

NÚMERO: 009/2012
DATA: 16/12/2012
ATUALIZAÇÃO: 02/12/2015

ASSUNTO: Utilização Clínica de Plasma no Adulto
PALAVRAS-CHAVE: Plasma, transfusão
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

NORMA

1. Devem ser indicações para a prescrição de plasma no adulto as seguintes situações:

- a) Reposição profilática ou terapêutica de deficiência congénita de um fator procoagulante ou anticoagulante, quando não existam disponíveis, no momento, concentrados específicos, em presença de situação clínica que justifique o tratamento de substituição (hemorragia ou trombose, conforme a deficiência em causa) (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I) ^(1,2,3,4,5);
- b) Deficiência isolada de fator V (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I) ^(2,4);
- c) Hemorragia devida a deficiência múltipla de fatores, incluindo doença hepática, coagulação intravascular disseminada (CID), trauma, transfusão maciça, cirurgia de *bypass* cardiovascular, hemorragia microvascular com razão de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e/ou tempo de protrombina (TP) ≥ 1.5 X o valor normal de referência (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb) ^(2,4,5,6,7);
- d) Tratamento da púrpura trombocitopénica trombótica ou outras síndromes de microangiopatia trombótica, nomeadamente síndrome hemolítico urémico e síndrome de HELLP (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I) ^(2,4,5);
- e) Hemorragia associada a terapêutica trombolítica (ativador tecidual do plasminogénio, estreptoquinase, uroquinase), apenas em presença de hiperfibrinólise disseminada com consumo de fatores (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb) ^(2,5);
- f) Profilaxia em contexto de preparação para procedimentos invasivos em doentes com deficiência adquirida de fatores, sem hemorragia, se apresentarem razão de TTPA e/ou TP superior a 1.5X o normal (RNI ≥ 1.8), avaliando o risco hemorrágico da manobra e as condições clínicas do doente (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) ^(5,7,8,9);

- g) Na indisponibilidade de concentrados de complexo protrombínico (CCP), para reversão da intoxicação por dicumarínicos (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) ^(6,10).
2. Não devem ser indicações para prescrição de plasma as seguintes situações:
- a) Correção de alterações laboratoriais sem expressão clínica (hemorragia ou trombose (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III) ⁽¹¹⁾;
 - b) Reposição ou expansão de volume (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III) ^(4,11,12);
 - c) Reposição de proteínas ou suporte nutricional (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III) ⁽¹¹⁾;
 - d) Plasmaferese, exceto na PTT/SHU (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III) ^(2,4,11);
 - e) Tratamento de estados de imunodeficiência (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III) ⁽¹¹⁾;
 - f) Profilaxia em contexto de *bypass* cardiopulmonar (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III) ^(6,11);
 - g) Adição a concentrado eritrocitário para reconstituição de sangue total (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III) ⁽¹¹⁾.
3. O doente e/ou o representante legal devem ser informados e esclarecidos acerca da necessidade do tratamento com plasma, da situação clínica, dos efeitos secundários, benefícios e riscos do tratamento.
4. Deve ainda ser obtido o consentimento informado escrito.
5. A prescrição e a administração de plasma humano inativado devem ser registadas num sistema de informação onde conste obrigatoriamente o nome do produto, o número do lote e o prazo de validade, de modo a garantir o controlo e a rastreabilidade, que permita a farmacovigilância e a recolha de lotes quando necessária ⁽¹⁴⁾.
6. Qualquer exceção à presente Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

7. O Instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma "Utilização Clínica de Plasma no Adulto "				
Unidade:				
Data: ___/___/___		Equipa auditora:		
1: Consentimento Informado				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência da obtenção do consentimento informado escrito, integrado no processo clínico				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Indicações				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a prescrição de plasma é indicada nas seguintes situações:				
Reposição profilática ou terapêutica de deficiência congénita de um fator procoagulante ou anticoagulante, quando não existam disponíveis, no momento, concentrados específicos, em presença de situação clínica que justifique o tratamento de substituição (hemorragia ou trombose, conforme a deficiência em causa)				
Deficiência isolada de fator V				
Hemorragia devida a deficiência múltipla de fatores, incluindo doença hepática, coagulação intravascular disseminada (CID), trauma, transfusão maciça, cirurgia de <i>bypass</i> cardiovascular, hemorragia microvascular com razão de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e/ou tempo de protrombina (TP) $\geq 1.5 \times$ o valor normal de referência				
Tratamento da púrpura trombocitopénica trombótica ou outras síndromes de microangiopatia trombótica, nomeadamente síndrome hemolítico urémico e síndrome de HELLP				
Hemorragia associada a terapêutica trombolítica (ativador tecidual do plasminogénio, estreptoquinase, uroquinase), apenas em presença de hiperfibrinólise disseminada com consumo de fatores				
Profilaxia em contexto de preparação para procedimentos invasivos em doentes com deficiência adquirida de fatores, sem hemorragia, se apresentarem razão de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) e/ou tempo de protrombina (TP) superior a 1.5X o normal (RNI ≥ 1.8), avaliando o risco hemorrágico da manobra e as condições clínicas do doente				
Na indisponibilidade de concentrados de complexo protrombínico (CCP), para reversão da intoxicação por dicumarínicos				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Contraindicações				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que o plasma não é indicado nas seguintes situações:				
Correção de alterações laboratoriais sem expressão clínica				
Reposição ou expansão de volume				
Reposição de proteínas ou suporte nutricional				
Plasmaferese, exceto na púrpura trombocitopénica trombótica e síndrome hemolítico urémico				
Tratamento de estados de imunodeficiência				

Profilaxia em contexto de <i>bypass</i> cardiopulmonar				
Adição a concentrado eritrocitário para reconstituição de sangue total				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
4: Rastreabilidade				
Critérios	Sím	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a prescrição e a administração de plasma humano inativado são registadas num sistema de informação onde conste obrigatoriamente o nome do produto, o número do lote e o prazo de validade, de modo a garantir o controlo e a rastreabilidade, que permita a farmacovigilância e a recolha de lotes quando necessária				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

8. A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 14/10/2014 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.
9. O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Definições, conceitos e orientações

- A. A decisão de transfundir é um ato de responsabilidade médica, devendo ser sempre registada e justificada no processo clínico individual do doente.
- B. A utilização clínica de plasma deve permitir evidenciar o cumprimento dos requisitos legais de hemovigilância nos termos definidos no Dec. Lei nº 185/2015 de 2 de Setembro (DR 1ª série-nº171-2 de Setembro de 2015) ⁽¹³⁾.
- C. A decisão de transfundir deve fundamentar-se na avaliação clínica e laboratorial, que inclui hemograma, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), doseamento de fibrinogénio e outros parâmetros considerados adequados no contexto do quadro clínico em causa.
- D. Nesta Norma entende-se por plasma para utilização clínica ⁽³⁴⁻³⁶⁾:
- 1) Plasma humano inativado (PHI): produto obtido a partir de múltiplas unidades de Plasma Fresco, submetido a um processo adicional de inativação viral;
 - 2) PFC submetido a redução patogénica: plasma fresco congelado (PFC) submetido a um processo adicional de redução patogénica;
 - 3) Plasma de quarentena (PQ): plasma fresco congelado (PFC) submetido a um procedimento de quarentena de pelo menos 4 meses, libertado para utilização apenas quando nova dádiva do mesmo dador for testada e validada em relação aos marcadores infecciosos constantes no Anexo XII do Dec. Lei nº 185/2015 de 2 de setembro;
 - 4) Plasma solidário (PS): plasma fresco congelado obtido de uma colheita de sangue total da qual foram obtidos outros componentes e utilizados no mesmo doente;
 - 5) No plano da utilização clínica, assume-se, por defeito, a equivalência das formas de plasma atrás definidas. Deve, pois, ter-se em conta a(s) opção(ões) que localmente se revele(m) mais adequada(s) na relação custo/benefício/efeitos adversos e a contextualização clínica do doente.
- E. No sentido de garantir as propriedades biológicas e a estabilidade dos fatores de coagulação, o PFC deve, em condições ideais, ser congelado a pelo menos -30 graus Celsius, idealmente até 6h após a colheita (não podendo ultrapassar 18h), utilizando um sistema que permita obter a congelação num período máximo de 1h.
- F. Deve ser armazenado a uma temperatura mínima de pelo menos -25 graus Celsius, condição esta, que permite a conservação até dois anos.

- G. Em relação ao PHI deve cumprir-se as indicações constantes na bula do fabricante.
- H. Durante o transporte deve garantir-se que a temperatura do componente não exceda - 18 graus Celsius.
- I. Deve utilizar-se equipamento próprio e validado, como descongelador de plasma, banho-maria ou micro-ondas adaptado, que garanta de forma monitorizada que o processo não excede a temperatura de 37 graus Celsius. Considerar que:
- 1) Depois de descongelado não pode ser congelado de novo;
 - 2) Depois de descongelado deve ser transfundido imediatamente, ou se tal não for possível, deve garantir-se a sua conservação entre 2-6 graus Celsius por um período não superior a 24h.
- J. Tendo em conta o risco de contaminação bacteriana, a conservação à temperatura ambiente ou a abertura do sistema por punção, implica que a transfusão ocorra no máximo dentro de 6 horas.
- K. A dose inicial no adulto é habitualmente 10-15 mL/kg (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) ^(2,4,5,6,9).
- L. Em contexto de transfusão profilática prévia a procedimentos invasivos, deve ser considerado o tempo de semivida do(s) fator(es) deficiente(s).
- M. Doentes com hemorragia ativa ou consumo de fatores da coagulação [coagulação intravascular disseminada (CID)] podem necessitar de doses maiores (até 20 mL/kg) ou administrações repetidas na dependência de monitorização clínica e laboratorial do doente (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa) ⁽⁹⁾.
- N. Quando são administrados grandes volumes, deve avaliar-se, caso a caso, a capacidade de resposta cardiovascular.
- O. O plasma a transfundir deve ser isogrupal ou compatível no sistema ABO (Anexo I, Quadro 1).
- P. A compatibilidade no sistema Rh para efeito de transfusão de Plasma, não é relevante.
- Q. A avaliação da eficácia transfusional do plasma em situações de hemorragia deve referenciar-se à resposta clínica e à análise da evolução de um perfil analítico que inclua hemograma, TP, TTPA e doseamento de fibrinogénio.
- R. A prescrição de PHI obriga ao preenchimento do impresso modelo 1804 da INCM, nos termos definidos no Despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de Setembro. Registo de medicamentos derivados de plasma. (DR, 2ª Série, nº 251, de 30 de Outubro de 2000) ⁽¹⁴⁾.

Fundamentação

- A. A utilização adequada de componentes e produtos sanguíneos é uma área emblemática do médico especialista em medicina transfusional.
- B. Do cruzamento de conhecimentos da biologia dos componentes sanguíneos com a fisiopatologia das diversas situações clínicas deve emergir a terapêutica mais adequada, em qualidade, quantidade e tempo útil.
- C. Embora as indicações para transfusão de plasma sejam relativamente limitadas, existe alguma variação e inconsistência na sua aplicação terapêutica, pelo que importa equacionar estratégias conducentes a melhorar a qualidade dos cuidados a prestar a doentes e à otimização dos recursos existentes, uma vez o sangue é um bem escasso e de custos relevantes.
- D. A utilização criteriosa de plasma deve decorrer da estratégia terapêutica de uma determinada situação clínica, não se justificando apenas para corrigir valores laboratoriais alterados. Deve ser devidamente suportada, tendo em mente a relação risco/benefício, considerando nomeadamente a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, e a sua capacidade de influenciar o prognóstico.
- E. Têm sido publicadas várias *guidelines*, algumas das quais se remetem para prática baseada na evidência e que encorajam o uso criterioso e adequado do Plasma, nomeadamente:
- 1) Recomendações e *guidelines* internacionais, elaboradas por especialistas e peritos de origem multidisciplinar, fundamentadas em publicações, e em uso em diferentes países nomeadamente, Itália, Holanda, França e Inglaterra^(1,2,4,6,14);
 - 2) AABB guidelines and standards for blood banks and transfusion services guidelines for massive transfusion⁽¹⁵⁾;
 - 3) Artigo intitulado "*Recommendations for the transfusion of plasma and platelets*"⁽³⁾ publicado na revista "*Blood Transfusion*" 2009 que salienta que a indicação *major* para o uso do plasma é a correção de deficiência de fatores de coagulação quando não estão disponíveis os respetivos concentrados específicos, em doentes com hemorragia ativa. Salienta-se também a importância fulcral da existência ou não de hemorragia, como fator decisivo essencial quanto a utilização ou não desta terapêutica, exceção feita para o seu uso como soluto de reposição em aférese terapêutica em doentes com microangiopatias trombóticas;
 - 4) Em 2010 foi publicado um estudo na *Transfusion* (Vol 50), intitulado "*Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion*"⁽¹⁶⁾. Trata-se de uma revisão sistemática e uma meta-análise de estudos randomizados e observacionais. Foi elaborado para quantificar benefícios conhecidos da transfusão de Plasma em cenários clínicos comuns. Um painel multidisciplinar de peritos usou a revisão sistemática e a metodologia GRADE (*grading of recommendations, assessment, development and evaluation*) para desenvolver *guidelines* para a transfusão de plasma baseadas na evidência e identificar áreas de investigação futura:

- a) As questões foram formuladas em termos de grupos de doentes, e comparadas intervenções (transusão de Plasma) versus grupo controlo (não transusão de plasma). O *outcome* primário era a mortalidade;
- b) Concluem que são necessários mais estudos randomizados direcionados para as situações comuns em que se transfunde plasma, que deverão levar ao desenvolvimento de orientações mais alargadas e definitivas.

Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
 - 1) Percentagem (%) de processos clínicos com registo expresso da decisão subjacente à transusão:
 - a) Numerador: N.º de processos com registo expresso da decisão subjacente à transusão;
 - b) Denominador: N.º total de doentes transfundidos com Plasma.
 - 2) Percentagem (%) de doentes transfundidos com Plasma em hemorragia aguda:
 - a) Numerador: N.º de doentes transfundidos com Plasma em hemorragia aguda;
 - b) Denominador: N.º total de doentes transfundidos com Plasma.
 - 3) Percentagem (%) de doentes transfundidos com Plasma como profilaxia de procedimento invasivo com razão de TP e /ou APTT $\geq 1,5X$ o valor de referência:
 - a) Numerador: N.º total de doentes transfundidos com Plasma com alterações analíticas como profilaxia prévia a procedimento invasivo;
 - b) Denominador: N.º total de doentes transfundidos com Plasma.

Comité Científico

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade.
- B. A proposta da presente Norma foi elaborada por António Manuel Robalo Nunes, Deonilde Silva Rodrigues Espírito Santo (coordenação científica), Maria de Fátima Teotónio Ferreira e Maria do Céu Vieira de Sousa Lobo.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma será efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação Executiva

Na elaboração da presente Norma a coordenação executiva foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida, do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 8468/2015, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 149, de 3 de agosto de 2015, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Carlos Santos Moreira.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
PFC	Plasma Fresco Congelado
TP	Tempo de Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
PTT	Purpura Trombocitopénica Trombótica
SHU	Síndrome Hemolítico Urémico
HELLP	<i>Hemolytic Anaemia Elevated Liver Enzymes Low Platelet Count</i>
RNI	Razão Normalizada Internacional

PHI	Plasma Humanoinativado
PQ	Plasma de Quarentena
PS	Plasma Solidário
AABB	<i>American Association of Blood Banks</i>
TRALI	<i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i>
ICU	Intensive Care Unit

Referências Bibliográficas

- ¹ *Guidelines Appropriate Use of Fresh Frozen Plasma and Cryoprecipitate* NHMRC at: <http://www.nhmrc.gov.au>, or ASBT at: <http://www.asbt.org.au>.
- ² *Blood Transfusion Guideline*, National Users' Sanguine Blood Supply, Netherlands 2011.
- ³ Giancarlo Liumbruno, Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, Gina Rossetti and as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology; *Recommendations for the transfusion of plasma and platelets*. *Blood Transfusion* 2009, April, 7(2): 132–150.
- ⁴ O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Maggs PB, et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. *Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant*. *Br J Haematol* 2004;126:11-28.
- ⁵ Iorio A, Basileo M, Marchesini E, Palazzesi GP, Materazzi M, Marchesi M, Esposito A, Pellegrini L, Germani A, Rocchetti L, Silvani CM *Audit of the clinical use of fresh-frozen plasma in Umbria: study design and results of the pilot phase*. *Blood Transfusion* 2008 Oct; 6 (4); 211-9.
- ⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, juin 2012 *Transfusion de Plasma Thérapeutique: Produits, Indications Actualization* 2012.
- ⁷ *Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature*, Second Edition 2007, American Red Cross.
- ⁸ Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik W *Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities* *Transfusion*. 2006 Aug; 46(8):1279-85.
- ⁹ Nascimento B., Callum J., Rubenfeld G., Neto J. B. R., Lin Y., Rizoli S.; *Clinical Review: Fresh Frozen Plasma in Massive Bleedings – More Questions than Answers*. *Critical Care* 2010,14:202.
- ¹⁰ Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. *Management of bleeding following major trauma: an updated. European guideline*. *Crit Care*. 2010.
- ¹¹ Conferência de Consenso - Uso de sangue e derivados " transfundir melhor, transfundir com segurança" Centro Hospitalar do Porto, atualizado em Março de 2011.
- ¹² Sibylle Kozek-Langenecker, Benny Sørensen, John R Hess and Donat R Spahn *Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review*, Kozek-Langenecker et al. *Critical Care* 2011, <http://ccforum.com/content/15/5/R239>.

- ¹³ Ministério da Saúde. Decreto- Lei n.º 185/2015 de 2 de Setembro. Diário da República, 1ª série-nº171-2 de Setembro de 2015.
- ¹⁴ Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de Setembro. Registo de medicamentos derivados de plasma. Diário da República, 2ª Série, nº 251, de 30 de Outubro de 2000.
- ¹⁵ hospital.blood.co.uk/.../Pathogen_Inactivated_FFP, 6 maio 2012.
- ¹⁶ Ulrich J.H. Sachs, DörteKauschat, Gregor Bein Transfusion Volume 45, 11628–1631, outubro 2005 *White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma.*
- ¹⁷ Iorio A, Basileo M, Marchesini E, Palazzesi GP, Materazzi M, Marchesi M, Esposito A, Pellegrini L, Germani A, Rocchetti L, Silvani CM *Audit of the clinical use of fresh-frozen plasma in Umbria: study design and results of the pilot phase.* Blood Transfusion 2008 Oct; 6 (4); 211-9.
- ¹⁸ Müller MC, de Jonge E, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM, Karakus A, Vroom MB, JuffermansNP *Transfusion of fresh frozen plasma in non-bleeding ICU patients-TOPICAL TRIAL: study protocol for a randomized controlled trial,* Trials.2011 Dec 23;12:266.
- ¹⁹ Shariff MM, Maqbool S, Butt TK, Iqbal S, Mumtaz A; *Justifying the clinical use of fresh frozen plasma - an audit. Journal of the College Physicians and Surgeons Pak.* 2007 Apr;17(4):207-10.
- ²⁰ Lorne L. Holland, Jay P. Brooks, *Toward Rational Fresh Frozen Plasma Transfusion.* American J Clinical Pathology 2006; 126:133-139.
- ²¹ American Academy of Pediatrics; United States Army; American Society of Anesthesiology; American Society of Hematology. *Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion.* Transfusion. 2010 Jun;50(6):1227-39.
- ²² Palo R, Capraro L, Hovilehto S, Koivuranta M, Krusius T, Loponen E, Mäntykoski R, Pentti J, Pitkänen O, Raitakari M, Rimpiläinen J, Salmenperä M, Salo H, Mäki T. *Population-based audit of fresh-frozen plasma transfusion practices.* Transfusion.2006 Nov 46(11):1921-5.
- ²³ Holland L, Sarode R. *Should plasma be transfused prophylactically before invasive procedures?* Current Opinion Hematology. 2006 Nov;13(6):447-51.
- ²⁴ Sorensen B, Fries D *Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy.* British Journal Surgery. 2012 Jan; 99 Suppl 1:40-50. doi: 10.1002/bjs.7770.
- ²⁵ Cynthia Luk, Kathleen M. Eckert, Robert M. Barr, and Ian H. Chin-Yee. *Prospective audit of the use of fresh-frozen plasma, based on Canadian Medical Association transfusion guidelines.* CMAJ. 2002 June 11; 166(12): 1539–1540.
- ²⁶ Simon J Stanworth, Timothy S Walsh, Robin J Prescott, Robert J Lee, Douglas M Watson, and Duncan Wyncoll, the Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators. *A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time;* Critical Care. 2011; 15(2): R108.

- ²⁷ Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, Allard S. *The use of fresh frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children*. *Transfusion* 2011;51:62–70.
- ²⁸ DouketisJD, SpyropoulosAC, Spencer FA, et al- *Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th Edition: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2)(Suppl):e326S-e350S, 2012.
- ²⁹ *Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation*. *EHJ* J33(15):1886-1892, 2012.
- ³⁰ Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. *Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking Dabigatran*. *Circulation* 126:2428-2432, 2012.
- ³¹ Boustiere C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. *Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline*. *Endoscopy* 43:445-458, 2011.
- ³² Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. *Prevenção da hemorragia em doentes hipocoagulados ou sob terapêutica antiagregante plaquetária submetidos a técnicas endoscópicas electivas*. *Jornal Português de Gastrenterologia* 18: 40-42, 2011.
- ³³ Napoleon B, Boneu B, Maillard L, et al. *Guidelines of the French Society for Digestive Endoscopy (SFED). Management of patients on anticoagulants or antiplatelet agents before digestive endoscopy*. *Endoscopy* 38(6):632-638, 2006.
- ³⁴ LarreaL., Ortiz-de-Salazar M., Martinez P., Roig R. *Quantitative analysis of plasma proteins in whole blood-derived fresh frozen plasma prepared with three pathogen reduction Technologies*. *Transfusion and Apheresis Science*, June 2015, Vol 52(3) pp.305-310.
- ³⁵ Goodrich R., Ettinger A., Radziwon P., Rock G., *Improving blood safety and patient outcomes with pathogen reduction technology*. *Transfusion and Apheresis Science*, 2011, vol. 45 (3) pp.229-238
- ³⁶ Bost V., Odent-Malaure H., Chavarin P., Benamara H., Fabrigli P., Garraud O. *A regional haemovigilance retrospective study of four types of therapeutic plasma in a ten-year survey period in France*. *VoxSanguinis*, May 2013, vol 104 (4) pp 337-341.

ANEXOS

Anexo I: Quadro

Quadro 1 – Grupo ABO das unidades de plasma a transfundir

Grupo ABO do recetor	Grupo ABO das unidades de plasma a transfundir (por ordem de preferência)
O	O, A, B, AB
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB