

Gerenciamento de Sangue do Paciente (*Patient Blood Management* – PBM): uma maneira eficaz, segura, custo-efetiva e baseada em evidências para prover tratamento médico diante da escassez das bolsas de sangue causada pela pandemia de COVID-19

Patient Blood Management (PBM): an effective, safe, cost-effective and evidence-based way to provide medical treatment in the face of the shortage of blood bags caused by the COVID-19 pandemic

Autores:

Juan Carlos Montano Pedroso<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-3620-055X>

Antônio Alceu dos Santos<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0003-4487-3623>

Werlen Souza Lopes Santos<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9968-8452>

Rafael Silva de Araújo<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8166-9755>

Guilherme de Castro Machado Rabello<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7100-7897>

Lydia Masako Ferreira<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4587-509X>

1. PhD, Disciplina de Cirurgia Plástica, Universidade Federal de São Paulo, Rua Pedro de Toledo, 650, 2º andar, Vila Clementino, CEP: 04039-002, São Paulo, SP, Brasil.
2. MD, Cardiologista. Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (SP). Rua Maestro Cardim, 769. CEP 01323-001, São Paulo, SP, Brasil.
3. MD, Clínico Emergencista. Av. Das Hortências, 5100, Bairro Carniel, CEP: 95670-000, Gramado, RS, Brasil.
4. Aluno do Mestrado Profissional Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicadas à Regeneração Tecidual, Disciplina de Cirurgia Plástica,

Universidade Federal de São Paulo, Rua Pedro de Toledo, 650, 2º andar, Vila Clementino, CEP: 04039-002, São Paulo, SP, Brasil.

5. Gerente de Inovação do InovaInCor - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; Membro associado da *Society for Advancement of Blood Management* (SABM). Av, Dr Enéas de Carvalho de Aguiar, 44. Cerqueira César, CEP: 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
6. PhD, Disciplina de Cirurgia Plástica, Universidade Federal de São Paulo, Rua Pedro de Toledo, 650, 2º andar, Vila Clementino, CEP: 04039-002, São Paulo, SP, Brasil

## **Resumo**

**Introdução:** A pandemia de COVID-19 provocou uma significativa escassez dos estoques de sangue em diversos países. Diferentes estratégias utilizadas neste cenário, como suspensão de cirurgias eletivas, chamamento de mais doadores e afrouxamento de normativas usadas nos hemocentros apresentam limitações. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de um conjunto de cuidados médicos chamado de Gerenciamento de Sangue do Paciente (Patient Blood Management – PBM) através de uma revisão narrativa da literatura.

**Métodos:** Busca não sistemática da literatura, sem restrição de tipo de estudo, data ou idioma, nas bases de dados científicas: MEDLINE, LILACS, EMBASE, Biblioteca Cochrane, SciELO, Scopus e Web of Science. **Resultados:** Ensaio clínicos randomizados e metanálises de estudos observacionais demonstraram que o uso de PBM promoveu redução das transfusões de sangue, do tempo de internação hospitalar, das complicações como insuficiência renal aguda, infecção, eventos tromboembólicos, e da mortalidade. Estudos de análise econômica observaram relevante economia de recursos financeiros nos locais em que o

PBM foi implementado. **Conclusão:** O PBM é eficaz, seguro e custo-efetivo, promovendo redução das transfusões de sangue, melhora nos desfechos clínicos e economia de recursos financeiros, características que o tornam relevante diante de um sistema de saúde sobrecarregado pela pandemia.

Descritores: Preservação de sangue, Procedimentos Médicos e Cirúrgicos sem Sangue, Transfusão de sangue, Infecções por Coronavírus, Coronavírus

### **Abstract**

**Introduction:** The COVID-19 pandemic caused a significant shortage of blood stocks in several countries. Different strategies used in this scenario, such as suspension of elective surgeries, calling for more donors and loosening of regulations used in blood centers have limitations. The objective of this study was to evaluate the effectiveness, safety and cost-effectiveness of a set of medical care called Patient Blood Management (PBM) through a narrative review of the literature. **Methods:** Non-systematic literature search, without restriction of type of study, date or language, in the scientific databases: MEDLINE, LILACS, EMBASE, Cochrane Library, SciELO, Scopus and Web of Science. **Results:** Randomized clinical trials and meta-analysis of observational studies demonstrated that the use of PBM promoted a reduction in blood transfusions, length of hospital stay, complications such as acute renal failure, infection, thromboembolic events, and mortality. Economic analysis studies have observed significant savings in financial resources in the places where the PBM was implemented. **Conclusion:** PBM is effective, safe and cost-effective, promoting a reduction in blood transfusions, improving clinical outcomes and saving financial resources,

characteristics that make it relevant in the face of a health system overburdened by the pandemic.

Keywords: Blood preservation, Bloodless Medical and Surgical Procedures, Blood transfusion, Coronavirus Infections, Coronavirus

## Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), tornou-se uma pandemia.<sup>1</sup> Segundo dados disponibilizados pela OMS, mais de 3 milhões de pessoas foram infectadas no mundo, com mais de 220 mil mortes. (<https://covid19.who.int/> atualizado em 01/05/2020). Em diversos países, os cuidados médicos são dificultados por uma escassez crítica não apenas de desinfetantes para as mãos, equipamentos de proteção individual, ventiladores e leitos hospitalares, mas também impedimentos ao suprimento de sangue doado.<sup>2</sup>

O Irã apresentou uma redução significativa nas doações de sangue em comparação com anos anteriores após o surto de COVID-19, resultando em um estoque de menos de três dias, considerado um nível crítico. Essa redução ocorreu devido às precauções relacionadas ao COVID-19 emitidas pelas mídias governamentais e sociais para evitar multidões e deslocamentos desnecessários.<sup>3</sup> Na Itália, houve uma queda de 10% das doações por semana com o início do contágio.<sup>4</sup> O estado de Washington, nos Estados Unidos, apresentou uma queda vertiginosa das doações com o início do surto.<sup>5</sup> De fato, em todos os Estados Unidos, inúmeras coletas hospitalares foram canceladas devido a preocupações institucionais relativas a doadores que pudessem contaminar pacientes hospitalizados com COVID-19 ou vice-versa. Esses cancelamentos resultaram em uma queda de 130.000 doações de sangue em apenas algumas semanas.<sup>2</sup> No Brasil, notícias veiculadas pela mídia mencionaram quedas elevadas nas doações em diversas localidades, chegando em alguns bancos de sangue a 80%.<sup>6</sup>

Diferentes estratégias são utilizadas pelos hemocentros para atenuar os impactos da pandemia que provoca escassez dos estoques de sangue, tais como cancelamento de cirurgias eletivas, chamamento de mais doadores e afrouxamento de algumas normativas usadas em seus procedimentos. Entretanto, tais estratégias têm suas limitações.<sup>2</sup> Um conjunto de cuidados médicos, chamado Gerenciamento de Sangue do Paciente (*Patient Blood Management* – PBM), pode contribuir para enfrentar estes desafios impostos pela pandemia de COVID-19. O objetivo deste estudo foi avaliar as evidências científicas da eficácia, segurança e custo-efetividade do PBM através de uma revisão narrativa da literatura.

## **Métodos**

O presente estudo é uma revisão narrativa. A busca da literatura foi realizada de forma não sistemática, sem restrição de tipo de estudo, data ou idioma, nas bases de dados científicas: MEDLINE, LILACS, EMBASE, Biblioteca Cochrane, SciELO, Scopus e Web of Science. Os seguintes descritores foram utilizados: “doadores de sangue”, “transfusão de sangue”, “procedimentos médicos e cirúrgicos sem sangue”, “preservação de sangue”, “recuperação de sangue operatório”, “anemia”, “coronavírus”. Os estudos cujos resumos estavam relacionados à temática foram lidos na íntegra, categorizados utilizando-se o gerenciador de referências Mendeley® e analisados criticamente.

## **Resultados e Discussão**

### **Estratégias utilizadas frente à escassez das bolsas de sangue e suas limitações**

Diante da redução abrupta e vertiginosa das doações de sangue, diferentes estratégias foram e ainda são adotadas pelos países atingidos. Uma resposta padrão é a suspensão das cirurgias eletivas.<sup>3</sup> No entanto, as cirurgias em caráter de urgência e emergência, as quais podem ser acompanhadas de grandes perdas sanguíneas, não podem ser incluídas nesta estratégia. Além disso, dependendo do tipo de cirurgia eletiva cancelada, o adiamento da cirurgia pode permitir o agravamento da doença, resultando numa situação mais complexa e urgente.<sup>2</sup>

Outra estratégia comumente utilizada é deslocar bolsas de sangue de hemocentros das áreas menos afetadas do país para aquelas mais afetadas, com a finalidade de manter o estoque estável.<sup>3,5</sup> Além desta medida ter o potencial de prejudicar os hemocentros fornecedores, em épocas de pandemia, as cadeias de suprimentos são frequentemente afetadas por restrições de viagens, fechamento de fábricas e diminuição da produção, o que, por sua vez, pode afetar a capacidade dos hemocentros de forma global em manter suas instalações de teste e produção em momentos de crescente demanda.<sup>2</sup>

O chamamento de mais doadores é outra medida empregada por vários países para enfrentar a escassez dos estoques de sangue.<sup>3,7</sup> Estas campanhas precisam ser acompanhadas de mudanças nas logísticas das doações, tais como: fornecimento de mais equipamentos de proteção individual para funcionários e doadores, aumento da desinfecção de todas as superfícies de contato dos hemocentros, ampliação nos horários de atendimento e alterações no agendamento das doações para evitar

aglomerações<sup>3,5</sup>. As alterações no agendamento impõem um limite físico na quantidade de doadores que podem estar presentes simultaneamente no local de coleta. Além disso, durante uma pandemia, a pressão sobre as instalações de coleta de sangue e sua equipe se intensificam, à medida que mais profissionais da equipe precisam ser colocados em quarentena ou adoecem<sup>8</sup>, enquanto os equipamentos de proteção individual e desinfetantes tornam-se cada vez mais escassos.<sup>2</sup>

Um outro fator preocupante é a possibilidade da transmissão do vírus SARS-CoV-2 pela transfusão de sangue. Embora não se tenha comprovado a transmissão do vírus através da transfusão, a presença do RNA viral já foi detectada no sangue doado por pessoas contaminadas assintomáticas.<sup>9</sup> Pesquisadores coreanos relataram a existência de doadores que, apesar de uma triagem intensificada, acabaram sendo casos confirmados de COVID-19 após a doação de sangue.<sup>10</sup> À medida que a pandemia avança, espera-se que uma porcentagem considerável da população seja infectada pelo SARS-CoV-2, incluindo jovens doadores de sangue que, atraídos para a doação pelas campanhas intensificadas, podem ser portadores assintomáticos ou estar em fase de incubação.<sup>2</sup> Entretanto, a taxa de infectividade das pessoas que estão no período de incubação permanece incerta e não há dados sobre a carga viral no plasma, soro ou linfócitos dos indivíduos neste período.<sup>11</sup>

A agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) publicou uma série de recomendações a serem empregadas pelos hemocentros durante a vigência da pandemia para evitar a escassez dos estoques de sangue.<sup>12</sup> Dentre estas recomendações encontram-se: desobrigar os hemocentros a descartarem as coletas por erros na pressão sanguínea, pulso, peso ou intervalo de doação dos doadores; permitir um prazo de 72 horas para os hemocentros esclarecerem as respostas dos doadores ou as informações omitidas após a coleta, em vez de 24 horas; permitir a



liberação do plasma de origem 45 dias após a coleta de doadores pagos, em vez de 60 dias. No estado de Washington, o laboratório do hemocentro desenvolveu processos para dividir as plaquetas se a escassez se tornasse grave e começou a elaborar novos procedimentos de testes bacterianos para prolongar a expiração das plaquetas de 5 para 7 dias.<sup>5</sup> Embora a FDA mencione que as recomendações publicadas não comprometem a segurança do sangue coletado ou dos doadores<sup>12</sup>, tais orientações constituem um afrouxamento da segurança das normativas usualmente empregadas pelos hemocentros.

### **Gerenciamento do Sangue do Paciente: definição e origem**

Diante das limitações das estratégias mencionadas anteriormente, a comunidade médica deve adotar novas soluções a fim de prover de forma eficaz e segura o tratamento médico para os pacientes. Algo que pode contribuir de maneira robusta neste desafio é a implementação do Gerenciamento de Sangue do Paciente (em inglês, *Patient Blood Management*, PBM). PBM é definido como um conjunto de cuidados com base em evidências para otimizar os resultados médicos e cirúrgicos dos pacientes, gerenciando e preservando clinicamente o sangue do próprio paciente ([www.ifpbm.org](http://www.ifpbm.org)). Outra definição é a aplicação oportuna de conceitos médicos baseados em evidências, projetados para manter a concentração de hemoglobina, otimizar a hemostasia e minimizar a perda de sangue, em um esforço para melhorar os desfechos dos pacientes ([www.sabm.org](http://www.sabm.org)).<sup>2</sup>

O termo Gerenciamento de Sangue do Paciente (PBM) foi usado pela primeira vez em 2005 pelo professor James Isbister, um hematologista australiano, que concluiu que o foco da medicina deveria ser mudado dos produtos sanguíneos para os pacientes.<sup>13</sup> Algo que contribuiu para o

desenvolvimento do conceito de PBM foram as evidências científicas que foram acumulando ao longo das décadas sobre os efeitos das transfusões de sangue.<sup>14</sup>

## **Transfusão de sangue e Medicina Baseada em Evidências**

A transfusão de sangue é um tratamento médico amplamente utilizado, tendo sido o procedimento mais realizado durante as internações hospitalares em 2011 nos Estados Unidos.<sup>15</sup> Aplicada empiricamente nos anos 1800 para reduzir mortes relacionadas à hemorragia no parto, a transfusão de sangue apresentou um crescimento exponencial após a descoberta da tipagem sanguínea no início do século XX e dos traumas produzidos pelas duas guerras mundiais.<sup>14</sup> Entretanto, com o passar dos anos, estudos publicados começaram a associar a transfusão de sangue com piores desfechos clínicos assim como a questionar a falta de evidências científicas sobre sua eficácia.<sup>16,17</sup>

De fato, segundo Carson e colaboradores, sabe-se muito pouco sobre os benefícios de transfusão de sangue.<sup>18</sup> Ensaio clínicos randomizados constituem o tipo de estudo primário de maior nível de evidência científica e são, atualmente, utilizados para aprovação de novos medicamentos por agências reguladoras. No entanto, tais estudos, comparando a transfusão de sangue com placebo jamais foram realizados tanto antes como após a liberação da transfusão de sangue para uso médico.<sup>18</sup> Por tais motivos, Kumar menciona que a transfusão nunca foi submetida à avaliação de segurança e eficácia pela agência *Food and Drug Administration* (FDA).<sup>19</sup> Embora ensaios clínicos randomizados comparando transfusão de sangue com placebo não tenham sido realizados, diversos ensaios clínicos randomizados comparando uma estratégia transfusional liberal versus restritiva foram conduzidos.<sup>20-22</sup> Revisão sistemática com metanálise destes

ensaios clínicos randomizados demonstrou que uma estratégia mais restritiva diminuiu as transfusões de sangue assim como a mortalidade.<sup>23</sup>

O principal objetivo da transfusão de sangue é melhorar a oxigenação tecidual. Entretanto, uma revisão sistemática da literatura que avaliou os efeitos da transfusão de sangue na oxigenação tecidual de pacientes críticos concluiu que na maioria dos estudos (11/17) a transfusão não promoveu melhora da oxigenação tecidual ou da microcirculação.<sup>24</sup>

Uma revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais que avaliou a eficácia da transfusão de sangue em desfechos clínicos de pacientes críticos encontrou 45 estudos contemplando 272.596 pacientes.<sup>25</sup> Em 42 dos 45 estudos, os riscos das transfusões superaram os benefícios. Outra revisão sistemática que incluiu apenas estudos observacionais que contivessem mais de 1000 pacientes constatou que a maioria dos estudos mostrou uma taxa de mortalidade maior e estatisticamente significativa nos pacientes que receberam transfusão comparados com aqueles que não receberam, mesmo quando essas taxas foram ajustadas para fatores de confusão.<sup>26</sup> Os malefícios observados com a transfusão de sangue são atribuídos principalmente aos efeitos deletérios que a transfusão pode gerar no sistema imunológico do receptor, chamado de imunomodulação associada à transfusão<sup>27</sup>, assim como as alterações morfológicas, biofísicas e bioquímicas que ocorrem nas hemácias estocadas, algumas delas irreversíveis<sup>28</sup>, e que poderiam prejudicar sua fisiologia, chamadas de lesão por estocagem.<sup>29</sup>

Uma possível explicação para a associação entre a transfusão de sangue e piores desfechos clínicos presente nos estudos observacionais é a de que os pacientes que apresentam pior prognóstico são justamente os pacientes que recebem maior indicação de transfusão de sangue.<sup>30</sup> De fato, associação não implica em causalidade. A fim de confirmar uma ligação de causalidade, Austin Bradford Hill propôs nove critérios, muitos dos quais

foram usados por ele e por Richard Doll no estabelecimento da ligação causal entre o tabagismo e o câncer de pulmão.<sup>30</sup> Isbister e colaboradores aplicaram estes mesmos critérios para analisar os efeitos da transfusão de sangue e concluíram que todos os critérios foram contemplados na ligação causal entre transfusão de sangue e desfechos adversos.<sup>16</sup>

A questão transfusional torna-se ainda mais complexa e confusa quando se analisa a qualidade das diretrizes que recomendam este tratamento. Uma revisão sistemática da literatura que analisou a qualidade destas diretrizes usando o principal instrumento de avaliação de rigor metodológico no desenvolvimento de diretrizes denominado *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II* (AGREE II) concluiu que houve um rigor limitado no desenvolvimento destas diretrizes, além de duplicações e inconsistências nas recomendações para um mesmo tópico.<sup>31</sup>

## **Gerenciamento do Sangue do Paciente (PBM) e Medicina Baseada em Evidências**

Paralelamente aos achados sobre os efeitos deletérios da transfusão de sangue, os princípios do PBM continuaram a ser desenvolvidos e aprimorados.<sup>32</sup> O conceito de PBM proativamente se concentra nas necessidades do paciente e nas condições que geralmente levam a transfusões, tais como perda de sangue, coagulopatias, disfunção plaquetária e anemia. O PBM muda o foco da transfusão reativa de pacientes com componentes sanguíneos alogênicos para medidas preventivas, gerenciando de maneira otimizada o sangue do próprio paciente.<sup>2</sup>

Vários ensaios clínicos randomizados já foram publicados demonstrando melhores desfechos clínicos utilizando princípios do PBM.<sup>33–35</sup> Uma revisão sistemática com metanálise, contemplando 17

estudos observacionais e 235.779 pacientes, concluiu que o uso do PBM está associado a uma redução das transfusões de sangue, do tempo de internação hospitalar, das complicações como insuficiência renal aguda, infecção, eventos tromboembólicos, e da mortalidade.<sup>36</sup>

Estudos de análise econômica também demonstraram significativa redução de custos ao utilizar o PBM.<sup>37,38</sup> Experiência publicada sobre a implementação de programa de PBM na cidade canadense de Ontario reporta uma economia de cerca de 45 milhões de dólares canadenses por ano para todo o sistema de saúde.<sup>39</sup> Estudo retrospectivo que avaliou os impactos da implementação do PBM em quatro hospitais de alta complexidade australianos concluiu que o programa promoveu uma redução das transfusões em 41%, representando uma economia direta de US\$ 18 milhões e entre US\$ 78 milhões a US\$ 97 milhões de forma indireta.<sup>40</sup>

Diferentes sociedades médicas foram criadas para contribuir no desenvolvimento e na disseminação do conceito de PBM. Dentre elas, é relevante citar a *Society for the Advancement of Blood Management* (SABM) nos Estados Unidos (<http://sabm.org/>), a *Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis* (NATA) na Europa (<https://nataonline.com/>) e a *International Foundation for Patient Blood Management* (IFPBM), uma sociedade internacional (<https://www.ifpbm.org/>).

O conceito de PBM foi aprovado em 2010 pela Assembleia Mundial da Saúde através da resolução WHA63.12 e foi foco do Fórum Global para a Segurança do Sangue promovido pela OMS em 2011.<sup>41</sup> Em 2017, foi recomendado como padrão de atendimento pela Comissão Europeia e, em 2019, tornou-se o padrão de manejo dos pacientes em todos os hospitais da Austrália.<sup>42,43</sup> A *Joint Commission International* (JCI), líder mundial em certificação de organizações de saúde, promove o PBM como modalidade

eficaz de melhoria da qualidade para hospitais e outras organizações de assistência à saúde.<sup>14</sup>

Apesar dessas recomendações e das evidências disponíveis que demonstram que o PBM não é apenas uma opção, mas uma necessidade, a mudança na prática ainda está muito aquém do desejado. Estudo prospectivo realizado em centros europeus e canadenses para avaliar a utilização de princípios do PBM observou uma incidência de transfusão significativamente diferente entre os centros para os mesmos procedimentos cirúrgicos, como artroplastia total do quadril (variação de 7 a 95%), artroplastia total do joelho (variação de 3 a 100%) e cirurgia de revascularização do miocárdio (variação de 20 a 95%).<sup>44</sup> De fato, a existência de evidências científicas, mesmo que de elevado nível, pode não ser capaz de promover mudanças na prática médica.<sup>45</sup>

No cenário atual de pandemia, tanto as severas limitações dos recursos de saúde disponíveis quanto a crescente escassez de sangue demonstram claramente que a necessidade de implementar o PBM é ainda mais urgente. A demanda intensa para suporte aos profissionais de saúde, fornecimento de produtos e infraestrutura adequadas para atendimento dos pacientes que ocorrem durante uma pandemia consomem grande quantidade de recursos financeiros das instituições de saúde, tanto públicas como privadas. A implementação estratégica do PBM pode ser um grande auxílio, ao prover uma abordagem que não apenas melhora os desfechos dos pacientes, mas também é custo-efetiva.<sup>39</sup> Além disso, as melhorias promovidas pelo PBM nos desfechos clínicos, tais como redução das infecções, insuficiência renal e do tempo de permanência hospitalar, podem diminuir ainda mais o peso de um sistema de saúde sobrecarregado.<sup>2</sup>

## Pilares do Gerenciamento do Sangue do Paciente (PBM)

O PBM busca melhores resultados para os pacientes baseando-se no sangue do próprio paciente em vez do sangue do doador e vai além do conceito de uso apropriado de produtos derivados de sangue, porque antecipa e reduz significativamente as indicações das transfusões por abordar fatores de risco modificáveis que podem aumentar o risco de indicação de transfusão muito antes de uma transfusão ser considerada.<sup>46</sup> Tais objetivos podem ser alcançados através dos chamados três pilares do PBM, que são estratégicos para implementar a mudança de paradigma do PBM: 1) otimizar a eritropoiese do paciente; 2) minimizar o sangramento; e 3) aproveitar e otimizar a reserva fisiológica específica de pacientes com anemia.<sup>46</sup>

Diversas diretrizes já foram publicadas para utilização do PBM em diferentes situações clínicas, tais como: Hemorragia Maciça<sup>47</sup>, Cirurgia<sup>48</sup>, Unidade de Terapia Intensiva<sup>49</sup>, Obstetrícia e Ginecologia<sup>50</sup>, Neonatologia e Pediatria<sup>51</sup>, Oncologia<sup>52</sup>, entre outras. A *National Blood Authority*, da Austrália, igualmente publicou uma série de diretrizes de PBM baseadas em evidências confeccionadas através de revisão sistemática exaustiva da literatura e metodologia rigorosa para o desenvolvimento de recomendações (disponíveis em <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>).<sup>53-59</sup> Além disso, diretrizes com um passo a passo para implementação do PBM em ambiente hospitalar<sup>60</sup> assim como no âmbito nacional<sup>61</sup> também foram publicadas.

Segundo Shander e colaboradores<sup>2</sup>, lideranças da área da saúde e médicos são chamados a aprimorar sua infraestrutura e processos institucionais para implementar as seguintes cinco recomendações:

**1) Identificar, avaliar e tratar a deficiência de ferro e a anemia de pacientes clínicos e cirúrgicos com agentes farmacológicos apropriados.<sup>62</sup>**

A prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato direcionado pela etiologia da anemia podem diminuir a indicação de transfusão de sangue e melhorar os desfechos do paciente.<sup>2</sup> A deficiência de ferro, com e sem anemia, é comum e pode ser tratada com suplementação oral ou endovenosa de ferro.<sup>62</sup> A terapia oral é frequentemente mal tolerada, tem um início de ação mais lento que o ferro endovenoso e é insuficiente para corrigir a deficiência de ferro na presença de sangramento contínuo. A terapia com ferro endovenoso é preferida para aqueles com intolerância à terapia oral, anemia grave (hemoglobina <10 g/dL) ou procedimentos cirúrgicos planejados em prazo inferior a seis semanas.<sup>62</sup> Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados concluiu que a administração de ferro por via endovenosa não está associada a um aumento de eventos adversos, tais como anafilaxia, ou infecção.<sup>63</sup>

O nível sérico de ferritina < 30 ng/mL é o teste mais sensível e específico usado para a identificação da deficiência absoluta de ferro. No entanto, na presença de inflamação (proteína C reativa > 5 mg/dL) e / ou saturação de transferrina < 20%, um nível sérico de ferritina < 100 ng/mL é indicativo de deficiência de ferro. Ao tratar a anemia no pré-operatório, a concentração alvo de hemoglobina (Hb) deve ser  $\geq 13$  g/dL em ambos os sexos, para minimizar o risco de desfechos desfavoráveis associados à transfusão, principalmente em pacientes com uma perda sanguínea prevista acima de 500 mL.<sup>62</sup>

O déficit total de ferro (DTF) pode ser calculado usando a fórmula de Ganzoni:  $\text{DTF (mg)} = \text{peso (kg)} \times (\text{Hb ideal} - \text{Hb atual}) (\text{g / dl}) \times 0,24 + 500$  (mg de ferro de depósito). De acordo com esta fórmula, uma pessoa



que pesa 70 kg com um nível de Hb de 9 g/dL teria um déficit de ferro corporal de cerca de 1400 mg.<sup>64</sup> Calculadoras *on-line* estão disponíveis e podem contribuir para realização do cálculo da fórmula de Ganzoni de forma rápida (<https://www.mdapp.co/iron-deficiency-calculator-329/>).

No Brasil, existem atualmente duas formulações de ferro para aplicação por via endovenosa: o sacarato de hidróxido férrico (Noripurum® 100 mg) e a Carboximaltose (Ferinject®).<sup>65</sup> O ferro sacarato pode ser administrado até 300 mg ao dia, sendo que cada ampola contém 100 mg de ferro. Uma administração possível é a de 200 mg (2 ampolas) diluídas em 200 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, infundido em 2 horas, três vezes por semana, até alcançar a reposição do déficit total de ferro calculado.<sup>66</sup>

Já a dose de Carboximaltose pode ser estimada com base no peso do paciente e do seu nível de hemoglobina conforme a bula original presente na Anvisa.<sup>67</sup> Pacientes com nível de hemoglobina inferior a 10 g/dL e peso de 35 a 70 Kg, a dose é de 1500 mg, enquanto se o peso for superior a 70 Kg a dose é de 2000 mg. Se a hemoglobina estiver acima de 10 g/dL e o peso do paciente for de 35 a 70 Kg, a dose é de 1000 mg, enquanto se o peso for superior a 70 Kg a dose é de 1500 mg. Cada ampola de Carboximaltose tem 500 mg de ferro em 10 mL de solução. Uma dose única não deve exceder 1000 mg ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por Kg de peso corpóreo. Tão pouco deve ser administrada uma dose acima de 1000 mg de ferro mais de uma vez por semana. Uma administração possível é a de 1000 mg (20 ml) diluído em 250 ml de cloreto de sódio a 0,9%, em 15 minutos. Uma segunda dose de 500 a 1000 mg pode ser necessária após 7 dias dependendo da dose estimada inicial.<sup>67</sup>

Para pacientes que apresentam deficiência de ferro sem anemia, a suplementação de ferro por via endovenosa no pós-operatório imediato também é eficaz, conforme ensaio clínico randomizado realizado pela

disciplina de cirurgia plástica da Unifesp e publicado na *Lancet Haematology*.<sup>65</sup> As principais contraindicações do ferro por via endovenosa são a hipersensibilidade conhecida à medicação e situações de sobrecarga férrica.

A maioria dos pacientes apresenta uma resposta rápida à infusão de ferro por via endovenosa, com aumento da hemoglobina de 50% em 5 dias, 75% em 10 a 14 dias, e máximo em 3 semanas.<sup>62</sup> A anemia relacionada a outras deficiências nutricionais, como folato e vitamina B12, pode, em muitos casos, ser corrigida com terapia oral, com folato e vitamina B12 tipicamente fornecidos na dose de 1 mg por dia.<sup>2</sup>

No cenário de uma pandemia, a realização de avaliações pré-operatórias e exames laboratoriais pode ser mais problemática. As consultas por telemedicina tornaram-se muito mais difundidas, possibilitando investigar a distância os sintomas mais comuns de deficiência de ferro e anemia: fadiga / cansaço; confusão mental; palpitações, falta de ar; tontura; pernas doloridas e inquietas; alopecia, unhas quebradiças e pica (apetite por substâncias não nutritivas).<sup>68</sup> Pacientes com esses sintomas devem ser encaminhados para terapia com suplementação de ferro.

Os agentes estimuladores da eritropoiese são formas exógenas de eritropoetina, incluindo a alfaepoetina, a darbepoetina alfa de ação mais prolongada, assim como outras formas de eritropoetina emergentes, que podem ser utilizadas para estimular a eritropoiese. Suas principais contraindicações são a presença de hipertensão não controlada e hipersensibilidade à medicação. Em pacientes pré-operatórios com anemia grave (hemoglobina < 10 g/dL), a administração de eritropoetina na dosagem semanal de 600 UI/kg por via subcutânea ou endovenosa, nos dias 21, 14 e 7 antes da cirurgia e no dia da cirurgia, tem o potencial de promover maiores níveis de hemoglobina.<sup>2</sup> Um paciente de 60 kg

necessitaria de 36.000 UI semanais, as quais poderiam ser fornecidas com 9 frascos de 4000 UI de eritropoietina cada um, diluídos em 20 mL de soro fisiológico em 20 minutos por via endovenosa. Ensaio clínico randomizado placebo controlado duplo-cego publicado na revista *Lancet* demonstrou que mesmo uma dose na véspera da cirurgia de 40.000 UI de alfaepoetina subcutânea, juntamente com a administração de 20 mg/kg de Carboximaltose férrica, 1 mg de vitamina B12 subcutânea e 5 mg de ácido fólico oral, reduziu as transfusões de sangue, sem aumento de eventos adversos.<sup>34</sup>

## **2) Identificar e tratar rapidamente problemas de coagulação ou hemostáticos no período perioperatório.<sup>48</sup>**

A coagulopatia, quando não é prontamente reconhecida e corrigida, pode perpetuar um ciclo de sangramento, utilização de sangue e morbidade do paciente. As diretrizes da Sociedade Européia de Anestesiologia recomendam, no pré-operatório, a realização de uma entrevista estruturada do paciente ou uso de um questionário padronizado que considera o histórico clínico, histórico de hemorragia familiar e informações detalhadas sobre as medicações do paciente. Tais diretrizes consideram o uso de questionários padronizados mais relevantes que o uso rotineiro de testes convencionais de triagem de coagulação, como Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPA), razão normalizada internacional (INR) e contagem de plaquetas.<sup>48</sup> Um questionário desenvolvido para triagem de pacientes com elevado risco de sangramento, composto por sete perguntas, chamado HEMSTOP, teve uma especificidade de 98,6% e uma sensibilidade de 89,5% nos pacientes que apresentavam duas ou mais respostas positivas (Tabela 1).<sup>69</sup>

O uso de agentes hemostáticos, como os selantes de fibrina, podem reduzir a perda sanguínea e as indicações de transfusão de sangue,

conforme demonstrado em revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados.<sup>70</sup> Agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, são agentes farmacológicos amplamente disponíveis, baratos, altamente eficazes e seguros que podem ser utilizados para estabilizar a formação de coágulos e reduzir o sangramento.<sup>2</sup> Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados comprovou que uma única dose pré-operatória em bolus por via endovenosa de ácido tranexâmico resultou em menor perda sanguínea e transfusão de sangue em uma variedade de especialidades cirúrgicas, sem aumento de eventos tromboembólicos, sendo a dose mais utilizada a de 15 mg/kg.<sup>71</sup> O ácido tranexâmico é comercializado em ampolas de 1 mL, contendo 50 mg do composto, e pode ser administrado diretamente por via endovenosa, sem qualquer tipo de diluição, de forma lenta (1 ml/min). Suas contraindicações absolutas são a presença de coagulação intravascular disseminada e estado de hipercoagulação.<sup>68</sup>

### **3) Usar todos os métodos eficazes de conservação de sangue em pacientes clínicos e cirúrgicos.**<sup>72</sup>

Segundo diretrizes da Associação de Anestesiologistas da Inglaterra, o uso de equipamento de recuperação intraoperatória de sangue (*Cell Saver*) é recomendado quando se espera reduzir a probabilidade de transfusão de sangue e/ou anemia pós-operatória grave. Estas mesmas diretrizes incentivam e recomendam que ele esteja disponível para uso imediato 24 horas por dia em qualquer hospital que realize cirurgia em que a perda sanguínea seja uma potencial complicação reconhecida.<sup>73</sup> Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstrou que o uso da recuperação intraoperatória de células não apenas reduziu a transfusão de sangue, como também o risco de infecção e o tempo de internação hospitalar.<sup>74</sup>

A hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) é uma outra opção que pode ser considerada individualmente para reduzir a transfusão sanguínea.<sup>75</sup> Após a indução da anestesia e antes da heparinização, uma quantidade específica de volume de sangue total é removida do paciente e temporariamente armazenada à beira do leito. Isto é seguido pela substituição por volumes suficientes de soluções cristaloides ou coloides para manter o volume intravascular. A hemodiluição reduz a concentração de hemoglobina do paciente durante toda a cirurgia, portanto, menor quantidade de hemácias são perdidas durante os eventos hemorrágicos. O sangue autólogo armazenado, rico em hemácias, plaquetas e fatores de coagulação, é então devolvido ao paciente no intraoperatório, conforme necessário.<sup>75</sup> Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados em cirurgia cardíaca concluiu que a HNA reduz a perda sanguínea e as transfusões de sangue.<sup>76</sup>

O ensaio clínico randomizado *Transfusion Requirements in Critical Care* (TRICC trial), publicado em 1999, concluiu que uma estratégia transfusional restritiva (manter Hb > 7 g/dL) é pelo menos tão eficaz e possivelmente superior a uma estratégia liberal (manter Hb > 10 g/dL) em pacientes críticos.<sup>20</sup> Este estudo é considerado o mais impactante da história da medicina transfusional.<sup>77</sup> Vários ensaios clínicos randomizados foram publicados posteriormente comparando uma estratégia restritiva com uma liberal em diferentes cenários. Um deles, denominado TRACS trial, realizado no Instituto do Coração (InCor) veiculado ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), concluiu que uma estratégia restritiva é eficaz e segura em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e de que a transfusão de sangue foi um fator de risco para complicações, incluindo a mortalidade. Uma revisão sistemática com metanálise destes ensaios clínicos randomizados concluiu que uma

estratégia transfusional mais restritiva reduz a transfusão de sangue e a mortalidade.<sup>23</sup>

Além da não utilização de uma estratégia transfusional liberal, outra medida essencial para reduzir as transfusões de sangue é limitar a perda de sangue iatrogênica tanto em pacientes clínicos como cirúrgicos, a qual muitas vezes ocorre através da flebotomia diagnóstica.<sup>78</sup> Os métodos para reduzir a perda de sangue iatrogênica incluem a minimização de coletas de sangue desnecessárias e o uso de pequenos tubos de coleta pediátricos de sangue a vácuo.<sup>79</sup>

**4) Monitorar cuidadosamente a condição dos pacientes após a cirurgia e intervir rapidamente por radiologia intervencionista e/ou endoscopia quanto a sangramentos inesperados, dependendo da fonte.<sup>2</sup>**

Os pacientes no pós-operatório devem ser monitorados constantemente quanto à presença de sangramentos através da avaliação de parâmetros hemodinâmicos, quantidade de líquido presente em drenos e exame físico. Em pacientes com suspeita de sangramento ou coagulopatia, testes viscoelásticos da coagulação como a tromboelastografia (TEG) e a tromboelastometria rotacional (ROTEM), que são testes de cabeceira que mostram a capacidade total de formação do coágulo, podem ser usados para a rápida identificação de anormalidades da coagulação. Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados concluiu que o uso destes testes pode reduzir o uso de todos os tipos de transfusão de sangue e melhorar a morbidade em pacientes com sangramento.<sup>80</sup> O hemoglobímetro digital apresenta elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da anemia e é outro recurso que pode ser usado à beira do leito.<sup>81</sup> O rápido emprego de radiologia intervencionista ou endoscopia pode permitir um controle do sangramento dependendo da fonte.<sup>2</sup>

## **5) Informar e educar os médicos, pacientes e seus cuidadores sobre a importância do PBM.<sup>82</sup>**

Está bem documentado que a publicação de evidências científicas, mesmo de elevado nível, é insuficiente para produzir mudanças na prática médica.<sup>83</sup> A prática clínica é influenciada por uma infinidade de fatores sociais, culturais e ambientais.<sup>84</sup> Além disso, a efetivação de novas evidências depende da disposição dos médicos de mudar sua prática clínica implementando uma intervenção clínica baseada em evidências ou desaplicando uma prática obsoleta e não baseada em evidências. Quando os médicos julgam situações, tomam decisões e resolvem problemas, rotineiramente usam atalhos cognitivos, também chamados de 'heurística', para tornar o processo de tomada de decisão mais simples, rápido e menos cansativo. Embora atalhos mentais possam ajudar os médicos a tomar decisões em um curto espaço de tempo, eles também têm o potencial de impedir decisões racionais baseadas em evidências.<sup>85</sup>

Estudos que avaliaram o nível do conhecimento em medicina transfusional de médicos e residentes mostram que esse nível de conhecimento é baixo. Um estudo internacional realizado com residentes de medicina interna com um teste previamente validado para avaliar o “conhecimento relacionado à medicina transfusional que é absolutamente essencial para médicos não especialistas em medicina transfusional” encontrou uma média de acerto de 45,7%.<sup>86</sup> Em outro estudo que avaliou o conhecimento de médicos num hospital terciário com um teste validado, a média de acerto foi de apenas 47,8%.<sup>87</sup>

Dentre as barreiras mais comuns relatadas em estudos para implementação do PBM encontram-se conhecimentos e crenças prévias sobre a intervenção, acesso ao conhecimento e informações e tensão para a mudança.<sup>88</sup> Intervenções para superar tais barreiras incluem distribuição de

informações (por exemplo, panfletos, mídias sociais), treinamento de líderes de opinião locais, criação de portais de aprendizado *on-line*, realização de sessões educacionais, desenvolvimento de protocolos e diretrizes, realização de visitas educacionais, prestação de assistência técnica, implementação de painéis de controle de desempenho, realização de auditorias com devolutivas e lembretes, envolvimento de pacientes e familiares e realização de uma avaliação das necessidades.<sup>88</sup> Revisão sistemática com metanálise de diferentes tipos de intervenções para modificação comportamental demonstrou que elas são eficazes para reduzir as transfusões de sangue quando implementadas.<sup>82</sup> Certamente num cenário de pandemia as intervenções de mais rápida e fácil implementação devem ser priorizadas.

Experiência publicada por Benites e Addas-Carvalho demonstra que um programa de PBM pode ser implementado em um hospital público universitário brasileiro sem aumentar custos ou exigir grandes contribuições financeiras.<sup>89</sup> Segundo os autores, a implementação do PBM, devido à sua natureza multidisciplinar, permite a interação entre diversas áreas e especialidades médicas, o que resulta em uma assistência mais abrangente do paciente. Segundo Benites e Addas-Carvalho, a implementação do PBM foi considerada estratégica pela alta administração do hospital, compondo medidas que aumentam a segurança do paciente e a qualidade dos serviços prestados, o que certamente leva a uma melhor imagem do hospital nas auditorias externas e nos processos de credenciamento.<sup>89</sup>

## **Limitações**

O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura. Os artigos de revisão narrativa são publicações amplas apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o ‘estado da arte’ de um determinado



assunto, sob ponto de vista teórico ou conceitual.<sup>90</sup> Apesar da impossibilidade de reprodução de sua metodologia e da possibilidade de viés de seleção, as revisões narrativas têm um papel fundamental para a educação continuada, pois permitem ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica de forma abrangente em curto espaço de tempo, qualidades relevantes diante de um cenário de pandemia.<sup>91</sup>

## **Conclusão**

Diante dos enormes desafios impostos pela pandemia de COVID-19 que afetaram os sistemas de saúde ao redor do mundo, diferentes contribuições médicas, sejam elas grandes ou pequenas, podem ajudar a fornecer o atendimento que os pacientes precisam. A implementação do PBM nos hospitais, que até então era necessária e importante, tornou-se com a pandemia necessária, importante e urgente. Que este momento de crise possa contribuir para que as lideranças na área da saúde e os médicos sensibilizem-se para fornecer atenção primordial para o conceito de PBM, assim como para executar as ações essenciais para colocar esta modalidade de tratamento eficaz, segura, custo-efetiva e baseada em evidências, em prática.

## Tabela 1. Questionário HEMSTOP

---

1. Você já consultou um médico ou recebeu tratamento para sangramento prolongado ou fora do usual (como sangramentos nasais, ferimentos leves)?
  
2. Você apresenta equimoses/hematomas maiores que 2 cm sem trauma ou equimoses/hematomas graves após um trauma menor?
  
3. Após uma extração dentária, você já teve sangramento prolongado que necessitou de consulta médica/odontológica?
  
4. Você já teve sangramento excessivo durante ou após uma cirurgia?
  
5. Existe alguém na sua família que sofre de uma doença de coagulação (como hemofilia, doença de von Willebrand, etc.)?

Para mulheres:

6. Você já consultou um médico ou recebeu tratamento por fluxos menstruais intensos ou prolongados (pílula anticoncepcional, ferro, etc.)?
  
7. Você teve sangramento prolongado ou excessivo após o parto?

---

Conforme publicado por Bonhomme e colaboradores.<sup>69</sup>

## Referências

- 1 Kittleson MM. The Invisible Hand — Medical Care during the Pandemic. *N Engl J Med* 2020; published online April 2. DOI:10.1056/NEJMp2006607.
- 2 Shander A, Goobie SM, Warner MA, *et al.* The Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. *Anesth Analg* 2020; **Publish Ah**. DOI:10.1213/ane.0000000000004844.
- 3 Mohammadi S, Tabatabaei Yazdi SM, Eshghi P, Norooznezhad AH. Coronavirus-19 Disease (COVID-19) and Decrease in Blood Donation: Experience of Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO). *Vox Sang* 2020. DOI:10.1111/vox.12930.
- 4 Franchini M, Farrugia A, Velati C, *et al.* The impact of the SARS-CoV-2 outbreak on the safety and availability of blood transfusions in Italy. *Vox Sang* 2020; **n/a**: 0–2.
- 5 Pagano MB, Hess JR, Tsang HC, *et al.* Prepare to adapt: Blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. *Transfusion* 2020; **n/a**. DOI:10.1111/trf.15789.
- 6 Coronavírus: Banco de sangue registra queda de 80% nas doações em São Carlos | São Carlos e Araraquara | G1. 2020. <https://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2020/03/26/coronavirus-banco-de-sangue-registra-queda-de-80percent-nas-doacoes-em-sao-carlos.ghtml> (accessed April 25, 2020).
- 7 Mascaretti L, De Angelis V, Berti P. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic and Transfusion Medicine: reflections from Italy. *Blood Transfus* 2020; **18**: 77–8.
- 8 Raturi M. The Active Role of a Blood Center in Outpacing the

- Transfusion Transmission of COVID-19. *Transfus. Clin. Biol.* 2020.  
DOI:10.1016/j.tracli.2020.03.004.
- 9 Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**: 5–8.
  - 10 Kwon S-Y, Kim E-J, Jung YS, Jang JS, Cho N-S. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang* 2020.  
DOI:10.1111/vox.12925.
  - 11 Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev* 2020.  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>.
  - 12 FDA/CBER. Alternative Procedures for Blood and Blood Components During the COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry Preface Public Comment. 2020.  
<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and->.
  - 13 Isbister J. Why should health professionals be concerned about blood management and blood conservation. *Updat Blood Conserv Transfus Altern* 2005; **2**: 3–7.
  - 14 Shander A, Isbister J, Gombotz H. Patient blood management: the global view. *Transfusion* 2016; **56**: S94–102.
  - 15 Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief #165. *Healthc Cost Util Proj Stat Briefs [Internet] Rockv Agency Healthc Res Qual* 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24354027> (accessed April 20, 2020).
  - 16 Isbister JP, Shander A, Spahn DR, Erhard J, Farmer SL, Hofmann A. Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation. *Transfus Med Rev* 2011; **25**: 89–101.
  - 17 Santos AA, Sousa AG, Piotto RF, Pedroso JCM. Mortality risk is

- dose-dependent on the number of packed red blood cell transfused after coronary artery bypass graft | Risco de mortalidade é dose-dependente do número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas após cirurgia de revascularização. *Brazilian J Cardiovasc Surg* 2013; **28**: 509–17.
- 18 Carson JL, Reynolds RC, Klein HG. Bad bad blood? *Crit Care Med* 2008; **36**: 2707–8.
- 19 Kumar A. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it. *Cleve Clin J Med* 2009; **76**: S112-8.
- 20 Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, *et al.* A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med* 1999; **340**: 409–17.
- 21 Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, *et al.* Transfusion Requirements After Cardiac Surgery: The TRACS Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010; **304**: 1559–67.
- 22 Villanueva C, Colomo A, Bosch A, *et al.* Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2013; **368**: 11–21.
- 23 Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: A meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2014; **127**: 124-131.e3.
- 24 Nielsen ND, Martin-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2017; **31**: 205–22.
- 25 Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; **36**: 2667–74.
- 26 Hopewell S, Omar O, Hyde C, Yu L-M, Doree C, Murphy MF. A

- systematic review of the effect of red blood cell transfusion on mortality: evidence from large-scale observational studies published between 2006 and 2010. *BMJ Open* 2013; **3**: e002154-.
- 27 Refaai MA, Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: An update. *Expert Rev Hematol* 2013; **6**: 653–63.
- 28 Azouzi S, Romana M, Arashiki N, *et al.* Band 3 phosphorylation induces irreversible alterations of stored red blood cells. *Am J Hematol* 2018; **93**: E110–2.
- 29 Yoshida T, Prudent M, D’Alessandro A. Red blood cell storage lesion: Causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus* 2019; **17**: 27–52.
- 30 Trentino K, Farmer S, Gross I, Shander A, Isbister J. Observational studies - should we simply ignore them in assessing transfusion outcomes? *BMC Anesthesiol* 2016; **16**: 96.
- 31 Pavenski K, Stanworth S, Fung M, *et al.* Quality of Evidence-Based Guidelines for Transfusion of Red Blood Cells and Plasma: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2018; **32**: 135–43.
- 32 Murphy MF, Goodnough LT. The scientific basis for patient blood management. *Transfus Clin Biol* 2015; **22**: 90–6.
- 33 Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, *et al.* Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016; **3**: e415–25.
- 34 Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, *et al.* Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet* 2019; **393**: 2201–12.
- 35 Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood

- Management in Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2016; **264**: 41–6.
- 36 Althoff FC, Neb H, Herrmann E, *et al.* Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019; **269**: 794–804.
- 37 Kaserer A, Rössler J, Braun J, *et al.* Impact of a Patient Blood Management monitoring and feedback programme on allogeneic blood transfusions and related costs. *Anaesthesia* 2019; **74**: 1534–41.
- 38 Meybohm P, Straub N, Füllenbach C, *et al.* Health economics of Patient Blood Management: a cost-benefit analysis based on a meta-analysis. *Vox Sang* 2020; **115**: 182–8.
- 39 Freedman J. Transfusion Medicine: Time for a Change: Patient Blood Management and the Ontario ONTraC Program. *J Perioper Crit Intensive Care Nurs* 2016; **2**. DOI:10.4172/2471-9870.1000123.
- 40 Leahy MF, Hofmann A, Towler S, *et al.* Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017; **57**: 1347–58.
- 41 World Health Organization. Global Forum for Blood Safety : Patient Blood Management ( PBM ) Structured observations. 2011; : 14–5.
- 42 European Commission. Commission publishes guides on patient blood management. 2017.  
[https://ec.europa.eu/newsroom/sante/newsletter-specific-archive-issue.cfm?newsletter\\_service\\_id=327&newsletter\\_issue\\_id=3143](https://ec.europa.eu/newsroom/sante/newsletter-specific-archive-issue.cfm?newsletter_service_id=327&newsletter_issue_id=3143)  
(accessed April 21, 2020).
- 43 Delaforce A, Duff J, Ralph N. Changing the standard of blood management in Australia: An overview. *J Perioper Nurs* 2018; **31**: 17–9.
- 44 Van Der Linden P, Hardy JF. Implementation of patient blood

- management remains extremely variable in Europe and Canada: The NATA benchmark project: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2016; **33**: 913–21.
- 45 Murphy DJ, Needham DM, Netzer G, *et al.* RBC transfusion practices among critically ill patients: Has evidence changed practice? *Crit Care Med* 2013; **41**: 2344–53.
- 46 Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management--an overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013; **27**: 69—84.
- 47 Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019; **23**: 98.
- 48 Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, *et al.* Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; **34**.  
[https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2017/06000/Management\\_of\\_severe\\_perioperative\\_bleeding\\_.3.aspx](https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2017/06000/Management_of_severe_perioperative_bleeding_.3.aspx).
- 49 Shander A, Javidroozi M, Lobel G. Patient Blood Management in the Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev* 2017; **31**: 264–71.
- 50 Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, *et al.* Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med* 2018; **28**: 22–39.
- 51 Faraoni D, Meier J, New H V, Van der Linden PJ, Hunt BJ. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; **33**: 3249–63.
- 52 Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, *et al.* Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice



- Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018; **29**: iv96–110.
- 53 National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines | National Blood Authority. 2011. <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines> (accessed April 27, 2020).
- 54 National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 1 Critical Bleeding/Massive Transfusion | National Blood Authority. 2011. <https://www.blood.gov.au/pbm-module-1> (accessed April 27, 2020).
- 55 National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 2 Perioperative | National Blood Authority. 2012. <https://www.blood.gov.au/pbm-module-2> (accessed April 27, 2020).
- 56 National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 3 Medical | National Blood Authority. 2012. <https://www.blood.gov.au/pbm-module-3> (accessed April 27, 2020).
- 57 National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 4 Critical Care | National Blood Authority. 2012. <https://www.blood.gov.au/pbm-module-4> (accessed April 27, 2020).
- 58 National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 5 Obstetrics and Maternity | National Blood Authority. 2015. <https://www.blood.gov.au/pbm-module-5> (accessed April 27, 2020).
- 59 National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 6 Neonatal and Paediatrics | National Blood Authority. 2017. <https://www.blood.gov.au/pbm-module-6> (accessed April 27, 2020).
- 60 Gombotz H, Kastner P, Nørgaard A, Hofmann A. Supporting Patient Blood Management in the EU A Practical Implementation Guide for Hospitals. 2017 DOI:10.2818/533179.
- 61 Hofmann A, Nørgaard A, Kurz J, *et al.* Building national programmes of Patient Blood Management (PBM) in the EU - A

- Guide for Health Authorities. *Eur Comm - Dir Heal Food Saf* 2017; published online March 31. DOI:10.2818/54568.
- 62 Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, *et al.* International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017; **72**: 233–47.
- 63 Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015; **90**: 12–23.
- 64 Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011; **64**: 287 LP – 296.
- 65 Montano-Pedroso JC, Bueno Garcia E, Alcântara Rodrigues de Moraes M, Francescato Veiga D, Masako Ferreira L. Intravenous iron sucrose versus oral iron administration for the postoperative treatment of post-bariatric abdominoplasty anaemia: an open-label, randomised, superiority trial in Brazil. *Lancet Haematol* 2018; **5**: e310–20.
- 66 Cançado RD, Muñoz M. Intravenous iron therapy. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011; **33**: 461–9.
- 67 Bulário eletrônico - Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1> (accessed June 5, 2020).
- 68 Baron DM, Franchini M, Goobie SM, *et al.* Patient blood management during the COVID-19 pandemic - a narrative review. *Anaesthesia* 2020; published online April. DOI:10.1111/anae.15095.
- 69 Bonhomme F, Boehlen F, Clergue F, de Moerloose P. Preoperative hemostatic assessment: a new and simple bleeding questionnaire. *Can J Anesth Can d'anesthésie* 2016. DOI:10.1007/s12630-016-0688-9.
- 70 Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2003. DOI:10.1002/14651858.CD004171.

- 71 Heyns M, Knight P, Steve AK, Yeung JK. A Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss: A Meta-analysis. *Ann Surg* 2020; **Publish Ah**.  
[https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/9000/A\\_Single\\_Pr\\_eoperative\\_Dose\\_of\\_Tranexamic\\_Acid.94619.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/9000/A_Single_Pr_eoperative_Dose_of_Tranexamic_Acid.94619.aspx).
- 72 Sadana D, Pratzler A, Scher LJ, *et al*. Promoting High-Value Practice by Reducing Unnecessary Transfusions With a Patient Blood Management Program. *JAMA Intern Med* 2018; **178**: 116–22.
- 73 Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, *et al*. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 2018; **73**: 1141–50.
- 74 Meybohm P, Choorapoikayil S, Wessels A, Herrmann E, Zacharowski K, Spahn DR. Washed cell salvage in surgical patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**: e4490.
- 75 Shander A, Brown J, Licker M, *et al*. Standards and Best Practice for Acute Normovolemic Hemodilution: Evidence-based Consensus Recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; published online April 22. DOI:10.1053/j.jvca.2020.01.019.
- 76 Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, *et al*. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesth Analg* 2017; **124**: 743–52.
- 77 Blajchman MA. Landmark studies that have changed the practice of transfusion medicine. *Transfusion* 2005; **45**: 1523–30.
- 78 Holland J, Peralta RM, Moss RL, Feane K, Uprichard J. A single-centre review of iatrogenic anaemia in adult intensive care. *Transfus Med* 2020; : 1–5.
- 79 Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for Diagnostic Laboratory Tests in Adults. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1233–5.

- 80 Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller 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. DOI:10.1002/14651858.CD007871.pub3.
- 81 Toppo M, Pal DK, Gour D, Melwani V, Dubey M, Mishra A. Comparison of Performance of Digital Hemoglobinometer over Automated Hematology Analyzer for Hemoglobin Estimation and Its user-friendliness among the Pregnant Women in Selected District Hospitals of Madhya Pradesh. *Indian J Community Med* 2019; **44**: 31–4.
- 82 Soril LJJ, Noseworthy TW, Dowsett LE, *et al.* Behaviour modification interventions to optimise red blood cell transfusion practices: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; **8**. DOI:10.1136/bmjopen-2017-019912.
- 83 Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires JE. Knowledge translation of research findings. *Implement Sci* 2012; **7**: 50.
- 84 Grimshaw JM, Eccles MP. Is evidence-based implementation of evidence-based care possible? *Med J Aust* 2004; **180**: S50-1.
- 85 Dobler CC, Morrow AS, Kamath CC. Clinicians' cognitive biases: A potential barrier to implementation of evidence-based clinical practice. *BMJ Evidence-Based Med* 2019; **24**: 137–40.
- 86 Haspel RL, Lin Y, Mallick R, *et al.* Internal medicine resident knowledge of transfusion medicine: Results from the BEST-TEST international education needs assessment. *Transfusion* 2015; **55**: 1355–61.
- 87 Rahav Koren R, Suriu C, Yakir O, Akria L, Barhoum M, Braester A. Physicians' lack of knowledge - a possible reason for red blood cell transfusion overuse? *Isr J Health Policy Res* 2017; **6**: 1–8.

- 88 Delaforce A, Duff J, Munday J, Hardy J. Overcoming barriers to evidence-based patient blood management: A restricted review. *Implement Sci* 2020; **15**: 1–13.
- 89 Benites BD, Addas-Carvalho M. Implementing a patient blood management programme in Brazil: challenges and implications for developing countries. *ISBT Sci Ser* 2019; **14**: 218–25.
- 90 Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. *Med Writ* 2015; **24**: 230–5.
- 91 Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa . *Acta Paul. Enferm.* . 2007; **20**: v–vi.