectomia	TS*
Hemicolectomia	1
Hemiglossectomia + esvaziamento cervical	TS*
Heminefrectomia	TS*
Hemipelvectomia	2
Hemorroidectomia	0
Hepatectomia	2
Hepatectomia por radiofrequência	2
Hérnia abdominal incisional	0
Hérnia de hiato	0
Hérnia de hiato laparoscópica	0
Hérnia inguinal	0
Hérnia inguinal laparoscópica	0
Hipofissectomia transfenoidal	TS*
Histerectomia laparoscópica	0
Histerectomia Vaginal	0
HTA	TS*
Implante de marca passo	0
Laminectomia	TS*
Laparoscopia	TS*
Laparoscopia diagnóstica	0
Laparoscopia ginecológica	0
Laparotomia exploradora	1
Laparotomia ginecológica	TS*
Laringectomia total	TS*
Limpeza cirúrgica do quadril	2
Linfadectomia inguinal, ilíaca, pélvica	0

22

**MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP**

Linfadenectomia retroperitoneal	TS*
Lipoaspiração	0
Lobectomia	TS*
Lobectomia por videotoroscopia	TS*
Lombotomia exploradora	0
Mamoplastia	0
Mandibulectomia	TS*
Mastectomia	TS*
Mastectomia radical	TS*
Mastoidectomia	0
Mediastinoscopia	0
Micro de hérnia disco	0
Micro hipófise	TS*
Micro para tu medular	TS*
Miomectomia	0
Nefrectomia laparoscópica	TS*
Nefrectomia parcial	TS*
Nefrectomia radical	TS*
Nefrolitotripsia percutânea	TS*
Nefrolitotripsia	0
Nefrolitotripsia percutânea	TS*
Nefrostomia percutânea	TS*
Nefroureterectomia	TS*
Neurólise	0
Ooforectomia	0
Orquiectomia	0
Osteossíntese (úmero, tíbia)	0
Osteossíntese de fêmur	1
Osteotomia	0
Osteotomia do acetábulo	2

23

**MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP**

Osteotomia do fêmur proximal	1
Osteotomia da tíbia proximal	0
Otoplastia	0
Pan histerectomia	TS*
Pancreatectomia corpo caudal	TS*
Paratireoidectomia	0
Parotidectomia	0
Pericardectomia	1
Perineoplastia	0
Pieloplastia	0
Piloropectomia laparoscópica	0
Pleuropneumectomia	TS*
Pleuroscopia	0
Pneumectomia	TS*
Postectomia	0
Prostatectomia millin	TS*
Prostatectomia radical	TS*
Prostatectomia transvesical	TS*
Prótese de esôfago	0
Prótese de thompson	TS*
Prótese total de joelho	1
Prótese total de quadril	1
Pseudo aneurisma(axilar, femoral,ilíaca)	TS*
Quadrantectomia	0
Redução de fraturas	0
Reimplante da mão	2
Reimplante ureteral	0
Relaparotomia	2
Reop de cardíaca válvula	2
Reop de revasc do miocárdio	2

24

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

Ressecção de cisto hepático	1
Ressecção de costela	TS*
Ressecção de hemangioma	TS*
Ressecção de meta hepática	1
Ressecção de nódulo hepático	1
Ressecção de nódulo pulmonar	TS*
Ressecção de nódulo de mama	0
Ressecção de tu de mediastino	TS*
Ressecção de tu de mediastino gigante	1
Ressecção de tu de parede abdominal	0
Ressecção de tu de pelve	1
Ressecção de tu de vagina e reto	TS*
Ressecção de tu endobronquico	TS*
Ressecção de tu intra abdominal	TS*
Ressecção de tu nasal	0
Ressecção tu vulva	0
Retalhos microcirúrgicos ou osteocutâneos da mão	1
Retirada de material de síntese da bacia	2
Retirada de material de síntese do quadril	1
Retirada de prótese do quadril sem reconstrução	2
Retosigmoidectomia	1
Retosigmoidectomia laparoscópica	TS*
Revasc de miocárdio	2
Revasc MMII	TS*
Revisão de prótese total de joelho	1
Revisão de prótese total de quadril sem enxerto	2
Revisão de prótese total de quadril com enxerto	3
Rinoplastia	0
Rtu de bexiga	TS*
Rtu de próstata	TS*

25

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

Safenectomia	0
Segmentectomia pulmonar	TS*
Setorectomia de mama	0
Simpatectomia torácica, lombar	TS*
Timectomia	TS*
Tireodectomia	0
Toracofrenolaparotomia	1
Toracotomia exploradora	1
Toracoscopia	1
Transplante de fígado doador	1
Transplante de fígado receptor	4
Transplante de rim doador	TS*
Transplante de rim receptor	1
Tratamento cirúrgico de fratura do fêmur	1
Tratamento cirúrgico de fratura dos ossos da perna	0
Tratamento cirúrgico de pseudoartrose do fêmur	1
Troca de válvula cardíaca	2
Ureterolitripsia percutânea	TS*
Ureteroscopia percutânea	TS*
Uretrocistopexia	0
Uretrotomia interna	0
Vaginectomia	TS*
Varizes bilateral	0
Vasectomia	0
Vulvectomia	TS*

A prescrição da tipificação sanguínea e componentes de reserva devem ser realizado no intervalo de 48 h que antecedem a cirurgia pela equipe cirúrgica. No pedido deve constar a assinatura e o número do CRM de um dos médicos solicitantes.

26

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

3 TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS

O objetivo da transfusão de concentrado de hemácias é aumentar a capacidade de transporte de oxigênio.

O concentrado de hemácias constitui-se nos eritrócitos remanescentes na bolsa coletada, após a centrifugação do sangue total e extração do plasma. O concentrado de hemácias deve ter hematócrito entre 50% a 80% dependendo se há solução aditiva ou não. Deve ser armazenado entre 4° C ± 2°C. Cada unidade tem um volume aproximado de 270 a 320 ml.

Uma unidade de concentrado de hemácias (CH) deve elevar o nível de hemoglobina em 1,0 g/dL e o hematócrito em 3-4% em um receptor com cerca de 70kg de peso e que não apresente sangramento ativo ou hemólise. A hemoglobina e/ou hematócrito devem ser mensurados antes e após a transfusão.

3.1 Perda Aguda Sanguínea

O limite inferior de tolerância à anemia aguda normovolêmica ainda não foi estabelecido. Acredita-se que ocorra oxigenação adequada na maioria dos indivíduos com concentração de hemoglobina tão baixa quanto 5g/dL. A concentração de hemoglobina deve ser considerada associada a outros fatores como por exemplo, a velocidade da perda, comorbidades, parâmetros hemodinâmicos e de perfusão sanguínea.

Recomendações

- A transfusão não está indicada quando Hemoglobina (Hb) > 10g/dL (grau de recomendação A).
- A transfusão está habitualmente indicada quando Hb <7g/dL (grau de recomendação A)

27

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- A transfusão deve ser administrada conforme a velocidade de perda. É aconselhável reavaliar o paciente após cada unidade transfundida, até que se atinja o nível de Hb entre 7 e 10 g/dL e a estabilidade hemodinâmica
- A estratégia correta da transfusão com níveis entre 7 e 10 g/dL de hemoglobina é menos clara. Verificar o quadro clínico (hemodinâmica - taquicardia, hipotensão, baixo débito cardíaco) e parâmetros laboratoriais (PvO2< 25 torr, índice de extração >50%, SVO2<60%, acidose, hiperlactatemia - PvO2 = tensão de O2 na artéria pulmonar e VO2 = consumo de O2). (grau de recomendação B).

Subgrupos

- Em pacientes acima de 65 anos ou cardiopatas instáveis e pneumopatas, é aceitável transfundir quando Hb < 8g/dL (grau de recomendação B).
- Em coronariopatas na vigência de doença coronariana instável, é aceitável transfundir quando Hb 8-10 g/dL (grau de recomendação B).

3.2 Anemia Hemolítica Auto-imune

- Anemia hemolítica auto-imune: transfundir somente na vigência de instabilidade hemodinâmica ou de lesão orgânica (grau de recomendação C).

3.3 Anemia em Paciente Críticos

- Mesmos parâmetros que os da perda aguda (grau de recomendação A).

3.4 Transfusão Peri-Operatória

- O objetivo é manejar o paciente de forma que não necessite transfusão
- Investigar anemia no pré-operatório e corrigir

28

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- Reverter anticoagulação
- Revisão de hemostasia
- Planejar transfusão autóloga nos casos indicados
- Utilizar estratégias farmacológicas para minimizar sangramento (por exemplo, antifibrinolíticos e DDAVP)
- Manuseio igual ao do sangramento agudo

Não há indicação de atingir níveis prévios ou considerados “normais” antes ou depois da cirurgia (grau de recomendação B).

- Não transfundir quando Hb >10 g/dL (grau de recomendação B).

3.5 Anemia Crônica

A **anemia crônica** é melhor tolerada do que a aguda, portanto:

- A causa da anemia deve ser estabelecida, o tratamento iniciado e a transfusão realizada somente em casos de risco de vida.
- A transfusão deve ser administrada em intervalos máximos que garantam o não aparecimento de sintomas que alterem a qualidade de vida ou interfiram nas atividades diárias do paciente
- Na anemia falciforme, as transfusões **NÃO** estão vinculadas ao nível de hemoglobina e sim ao quadro clínico; sugere-se que especialistas orientem os casos individualmente.
- Nas hemoglobinopatias, o suporte transfusional deverá ser orientado em conjunto com o especialista.

3.6 Anemia em Pacientes Oncológicos

3.6.1 Transfusão em pacientes submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia

29

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- Estudos indicam que o nível de hemoglobina tem impacto tanto na qualidade de vida como na resposta tumoral à radioterapia; pacientes com níveis mais baixos de hemoglobina antes, durante e após radioterapia apresentam maior risco de recaída e menor sobrevida. Tal fato deve-se provavelmente à menor ação da radioterapia na hipóxia.
- Transfusões trazem o risco de imunossupressão e têm efeito transitório; portanto, a administração de transfusões seguidas não parece ser a melhor forma de se lidar com a anemia.
- As indicações de eritropoietina (EPO) devem ser repensadas levando em consideração as novas recomendações do FDA, meta-análise mostram que a EPO diminui a sobrevida de pacientes com câncer. Portanto a administração de EPO para elevar e manter a hemoglobina deve ser avaliada caso a caso.

3.6.2 Transfusão em pacientes submetidos à quimioterapia por doença medular

- Doença Aguda (por exemplo, leucemia aguda): transfusão **aceitável** se Hb <10g/dL e conforme sintomatologia do paciente.
- Doença Crônica Assintomática (por exemplo, mielodisplasia): aceitável transfundir se Hb <7,0g/dL e conforme sintomatologia do paciente.

3.7 Transfusão em pacientes renais crônicos

- Utilizar os mesmos parâmetros que os da perda aguda (grau de recomendação A).
- Considerar a reposição de eritropoietina e ferro.
- Preferencialmente administrar transfusões de hemácias durante a diálise, para evitar o risco de sobrecarga volêmica.

3.8 Transfusão de hemácias leucoreduzidas

30

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

São componentes sanguíneos que tiveram redução de 99,9% do seu conteúdo leucocitário original através de filtração. A deleucotização está indicada para pacientes com anticorpos dirigidos contra antígenos leucocitários, para prevenir aloimunização, reação febril não hemolítica e para profilaxia da transmissão de CMV na ausência de hemocomponentes CMV negativos. O uso de hemácias e/ou plaquetas leucoreduzidas está indicado nas seguintes situações:

- 1.- Pacientes CMV negativos submetidos a transplante de órgãos sólidos,
- 2.- Pacientes CMV negativos submetidos a transplante de medula óssea (autólogo ou alogênico),
- 3.- Pacientes CMV negativos submetidos a tratamento com quimioterapia ablativa,
- 4.- Transfusão em RN com peso inferior a 1200 g.,
- 5.- Transfusão intrauterina

- Recomenda-se a transfusão de concentrado de hemácias leucoreduzido em pacientes politransfundidos ou que sejam candidatos a receber múltiplas transfusões, com o objetivo de reduzir a aloimunização a antígenos leucocitários. Também é indicada para prevenir a reação febril não-hemolítica.

3.9 Transfusão de Hemácias Lavadas

O concentrado de hemácias lavadas é obtido após a lavagem com solução isotônica para remoção de plasma e leucócitos residuais.

- Indicado para pacientes portadores de anticorpos dirigidos contra proteínas plasmáticas, especialmente anti-IgA, e em pacientes com repetidas reações alérgicas prévias decorrentes da transfusão sanguínea.
- **Não é equivalente a concentrado de hemácias leucoreduzido**

31

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

3.10 Transfusão de Hemácias Irradiadas

- A irradiação de concentrado de hemácias é indicada para reduzir o risco da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro – Transfusional (DECH-T), conhecida em inglês como T-GHVD, afecção rara, porém de alta letalidade. Ocorre por reação dos linfócitos T do doador contra antígenos do receptor.

32

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

3.11 Algoritmo para Transfusão de Hemácias

33

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

4.1 Indicação

A transfusão terapêutica de plaquetas esta indicada em todos os pacientes com sangramento ativo associado a trombocitopenia ou a um defeito funcional da plaqueta.

- Pacientes com sangramento e contagem plaquetária inferior a $50.000/\text{mm}^3$ (grau de recomendação C)
- Pacientes com sangramento em SNC ou oftálmico e contagem plaquetária inferior a $100.000/\text{mm}^3$ (grau de recomendação C)

4.2 Uso Profilático

- < 10.000 plaquetas/ mm^3 para transfusão profilática em pacientes estáveis com diagnóstico de leucoses agudas e ou transplantes com células progenitoras de sangue periférico e ou tumores sólidos (grau de recomendação A)

* $<$ menor ou igual a 30.000 plaquetas/ mm^3 em pacientes estáveis com LMA-M3, sem qualquer sangramento.

- 20.000 plaquetas com febre alta, hiperleucocitose, queda rápida na contagem plaquetária ou alterações na coagulação ou paciente que não possa ser mantido sob avaliação constante (paciente ambulatorial).
- Para punção lombar, anestesia epidural, endoscopia digestiva com biopsia, inserção de cateter central, biopsia transbronquial, biopsia hepática, laparotomia e cirurgias similares, a contagem plaquetária deve ser igual ou superior a $50.000/\text{mm}^3$

35

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

Alvo
Hb > 8,0 g/dl

4 TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS

Estão disponíveis para transfusão:

Plaquetas randômicas: São obtidas a partir de uma unidade de sangue total e cada bolsa contém no mínimo $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas, com volume aproximado de 40 a 70 mL. São estocadas a $22 \pm 2^\circ \text{C}$, sob agitação contínua; o cálculo de dose é de 1 Unidade /10 kg de peso do receptor. O concentrado de plaquetas contém grande quantidade de leucócitos (superior a 1×10^5), quando estiver indicado o uso de plaquetas leucorreduzidas, deverá ser utilizado filtro para este fim ou plaquetas por aférese.

Plaquetaférese: Plaquetas obtidas por aférese, ou de doador único. A plaquetaférese é obtida através de processo automatizado de centrifugação. O produto final tem volume aproximado de 200 mL e deve ser estocado a $22 \pm 2^\circ \text{C}$, sob agitação contínua; cada bolsa deve conter no mínimo $3,5 \times 10^{11}$ plaquetas (o correspondente a 6 a 7 unidades de plaquetas randômicas) e pode ser utilizado por até 5 dias. O produto coletado quando leucorreduzido tem leucócitos inferior a 1×10^6 .

Pool de buffy coat: pool de 4 a 5 unidades de plaquetas, extraídas da camada leucoplaketária, após a centrifugação de 4 a 5 unidades de sangue total. Tem volume aproximado de 200 mL, nº de plaqueta superior ou igual a $2,5 \times 10^{11}$ e leucócito inferior a $2,0 \times 10^6$. O pool deve ser conservado em temperatura de $22 \pm 2^\circ \text{C}$ sob agitação constante.

34

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

4.3 Procedimentos cirúrgicos, invasivos e condições especiais:

Valores recomendados de contagem de plaquetas no sangue periférico para procedimentos

Procedimento	Contagem mínima
Biopsia óssea	$20.000/\text{mm}^3$
Endoscopia Digestiva Alta (EDA)	$20.000/\text{mm}^3$
Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) ¹	$20.000/\text{mm}^3$
Broncoscopia	$20.000/\text{mm}^3$
Trombocitopenia neonatal aloimune	$30.000/\text{mm}^3$
Cirurgias de grande porte	$50.000/\text{mm}^3$
Trombocitopenia por transfusão maciça	$50.000/\text{mm}^3$
Neurocirurgia, cirurgia oftálmica	$100.000/\text{mm}^3$
Biópsia hepática	$50.000/\text{mm}^3$
Procedimento invasivo em cirróticos	$50.000/\text{mm}^3$

36

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

Instalação de catéter peridural, punção líquórica adulto	50.000/mm ³
Extração dentária	50.000/mm ³
Instalação de catéter venoso central	50.000/mm ³
Punção lombar pediátrica	50.000/mm ³

(*) considerar: equipamento disponível, dificuldade de acesso, experiência profissional

4.4 Transfusão em Cirurgia Cardíaca:

- No início do *bypass* cardiopulmonar, a contagem plaquetária cai abruptamente pela diluição com as soluções de preenchimento do sistema de circulação extra-corpórea (*prime*) e após, tende a permanecer estável. Durante a cirurgia, entretanto, a função plaquetária deteriora proporcionalmente à duração do *bypass*. Recomendamos:
 - Avaliação quanto ao uso de antifibrinolíticos nos pacientes em uso de antiagregantes plaquetários, reoperações de coronárias e válvulas e procedimentos combinados
 - Avaliação no intra-operatório de cirurgia cardíaca:
 - na presença de sangramento microvascular, o gatilho de 100.000/mm³ é geralmente eficaz para cirurgias não complicadas e perfusão de até 2 horas. (grau de recomendação C)

37

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

4.6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

- Todas as prescrições de plaquetas deverão ser sempre precedidas por uma contagem laboratorial do mesmo dia ou no máximo do dia anterior

39

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- na presença de sangramento difuso, sem causa cirúrgica, com perfusão por período superior a 2 horas, a transfusão de plaquetas pode ser benéfica mesmo com contagens superiores a 100.000 / mm³ (alteração da função plaquetária) (grau de recomendação C)
- Avaliação no pós-operatório de cirurgia cardíaca:
 - na presença de sangramento difuso, sem causa cirúrgica e na ausência de outras alterações da coagulação, a transfusão de plaquetas está indicada se houver perda sanguínea de 300-500 ml na primeira hora, > 200ml/hora nas primeiras 4-6 horas, ou >150 mL/hora em 12 horas; na criança, a indicação existirá se a perda sanguínea for > 2ml/Kg/hora nas 2 primeiras horas.
- Se possível, estudar a função plaquetária com tempo de sangramento e testes de agregação plaquetária.
- Em pacientes com sangramento e alteração da função plaquetária por plaquetopenia congênita documentada, a transfusão está indicada se houver sangramento, independente da contagem plaquetária.

4.5 Contra-indicações

- Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)
 - Exceto se houver sangramento que coloque em risco a vida.
- Trombocitopenia Induzida por Heparina
 - Exceto se houver sangramento que coloque em risco a vida.

38

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

5 TRANSFUSÃO DE PLASMA

O plasma fresco congelado é obtido através da separação de uma unidade de sangue total por centrifugação e totalmente congelado até 8 horas após a coleta. Deve ser armazenado a uma temperatura de, no mínimo 20°C negativos, com validade de 12 meses. Uma vez descongelado se mantido a temperatura ambiente, deve ser utilizado em até 4 horas. Se mantido a 4±2, pode durar até 24 horas. O produto contém níveis hemostáticos de todos os fatores de coagulação, inclusive FV, FVIII e 2-4 mg de fibrinogênio/mL. O volume de cada unidade deve ser superior a 180 mL.

É administrado para corrigir sangramentos por anormalidade ou deficiência de um ou vários fatores da coagulação, quando os concentrados de fatores específicos não estiverem disponíveis; a dose inicial deve ser de 10-15 mL/kg. O TAP e o TTPa devem ser mensurados antes e após a transfusão.

5.1 Indicações

- Correção de deficiências congênicas ou adquiridas isoladas ou combinadas de Fator(es) de coagulação para os quais não exista concentrado industrializado (outros que não o Fator VIII, Fator IX, Fator VII, Fator XIII, Fator VIII rico em multímeros de von Willebrand e concentrado de complexo protrombínico)
- Coagulopatia intravascular disseminada (CIVD) grave com sangramento ativo e grande diminuição na concentração sérica de múltiplos fatores, com hemorragia e evidências laboratoriais de deficiências de fatores, com INR >1,5 e/ou TTPa no mínimo de 1,5 X o controle.
- Hemorragia em hepatopatia com déficit de múltiplos fatores da coagulação e com INR >1,5 e/ou TTPa no mínimo de 1,5 X o controle.
- Transfusão maciça, desde que haja manifestação hemorrágica associada à alteração laboratorial com INR >1,5 e/ou TTPa no mínimo de 1,5 X o controle.
- Tratamento da Púrpura Trombocitopênica Trombótica, em especial associado à na plasmaférese.

40

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- Na reversão de dicumarínicos, em vigência de sangramento com risco de vida *(se disponível, o complexo protrombínico deve ser a primeira escolha)*
- Prevenção de hemorragias em hepatopatas que serão submetidos a cirurgias ou procedimentos invasivos (por exemplo, biopsia hepática), e que apresentam alteração no coagulograma (com INR >1,5 e/ou TTPA no mínimo de 1,5 X o controle).
- Trombose por déficit de Anti-trombina III, quando não houver concentrado específico.
- Hemorragia por déficit de fatores de vitamina K dependentes em Recém - Nascidos
- Pacientes com Edema Angioneurótico (Edema de Quincke) recidivante causado por déficit de Inibidor de c1-esterase

5.2 Contra-indicações formais à transfusão de plasma

- Expansor volêmico
- Hipovolemias agudas (com ou sem hipoalbuminemia)
- Sangramentos sem coagulopatia
- Imunodeficiências
- Sepse
- Grandes Queimados
- Complemento de alimentação parenteral
- Manutenção da Pressão Oncótica do Plasma
- Tratamento de Desnutrição
- Prevenção de hemorragia intraventricular do recém nascido
 - Reposição de volume nas sangrias terapêuticas de recém nascido com poliglobulia
 - Fórmula de reposição nas transfusões maciças
 - Acelerar processos de cicatrização
 - Fonte de imunoglobulina
 - Recomposição de sangue total exceto na exsanguineo transfusão em recém - nascidos

41

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

6 TRANSFUSÃO DE CRIOPRECIPITADO

O crioprecipitado é a fração insolúvel em frio do PFC; contém o fator VIII, fibrinogênio, FvW, FXIII e fibronectina. Deve conter, no mínimo, 80 unidades do fator anti-hemofílico e 150 a 250 mg de fibrinogênio. Cada unidade tem de 10 a 20 mL de volume; deve ser armazenado em temperatura inferior a - 20° C e tem validade de 1 ano. A dose habitual é de um concentrado para cada 10 quilos de peso. Quando se tratar de sangramento por perda sanguínea aguda, deve-se mensurar o fibrinogênio antes e após o tratamento.

6.1 Indicações

- Repor fibrinogênio em pacientes com hemorragias e déficits isolados congêntos ou adquiridos de fibrinogênio, quando não se dispuser do concentrado de fibrinogênio industrial
- Repor fibrinogênio em pacientes com coagulação intravascular disseminada (CIVD) e graves hipofibrinogemias (dosagem menor que 80mg/dL).
- Repor Fator XIII em pacientes com hemorragias por déficit deste fator, só quando não se dispuser do concentrado de fator XIII industrial.
- Repor fator de von Willebrand em pacientes portadores da doença de von Willebrand que não tenham indicação de DDAVP ou que não respondam ao uso de DDAVP, apenas quando não se dispuser de concentrados de fator de von Willebrand ou de concentrados de fator VIII ricos em multímeros de von Willebrand
- Compor a fórmula da cola de fibrina autóloga para uso tópico.

42

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

7 TRANSFUSÃO DE GRANULÓCITOS

O concentrado de granulócitos e uma suspensão de granulócitos (mínimo de 1 x 10¹⁰) em plasma com volume inferior a 500 ml. Tem validade de 24 h se conservado em temperatura de 22 ± 2 o C. Consiste na administração de granulócitos coletados de doadores saudáveis pelo método de aférese que receberam estímulo com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e corticóide em receptores neutropênicos, na vigência de infecção não responsiva a tratamento específico.

Embora se consiga obter elevação nas contagens leucocitárias do receptor, a eficácia clínica do procedimento ainda é questionável, sendo necessários maiores estudos para comprovação de benefício terapêutico.

7.1 Indicações

- Tratamento de pacientes com neutropenia acentuada (<500 granulócitos/mm³) por não produção medular e previsão de recuperação medular em período superior a três dias e:
 - Infecção fúngica progressiva ou bacteriana progressiva/não responsiva a tratamento específico.

7.2 Procedimento

- Deverá ser realizada solicitação com tempo hábil do produto ao Banco de Sangue.
- O hemoterapeuta avaliará a indicação; em caso de dúvida, esta será discutida pelo hemoterapeuta com o médico do paciente.

43

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

8 AFÉRESES TERAPEUTÉUTICAS-INDICAÇÕES

Aférese é um procedimento realizado através de máquina que retira mecanicamente hemocomponentes ou plasma dependendo qual seja a etiologia da causa da doença ou seu agravamento.

Na prática clínica as aférese terapêuticas são abordagens baseadas em evidências, realizadas por hemoterapeutas. São classificadas por categorias:

- Tratamento padrão
- Tratamento de suporte
- Indicação Conflitante ou falta de evidências
- Não há benefícios

As indicações quando caracterizam urgência devem ser realizadas no prazo de doze horas.

O quadro a seguir sumariza as indicações segundo categoria, urgência (destacados), número de sessões, fluido de reposição e tipo de troca que deve ser realizada.

DOENÇA	CATEGORIA	Nº SESSÕES	FLUIDO DE REPOSIÇÃO	URGÊNCIA	TIPO DE PROCEDIMENTO
Crioglobulinemia	I	4-6	albumina	não	plasmaférese
Poliradiculoneurite crônica	I	6	albumina	não	plasmaférese
Polineuropatia por paraproteína IgG/IgA	I	5-6	albumina	não	plasmaférese
Doença falciforme c/ acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda ou insuficiência de múltiplos órgãos	I	1	hemácias leucorreduzidas	sim	eritrocitaférese
Púrpura trombocitopênica trombótica	I	variável	plasma	sim	plasmaférese
Leucostase	I	variável	cristalóide	sim	leucaférese
Hiperviscosidade	I	1-3	albumina	sim	plasmaférese
PANDAS grave	I	5-6	albumina	não	plasmaférese
Myasthenia gravis	I	4-6	albumina	não	plasmaférese

44

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

Síndrome Goodpasture	I	6	albumina, plasma	não	plasmaférese
Síndrome de Guillain-Barré	I	4-6	albumina	não	plasmaférese
Coreia de Sydenham grave	I	5-6	albumina	não	plasmaférese
Sobredosagem e envenenamento (cogumelos)	II	variável	albumina, plasma	não	plasmaférese
TMO ABO incompatível	II	Até 100 adequado	plasma	não	plasmaférese
Trombocitose sintomática	II	variável	cristalóide	sim	trombocitáfese
Malária grave	II	1-2	hemácias leucorreduzidas	sim	eritrocitáfese
Policitemia Vera (sintomática)	II	1	albumina, salina	não	eritrocitáfese
Polineuropatia por IgM	II	4-6	albumina	não	plasmaférese
Síndrome de Eaton-Lambert	II	4-6	albumina	não	plasmaférese
Profilaxia de AVC no falciforme	II	a cada 30-45 dias	hemácias leucorreduzidas	não	eritrocitáfese
Rejeição humoral pós-transplante renal	II	6	albumina	não	plasmaférese
Pré-transplante renal ABO incompatível	II	variável	albumina/plasma	não	plasmaférese
Pré-transplante cardíaco ABO incompatível	II	variável	albumina/plasma	sim	plasmaférese
Prevenção de sobrecarga de ferro em falciforme	II	a cada 30-45 dias	Hemácias	não	eritrocitáfese
Incompatibilidade ABO no TMO e Células progenitoras hemopoéticas periféricas	II	2-4	albumina, plasma	não	plasmaférese
Babesiose	II	1	hemácias leucorreduzidas	sim	eritrocitáfese
Encefalite de Rasmussen	II	5-6	albumina	não	plasmaférese
Glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA associada (Granulomatosa de Wegener)	II	6-9	albumina ou plasma	não	plasmaférese
Esclerose múltipla (forma desmielinizante aguda)	II	5	albumina	não	plasmaférese
Dessensibilização no Tx renal	II	6	albumina	não	plasmaférese
Doença de Refsum	II	1-2 sessões por semana	albumina	não	plasmaférese

45

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

Aloimunização gestacional	II	3	albumina	não	plasmaférese
Doença enxerto-versus-hospedeiro (cutânea)	II	4-8	albumina, salina	não	fototáfese
Hipercolesterolemia familiar	II	semanal (tempo indeterminado)	albumina	não	plasmaférese
Falência renal aguda	III	variável	plasma	não	plasmaférese
Sepsis	III	1-2	albumina	não	plasmaférese
Síndrome antifosfolípide catastrófica	III	3-5	albumina	não	plasmaférese
Síndrome de Devic	III	5	albumina	não	plasmaférese
Trombocitose (proliferativa ou secundária)	III	1-2	cristalóide	não	trombocitáfese
Sobredosagem e envenenamento (outros)	III	variável	albumina, plasma	não	plasmaférese
Anemia aplástica, aplasia pura da série vermelha	III	1-24	albumina, plasma	não	plasmaférese
Transplante de pulmão	III	10	não se aplica	não	fototáfese
Tireotoxicose	III	variável	albumina, plasma	não	plasmaférese
Anemia hemolítica auto-imune, anticorpos quentes e frios	III	variável	albumina	não	plasmaférese
Síndrome de stiff-person	III	4-5	albumina	não	plasmaférese
Síndrome paraneoplásica neurológicas	III	5-6	albumina	não	plasmaférese
Síndrome hemolítica urêmica, microangiopatia trombótica e microangiopatia associada a transplante renal	III	variável	plasma	não	plasmaférese
Pancreatite com hipercalcemia	III	1-2	plasma e albumina	não	plasmaférese
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	III	3-12	albumina	não	plasmaférese
Glomeruloesclerose focal segmentar	III	9	albumina	não	plasmaférese
Pênfigo vulgar	III	variável	albumina	não	plasmaférese
Insuficiência renal (mieloma múltiplo)	III	5-7	albumina	não	plasmaférese
Inibidores de fatores da coagulação	III	variável	plasma	não	plasmaférese
Lúpus eritematoso sistêmico	III	3-6	albumina, plasma	não	plasmaférese

46

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP

Doença enxerto-versus-hospedeiro (não-cutânea)	III	4-8	albumina, salina	não	fototáfese
Púrpura pós-transfusão com sangramento	III	plaquetas >20.000	albumina	sim	plasmaférese
Púrpura pós-transfusão sem sangramento	III	plaquetas >20.000	albumina	não	plasmaférese
Rejeição humoral pós-transplante cardíaco	III	3-6	albumina, plasma	não	plasmaférese
Hiperleucocitose (proliferativa)	III	variável	cristalóide	não	leucotáfese
Esclerose múltipla (crônica progressiva)	III	5	albumina	não	plasmaférese
Encefalomielite disseminada aguda	III	3-6	albumina	não	plasmaférese
Escleroderma	III	6	albumina	não	plasmaférese
Púrpura trombocitopênica imune	IV	-----	não se aplica	não	Plasmaférese

9 CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO¹

- Armazenamento: deve ser mantido sob refrigeração, em temperatura entre + 2 a + 8°C, protegido da luz.
- Preparação: permitir que o produto (pó liofilizado) e o diluente apropriado (água para injeção) atinjam a temperatura ambiente e realizar a diluição do produto no seu diluente.
- Proceder à infusão endovenosa em velocidade ≤ a 2 ml/minuto
- Indicações: reversão de urgência da terapia anticoagulante oral (cirurgia, por exemplo) reversão da anticoagulação oral, em paciente com TP-INR elevado (qualquer valor) na presença de sangramento grave ou de sangramento potencialmente fatal.
- Contra-indicações: reação alérgica aos componentes do produto, infarto agudo do miocárdio recente, risco iminente de trombose, coagulação intra-vascular disseminada
- Dose: INR < 4,5 – 25 U/kg
INR ≥ 4,5 – 35 U/kg

47

MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP
10 CONCENTRADO DE FATOR VIII, CONCENTRADO DE FATOR IX, CONCENTRADO DE FATOR VIII / FATOR VON WILLEBRAND, CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO ATIVADO

Produtos de uso exclusivo de pacientes com o diagnóstico de hemofilia A, hemofilia B, doença de Von Willebrand e hemofilia inibidor, respectivamente, cadastrados e em seguimento no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP. Produtos sob controle do Serviço de Hematologia do HCFMUSP, com administração relatada à Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo, com doses administradas de acordo com o tipo de sangramento e a intensidade da hemofilia e doença de Von Willebrand.

48

MANUAL DE TRANSFUÇÃO
HC-FMUSP

11 ESTRATÉGIAS PARA REDUÇÃO DE TRANSFUÇÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS

Os diversos riscos advindos da transfusão associados à ausência de estudos clínicos que comprovem sua real eficácia em todas as indicações feitas rotineiramente são propulsores de estratégia restritiva no que se refere à prescrição de hemocomponentes. Atualmente, busca-se definir mais especificamente que subgrupos de pacientes realmente apresentam benefícios com a transfusão, tendo como objetivo reduzir as taxas e minimizar os riscos associados a tal procedimento.

Paralelamente, buscam-se alternativas à transfusão alogênica, com os objetivos de minimizar o sangramento e reduzir as taxas transfusionais.

11.1 Transfusão autóloga

O objetivo de todas as formas de transfusão autóloga é o de evitar a transfusão de sangue alogênico. Pode ser necessária quanto existe dificuldade de obtenção de sangue compatível para um paciente em particular, mas frequentemente é usada como estratégia para evitar os riscos (infecciosos e imunológicos) da transfusão alogênica.

- Coleta autóloga pré-operatória: colhe-se uma ou mais unidades de sangue total do paciente previamente a uma cirurgia eletiva. São contra-indicações absolutas a insuficiência cardíaca descompensada, a insuficiência coronariana e a presença de infecção ativa. Uma vez que a transfusão de sangue autóloga não é isenta de riscos (condição clínica do doador, contaminação bacteriana do componente, sobrecarga volêmica), sua indicação deve ser criteriosa.
- Recuperação intra-operatória de sangue: é o processo de recuperação intra-operatória de sangue que utiliza um equipamento (*cell-saver*). Através de sua utilização, o sangue proveniente do campo operatório ou do reservatório de cardiotoia é aspirado, anticoagulado, centrifugado e lavado com solução

49

MANUAL DE TRANSFUÇÃO
HC-FMUSP

fisiológica. Não é permitida a recuperação intra-operatória quando existem riscos de disseminar agentes infecciosos ou células neoplásicas.

- Hemodiluição normovolêmica: é a coleta de uma ou mais unidades de sangue de um paciente no centro cirúrgico, imediatamente antes ou após a indução da anestesia, seguida da reposição simultânea de cristalóides ou colóides para manutenção da volemia. Somente deverá ser utilizada quando o potencial de perda sanguínea for superior a 20% da volemia sanguínea e a concentração de hemoglobina for superior a 11 g/dL.

50

MANUAL DE TRANSFUÇÃO
HC-FMUSP

12 REAÇÕES TRANSFUSIONAIS

Os objetivos de revisar as reações transfusionais são:

- Reconhecer todos possíveis sintomas relacionados aos efeitos adversos da transfusão de forma que os profissionais de saúde envolvidos no atendimento aos pacientes estejam aptos a reconhecer e atuar na entidade descrita
- Padronizar a conduta frente à reação transfusional aguda:

Reação transfusional Aguda

IMUNE	NÃO IMUNE
Reação febril não hemolítica (RFNH)	Contaminação bacteriana
Reação hemolítica imune	Hipotensão por inibidor ECA
Reação alérgica: leve; moderada; grave	Sobrecarga de volume
TRALI ((Transfusion related acute lung injury)	Hemólise não imune
	Embolia aérea
	Hipotermia
	Hipocalcemia

12.1 Orientações

Todos os profissionais envolvidos na prescrição e administração de hemocomponentes devem estar capacitados a reconhecer e tratar as reações transfusionais. Qualquer sintoma durante a administração de um hemocomponente (e até vinte e quatro horas após) deve ser considerado como reação transfusional aguda, até que se prove o contrário.

Sinais e Sintomas

- Febre com ou sem calafrios (definida como elevação de 1° C na temperatura corpórea), associada à transfusão.
- Calafrios com ou sem febre.

51

MANUAL DE TRANSFUÇÃO
HC-FMUSP

- Dor no local da infusão, torácica ou abdominal.
- Alterações agudas na pressão arterial, tanto hipertensão como hipotensão.
- Alterações respiratórias: dispnéia, taquipnéia, hipóxia.
- Alterações cutâneas: prurido, urticária, edema localizado ou generalizado.
- Náuseas, com ou sem vômitos.
- Choque em combinação com febre, tremores, hipotensão e/ou falência cardíaca de alto débito. Este quadro sugere sepse, podendo também acompanhar o quadro de hemólise aguda. Falência circulatória, sem febre e/ou calafrios, pode ser o dado mais importante de anafilaxia.
- Alteração na cor da urina pode ser o primeiro sinal de hemólise no paciente anestesiado.
- Na presença de qualquer destes sintomas, durante a transfusão, a enfermeira que assiste ao paciente deverá suspender imediatamente a transfusão, chamar médico e comunicar o ocorrido ao funcionário do Banco de Sangue que contactará o médico responsável. Deverá manter acesso venoso com SF, verificar os sinais vitais e conferir todos os registros de identificação do hemocomponente e do receptor.

A seguir enimeramos as reações transfusionais e as condutas específicas a serem adotadas.

12.2 Reação Hemolítica Transfusional Aguda

Definição: Reação hemolítica imediata, secundária a ação de anticorpos contra antígenos eritrocitários.

Conduta Laboratorial : coleta de hemograma, coagulograma, DHL, BT, BI, BD e amostra para Banco de Sangue

Conduta clínica:

- Suspender a transfusão imediatamente

52

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- Hidratação com soro fisiológico, a fim de evitar hipotensão. Com um fluxo renal adequado, o choque pode ser evitado e a função renal é preservada. Considerar os riscos associados à hiperidratação quando houver alterações cardiológicas ou nefropatia prévia.
- Monitorização do volume de diurese: ideal → 100ml/hora em adultos, por 18-24 horas.
- Diurético: Utilizar furosemida na dose de 40 a 80 mg para adulto ou 1-2 mg/kg para criança; o diurético não só aumenta a diurese como também aumenta o fluxo sanguíneo cortical. Esta dose pode ser repetida uma vez no paciente adequadamente hidratado. Manitol é um diurético osmótico e também aumenta o fluxo renal.
- Agentes vasopressores: Dopamina em baixa dose (<5µg/kg/min) aumenta o débito cardíaco, dilata a vasculatura renal e tem sido recomendada no tratamento de hemólise aguda.
- Coagulação intra vascular disseminada (CIVD) com sangramento generalizado pode ser a manifestação inicial de reação transfusional hemolítica (RTH) em pacientes anestesiados; a utilização de heparina é questionável. A administração de hemocomponentes (PFC, plaquetas, citio) pode ser necessária na vigência de sangramento exacerbado.

12.3 Reação Febril não Hemolítica (RFNH)

Definição: Define-se como elevação de temperatura > 1° C associada à transfusão, até 24 horas após a transfusão, sem outra explicação.

Conduta laboratorial: uma amostra pós transfusional deve ser coletada e enviada ao laboratório transfusional, assim como a bolsa e os equipamentos anexos a ele (evitando a contaminação dos equipamentos).

53

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

Conduta clínica

➤ Antipirético:

- Acetaminofen - 750 mg via oral para adultos ou 1 gota/kg/dose em crianças
- ou
- Dipirona - EV ou IM : 1 a 2 g/dose em adultos; em crianças, seguir tabela abaixo:

Peso (Kg)	Dose	Gotas	EV (ml)	IM (ml)
5-8	Única	2 a 5	---	0,1 - 0,2
9-15	Única	3 a 10	0,2 - 0,5	0,2 - 0,5
16-23	Única	5 a 15	0,3 - 0,8	0,3 - 0,8
24-30	Única	8 a 20	0,4 - 1,0	0,4 - 1,0
>30	Única	15 a 35	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5

- Aplicação endovenosa de Meperidina (Dolantina®) pode ser útil em pacientes com tremores e calafrios intensos. Diluir 2 ml da droga em 8ml de água destilada, e aplicar 2ml da solução EV.

Prevenção da RFNH: Transfusão de plaquetas:

- Após a primeira RFNH, administrar profilaticamente Acetaminofen na dose adequada para a idade, antes do início da transfusão de hemocomponente.
- Após a segunda RFNH, administrar hemocomponente leucodepletado.
- Se houver manutenção da RFNH com estas medidas, transfundir somente plaquetas leucorreduzidas.

54

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

Prevenção da RFNH: Transfusão de Concentrado de Hemácias:

- Após a primeira RFNH, documentar e observar. A chance do paciente apresentar uma segunda RFNH é de 15%.
- Após a segunda RFNH, administrar Acetaminofen na dose adequada 30 minutos antes do início da transfusão.
- Administrar somente componentes leucodepletados.

12.4 Urticária (alérgica leve)

Definição: A reação urticariforme é uma forma de hipersensibilidade cutânea, desencadeada pela exposição a substâncias solúveis no plasma do doador ao qual o receptor está sensibilizado. A reação é caracterizada por *rash* cutâneo ou máculas e prurido, geralmente não é acompanhada por febre ou outros sintomas. A urticária aparece em 1 a 3% das transfusões².

Conduta Clínica:

- Se a urticária é o único efeito colateral observado, suspender a transfusão temporariamente e administrar anti-histamínico por via parenteral ou oral - Difendramina (Benadryl®) 25-50 mg ou hidroxizina 25 MG VO, 2 a 3 vezes ao dia
- Se os sintomas são leves e rapidamente revertidos, a transfusão pode prosseguir desde que se respeite o tempo estipulado para sua infusão.
- Se o paciente desenvolve urticária extensa ou confluenta, suspender a unidade mesmo se os sintomas tiverem desaparecido com o tratamento.

55

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

Prevenção:

- Em pacientes que já apresentaram duas ou mais reações urticariformes, administrar pré medicação : Difendramina (Benadryl®) 25 a 50 mg VO ou EV, 30 minutos antes da transfusão.
- Nos receptores que têm reações frequentes, componentes lavados podem estar indicados.

12.5 Reações Anafiláticas/Anafilactóides (alérgica moderada e grave)

Definição: É uma reação de hipersensibilidade imediata, mediada pelo sistema imune, desencadeada pela exposição a substâncias solúveis no plasma do doador ao qual o receptor está sensibilizado. O quadro clínico é grave podendo evoluir para choque e óbito.

12.5.1 Reação anafilática por deficiência de IgA:

A explicação clássica para esta reação é a presença de anticorpos específicos contra IgA em pessoas com deficiência congênita desta classe de imunoglobulina. A deficiência de IgA é a deficiência congênita mais comum, afetando 1 em 700-800 pessoas de ascendência europeia e destes, 30% tem anticorpos anti IgA. Reações anafiláticas transfusionais são extremamente raras (1:170.000 a 1:180000) e somente uma fração destes pacientes (17,5%) apresenta reação imediata generalizada associada a anticorpo anti IgA.

56

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

12.5.2 Reação anafilática/anafilatóides por outras causas

- o **Substância solúveis no plasma:** Anticorpos preexistentes no receptor contra outras proteínas séricas (IgG, albumina, haptoglobina, C3, C4, alfa 1 anti-tripsina, transferrina, etc.) e/ou anti-HLA do doador.
- o **Transfusão de alérgenos** aos quais o paciente seja pré-sensibilizado, por exemplo, drogas (Penicilina, Aspirina), substâncias químicas (Formaldeído, Óxido de Etileno, agente plastificante da bolsa).
- o **Transferência passiva de IgE** (drogas, alimentos, etc) em pacientes transfundidos.
- o **Ativação de mastócitos** devido a nível elevado de C3a e C5a no sangue transfundido.
- o **Transfusão de componentes sanguíneos com alto nível de histamina.**

Conduta laboratorial: uma amostra pós transfusional deve ser coletada e enviada ao laboratório transfusional assim como a bolsa e os equipamentos anexos a ele (evitando a contaminação dos equipamentos).

Conduta Clínica: suspender a transfusão

- o Adrenalina 1:1000 - dose adulto: 0,1 - 0,5mg, SC ou IM a cada 10 a 15 minutos. Em casos graves: Adrenalina 0,1 a 0,5 mg diluída 1:10.000, EV correr em 5 a 10 minutos, pode ser repetida a cada 20 - 30 minutos até 3 doses.
- o Anti histamínicos (Benadryl®), corticosteróides, agonistas β 2
- o Corticosteróides por via endovenosa não são eficazes no controle do episódio agudo; seu pico de ação ocorre após 6 a 12 horas e sua maior indicação é na prevenção da recorrência tardia do quadro: hidrocortisona 500 mg endovenosa (Flebocortide®) a cada 6 horas deve ser administrada para reações prolongadas.

57

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

Profilaxia

- Verificar, através de exame laboratorial, a presença de Anti IgA.
- Administrar pré medicação: Difendramina (Benadryl®) 25 a 50 mg VO ou EV, 30 minutos antes da transfusão.
- Transfusão de componentes celulares deficientes em IgA, ou lavados com 2 litros de solução salina, em 6 ciclos.
- Transfusão de componentes acelulares deficientes em IgA.

12.6 Hemólise Não Imune

Etiologia

- Hiperaquecimento
- Exposição a temperaturas inadequadas no transporte, armazenamento, administração.
- Aquecedores descalibrados, congelamento inadvertido ou conservação de hemocomponentes fora de suas especificações são situações que podem causar lesão eritrocitária.
- Bombas de rolamento - circulação extra corpórea, bombas de infusão rápida, agulhas de fino calibre.
- Hemólise osmótica pela adição de drogas ou soluções hipotônicas, como água destilada, S.G. 5%, soluções de Dextrose.
- Deglicerolização inadequada de hemácias congeladas
- Contaminação bacteriana
- Na vigência de hemólise pós transfusional, após todas as causas imunes e não imunes descartadas, deve-se suspeitar de deficiência de G6PD no doador ou receptor.

Conduta Clínica:

58

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- Depende da causa da hemólise não imune, caso o paciente desenvolva uma reação grave com hipotensão e choque e disfunção renal, serão necessários cuidados intensivos.
- Se o paciente apresenta apenas hemoglobinemias e hemoglobinúria, terapêutica de suporte deve ser suficiente.

Prevenção: Seguir rigorosamente as normas do manual de procedimento operacional padrão, desde a coleta até a transfusão do hemocomponente.

12.7 Sepses Associada à Transfusão

Definição: Contaminação bacteriana deve ser considerada sempre que o paciente apresentar tremores intensos, especialmente se acompanhado por choque e febre acima de 40° C. Na contaminação de hemácias, o agente mais comum implicado é a *Yersinia enterocolitica*. Nos EUA, a incidência de contaminação é de um concentrado de hemácias por milhão de unidades; o início dos sintomas ocorre durante a transfusão e a mortalidade aproximada é de 60%. O maior risco de contaminação ocorre com a administração de plaquetas; estudo de cultura de plaquetas sugere que a contaminação ocorre em 1.1000 a 1.2000 concentrados de plaquetas; baseado nestes dados estima-se que entre 2000 a 4000 unidades transfundidas anualmente nos EUA estariam contaminados os que estariam associados a 333 a 1000 episódios graves/ano.

Quadro Clínico:		HEMÁCIAS (%)	PLAQUETAS (%)
Início dos sintomas	Durante a transfusão	82	31
	Nas 3 hs após	18	58
	1-15 dias após	0	11
	Hipotensão	86	58

59

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

Sintoma inicial	Febre	75	84
	Calafrios	75	74
	Náusea, vômitos	46	26
	Dispneia	25	10
	Diarréia	14	5
Complicações	Choque	57	53
	Oligúria	57	16
	CIVD	39	0
	Óbito	71	26

Conduta Clínica:

- Suspender a transfusão
- Tratar imediatamente com antibioticoterapia de largo espectro até cuidados de terapia intensiva, na vigência de choque com falência cardiocirculatória.

Conduta Laboratorial: uma amostra pós transfusional deve ser coletada e enviada ao laboratório transfusional, assim como a bolsa e os equipamentos anexos a ele (evitando a contaminação dos equipamentos). Hemoculturas devem ser colhidas do receptor para fazer o diagnóstico do agente etiológico.

12.8 Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão (TRALI)

Definição: TRALI, sigla em inglês de *Transfusion Related Acute Lung Injury* traduzida como lesão aguda pulmonar relacionada à transfusão ou edema pulmonar agudo não cardiogênico, ocasionado por diversos mecanismos: transfusão de anticorpos

60

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

contra o HLA ou antígenos neutrofilicos que reagem com leucócitos e plaquetas do receptor levando a uma sequência de eventos que aumentam a permeabilidade da microcirculação pulmonar, permitindo a passagem de líquidos para os alvéolos. A incidência exata de TRALI é desconhecida; acredita-se que seja em torno de 1:5000 transfusões.

Conduta Clínica:

- Reversão da hipóxia com oxigenioterapia e, se necessário, assistência ventilatória.
- O tratamento pode incluir corticosteróides, cujo valor é discutível. A maioria dos pacientes recuperam a função respiratória em 2 a 4 dias.
- Manutenção da hemodinâmica.

Prevenção: Se o anticorpo do doador é demonstrável como causador da reação pulmonar aguda, seu sangue não deve ser utilizado para os componentes que contêm plasma. Caso o anticorpo seja demonstrado como sendo do receptor, este deverá receber componentes celulares filtrados.

12.9 Sobrecarga Circulatória

Definição: A infusão rápida de volume não é bem tolerada em pacientes com comprometimento cardíaco ou pulmonar e naqueles portadores de anemia crônica com volume plasmático aumentado, podendo causar uma sobrecarga volêmica.

Conduta Clínica:

- Suspender a infusão.
- Colocar o paciente sentado.
- Diuréticos e oxigênio

Prevenção:

61

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

hipocalcemia ou hipercalcemia, podendo causar arritmia ventricular, com baixa eficiência miocárdica. Outras complicações da hipotermia incluem: bloqueio da hemostasia com tendência hemorrágica e maior risco infeccioso. O uso de aquecedores de sangue apropriados (*Blood warmer*) previne a ocorrência de hipotermia nas transfusões maciças.

Conduta Clínica: As arritmias induzidas pela transfusão podem ser evitadas através da retirada do cateter do átrio. Os efeitos generalizados da hipotermia podem ser prevenidos pela redução da velocidade de infusão ou pela utilização de aquecedores. Os aquecedores devem ser específicos e padronizados a fim de evitar risco de hemólise mecânica.

- Hipocalcemia e hipercalcemia:

Hipercalcemia: Quando as hemácias são armazenadas entre 2 a 6°C, aumenta o nível do potássio no plasma sobrenadante ou nas substâncias adicionadas. Raramente isto pode determinar hiperpotassemia no receptor devido à rápida diluição, redistribuição dentro das células e excreção.

A hipercalcemia ocorre mais em pacientes maciçamente transfundidos que permanecem hipotensos por longo período, mal perfundidos e que, portanto, apresentam acidose láctica. Também pode ser problema em recém nascidos e prematuros, que necessitam grande volume de transfusão, como exsanguíneo transfusão e cirurgia cardíaca.

Hipocalcemia: é mais ameaçadora, uma vez que as células depletadas de potássio (K) podem extrair o K do plasma do receptor; além disto o bicarbonato metabolizado a partir do citrato pode causar alcalose, que pode levar a queda do potássio.

Tratamento e prevenção: Nenhuma estratégia é geralmente necessária se o paciente é adequadamente ressuscitado (mantido normotérmico e normovolêmico) de qualquer situação que necessite transfusão maciça. Para transfusões de grande volume em

63

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- Em pacientes de maior risco (cardiopatas, anemia importante, idosos) transfundir o hemocomponente lentamente ou, se necessário, fracioná-lo.
- A administração de diuréticos prévia, durante ou após a transfusão, pode ser útil.

12.10 Reações Metabólicas

Definição: Entre as numerosas complicações que podem acompanhar a transfusão maciça, as alterações metabólicas e de coagulação são particularmente importantes. A função do ventrículo esquerdo pode estar deprimida por: hipotermia, pelo sangue transfundido, toxicidade pelo citrato, acidose láctica por hipoperfusão sistêmica, isquemia tecidual (frequentemente complicada por hipercalcemia). Anormalidades hemostáticas incluem: coagulopatia dilucional, CIVD, choque, e disfunção hepática e plaquetária.

- Toxicidade pelo Citrato:

Na infusão de grandes volumes de PFC, sangue total ou plaquetas, quando transfundidos em velocidade superior a 100 mL/min ou a velocidade mais baixa na presença de hepatopatia, o citrato plasmático pode elevar-se levando à hipocalcemia sintomática. A sintomatologia também pode ocorrer na presença de choque e/ou hipotermia, procedimentos prolongados de aférese e exsanguíneotransfusão (crianças muito pequenas necessitam de atenção especial a todos os eletrólitos).

O tratamento, nestes casos, é a prevenção.

- Hipotermia:

Arritmias cardíacas podem ocorrer em pacientes que recebem infusão rápida de grande volume de sangue, principalmente no uso de cateter central, próximo ao sistema de condução. A hipotermia aumenta a toxicidade cardíaca à

62

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

crianças, muitos autores preferem hemácias de até 7-10 dias de estocagem, mas para transfusão de pequenos volumes as unidades podem ser utilizadas até seu vencimento.

- Embolia aérea:

- **Fisiopatologia:** Embolia aérea pode ocorrer quando o sangue, em sistema aberto, é infundido sob pressão ou quando o ar entra na bolsa na troca de componentes. Os sintomas incluem tosse, dispnéia, dor torácica e choque.
- Se há suspeita de embolia aérea o paciente deve ser colocado sobre o lado esquerdo do corpo, com a cabeça baixa, para deslocar a bolha de ar da valva pulmonar. A aspiração do ar é às vezes tentada. O uso adequado de bombas de infusão, equipamento de recuperação intraoperatória e aférese é essencial para prevenir esta complicação.

12.11 Consequências tardias da transfusão

Alimentação Eritrocitária

- **Conduta Laboratorial:** O teste de Coombs Direto (TCD) pode ser positivo, mesmo antes do anticorpo (Ac) ser detectável no soro. Em tais casos, a eluição e identificação do anticorpo torna-se importante, pois pode ocorrer horas ou dias antes do Ac ser identificado no soro. As provas cruzadas tornam-se positivas quando o anticorpo é identificado no soro. Se uma resposta anamnética é detectada, o diretor do Banco de Sangue e o clínico do paciente devem ser alertados, para verificarem a ocorrência de hemólise tardia.

64

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

Aloimunização eritrocitária- resposta anamnética

- **Definição:** Na maioria dos casos, a produção anamnética de Ac causa somente uma reação sorológica tardia, mas em alguns pacientes a hemólise ocorre por alto título de Ac e um grande número de unidades antigênicas (Ag) positivas transfundidas.
- **Quadro Clínico:** febre, queda de Hb, icterícia leve. Algumas reações hemolíticas tardias aparecem como não elevação nos níveis de Hb pós transfusional ou como febre de origem indeterminada. Outros problemas clínicos menos frequentes incluem: icterícia inexplicável, hemoglobinúria esporádica; falência renal em raros casos.
- **Quadro Laboratorial:** Se há suspeita de doença hemolítica transfusional, uma amostra recém coletada deve ser testada para pesquisa de anticorpos irregulares, tanto no soro como no TCD. Se o resultado é positivo, deve ser comparado com os resultados prévios. A descoberta de Ac previamente indetectável em paciente que manifesta hemólise sugere hemólise tardia.
- **Tratamento:** O tratamento específico é raramente necessário embora possa ser prudente monitorizar a urina do paciente e a função renal, além de observar alterações da coagulação. Glóbulos que não contêm o Ag específico devem ser administrados nas transfusões subsequentes.
- **Prevenção:** Transfusões futuras não devem conter o Ag ao qual o receptor está sensibilizado. Registro adequado no cadastro e carteirainha para o receptor com os dados necessários são importantes para prevenção de acidentes transfusionais.

65

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

- TA-GVHD pode ocorrer em receptores não imunocomprometidos se o doador for homozigoto para um haplótipo HLA para qual o receptor é heterozigoto e o componente contiver grande número de linfócitos T viáveis.

Prevenção:

Como não existe tratamento eficaz, a profilaxia é obrigatória. A irradiação gama (γ) de componentes celulares é o método aceito para prevenção de TA-GVHD. A dose obrigatória é de 25Gy direcionado ao plano médio do componente, com uma dose mínima de 15Gy liberado para todo o restante do componente. Isto torna os linfócitos incapazes de replicação sem alterar a função de hemácias, plaquetas e granulócitos.

12.13 Imunomodulação

Desde de 1970, sabe-se que as transfusões têm efeito imunomodulatório, com a observação de melhor evolução dos transplantes renais em pacientes transfundidos. Este efeito benéfico na indução da tolerância trouxe questionamentos sobre se a transfusão teria outros efeitos em diferentes situações clínicas, inclusive na recorrência de tumores sólidos e aumento da incidência de infecções bacterianas no pós-operatório. Apesar dos vários estudos retrospectivos e prospectivos realizados, o significado clínico da imunomodulação mediada pela transfusão e a utilidade de se tentar prevenir seu efeito com medidas como a leucorredução, permanece ainda questionável. Os dados coletados até hoje concluem que a relação entre transfusão e imunossupressão é muito mais complexa do que se supunha no início.

67

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

12.12 Reação enxerto versus hospedeiro relacionada à transfusão (TA-GVHD)

Definição: É uma complicação geralmente fatal associada à proliferação clonal de linfócitos T do doador em receptor suscetível. Os linfócitos transfundidos determinam um "ataque imunológico contra tecidos do receptor", inclusive "as células hematopoéticas, levando a uma pancitopenia refratária com sangramento e complicações infecciosas que levam à mortalidade de 90 a 100% dos indivíduos acometidos. Nos EUA, a TA-GVHD é rara, estando descrita quase que exclusivamente em receptores imunocomprometidos. No Japão, por outro lado, mais de 200 casos já foram descritos, com incidência atingindo 1.660 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. A grande homogeneidade genética da população japonesa e o uso frequente de sangue total fresco de doadores relacionados parece ser a causa da alta incidência de TA-GVHD nesta população.

- **Manifestações clínicas:** febre; dermatite; eritrodermia que inicia nas palmas das mãos, planta dos pés, lobos das orelhas e face (variando de edema à formação de bolhas); hepatite com elevação da alanina, aspartato aminotransferases, fosfatase alcalina e bilirrubina; enterocolite com perda de 3 a 4 litros de diarreia aquosa; pancitopenia com medula óssea (MO) hipocelular (com redução de todos componentes medulares) e imunodeficiência. Disfunção de citocinas, recrutamento das células do receptor na reação imune e liberação de mediadores biológicos, em particular óxido nítrico, têm papel na patogênese. Os sintomas tipicamente aparecem 10 a 12 dias após a transfusão.

Fatores que determinam um risco individual de TA-GVHD incluem:

- grau de imunodeficiência
- grau de similaridade HLA entre doador e receptor
- Número de linfócitos T transfundidos com capacidade de proliferação

66

MANUAL DE TRANSFUSÃO HC-FMUSP

13 BIBLIOGRAFIA

1. Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. Transfusion and Apheresis Science. 2004; 31: 55-66.
2. Spinous BD. [Red Cell Transfusions and Guidelines: A Work in Progress](#). Hematol Oncol Clin North Am. 2007; 21(1): 186-200.
3. Brecher ME, Kanter MH et al. Transfusion medicine: blood transfusion. N Engl J Med. 1999; 340: 438-447.
4. Madipour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. British J Anaesth. 2005; 95 (1): 33-42.
5. Corwin HL. Anemia and red blood cell transfusion in the critically ill. Seminars in Dialysis. 2006; 19 (6): 513-516.
6. Starr D. Blood an epic history of medicine and commerce. Harper Collins Publishers New York 2002.
7. Corwin HL, Hébert PC. Critical Care Clinics. 2004; 20 (2): 11.
8. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA. 2002; 288(12):1499-507.
9. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al. CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill. Crit Care Med. 2004; 32: 39-52.
10. Nguyen Ba V, Peres Bota D, Melot C, et al. Time course of hemoglobin concentrations in non-bleeding ICU patients. Crit Care Med. 2003; 31: 406-10.

68

**MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP**

11. Vincent JL, Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006; 34 (5): S96-S101.
12. Jelkmann WE, Fandrey J, Frede S, et al. Inhibition of erythropoietin production by cytokines. Implications for the anemia involved in inflammatory states. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 718:300-309.
13. Jelkmann W, Hellwig-Buergel T. Tumor necrosis factor p55 receptor (TNF-R1) mediates the in vitro inhibition of hepatic erythropoietin production. *Exp Hematol*. 1999; 27:224-228.
14. Zamai L, Secchiero P, Pierpaoli S, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a negative regulator of normal human erythropoiesis. *Blood*. 2000; 95:3716-3724.
15. Krafte-Jacobs B, Levetown ML, Bray GL, et al. Erythropoietin response to critical illness. *Crit Care Med*. 1994; 22:821-826.
16. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1997; 23:159-162.
17. DeAngelo AJ, Bell DG, Quinn MW, et al. Erythropoietin response in critically ill mechanically ventilated patients: A prospective observational study. *Crit Care*. 2005; 9:R172-R176.
18. Vincent JL, Sakr Y, Creteur J. Anemia in the intensive care unit. *Can J Anaesth*. 2003; 50:S53-S59.
19. Piagnerelli M, Zouaoui Boudjelita K, Brohee D, et al. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. *Crit Care Med*. 2003; 31:1052-1061.

69

**MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP**

20. Vincent JL, Sakr Y, Le Gall J-R, et al. Is red blood cell transfusion associated with worse outcome? Results of the SOAP study. *Chest*. 2003; 124: 125S.
21. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, et al. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med*. 1993; 21:1312-1318.
22. Hajjar LA, Galas FRBG, Santos L, Auler Junior JOC. Transfusão de sangue em pacientes críticos: estado da arte. *Clinics*. 2007; 62 (4):507-524.
23. Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, et al. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med*. 2004; 32:364-371.
24. Hebert PC, Wells G, Blachman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Eng J Med*. 1999; 340: 409-417.
25. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996; 348:1055-1060.
26. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, et al. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002; 42:812-818.
27. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998; 279:217-221.
28. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, et al. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology*. 2000; 93:1004-1010.

70

**MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP**

29. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:1618-1623.
30. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: Should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125:1438-1450.
31. Walsh TS, Saleh Ezz-El-Din. Anemia during critical illness. *British Journal of Anesthesia*. 2006; 97(3): 278-291.
32. Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, et al. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med*. 2005; 32: 100-9.
33. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32:858-873.
34. Howell PJ, Bamber PA. Severe acute anaemia in a Jehovah's Witness. Survival without blood transfusion. *Anaesthesia*. 1987; 42:44-48.
35. Madjdipour C, Spahn D, Weiskopf R. Anemia and perioperative blood cell transfusion: A matter of tolerance. *Crit Care Med*. 2006; 34 (5): S102-S108.
36. Moriaki H, Sibbald WJ. Tissue oxygenation delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin*. 2004; 20: 213-223.
37. Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, et al. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin*. 2004; 20: 187-212.

71

**MANUAL DE TRANSFUSÃO
HC-FMUSP**

38. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992;102(1):208-15.
39. Alia J, Esteban A, Gordo F, Lorente JA, Diaz C, Rodriguez JA, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest*. 1999;115(2):453-61.
40. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1025-32.
41. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med*. 1996;24(3):517-24.
42. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, Stratton HH, Barie PS, Paloski WH, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO2 in injured patients. *J Trauma*. 1982;22(9):741-6.
43. Hardy JF, Belisle S. Current information on the benefits of allogeneic blood. *Transfus Altern Transfus Med*. 2000; 2(3): 27-32.
44. Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *J Am Med Assoc*. 1988; 260: 2700-2703.
45. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest*. 1995;108(3):767-71.
46. Hebert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, et al. A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials

72

**MANUAL DE TRANSUSÃO
HC-FMUSP**

Group Crit Care Med. 1998;26(3):482-7.

47. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert PC, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Trans Med Rev.* 2002;16(3):187-99.

48. Steiner ME, Despotis GJ. Transfusion Algorithms and How They Apply to Blood Conservation: The High-risk Cardiac Surgical Patient. *Hematol Oncol Clinics of North America.* 2007; 21(1): 141-167.

59. Levy J H., Pifarre R., Schaff H V., et al. A multi-center, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 1995; 92 (8): 2236-2244.

50. Despotis G.J., Avidan M.S., Hogue, et al. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72 (5): S1821-S1831.

51. Nuttall G.A., Oliver W.C., Santrach P.J., et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2001; 94 (5):773-781.

52. Moulton M.J., Creswell L.L., Mackey M.E., et al. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111. (5):1037-1046.

53. Munoz J.J., Birkmeyer N.J., Dacey L.J., et al. Trends in rates of reexploration for hemorrhage after coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68 (4): 1321-1325.

73

**MANUAL DE TRANSUSÃO
HC-FMUSP**

54. Shander A.: Emerging risks and outcomes of blood transfusion in surgery. *Semin Hematol.* 2004; 41 (1 Suppl 1): 117-124.

55. Goodnough L.T.: Risks of blood transfusion. *Crit Care Med.* 2003; 31: S678-S686.

56. Stover E.P., Siegel L.C., Parks R., et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology.* 1998; 88. (2): 327-333.

57. Snyder-Ramos S.A., Moehle P., Weng Y.S., et al. Ongoing variability in transfusion practices in cardiac surgery despite established guidelines. *Blood.* 2005; 106. (11): 2784-279a.

58. Weiskopf RB. More on the changing indications for transfusion of blood and blood components during anesthesia. *Anesthesiology.* 1996;84:498-501.

59. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology.* 2006; 105: 198-208.

60. Saxena S, Wehrli G, Makarewicz K, Sartorelli J, Shulman IA. Monitoring for underutilization of RBC components and platelets. *Transfusion.* 2001;41:587-90.

61. Wu WC, Rathore SS, Wang Y et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Eng J Med.* 2001; 345: 1230-1236.

62. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2004; 292: 1555-1562.

74

**MANUAL DE TRANSUSÃO
HC-FMUSP**

63. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, Cooper ES, DeChristopher PJ, Glenn GC, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122:130-8.

64. Fantoni DT, Tabacchi D, Auler Jr JO et al. A comparative evaluation of Inhaled Halothane, Isoflurane, and Sevoflurane During Acute Normovolemic Hemodilution in Dogs. *Anesthesia & Analgesia.* 2005; 100(4):1014-1019.

65. Otsuki DA, Fantoni DT, Auler Jr JO, et al. Comparison Between Intermittent and Continuous Measurement of Cardiac Output After Acute Normovolemic Hemodilution in Pigs. *Artificial Organs.* 2006; 30(6):458-466.

66. Otsuki DA, Fantoni DT, Auler Jr JO. Hydroxyethyl starch is superior to lactated Ringer as a replacement fluid in a pig model of acute normovolaemic haemodilution. *British Journal of Anaesthesia.* 2007; 98(1):29-37.

67. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, et al. Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma.* 1995;38(5):780-7.

68. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2000;232(3):409-18.

69. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO2 in injured patients. *J Trauma.* 1982;22(9):741-6.

75

**MANUAL DE TRANSUSÃO
HC-FMUSP**

70. Kahn RC, Zaroulis C, Goetz W, Howland WS. Hemodynamic oxygen transport and 2,3-diphosphoglycerate changes after transfusion of patients in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1986;12(1):22-5.

71. Gramm J, Smith S, Gamelli RL, Dries DJ. Effect of transfusion on oxygen transport in critically ill patients. *Shock.* 1996;5(3):190-3.

72. Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med.* 1990;18(10):1087-91.

73. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, et al. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med.* 1990;18(9):940-4.

74. McCullough J. Complications of transfusion. In: McCullough J, editor. *Transfusion medicine.* New York: McGraw-Hill; 1999. p. 337-59.

75. Hogman C.F., Knutsen F., Loof H.: Storage of whole blood before separation: the effect of temperature on red cell 2,3 DPG and the accumulation of lactate. *Transfusion* 1999; 39: 492-497.

76. Woodson R.D.: Importance of 2,3 DPG in banked blood: new data in animal models. *Prog Clin Biol Res.* 1982; 108: 69-78.

77. Hovav T, Yedgar S, Manny N, et al. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion.* 1999; 39: 277-281.

78. Fitzgerald R.D., Martin C.M., Dietz G.E., et al. Transfusion red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine -1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med.* 1997; 25: 726-732.

76

**MANUAL DE TRANSUSÃO
HC-FMUSP**

79. Tsai A, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion*. 2004; 44: 1626-1634.
80. D'Almeida M.S., Gray D., Martin C., et al. Effect of prophylactic transfusion of stored RBC's on oxygen reserve in response to acute isovolemic hemorrhage in a rodent model. *Transfusion*. 2001; 41: 950-956.
81. Suttner S, Piper SN, Kumle B, et al. The influence of allogeneic red blood cell transfusion compared with 100% oxygen ventilation on systemic oxygen transport and skeletal muscle oxygen tension after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004; 99: 2-11.
82. Auler Junior J O., Bonetti E., Hueb AC, et al. Effects of massive transfusion on oxygen availability. *Sao Paulo Med J*. 1998; 116: 1675-1680.
83. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction. *Blood*. 2001;97:1180-95.
84. Hébert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA*. 2003;289:1941-9.
85. Dzik WH, Anderson JK, O'Neill EM, Assmann SF, Kalish LA, Stowell CP. A prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusion*. 2002;42:1114-22.
86. Liewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004; 363: 417-421.

77

**MANUAL DE TRANSUSÃO
HC-FMUSP**

87. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox JJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg*. 1996;82:187-204.
88. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 118-6.
89. Despotis GJ, Z Zhang L, Lublin DM. Transfusion risks and transfusion-related proinflammatory responses. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2007; 21: 147-161.
90. Looney MR, Grooper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest*. 2004; 126 (1): 249-58.
91. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 2004; 101 (2): 454-62.
92. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985; 25(6): 573-7.
93. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005; 353 (16): 1685-93.
94. Holness L, Knippen MA, Simmons L, et al. Fatalities caused by TRALI. *Transf Med Rev*. 2004; 18 (3) : 184-188.
95. Kopko PM, Marshall CS, Mackenzie MR, et al. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA*. 2002; 287 (15): 1968-1971.
96. [Atik FA, Miana LA, Jatene FB, Auler Junior JO, Oliveira SA.](#) Myocardial revascularization surgery without extracorporeal circulation minimizes postoperative bleeding and the need for transfusion. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83(4):338-42.

78

**MANUAL DE TRANSUSÃO
HC-FMUSP**

97. Levy JH. [Anti-inflammatory Strategies and Hemostatic Agents: Old Drugs, New Ideas](#). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21(1): 89-101.
98. Goodnough L.T., Shander A., Spence R. Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion*. 2003; 43: (5): 668-676.
99. Despotis G, Avidan M, Lublin DM. Off-label use of recombinant factor VIIA concentrates after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80: 3-5.
100. Fraga AO, Fantoni DT, Auler Jr JO et al. Evidence for myocardial defects under extreme acute normovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch and lactated ringer's solution. *Shock*. 2005; 24(4):388-395.
101. Hajjar LA, Auler Junior JOC, Santos L et al. Blood transfusion in critically ill patients: state of the art. *Clinics* 2007; 62 (4): 507-524.
102. Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(3):316-21.
103. Linenberger ML, Price TH. Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: Part II: Clinical indications and applications. *J Intensive Care Med* 2005;20(2):88-103.
104. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007;22(3):106-75.
105. www.anvisa.gov.br

79

Apêndice C - Tabela de valores para venda de hemoderivados

TABELA DE PREÇOS E SERVIÇOS	
HEMOCOMPONENTE	VALOR UNIT.
Concentrado de Hemácias (CH)	317,07
Concentrado de Plaquetas por Aférese (CPAF)	1.465,07
Concentrado de Plaquetas Randômicas (CP)	317,07
Crioprecipitado (CRIO)	317,07
Plasma Fresco Congelado (PFC)	317,07
Plasma Isento de Crio (PIC)	317,07
Pool de Concentrado de Plaquetas (PCP)	1.585,33
Concentrado de Granulócito por Aférese (CGAH)	2.444,81
Sangue Total (ST)	603,54
SERVIÇOS	
ALQUOTAGEM de hemocomponente	69,41
DELEUCOTIZAÇÃO de hemácias	200,49
DELEUCOTIZAÇÃO de plaquetas	235,34
FENOTIPAGEM - RH	28,03
FENOTIPAGEM por fenótipo - (FENOT)	34,96
FILTRAÇÃO de hemocomponente	157,70
IRRADIAÇÃO de hemocomponente	36,82
LAVAGEM de Hemocomponente	119,90
TESTES PRÉ-TRANSFUSIONAIS	
Combs Direto (CD)	12,00
Pesquisa de Anticorpos Irregulares (PAI)	20,89
Pesquisa de Grupo ABO e fator RH (ABORH)	34,71
Prova de Compatibilidade (PC)	24,51
Teste de Hemólise	6,90
SOROLOGIAS	
PESQUISA DE ANTICORPO ANTI Hbe	16,20
PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI HIV- 1+2+0+p24	46,50
PESQUISA DE ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE HEPATITE B - ELISA - HbsAg	22,07
PESQUISA DE ANTÍGENO Hbe	16,20
PESQUISA DE ANTÍGENO HIV - Ag HIV	54,00
PESQUISA DO ANTICORPO IgG - ANTI HEPATITE A	27,00
PESQUISA DO ANTICORPO IgM - ANTI HEPATITE A	32,40
PESQUISA DO ANTICORPO ANTI - HBc TOTAL	27,00
PESQUISA DO ANTICORPO ANTI - HBs	16,83
PESQUISA DO ANTICORPO ANTI T.CRUZI - CHAGAS - ELISA	24,28
PESQUISA DO ANTICORPO ANTI T.CRUZI - CHAGAS - IMUNOFLUORESCÊNCIA	6,00
PESQUISA DO ANTICORPO contra T.PALLIDUM - SÍFILIS - VDRL	11,06
PESQUISA DO ANTICORPO contra T.PALLIDUM - SÍFILIS - ELISA	24,39
PESQUISA DO ANTICORPO contra T.PALLIDUM - SÍFILIS - FTA - ABS	10,05
PESQUISA DO ANTICORPOS ANTI HBC - IgM	21,60
PESQUISA DO ANTICORPOS ANTI HCV - ELISA	54,00
PESQUISA DO ANTICORPOS ANTI HTLV I / II	50,99
WESTERN BLOT - HIV	188,19
WESTERN BLOT - HTLV I / II	207,36
IMUNO-HEMATOLOGIA	
LECTINA - ANTI A1	11,80
IDENTIFICAÇÃO DE ANTICORPO IRREGULAR	49,83

Divisão de Intercâmbios da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo
Telefones: (11) 4573-7619 / 7512 / 7691