

IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC

APROBAT
prin Ordinul IMSP IO
nr. 174 din 08.10.2024

Protocol Clinic Instituțional nr. 250 **MANAGEMENTUL HEMORAGIILOR SEVERE** **LA PACIENTUL CHIRURGICAL, ÎN CHIRURGIA** **NON-CARDIACĂ**

**Elaborat în baza Protocolului Clinic Național PCN-250, aprobat
prin ordinul Ministerului Sănătății, al Republicii Moldova nr. 1223 din 26.12.2022**

Abrevieri

A5, A10	Amplituda la 5/10 min după timpul de coagulare
AAGBI	Asociația de Anesteziologi în Marea Britanie și Irlanda
ACS	Sindrom coronarian acut
ADP	adenozin trifosfat
ALI	Injurie pulmonară acută
APA	Agenți antiplachetari
APCC	concentrate complex al protrombinei activate
APTEM	Tromboelastometria ca test ce încorporează aprotinina și factorul tisular recombinant ca un activator aplicator
aPTT	timpul de tromboplastină parțial activat
AT	Antitrombina
ATP	adenozin trifosfat
AVB	hemoragie viscerală acută
BART	Conservarea sangvină utilizând antifibrinolitice în trialuri randomizate
BAT	Instrument de apreciere a hemoragiei
CABG	Graft de bypass al arterei coronariene
CADP	Colagen și ADP (PFA-100 apreciere)
CCI	Creșterea numerică corectată (engl: Corrected count increment)
CEPI	Colagen și epinefrina (PFA-100 apreciere)
CFT	Timpul de formare a trombului (numit timpul K)
CI	Intervalul de încredere
CE	Concentrat eritocitar, toate tipurile (CED, CEDL, CEDLAD, CEA)
CPF8	Crioprecipitat
CPL	Concentrat de plachete (trombocite), toate tipurile (CPLA, ACPL)
CKD	Patologie renală cronică
CLD	Patologie cronică a ficatului
CMV	Citomegalovirus
COX	Ciclo-oxigenaza
CPA	Analizator al plachetelor și conurilor (Impact R) (engl: cone and platelet analyzer)
CPB	Bypass cardiopulmonar
CT	Timpul de coagulare
CVP	Presiunea venoasă centrală
DIC	coagulare intravasculara diseminata CID
DPG	Difosfoglicerol
EACA	Acid aminocapronic
EMA	Agentia Europeana de Medicamente
EXTEM	Tromboelastometria extrinsecă ca test ce încorporează factorul tisular recombinant ca activator amplificator
FF	Fibrinogen funcțional
FFP	Plasma proaspat congelată
FIBTEM	Tromboelastometria fibrinogenului ca test ce încorporează factorul tisular ca activator amplificator și citocalasina D ca inhibitor plachetar
FNHTR	Reacții febrile non-hemolitice transfuzionale
FVIII	Factorul VIII
FXa	Factorul Xa*
FXIII	Factorul XIII*
G	Rigiditatea trombului
GP	Glicoproteina
Hb	Hemoglobina
HBV	Virusul Hepatitei B
HCV	Virusul Hepatitei C

HEPTEM	Tromboelastometria ca test ce incorporează heparinaza și acidul elagic ca activator amplificator
HES	Hydroxyethylamylum
HIV	Virusul HIV
HTLV	Virusul uman limfotropic pt limfocitele T
HTRs	Reacții transfuzionale hemolitice
HV	ventilare hiperoxica
ICH	Hemoragie intracerebrală
ICS	Salvarea celulelor intraoperatoriu
ICT	Trombi intracardiaci
ICU	Unitatea de terapie intensivă
INR	Raportul internațional normalizat (international normalized ratio)
HEPTEM	Tromboelastometria ca test ce incorporează heparinaza și acidul elagic ca activator amplificator
INTEM	Tromboelastometria intrinsecă ca test ce incorporează acidul elagic ca activator amplificator
LI30	Indexul de liza (% din puterea trombului la 30 minute după timpul de coagulare)
LMWH	Heparina cu masă moleculară mică
LTA	Agregometria prin transmitere de lumină (engl: light transmittance aggregometry)
LY30	Index de liză (%din puterea trombului la 30 min după amplituda maximă)
MA	amplituda maximă
MBD	Patologii hemoragice ușoare
MCB	Hemoragii muco-cutane
MCE	Elasticitatea maximă a trombului
MCF	Fermitatea maximă a trombului
MEA	Agregometria multiplă cu electrozi (Multiplate)
ML	Liza maximă
NATEM	Tromboelastometria nativă (fără activatori amplificatori sau modificări adiționale)
NICE	Institutul Național de Sanatate și Excelența Clinică
NOA	Agenti anticoagulanți orali noi
NSAID	Antiinflamatori non-steroidieni
OLT	Transplant de ficat ortotopic
PAI	Inhibitor al activatorului de plasminogen
paO2	Presiunea parțială a O2
PPC	Plasmă proaspat congelată
PCC	Concentratul complexului protrombinic
PCI	Intervenție coronariană percutană
PEP	Prevenirea emboliei pulmonare (trial)
PFA-100	Analizator al funcției plachetare
PPV	Variații de presiune a pulsului
PT	Timpul de protrombină
r	Timpul de reacție
RBC	Eritrocite
RBD	Patologie hemoragica rară
RCT	Trial controlat randomizat
rFVIIa	Factor VII activat recombinant
ROTEM	Tromboelastometria
SBT	Timpul de hemoragie cutanată
ScvO2	Saturația O2 venoasă centrală
SD	Solvent și Detergent
SHOT	Pericol serios de transfuzie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLT	Test de laborator standart

SPRINT	Systolic blood pressure intervention trial
SSRI	Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei
SVV	Variații ale volum-bătaie
TACO	Supraumplere circulatorie asociată transfuziei
TAE	Embolizare arterială transcater
TA-GVHD	Boala Grefa-contra-gazda asociată transfuziilor
TEG	Tromboelastometria
TF	Factor Tisular
THA	Artroplastie totala de șold
TRALI	Trasfusion related acute lung injury
TRAP	Peptida de activare a receptorului trombinic
TRICC	Cerințe pentru transfuzii în terapie critică (trial)
TRIM	Imunomodulare asociată transfuziilor
UFH	Heparina ultrafracționată
UGIB	Hemoragie gastrică superioară
vCJD	Variant Creutzfeldt-Jacob Disease
VKA	Antagonist al Vit K
VTE	Tromboembolism venos
VWD	Boala Von Willebrand
VWF	Factorul Von Willebrand
ATI	Anesteziologie și Terapie Intensivă
CCD	Centrul Consultativ Diagnostic
IMSP IO	Instituția medico-sanitară publică Institutul Oncologic

SUMARUL RECOMANDĂRILOR ACTUALIZATE

1. Restricționarea de fluide și menținerea presiunii venoase centrale joase în timpul rezecției de ficat reduce pierderile sangvine (81).
2. Se recomandă utilizarea preparatelor de fier intravenos decât oral. **1C**
3. Advanced Trauma Life Support Ghidurile (ATLS) sugerează limitarea consumului de cristalizi la 1 litru înainte de a trece la produse din sânge (16).
4. Potasiul, în timpul depozitării, trece din eritrocite și poate atinge niveluri de până la 80
5. mmol/L într-o unitate de CE. În unele cazuri hiperkaliemia poate duce la aritmii cardiace, depresie miocardică sau stop cardiac (111).
6. În neurochirurgie, monoterapia cu acidum acetilsalicylicum, ticagrelum sau clopidogrelum nu este asociată cu un risc semnificativ de hemoragie intracerebrală ori creșterea hematomului; însă terapia dublă antiplachetară, cu prasugrelum, sau în combinație cu oricare alt factor de risc așa ca terapia antifibrinolică sau boala Von Willebrand, crește riscul de hemoragie intracraniană și eventual creșterea hematomului.
7. Administrarea preoperatorie de antagoniști ai receptorilor ADP (așa ca clopidogrelum, prasugrelum, ticagrelum) sau anticoagulante orale noi (dabigatranum*, rivaroxobanum, apixabanum) este asociat cu un risc major de hemoragie și hemoragie intracerebrală, în special dacă sunt utilizate în combinație.
8. Generarea de trombină la pacienții cu OLT este de obicei normal sau chiar marită, ceea ce iarăși indică transfuzia restricționată de plasmă la OLT. Dacă hemoragia masivă nu este evidentă, transfuzia de plasmă poate agrava hemoragia prin mărirea hipertensiunii portale (70).
9. Restricționarea de fluide și menținerea presiunii venoase centrale joase în timpul rezecției de ficat reduce pierderile sangvine.

PREFAȚĂ

Protocolul Clinic Instituțional a fost elaborat de grupul de lucru pentru elaborarea Protoacoalelor Clinice Instituționale din cadrul IMSP Institutul Oncologic.

Drept temei a servit Protocolul Clinic Național PCN-250, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, nr. 1223 din 26.12.2022, cu păstrarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc., luînd în considerație posibilitățile reale ale instituției. Protocolul Clinic Instituțional PCI-250 a fost discutat și aprobat la Consiliu de Calitate IMSP Institutul Oncologic (președinte, Veronica Ciobanu) și Comitetul Farmacoterapeutic al IMSP Institutul Oncologic (președinte, A. Mustea).

A. PARTEA ÎNTRODUCTIVĂ

Scopul managementului hemoragiei severe perioperatorii este compus din 3 sectoare. Primul sector: identificarea prin colectarea anamnezei și teste de laborator la pacienții cu risc crescut de hemoragie perioperatorie. Al doilea sector: implementarea strategiilor pentru corecția anemiei preoperatorii și stabilizarea micro/macro circulației pentru a optimiza toleranța pacientului către hemoragie. Al treilea sector: intervenții țintite procoagulante cu scopul de a reduce volumul hemoragiei, morbidității, mortalității și costurilor.

A.1. Diagnostic: hemoragiile severe la pacientul chirurgical, în chirurgia non-cardiacă

Exemple de diagnoze clinice:

1. Hemoragie acuta intraoperatorie
2. Hemoragie acuta internă

A.2. Utilizatorii:

Prezentul protocol vine în ajutorul specialiștilor care se confruntă cu pacienții chirurgicali ce dezvoltă hemoragii acute, printre care sunt medicii specialiști din Centrul Consultativ Diagnostic și staționarul IMSP Institutul Oncologic, medicii specialiști în ATI, medicii chirurghi, endoscopiștii, imagiștii.

A.3. Scopuri și populația inclusă:

1. Creșterea procentului de pacienți spitalizați cu vârsta de 18 ani și mai mult la care este evaluat riscul hemoragiilor severe în cadrul tratamentului chirurgical.
2. Creșterea procentului de pacienți spitalizați cu vârsta de 18 ani și mai mult care sunt evaluați cu riscul hemoragiilor severe în cadrul tratamentului chirurgical pe fondal de patologii congenitale ale sistemului de coagulare.
3. Creșterea procentului de pacienți spitalizați cu vârsta de 18 ani și mai mult care sunt evaluați cu riscul hemoragiilor severe în cadrul tratamentului chirurgical pe fondal de medicație cu anticoagulante.
4. Îmbunătățirea siguranței utilizării componentilor sanguini și medicamentelor prin reducerea probabilității afectării pacientului asociată cu utilizarea terapiei hemostatice pentru pacienții de 18 ani și mai mult.
5. Scopul acestui ghid este de a oferi recomandări ce ar ghida specialiștii spre strategii sigure, cost efective, care ar minimaliza hemoragiile severe perioperatorii și ar maximaliza conservarea sangvină.

A.4. Data elaborării protocolului: 2024

A.5. Data revizuirii protocolului: in termen de pină la 6 luni de la următoarea revizuire a PCN-250 „Managementul hemoragiilor severe la pacientul chirurgical în chirurgia non-cardiacă”.

A.6. Definițiile folosite in document.

Hemoragia este scurgerea de sânge în afara patului vascular, care duce la scăderea volumului sanguin, atât cantitativ cât și calitativ.

Gravitatea unei hemoragii depinde în primul rând de cantitatea de sânge pierdută dar și de brutalitatea cu care se produce această pierdere. Deoarece o sângerare brutală a unui vas mare nu va permite mecanismelor de apărare ale organismului să intervină pentru a asigura homeostazia mediului intern, în timp ce sîngerarea în timp, de la nivelul unui vas de mici dimensiuni, va fi mai ușor suportată de întregul organism.

Astfel putem vorbi de :

1. Hemoragie mică: 8-10% din volemie, 0,5-1% din greutatea corporală
2. Hemoragie medie: 20% din volemie, 1,5-2,5% din greutatea corporală, aprox 500- 1000 ml
3. Hemoragie mare: 30% din volemie, peste 2,5% din greutatea corporală, aprox 1500- 2000 ml
4. Hemoragie gravă: peste 30% din volemie

Sîngerări majore se referă la un eveniment hemoragic care conduce la una sau mai multe dintre următoarele stări:

- o scadere a concentrației hemoglobinei de 2g/dl sau mai mult
- transfuzie de 2 sau mai multe unități de concentrat eritocitar
- un eveniment sau situație clinică gravă sau amenințătoare pentru viață
- moarte

A.7. Informația epidemiologică.

Hemoragiile severe la pacientul chirurgical, în chirurgia non-cardiacă reprezintă una din cele mai frecvente cauze de deces la pacienții tratați chirurgical.

În funcție de vasul lezat hemoragiile pot fi: 1. Arteriale; 2. Venoase; 3. Capilare; 4. Mixte.

B. PARTEA GENERALĂ

B.2. Nivelul de asistență medical spitalicească , (Intraoperatorie)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
Triajul pacienților (în flux mărit)	Aprecierea severității stării clinice și secției unde urmează a fi spitalizat pacientul	<p>Obligatoriu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacienții cu hemoragie severă și instabilitate hemodinamică vor fi spitalizați fără reținere direct în sala de operație, în cazurile neclare în secția de reanimare. 2. Pacienții cu suspecții la hemoragie cu hemodinamica stabilă vor fi examinați în UPU/ DMU.
1. Diagnostic		
1.1. Examen primar	Diagnosticarea precoce a hemoragiei severe permite inițierea promptă a tratamentului și reducerea ratei de dezvoltare a complicațiilor	<p>Diagnosticarea corectă a cauzei hemoragiei este esențială pentru intervenția hemostatică efectivă. În cazurile de urgență, în intervențiile chirurgicale cu risc înalt acest diagnostic trebuie efectuat maximal de repede posibil.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamneza; - Examen clinic: tegumentele, TRC, TA, FCC, FR, pulsoximetrie, temperatura și masa corporală; - Solicitarea rapidă a specialiștilor: chirurg, neurochirurg, traumatolog, anesteziolog-reanimatolog, imagist etc.); - Supraveghere clinică.
1.2. Examenări paraclinice	Pentru stabilirea diagnosticului prezumtiv.	<p>Pentru a ghida terapia hemostatică intraoperator se utilizează testele de laborator standart (SLT): Hb, Ht, Er, trombocite, timpul sângerării și coagulării, apartenența de grup sanguin, conform algoritmului aprobat în acest scop, fibrinogen, PT, aPTT, teste biochimice.</p> <p>Utilizarea intraoperatorie a monitorizării coagulării point-of-care (POC) stabilește prezența și cauza coagulopatiei. Hemoragia poate fi redusă prin îmbunătățirea deciziilor terapeutice utilizând trigeri transfuzionali diferiți sau prin utilizarea metodelor alternative.</p> <p>Monitorizarea POC este folosită pentru a ghida administrarea de concentrate de factori de coagulare, care la rândul său scad necesitatea în transfuzie a produselor alogene.</p>

		<p>Funcția plachetară scade intraoperator, neconcordant cu tipul intervenției. Sunt necesare teste point-of-care care pot fi executate rapid (de ex: HemoSTATUS, MEA). În linii generale, un număr de trombocite <100.000 este necesar pentru analize cantitative.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cateter urinar: analiza generală a urinei; - ECG; Ro-grafia toracico-abdominală; - Ultrasonografie țintită (FAST) ; - CT (dacă permite hemodinamica).
<p>2. Tratament</p>		
<p>2.1. Acordarea asistenței medicale de susținere și stabilizare a funcțiilor vitale</p>	<p>Acordarea promptă a asistenței medicale va preveni deteriorarea stării generale</p>	<p>Controlul hemoragiei: compresiune digitală, pneumatică, pansament compresiv, imobilizarea membrelor traumatate, aplicarea suturilor tegumentare, aplicarea locală a agenților hemostatici activi (trombină, colagen, celuluză etc.), infiltrarea plăgii cu vasoconstrictoare;</p> <p>Hemoragia masivă nu afectează livrarea de O₂ spre organe și țesuturi, deoarece concentrația normală de hemoglobină asigură o capacitate mare de încărcare cu oxigen, se dă prioritate suplínirii volemeice cu substituenți de plasmă și nu cu CE. Administrarea plasmei proaspăt congelate se va face la un nivele cu 1,5 ori crescute de aPTT (15).</p> <p>Se recomandă o strategie restrictivă transfuzională care are ca beneficiu reducerea expunerii la produse sangvine alogene. 1A</p> <p>Transfuzia de CE este necesară doar când concentrația de hemoglobină scade până la nivele la care aportul nu poate satisface cerințele.</p> <p>Se recomandă o valoare-țintă de Hb 7-9 g/dl în timpul hemoragiei active intraoperatorii. 1C</p> <p>Se recomandă componente sanguine eritrocitare de leucocitate. 1B</p> <p>Se recomandă înlocuirea pierderilor extracelulare de lichide cu cristaloizi izotonici la timp și conform protocolului. 2C</p> <p>Advanced Trauma Life Support Ghidurile (ATLS) sugerează limitarea consumului de cristaloizi la 1 litru înainte de a trece la produse din sânge (16).</p> <p>Comparativ cu cristaloizii, stabilizarea hemodinamică cu coloizi iso-oncotici (cum ar fi albumina, gelatina, HES și dextransii) cauzează edem tisular mai puțin pronunțat. 2C</p> <p>Se recomandă măsurări repetate a combinației hematocrit/hemoglobină, lactatului seric și deficitului de bază cu scopul de a monitoriza perfuzia tisulară, oxigenarea tisulară și dinamica pierderilor sangvine în timpul</p>

		<p>hemoragiei. Acești parametri pot fi completați de măsurarea debitului cardiac, parametrii dinamici ai statului de volum (variațiile de volum bataie, variația puls-presiune) și saturația cu oxigen a singelui venos central. 1C</p> <p>Se recomandă utilizarea salvage-ului celular în operațiile majore ortopedice deoarece acesta este efectiv în reducerea expunerii la produse alogene (eritrocite). 1A</p> <p>Salvage-ul celular este recomandat în chirurgia cardiacă, chirurgia ortopedică majoră, așa ca artroplastia totală de șold, operații pe coloana vertebrală, reducerea fracturilor de bazin.</p> <p>Alte indicații sunt: repararea anevrismului aortei abdominale, hepatectomia, prostatectomia radicală, nefrectomia, cistectomia și medicina de urgență (trauma abdominală/toracică majoră). 1C</p> <p>Hipoxemia arterială la pacienți cu hemoragie ne impune să utilizăm un FiO₂ ridicat în timpul ventilării artificiale, dar în același timp să evite hiperoxia (PaO₂ > 26.7 kPa [200 mmHg]). 1C. (17).</p> <p>Se recomandă embolizarea angiografică supra-selectivă în calitate de tratament primar în caz de hemoragie pozitivă. 2C</p> <p>Tratament hemostatic medicamentos.</p> <p>Se recomandă concentrațiile serice de fibrinogen peste 1,5-2.0 g/l sau semnele ROTEM/TEG de deficit de fibrinogen în calitate de triggeri de substituție. 1C (18-21).</p> <p>Ca indicație de transfuzie a crioprecipitatului este lipsa concentratului de fibrinogen disponibil pentru tratamentul hemoragiei și hipofibrinogenemiei. 2C</p> <p>În caz de hemoragie continuă sau difuză, cu puterea trombului mică, în pofida concentrațiilor adecvate de fibrinogen, cel mai probabil este afectată activitatea factorului XIII (<60% din activitate) și se recomandă administrarea concentratului de FXIII (30 UI/kg). 2C</p> <p>PCC (20-30 UI/kg) se recomandă pentru reversia acută a anticoagulantelor orale și în cazuri de hemoragii masive și timp de coagulare crescut (22, 23).</p> <p>Se recomandă ca factorul activat VII recombinant să fie administrat pacienților cu hemoragie care nu poate fi stopată prin metode convenționale, chirurgicale sau interventional-radiologice, și/sau când metodele compresive au dat greș. 2C</p>
--	--	--

		<p>rFVIIa este licențiat în tratamentul hemofiliei, pacienți cu anticorpi inhibitori sau tromboastenia Glanzmann.</p> <p>Factorul VII recombinant activat trebuie administrat înainte ca hemostaza să fie sever compromisă. Doza optimă e 90-120 mcg/kg, și poate fi repetată. (24).</p> <p>Hipofibrinogenemia, trombocitopenia, hipotermia, acidoza și hiperfibrinoliza trebuie tratate înainte de utilizarea rFVIIa (25,26).</p> <p>Se recomandă administrarea acidum tranexamicum (20-25 mg/kg) ori acidum aminocapronicum în hemoragiile masive. 1A</p> <p>Administrarea Ca mărește rata polimerizării fibrinei, activitatea factorilor de coagulare și activitatea plachetelor. Se recomandă administrarea calciului în timpul transfuziilor masive în cazul în care calciul seric este jos, cu scopul de a păstra normocalciemia (\Rightarrow 0.9 mmol/l). 2B</p> <p>Se recomandă menținerea normotermiei perioperator, deoarece aceasta reduce pierderile sangvine și necesitatea transfuziilor. 1B</p> <p>Se recomandă corecția pH-ului concomitent cu tratamentul coagulopatiei. 1C</p> <p>Pentru hemoragiile intraoperatorii evident cauzate de aspirină, se recomandă transfuzia de CPL.</p> <p>În caz de hemoragie asociată administrării i/v de UFH se recomandă tratarea acesteia cu Protamini sulfas 1mg la 100UI de UFH administrate în următoarele 2-3 h. 1A</p> <p>În caz de hemoragie asociată administrării s/c de UFH, ce nu răspunde la Tratament, continuăm cu Protamini sulfas i/v continuu, cu doze ghidate de aPTT. 2C</p>
3. Transportarea în secția reanimare sau secția specializată	Pentru asistența medicală specializată în volum deplin.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacient stabil (menținerea TA, FCC); - Transportarea în condiții de securitate (O₂, pulsoximetre, support respirator și volemic) în secția respectivă.
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească, (Secția reanimare/terapie intensivă)		
Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnostic		
1.1. Examen primar	Măsurile de investigare, monitorizare și tratament sînt cu atît mai ample și	Obligatoriu:

	cresc în invazivitate, cu cât ne apropiem de abordul specializat în sala de reanimare	<ul style="list-style-type: none"> - Anamneza: - Examen clinic: conștiența, tegumentele, TRC, TA, FCC, FR, temperatura și masa corporală, pulsoximetrie, capnografie, diureza. - Supraveghere clinică continuă.
1.2. Examenări paraclinice	Pentru stabilirea diagnosticului definitiv	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recoltarea analizelor de laborator: EAB, teste biochimice, trombocite, coagulograma (fibrinogen, PT, aPTT), analiza generală a sângelui și a urinei, grupa sanguină, Rh-factor. - 2 linii venoase (una centrală); - linia arterială (după posibilități); - USG (FAST), Ro-grafie toracico-abdominală (dacă nu s-au efectuat)
2. Tratament		
2.1. Stabilizarea pacientului (hemodinamic, respirator, metabolic etc.)	Stabilizarea pacientului va permite efectuarea examinării și tratamentului invaziv în siguranță.	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientul depistat cu hemoragie masivă este tratat în condițiile sălii de operație; - managementul căilor respiratorii: poziționare, aspirare, VAP (la necesitate), O₂, managementul cardio-circulator: resuscitare (la necesitate); - suport volemic: cristaloizi, coloizi: la indicații stricte preparate sanguine; - tratament hemostatic medicamentos; - analgetice, sedative (la necesitate); - monitorizare cu măsurarea periodică a TA, PVC, FCC, SpO₂, capnografie, ECG, temperatura corporală. <p>Pentru hemoragiile postoperatorii evident cauzate de acidum acetilsalicylicum, recomandăm transfuzia de CPL. 2C</p>

C. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR /ALGORITMI DE CONDUITĂ

CASETA 1

ALGORITM MULTIMODAL ÎN NEUROCHIRURGIE ȘI CHIRURGIA ORTOPEDICĂ

În chirurgia ortopedică programată, se recomandă implementarea protocolului de hemostază și transfuzie, împreună cu instruirea personalului. **1B**

Chirurgia ortopedică este clinic asociată cu hemoragii relevante și necesitate de transfuzie (27, 28).

Implementarea protocolului de transfuzie împreună cu instruirea personalului, bazat pe detectarea precoce preoperatorie a hipocoagulării și tratamentul ei, salvage-ul celular și retransfuzia acestuia, triggeri transfuzionali restrictivi, a arătat o reducere a transfuziilor alogene și o necesitate scăzută în donare de sine autolog (29-33).

Potasiul, în timpul depozitării, trece din eritrocite și poate atinge niveluri de până la 80 mmol/L într-o unitate de CE. În unele cazuri hiperkaliemia poate duce la aritmii cardiace, depresie miocardică sau stop cardiac (111).

Deși produsele sanguine corespund standardelor de siguranță, totuși transfuzia alogenă este asociată cu un risc de infecție nozocomială. **1B**

Repleția volemică

Infuzia de coloizi la pacienții cu hemoragie severă poate agrava coagulopatia diluțională prin efectele adiționale asupra polimerizării fibrinei și agregării plachetare. **2C**

Riscul de hemoragie datorat patologiilor de coagulare pre-existente și medicației

AINS COX-2 selective nu măresc pierderea sangvină perioperatorie pe parcursul artroplastiei totale de genunchi (34). De aceea, nu este necesar de a întrerupe terapia cu AINS COX-2 selective.

În contrast, ibuprofenum, diclofenacum și indometacinum măresc semnificativ pierderea sangvină perioperatorie în timpul artroplastiei totale de sold. De aceea, întreruperea AINS neselective este recomandată.

În neurochirurgie, monoterapia cu acidum acetilsalicylicum, ticagrelum sau clopidogrelum nu este asociată cu un risc semnificativ de hemoragie intracerebrală ori creșterea hematomului; însă terapia dublă antiplachetară, cu prasugrelum, sau în combinație cu oricare alt factor de risc așa ca terapia antifibrinolică sau boala Von Willebrand, crește riscul de hemoragie intracraniană și eventual creșterea hematomului (35). De aceea, terapia antiplachetară dublă trebuie întreruptă înainte de intervențiile neurochirurgicale de urgență (36, 37). **1B**

Se recomandă de a nu programa intervențiile chirurgicale ortopedice în primele 3 luni după implantarea stentului metalic, sau în primele 12 luni după implantarea stentului dual-eluting (farmacologic), deoarece intervenția cauzează o stare pro-hemostatică și poate duce la tromboză de stent. **1C**

Testele screening în prezicerea hemoragiei în neurochirurgie și chirurgia ortopedică

Medicația preoperatorie cu antagoniști ai receptorilor ADP sau a anticoagulantelor orale noi este asociată cu un risc mărit de hemoragie și hemoragie intracerebrală, în special dacă sunt utilizate în combinație. **1B**

Administrarea preoperatorie de antagoniști ai receptorilor ADP (așa ca clopidogrelum, prasugrelum, ticagrelum) sau anticoagulate orale noi (dabigatranum*, rivaroxobanum, apixabanum) este asociat cu un risc major de hemoragie și hemoragie intracerebrală, în special dacă sunt utilizate în combinație (38-44).

Nota bene! Aceste medicamente nu pot fi monitorizate prin teste convenționale de screening așa ca aPTT, PT sau numărul trombocitelor (45-47).

Un număr mic de trombocite, nivel mic seric de fibrinogen, deficient de FXIII sunt prezicători de complicații hemoragice în hemoragia intracerebrală, chirurgia intracraniană și chirurgia majoră pe maduva spinării, în mod particular dacă acești factori sunt în combinație. **1C** Se recomandă utilizarea testului viscoelastic (ROTEM/TEG) pentru monitorizarea hemostazei perioperatorii în neurochirurgie și intervențiile ortopedice majore. **2C**

Intensitatea medicației orale cu warfarinum, măsurată prin INR, arată o corelație strânsă între incidența

și severitatea complicațiilor hemoragice, în mod particular cu hemoragia intracerebrală. **1C**

Antifibrinoliticele

Se recomandă administrarea acidului tranexamicum în artroplastia totală de sold, artroplastia totală de genunchi și intervenții pe maduva spinării în doza preoperatorie de 10-15 mg/kg bolus. **2A**

Acidul tranexamicum poate promova o stare de hipercoagulare la unii pacienți (cu evenimente tromboembolice preexistente, fracture ale femurului, oncochirurgie, vârsta >60 ani, sexul feminin). De aceea, noi sugerăm o evaluare individuală a relației risc-beneficiu în schimbul utilizării acestuia de rutină.

2A

Factor VII recombinat activat (rFVIIa)*

Se recomandă utilizarea rFVIIa la pacienți cu anticorpi neutralizanți către FVII care urmează să fie supuși intervențiilor ortopedice majore. **2C**

Infuzia continuă de rFVIIa (bolus inițial preoperator de 90 mcg/kg, urmată de infuzie continuă 50 mcg/kg/h) pe o perioadă medie de 20 de zile este efectivă și bine tolerată.

Concentratul complex de protrombină (PCC) și anticoagulantele orale noi

La pacienții cu INR >1.5, cu hemoragii ce amenință viața sau cu hemoragie intracerebrală, se recomandă PCC cu patru factori (20-40UI/kg) suplimentat cu menadioni natrii bisulfis (10mg prin infuzie lentă iv) pentru reversia rapidă a VKA. **1C**

La pacienți cu anticorpi neutralizanți anti FVIII, supuși intervențiilor ortopedice majore, se recomandă utilizarea de PCC activat (de ex: FEIBA). **2C**

Anticoagulantele orale noi, așa ca rivaroxabanum și dabigatranum pot mări hemoragia intraoperatorie. Se recomandă utilizarea PCC, FEIBA sau rFVIIa în calitate de antagoniști nespecifici în hemoragii ce amenință viața sau în hemoragii intracraniene. **2C**

Antagonist al menadioni natrii bisulfis

La pacienții ce primesc VKA cu un INR >1,5, în caz de hemoragie ce amenință viața, sau hemoragie intracraniană, se recomandă administrarea de PCC 20-40 UI/kg sau rFVIIa 15-120 mcg/kg pentru reversia imediată a INR și administrarea de vit K 10 mg în infuzii iv lente (nivel țintă de INR 1.2-1.4 poate fi obținut în 3-30 min) (48-51). PCC cu patru factori este cel mai efectiv complex pentru reversia anticoagularii induse de VKA, deoarece el înlocuiește toți factorii dependenți de menadioni natrii bisulfis (II, VII, IX, X) (52).

În caz de lipsă a PCC, pentru a obține un control îmbunătățit a hemoragiei se recomandă plasma proaspăt congelată în doza 15-30ml/kg (durata corectiei INR este de 14-50h), (53-59). Supra umplerea circulatorie asociată transfuziei, complicațiile pulmonare, care se întâmplă în 1-8% din cazuri la pacienții supuși artroplastiei de sold/genunchi care au primit plasmă proaspăt congelată, pot fi evitate dacă se administrează PCC(60-62)

CASETA 2

ALGORITM MULTIMODAL ÎN CHIRURGIA VISCERALĂ ȘI DE TRANSPLANT

Schimbările hemostatice ce coincid cu patologia hepatică au fost mult timp considerate că ar fi cauza diatezelor hemoragice. Datele recente provoacă această teorie, și formulează teoria ‘hemostazei re-balansate’ la pacienții cu patologii hepatice cronice (CLD-Chronic liver disease) (63, 64).

Dovezile sugerează că plasma proaspăt congelată nu trebuie administrată pacienților nonhemoragici atunci când INR ≤2 (65).

PFA-100 nu are valoare de prezicere a hemoragiei la pacienții cu ciroză. **1C**

Timpul de sângerare este influențat de mai multe variabile și nu este util în stratificarea riscului de hemoragie. **1C**

Ce nivel de trombocitopenie ar trebui tolerat la pacienții cu CLD?

Un nr. de trombocite ≤50.000 la pacienții cirofici poate impune transfuzie de CPL în caz de hemoragie activă, această cifră este recomandată ca valoare minimală pentru pacienții supuși biopsiei de ficat, chiar și în lipsa dovezilor (66). **2C**

CASETA 3

Insuficiența hepatică acută și procedurile invazive

Corecția INR cu plasmă proaspăt congelată induce supraumplerea volemică și hemodiluția. Corijarea concentrațiilor de factori de coagulare necesită doze de până la 30ml/kg de plasmă proaspăt congelată. Schimbul de plasmă prin plasmafereză cu plasmă proaspăt congelată poate corija INR și îmbunătăți hemostaza. PCC cu menadioni natrii bisulfis poate corija rapid nivelul ridicat a INR înainte de procedurile invazive de urgență.

CASETA 4

Transplant ortotopic de ficat (OLT-orthotopic liver transplantation)

Etiologia insuficienței hepatice este un parametru independent pentru prezicerea hemoragiilor masive. Mai puține complicații hemoragice sunt observate în boala hepatică colestatică, comparativ cu hepatitele virale sau toxice. PT/INR preoperator nu prezice necesitatea în transfuzii, pe când concentrația preoperatorie de Hb-da (67).

Metode de reducere a hemoragiei în transplantologia de ficat.

Abordările destinate minimalizării transfuziilor include normotermia, deoarece hipotermia reduce funcția plachetară și dereglează funcția enzimelor de coagulare. Chiar și o hipotermie ușoară (<35.5°C) mărește pierderea sangvină cu 16% și riscul de transfuzie cu 22%.

Managementul lichidelor intraoperator

La pacienții cirofici, încărcarea cu lichide poate mări debitul cardiac, însă în același timp se ridică și hipertensiunea portală și hemoragia.

La utilizarea de coloizi, se recomandă soluțiile de HES generația a treia, deoarece ele au un efect mai puțin exprimat asupra coagulării și reduc rata de transfuzii comparativ cu HES de generația a doua. (69)

Generarea de trombină la pacienții cu OLT este de obicei normal sau chiar marită, ceea ce iarăși indică transfuzia restricționată de plasmă la OLT. Dacă hemoragia masivă nu este evidentă, transfuzia de plasmă poate agrava hemoragia prin mărirea hipertensiunii portale (70).

Salvage-ul celular intraoperator

Intru-cât OLT are cerințe mici de transfuzii eritrocitare, un set întreg de salvage celular intraoperator nu este întodeauna justificat. Se indică în caz că există un risc major de hemoragie.

În timpul salvage-ului celular intraoperator, sângele trebuie colectat doar după ce lichidul ascitic a fost evacuat, și trebuie încetat o dată cu începerea aplicării anastomozei biliare (71).

Monitorizarea coagulării

Se recomandă evaluarea coagulării preoperator prin metoda ROTEM/TEG pentru managementul țintă a coagulopatiei(după caz). **1C**

TEG/ROTEM pot facilita managementul țintă a coagulopatiilor specifice, și astfel să reducă necesitățile de transfuzie (72).

TEG/ROTEM pot identifica hiperfibrinoliza, indicând terapia antifibrinolică. Plus la aceasta, testul FIBTEM poate ghida administrarea concentratului de fibrinogen sau crioprecipitat, reducând transfuzia de CPL sau CE până la 30% (73,74).

Terapia farmacologică

Terapia antifibrinolică reduce pierderea sangvină și necesitatea de transfuzii în transplant de ficat. **1B**

Preparatele antifibrinolitice sunt recomandate pentru tratarea fibrinolizei (evidente din sângerarea microvasculară sau dovedite prin testele TEG/ROTEM) și nu cu scop profilactic de rutină. Grefele marginale (donarea după moartea cardiacă) maresc riscul de fibrinoliză după reperfuzie. **1C**

Cresterea dramatică a nivelului clearance-ului activatorului tisular de plasminogen (tPA= tissue plasminogen activator) după reperfuzie, cauzează fibrinoliza primară explozivă, și potential hemoragie difuză. Hiperfibrinoliza în mod tipic cedează timp de o oră, însă poate persista în caz de grefe puțin functionale sau marginale.

Terapia antifibrinolică ajută în reducerea pierderilor sangvine perioperatorii și transfuzia de produse

alogene. Tratamentul cu acidum tranexamicum și EACA este recomandat în caz de hemoragie microvasculară sau fibrinoliză evidentă. Cronometrarea și aprecierea gradului de fibrinoliză este importantă, fibrinoliza non-severă după reperfuzie poate să se rezolve spontan (75).

Factorul VII recombinant activat (rFVIIa) trebuie utilizat doar ca terapie de urgență pentru hemoragia necontrolată (76,77). **1A**

Terapia antiplachetară și testarea funcției plachetare

Testele POC de evaluare a funcției plachetare pot facilita stratificarea riscului și raționaliza transfuzia de CPL la pacienții ce primesc medicația cu preparate antiplachetare. **2C**

Un număr mic de pacienți OLT primesc terapie antiplachetară cu scopul de a preveni bolile vasculare cerebrale/coronariene sau după stentarea coronariană. Un studiu observațional ce a inclus pacienți cu stentare coronariană, supuși intervențiilor cardiocirurgicale, a raportat că deși riscul de hemoragie s-a micșorat, riscul evenimentelor cardiace și cerebrovasculare a crescut în cazul în care terapia antiplachetară a fost întreruptă cu mai mult de 5 zile preoperator (78).

În chirurgia de urgență sau OLT, întreruperea terapeutică antiplachetară preoperatorie nu este argumentată.

Acidum tranexamicum poate parțial reface efectele terapiei antiplachetare (79).

CASETA 5

Rezecția de ficat

Pierderile sangvine în timpul rezecției de ficat este factorul major determinant în aprecierea rezultatului final. Tehnicile de ocluzie vasculară selective sunt de folos pentru controlul pierderilor sangvine. Clamparea intermitentă sau condiționarea ischemică poate reduce injuria ischemică a ficatului (80).

O presiune venoasă centrală mică și administrarea restricționată de fluide reduce pierderile sangvine. **2B**

Restricționarea de fluide și menținerea presiunii venoase centrale joase în timpul rezecției de ficat reduce pierderile sangvine (81).

Se recomandă instituirea terapiei antifibrinolitice la pacienții cirofici supuși rezecției de ficat. **2C**

Coagulopatia și patologia renală cronică (CKD- cronic kidney disease)

Pacienții cu patologie cronică renală (CKD) au dereglări de hemostază cu diverse manifestări clinice. Cu avansarea CKD, anormalitățile procoagulante (dereglarea eliberării tPA, PA-1 crescut, fibrinogen crescut, TF/FVIII crescut) persistă. Pacienții dezvoltă disfuncții plachetare (ce compromise funcția receptorilor GPIIb/IIIa), eliberare alterată a ADP și serotonină din granulele plachetare, acid arahidonic dereglat, metabolism protacilinic dereglat. Toxinele uremice pot stimula eliberarea de oxid nitric, exacerbând disfuncția plachetară (82).

Testele point-of-care și timpul de sângerare nu oferă informații despre prezicerea hemoragiei la pacienți uremici și nu pot estima funcția plachetară la pacienți uremici. **2C**

Sunt câteva măsuri valabile pentru a reduce riscul de hemoragie la pacienții cu patologie renală cronică avansată:

1. Terapie de substituție renală (dializa peritoneală sau hemodializa) îmbunătățește funcția plachetară prin evacuarea toxinelor uremice.

2. Corecția anemiei la pacienții cu CKD cu eritropoietină ajută la prevenirea hemoragiilor uremice.

3. Desmopresina poate trata disfuncția plachetară la pacienții uremici. Desmopressinum induce eliberarea de factor von Willebrand, îmbunătățind agregarea/adezia plachetară. Desmopressinum scurtează timpul de sângerare în 1 h de la administrare, durata efectului 4-8 ore, o doză unică de 0.3 mcg/kg este efectivă (iv sau s/c)*. Doze de 3 mcg/kg pot fi administrate intranasal perioperator (83).

4. Pentru tratarea hemoragiei uremice se recomandă folosirea crioprecipitatului intraoperator. El își face efectul la 1h după administrare, cu efect maxim peste 4-12 h.

5. Estrogenii conjugați pot reduce hemoragia la pacienții uremici (estradiolum 50-100 mcg/zi), supuși intervențiilor chirurgicale majore. O doză transdermală de 25 mg normalizează SBT (skin bleeding time,

timpul de sîngerare) pentru o perioadă de 3-10 zile.

6. Acidum tranexamicum scurtează timpul de sîngerare la pacienții uremici. Acesta se poate acumula la pacienții cu insuficiență renală. De aceea acidum tranexamicum trebuie utilizat doar în cazuri de urgență când alte tratamente sunt insuficiente (84).

- * La momentul evaluării protocolului dat, în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor se regăsesc numai Desmopresinum spray nazal, soluție cu dozele 10 mcg/doza; 0,1 mg/ml, forma injectabilă lipsește.

CASETA 6

PACIENȚI CU COAGULOPATII CONGENITALE. Boala Von Willebrand (VWD)

Boala Von Willebrand este cea mai frecventă coagulopatie ereditară cu o prevalență estimată de 0.6-1.3%. Ea este cauzată de deficitul factorului von Willebrand (FVW) și este clasificată în 3 categorii: tipul 1- deficit cantitativ parțial, tipul 2- deficiență cantitativă (cu 4 variante: 2A, 2B, 2M și 2N), tipul 3- deficiență totală. Sindromul Von Willebrand dobândit include defectele în concentrația factorului VW, funcția lui reieșind din patologii medicale sau medicație (85).

Hemoragia în boala VW este cauzată de adezia plachetară perturbată și/sau nivele reduse de FVIII și este de obicei ușoară.

Evaluarea preoperatorie

Dacă boala Von Willebrand este suspectată preoperator, pacientul trebuie pregătit pentru intervenție împreună cu hematologul. **2C**

Se recomandă utilizarea testelor de evaluare a hemoragiei pentru prezicerea riscului de hemoragie perioperator: aprecierea activității cofactorului cu ristocetină (VWF:RCo), antigenul VWF (VWF:Ag) și activitatea coagulantă a FVIII (FVIII:C). Testele de laborator trebuie ghidate de anamneză și examenul fizic obiectiv (86).

Managementul perioperator

Managementul pacienților cu boala VW, preoperator, trebuie efectuată în colaborare cu hematologul. **1C**

Sunt trei strategii pentru prevenirea și controlul hemoragiei: stimularea endoteliocitelor cu desmopresinum pentru eliberarea factorului VW; restituirii factorului VW cu utilizarea produselor derivate de plasmă sau promovarea hemostazei cu preparate antifibrinolitice sau transfuzii de CPL.

Ghidurile National Heart, Lung, and Blood Institute recomandă:

1. Tratarea hemoragiilor minore cu desmopresinum după efectuarea studiilor.
2. Utilizarea concentratului de factor VW dacă răspunsul la desmopresinum nu este adecvat.
3. Administrarea desmopresinum și concentratului de factor VW bazată pe VWF:RCo și activitatea FVIII.
4. În caz de hemoragie masivă sau pregătirea preoperatorie, nivelele de VWF:RCo și FVIII trebuie să fie 100-200 UI/dl și 100-250 UI/dl respective.
5. Dozele ulterioare trebuie să mențină VWF: RCo și FVII la nivele mai mari de 50UI/dl pe o perioadă de 7-10 zile.
6. Pentru profilaxie, înainte de intervenții minore nivelele de VWF:RCo și FVIII trebuie să fie >30 UI/dl (de preferință >50 UI/dl) cu o menținere de 1-5 zile.
7. Pentru chirurgia cavității bucale în caz de boala VW ușoară, terapia combinată cu desmopresinum și antifibrinolitice trebuie administrată.
8. Restricționarea lichidelor la nivele de menținere la pacienții chirurgicali care primesc desmopresinum (87, 88).

Desmopresinum se recomandă ca tratament de prima linie pentru hemoragiile minore/intervențiile minore la pacienții cu boala VW, după testarea în trialuri. **1C**

Desmopresinum în boala VW mărește concentrațiile plasmatice de factor VW și FVIII de 2-5 ori față de concentrațiile base-line, ceea ce constituie un rezultat excelent pentru marea majoritate a pacienților adulți (89, 90).

Doza standard de desmopresinum este 0.3mcg/kg iv, repetată fiecare 12-24h. Tahifilaxia și

hiponatriemia sunt reacții adverse frecvente ale desmopresinei.

În caz de hemoragie/intervenție majoră, se recomandă administrarea componentelor derivate de plasmă pentru substituția factorului VW. **1C**

Factorul VW poate fi substituit prin administrarea de crioprecipitat sau concentratele derivate din plasmă. Crioprecipitatul nu este inactivat de viruși și utilizarea lui este indicată în situațiile ce amenință viața, iar concentratele nu sunt disponibile.

Concentratul de factor VW derivat din plasmă poate reduce hemoragia excesivă la >90% din pacienți cu boala VW (91- 94).

Pentru tratamentul/prevenirea hemoragiei în chirurgia majoră, o doză de încărcare de 40-60 U/kg este recomandată, cu doza de menținere de 20-40 U/kg fiecare 8-24. Pentru intervențiile minore, dozele sunt puțin mai mici, administrate mai rar și pentru o perioadă mai scurtă de timp.

Reacțiile adverse ale concentratului de factor VW sunt reacții alergice și anafilactice.

Concentratele de factor VW conțin și FVIII, și duc la un risc tromboembolic, de aceea profilaxia antitrombotică trebuie luată în considerație.

Preparatele antifibrinolitice trebuie utilizate în calitate de adjuvanți ai terapiei hemostatice. **2C**

Terapia antifibrinolică poate facilita coagularea efectivă. Terapia locală adjuvantă cu acidum tranexamicum și desmopresinum previne complicațiile hemoragice în timpul intervențiilor în cavitatea bucală și reduce necesitatea de concentrate de factor de coagulare la 84% din pacienții cu boala VW.

Pentru adulți este recomandată doza de 4-5 g de EACA (per os sau iv), urmată de 1g/h până când hemoragia este controlată, sau timp de 5-7 zile postoperator. Acidum tranexamicum este administrat iv cu o doză de 10mg/kg fiecare 8-12h (96).

Se recomandă transfuzia de concentrat plachetar în hemoragiile cauzate de medicația antiplachetară sau trombocitopenia mai puțin de $50 \times 10^9 \text{ l}^{-1}$. **2C**

CASETA 7

PACIENȚI CU COAGULOPATHII CONGENITALE. Defectele plachetare

Sunt situații când se poate altera numărul de trombocite sau funcția lor, sau ambele. Defecte plachetare congenitale remarcabile sunt trombostenia Glanzmann (deficient sau funcția alterată a receptorilor GPIIb/IIIa) și sindromul Bernard-Soulier (disfuncția sau absența receptorului GPIb/IX/V). Ambele patologii pot cauza hemoragii severe (96, 97).

Evaluarea preoperatorie

La suspjecția defectelor plachetare, pacienții trebuie consultați de către hematolog cu scopul de evaluare și planificare a intervenției chirurgicale. **2C**

Se recomandă utilizarea testelor pentru evaluarea riscului de hemoragie perioperatorie. **1C**

Diagnosticul defectelor plachetare este o adevărată provocare. Anamneza de hemoragie este o cerință pentru a trezi o suspjecție și cere anumite teste de laborator (98). Totuși, MBD pot fi nedetectabile prin colectarea anamnezei. Pentru diagnosticul MBD au fost propuse scoruri cantitative și BAT (bleeding assessment tool= unelta de evaluare a hemoragiei) (99). Aprecierea aPTT adițional scorurilor măreste semnificativ eficacitatea diagnosticului în vederea excluderii pacienților cu suspjecție de MBD în situații de prevalență mică (100).

Managementul perioperator

Pacienții cu patologii congenitale severe ale plachetelor trebuie evaluați și pregătiți pentru intervenție în colaborare cu hematologul. **1C**

Se sugerează corecția hemostazei preoperator la pacienții cu patologii plachetare congenitale. **2C**

Se recomandă utilizarea desmopresinum pentru a preveni/trata hemoragia perioperatorie la pacienții cu patologii plachetare congenitale. **2C**

Dacă desmopresinum este contraindicat sau nu este efectiv, pacienții trebuie să fie transfuzați cu

concentrate plachetare sau rFVIIa.

Preparatele antifibrinolitice pot fi utilizate în calitate de adjuvanți hemostatici la pacienți cu patologii plachetare congenitale. **2C**

Se recomandă utilizarea rVIIa la pacienți cu trombastenia Glanzmann supuși intervenției chirurgicale. **1C**

Dozele potrivite sunt 90mcg/kg imediat preoperator, cu repetare la fiecare 2-12h, apoi fiecare 3-4h pâna în momentul când riscul de hemoragie cedează.

Trombocitopeniile congenitale se supun în linii generale aceluiași management ca și patologiile usoare plachetare. Pacienții cu trombocitopenie, fără semne de disfuncție plachetară, trebuie tratați conform numărului plachetar. Ghidurile recomandă un numar ≥ 50.000 pentru biopsia de ficat, laparotomie, inserția de cateter central și chirurgie majora; ≥ 100.000 pentru oftalmologie și neurochirurgie. Transfuziile sunt de obicei efective dacă numărul de plachete este crescut peste 20.000-30.000.

Cateterile centrale la fel pot fi introduse cu siguranță la pacienții cu trombocitopenie și leucemie acută, cu numărul de trombocite ≥ 20.000 , fără transfuzie de CPL (101).

CASETA 8

PACIENȚI CU COAGULOPATII CONGENTALE. Hemofilia A si B

Hemofilia A este caracterizată prin nivele scăzute de activitate a FVIII (FVIII:C), iar hemofilia B – de deficient FIX. Prevalența hemofiliei A este de 1:10.000, comparativ cu 1:60.000 pentru hemofilia B.

Pacienții hemofilici pot avea hemoragii spontane în articulații și pot hemoragia excesiv după traumă sau intervenții chirurgicale. Severitatea clinică a hemoragiei corelează cu gradul deficienței. (102).

Terapia de substituție de factor poate induce formarea de anticorpi anti-FVIII sau anti-FIX cunoscuți ca ‘inhibitori’.

Hemofilia dobândită este rară, dar cu potențial letal. Ea poate fi asociată cu proces malign, patologii autoimune, reacții la medicamente și sarcină (103).

Se recomandă terapia de înlocuire adecvată perioperator pentru a asigura o intervenție sigură pacienților hemofilici. **1C**

Federația mondială de hemofilie (WFH- world federation of hemophilia) recomandă că la pacienții cu hemofilie, ce urmează să fie supuși intervențiilor majore, nivelele preoperatorii de factor de coagulare trebuie să fie 80-100%. Postoperator, concentrațiile de factor trebuie menținute la 60-80% în zilele 1-3, 40-60% în zilele 4-6 și 30-50% în a doua săptămână postoperator. Recomandările pentru hemofilia B sunt un pic mai joase: 60-80%, 40-60%, 30-50%, și 20-40% respective (104).

Atât produsele derivate din plasmă cât și factorul VIII recombinant sunt eficace pentru prevenirea/tratarea episoadelor hemoragice la pacienții hemofilici (106, 107). **1C**

Plasma proaspăt congelată și crioprecipitatul este indicat în cazul când nu sunt disponibile concentratele de factori de coagulare (105).

În hemofilia B, la fel sunt dovezi precum că atât derivații din plasmă cât și factorii recombinanți sunt efectivi în managementul perioperator (108, 109).

Dacă FIX recombinant nu este disponibil, concentratul de FIX este recomandat în defavoarea PCC (care are un risc trombotic).

Factorii de coagulare trebuie administrați în infuzii continue perioperator. Sugerăm rFVIIa sau PCC activate pacienților hemofilici cu inhibitori. **2C**

Pentru pacienții ortopedici hemofilici cu inhibitori, se recomandă doze inițiale bolus de rFVIIa de 120-180mcg/kg, urmate de 90mcg/kg fiecare 2 ore timp de 28h. După aceasta intervalele pot fi crescute la fiecare 3 ore pentru încă 48h; la ziua a 5a, intervalele pot fi crescute la 4h pentru următoarele 3 zile, urmate de interval de 6h pâna la externare. Se recomandă tratamentul adjuvant cu acidum tranexamicum (110).

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medic anesteziolog- reanimatolog • Medic chirurg • Hematolog • Imagist, endoscopist • Asistentă medicală • Medic de laborator • Laborant cu studii medii <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cabinet examinare • Cabinet radiologic • Stetoscop, tonometru • Tomografie computerizată cu angiografie • Sursa de oxigen, sac Ambu, ventilatoare automate • Fonendoscop, tonometru, pulsoximetru • Defibrilator, laringoscop, aparat de anestezie • Cardiograf, capnograf, micro-ASTRUP • Fibrogastroscoop, aparat USG, radiograf • Laborator și banca de sânge • Seturi pentru puncția venelor periferice, centrale, seringi • Materiale pentru sutură și pansament • Set de instrumente chirurgicale pentru hemostaza definitivă <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparină nefracționată • Preparate pentru resuscitare • Soluții cristaloides, coloide, preparate sangvine • hemostatice, antifibrinolitice, glucocorticosteroizi • antibiotice, antiseptice • analgetice, sedative, anestezice inhalatorii, opioizi, miorelaxante
---	---

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori măsurile de profilaxie și reducere a hemoragie în chirurgia noncardiacă	Incidența de hemoragie perioperatorie per instituție medicală cu profil chirurgical	Numărul cazurilor de hemoragie severă postoperatorie după intervenție chirurgicală pe parcursul unui trimestru/an x 100	Numărul total de intervenții chirurgicale pe parcursul unui trimestru/an.
2.	Reducerea ratei de transfuzie de produse sanguine în chirurgia noncardiacă	Ponderea transfuziei de produse sanguine per instituție medicală cu profil chirurgical.	Numărul cazurilor de chirurgie în care s-au transfuzat produse sanguine x 100 (auto transfuzia, excepție).	Numărul cazurilor de intervenții chirurgicale.
3.	Reducerea ratei mortalității pe termen scurt și lung	Ponderea pacienților care au decedat pe parcursul la 6 luni, 1 an, 3 ani, după o intervenție chirurgicală.	Numărul deceselor a pacienților după intervenție chirurgicală la termen de 6 luni, 1 an, 3 ani x 100.	Numărul cazurilor de intervenții pe o perioadă anumită.

F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE

F.1. Indicațiile (criteriile) de trimitere a pacientului

Transferul în alte secții (transferul intern și transferul extern) a pacientului chirurgical, în chirurgia non-cardiacă:

Indicații (criterii) de transfer	Transferul (destinația)	Persoanele de contact
Agravarea stării pacientului chirurgical cu hemoragie severă	IMSP Institutul Oncologic Secția ATI	Șef secție Nr.tel: 022 85 23 18 Intern: 317
În caz de hemoragie de origine nononcologică stopată, cu funcțiile vitale compensate (stabilitatea hemodinamicii, respirației, diurezei, cunoștinței etc)	IMSP respective după profil	Vicedirectorul medical

Procedura generală de transfer a pacientului chirurgical, în chirurgia non-cardiacă:

1. Medicul curant informează șeful secției despre: agravarea stării parvenite la pacient.
2. Șeful secției consultă pacientul în comun cu medicul curant.
3. În caz de transfer intern, șeful secției invită consultantul din secția respectivă și se ia decizia corespunzătoare.
5. În caz de transfer în altă instituție, prin intermediul șefului secției se informează Vicedirectorul medical despre cazul respectiv.
6. Vicedirectorul medical invită consultant din instituția competentă externă pentru determinarea tacticii ulterioare de tratament sau transfer în altă instituție, la necesitate.
7. Se convoacă consiliul medical în componență: vicedirector medical IMSP Institutul Oncologic, șeful secției, medicul curant, consultantul invitat și alți specialiști de profil (la necesitate).
8. Medicul curant scrie epicriza de transfer (pentru transfer intern – forma 003/e; pentru transfer extern – forma 027/e), care va include obligatoriu: datele de pașaport, diagnosticul, starea pacientului, date despre evoluția bolii, rezultatele investigațiilor, tratamentul administrat, concluzia consiliului cu argumentarea necesității transferului, recomandări.

F.2. Cerințele privind necesitatea investigațiilor de diagnostic a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții) și modalitatea pregătirii către investigații respective

Investigații necesare pacientului chirurgical, în chirurgia non-cardiacă:

Investigația	Instituția unde se efectuează	Persoanele de contact
Computer Tomografie	Instituțiile contractate	Registratura

Computer Tomografie:

1. Necesitatea efectuării CT va fi argumentată de către consiliul medical.
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027/e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea și numărul poliței de asigurare. Îndreptarea se completează de către medicul curant.

F.3. Cerințele față de conținutul, perfectarea și transmiterea documentației medicale pentru trimiterea pacientului și/sau probelor de laborator

1. Pentru efectuarea investigațiilor în altă instituție (care necesită prezența pacientului), se eliberează, de către medicul curant îndreptare, care va include obligatoriu date de pașaport a pacientului, diagnosticul, argumentarea procedurii și numărul poliței de asigurare (forma 027/e)
2. Pentru consultații în alte instituții, medicul curant argumentează necesitatea efectuării consultației în forma 003/e. Consultația preventiv se coordonează prin șeful secției cu vicedirectorul medical. Pacientul este însoțit de către personalul medical, care este responsabil de documentația medicală.

F.4. Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale, inclusiv întoarcerea în instituție la locul de observare sau investigare

1. În contract cu instituțiile subcontractate este menționat modalitatea de expediere și recepționare a rezultatelor

F.5. Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul transferului la alt nivel de asistență medicală.

1. Pacientul este informat de către medicul curant despre necesitatea transferului la alt nivel de asistență medicală (transfer intern sau extern). Transferul se efectuează cu acordul informat al pacientului.

F.6. Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcere pentru evidența ulterioară

1. Extrasul (forma 027/e) obligatoriu va include recomandări pentru pacient.

Clasificarea urgențelor medico-chirurgicale „Color-Cod”
la etapa de prespital pentru utilizarea practică de către serviciul de dispecerat 903 (112)
al secției operative al Stației Asistență Medicală Urgentă
 (Anexa nr.44 la ordinul MS al RM nr.85 din 30.03.2009)

CODUL ROSU	<p>Sub acest cod sunt incluse urgențele medico-chirurgicale în care sunt puse în pericol funcțiile vitale ale solicitanților sau situațiile în care se intuiește existența persoanelor cu funcții vitale în pericol. În cazurile respective este obligatorie trimiterea echipelor AMU specializate de reanimare, cardiologie, neurologie, psihiatrie sau de profil general care posedă nivelul adecvat de competență profesională și dotare. Conducătorul echipei AMU obligatoriu informează</p> <p>Departamentul de medicină urgentă (Unitatea Primirii Urgente) care urmează să recepționeze bolnavul (bolnavii).</p>
CODUL GALBEN	<p>Sub acest cod sunt incluse urgențele medico-chirurgicale care indică un potențial pericol de agravare a stării sănătății bolnavului dacă nu este asistat prompt. Urgențele respective necesită rezolvare rapidă, indiferent de faptul absenței pericolului pentru viață. Urgențele în cauză pot fi rezolvate de echipele AMU specializate sau generale.</p>
CODUL VERDE	<p>Sub acest cod sunt incluse transportările medicale asistate și intervențiile unde bolnavul este în afara pericolului și poate aștepta fără ca starea lui să se agraveze. Urgențele medico-chirurgicale din acest cod pot fi programate sau temporizate.</p>

Scala AVPU

A	Pacient alert, cooperant (ALERT patient)
V	Pacient care răspunde la excitații verbale (VERBAL response)
P	Pacient care răspunde la excitații doli (PAIN response)
U	Pacient inconștient (UNRESPONSIVE)

ANEXA 3

Scorul Rockall				
Variabila/Score	0	1	2	3
Vârsta	<60 ani	60-79 ani	>80 ani	
Sistem cardiovascular	Lipsa socului TAs>100 mg, AV<100/min	Tahicardic TAs>100 mmHg AV>100 min	Hipotensiv TAs<100 mmHg	
Comorbidități	Lipsă	Lipsă	IC, BIC,	IR, insuficiența hepatică, cancer diseminat
Rezultatul examenului FEGDS	Sindromul Mallory – Weiss sau lipsa de leziuni	Oricare alt diagnostic	Proces malign la nivel de TD superior	
Stigmate ale hemoragiei	Risc minor *		Risc major **	
* stigmată cu risc minor de hemoragie – baza curată a ulcerului, impregnări punctiforme de pigment				
** stigmată cu risc major de hemoragie – cheag aderent, vas vizibil, hemoragie activă				

Produsele sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrate eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrate eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,50 - 0,70 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50- 0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,50 - 0,70 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,50 - 0,70, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmatizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în

		leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate 200 ± 50 gr.
2. Componente plachetare (trombocitare)		
2.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
2.2 Proprietăți specifice:		
2.2.1	Concentrat de plachete, standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$, mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de până la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică include 6-8 doze standard.
2.2.2	concentrat de plachete de afereză (CPLA)	Concentrat de plachete de afereză are un conținut minim de plachete 2×10^{11} , conținutul maxim de leucocite reziduale este de $0,3 \times 10^9$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr
2.2.3	concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs are un conținut minim de plachete 2×10^{11} , conținutul maxim de leucocite reziduale este de $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.4	amestec de concentrate de plachete AMCPL.	Amestecul resuspendat în plasmă are un conținut minim de plachete 2×10^{11} , conținutul de leucocite reziduale este inferior valorii de $1,0 \times 10^9$, mediul de suspensie fiind plasma de 40 - 60 ml. Amestecul resuspendat în soluția aditivă, special concepută acestui scop are un conținut minim de plachete 2×10^{11} , conținutul maxim de leucocite reziduale este de $0,3 \times 10^9$, mediul de suspensie amestec de plasmă (30-40%) și soluție aditivă (60-70%). Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
2.2.5	amestec de concentrate de plachete deleucocitat AMCPLD	Amestecul deleucocitat și resuspendat în plasmă are un conținut minim de plachete 2×10^{11} , numărul leucocitelor reziduale este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$, mediul de suspensie fiind plasma 40 – 60 ml. amestecul deleucocitat resuspendat în soluție aditivă, are un conținut minim de plachete 2×10^{11} , conținutul maxim de leucocite reziduale fiind de $1,0 \times 10^6$ și mediul de suspensie fiind 40 - 60 ml, care reprezintă amestec de plasmă (30-40%) și soluție aditivă (60-70%). Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
3. Componente plasmatic		
3.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului		

sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de pastrare și mențiunea ”validat”.

3.2 Proprietăți specifice:

3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatice normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300±50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de 10-20±5gr.

ANEXA 5

ALTERNATIVE PENTRU TRANSFUZIA DE COMPONENTE SANGVINE

Alternative AB0/Rh pentru transfuzia de componente sangvine eritrocitare

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
AB0/Rh pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
0 Rh pozitiv	0 poz	0 neg						
0 Rh negativ	0 neg	0 poz*						
A Rh pozitiv	A poz	A neg	0 poz	0 neg				
A Rh negativ	A neg	0 neg	A poz*	0 poz*				
B Rh pozitiv	B poz	B neg	0 poz	0 neg				
B Rh negativ	B neg	0 neg	B poz*	0 poz*				
AB Rh pozitiv	AB poz	A poz	B poz	0 poz	AB neg	A neg	B neg	0 neg
AB Rh negativ	AB neg	A neg	B neg	0 neg	AB poz*	A poz*	B poz*	0 poz*

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

* În situații care pun în pericol viața pacientului, la decizia medicul/clinician autorizat unitatea de component eritrocitar Rh pozitiv poate fi eliberat pacienților de Rh negativ.

* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze imunoglobulina umană anti Rhesus.

Alternative AB0 pentru transfuzia de componente sangvine plasmatice, inclusiv crioprecipitat

Informație despre pacient	Componente plasmatice și crioprecipitat și gradul de prioritate în aplicarea alternative	
AB0 pacient	1-a	a 2-a
0	0	AB
A	A	AB
B	B	AB
AB	AB	

Notă: se transfuzează de același grup sanguin AB0/Rh ca și primul component transfuzat, dacă sunt cerute mai multe componente.

Alternative ABO pentru transfuzia de produse trombocitare

Informație despre pacient	Componente trombocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
<i>Concentrat de trombocite standard</i>				
<i>ABO/Rh pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 pozitiv	0 pozitiv	0 negativ		
0 negativ	0 negativ	0 negativ		
A pozitiv	A pozitiv	A negativ		
A negativ	A negativ	A negativ		
B pozitiv	B pozitiv	B negativ		
B negativ	B negativ	B negativ		
AB pozitiv	AB pozitiv	AB negativ		
AB negativ	AB negativ	AB negativ		
<i>Concetratul de trombocite de afereză suspendat în plasmă sau amestecul de concentrate de plachete suspendate în plasmă</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
<i>Concetratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de resuspendare</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

Tabel 1 Sistemul GRADE (gradul/nivelul de recomandare)

		Risc/beneficiu	Calitatea dovezilor	Implicare
1A	Recomandare puternică. Dovezi de înaltă calitate	Beneficiile cu siguranță depășesc riscurile și sarcinile, sau viceversa	Dovezi consistente din trialuri bine executate, randomizate, controlate. Cercetări ulterioare nu vor schimba încrederea în estimarea beneficiilor și riscurilor	Recomandarea puternică poate fi aplicată pentru majoritatea pacienților, în majoritatea circumstanțelor, fără rezervări
1B	Recomandare puternică. Dovezi de calitate medie	Beneficiile cu siguranță depășesc riscurile și sarcinile, sau viceversa	Dovezi din trialuri randomizate, controlate, cu limitări importante (rezultate inconsistente, greșeli metodologice, indirecte sau imprecise), sau dovezi puternice de altă formă. Cercetări ulterioare (în caz că se fac) vor avea un impact asupra încrederii noastre în estimarea beneficiilor și	Recomandare puternică; s-ar putea aplica pentru majoritatea pacienților

			riscurilor, și ar putea modifica estimarea.	
1C	Recomandare puternică. Dovezi de calitate joasă	Beneficiile par a depăși riscurile și sarcinile, sau viceversa	Dovezi din studii observaționale, experiențe clinice nesistematice, sau din trialuri randomizate controlate cu defecte. Estimarea efectelor nu este clară.	Recomandare relativ puternică, s-ar putea schimba la apariția dovezilor de o calitate mai înaltă.
2A	Recomandare slabă. Dovezi de înaltă calitate	Beneficiile sunt aproape egale cu riscurile și sarcinile	Dovezi consistente din trialuri bine executate, randomizate, controlate sau dovezi copleșitoare su oricare altă formă. Cercetări ulterioare nu vor schimba încrederea în estimarea beneficiilor și riscurilor.	Recomandare slabă, cea mai bună decizie poate varia în funcție de circumstanțe sau de starea pacientului sau valorile sociale.
2B	Recomandare slabă. Dovezi de calitate medie	Beneficiile sunt aproape egale cu riscurile și sarcinile, sunt unele neclarități în estimarea beneficiilor, riscurilor și sarcinilor.	Dovezi din trialuri randomizate, controlate, cu limitări importante (rezultate inconsistente, greșeli metodologice, indirecte sau imprecise), sau dovezi copleșitoare sub oricare altă formă. Cercetări ulterioare (în caz că se fac) vor avea un impact asupra încrederii noastre în estimarea beneficiilor și riscurilor, și ar putea modifica estimarea.	Recomandare slabă, abordări alternative ar putea fi mai reușite sub anumite circumstanțe pentru anumiți pacienți.
2C	Recomandare slabă. Dovezi de calitate joasă	Neclarități în estimarea beneficiilor, riscurilor și sarcinilor. Beneficiile ar putea fi la același nivel cu riscurile și sarcinile.	Dovezi din studii observaționale, experiențe clinice nesistematice, sau din trialuri randomizate controlate cu defecte. Estimarea efectelor nu este clară.	Recomandare foarte slabă, alte alternative ar putea fi la fel de rezonabile.

Fișa standardizată de audit medical
Bazat pe criteriile pentru protocolul clinic instituțional „Managementul
hemoragiilor la pacientul chirurgical, în chirurgia non-cardiacă”

	Domeniul prompt	Definiții și note
1.	Denumirea IMSP evaluată prin audit	Denumirea oficială
2.	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3.	Numărul fișei medicale a bolnavului de staționar f. 003/e	
4.	Sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat.
5.	Ziua, luna, anul de naștere a pacientului	ZZ-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
6.	Mediul de reședință	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu știu.
7.	Numele medicului curant	Nume, prenume
	Internarea	
8.	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00) SAU 9 = necunoscută
9.	Data și ora intervenției chirurgicale	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00) SAU 9 = necunoscută
10.	Data și ora internării în terapie intensivă	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00) SAU 9 = necunoscută
11.	Data și ora transferului în secție	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00) sau 9 = necunoscută
12.	Reinternarea în terapie intensivă	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
	Diagnosticul	
13.	Pierderi sanguine prin drenuri sau plagă în primele 12h postoperator	cantitatea (ml)
14.	Utilizarea de antifibrinolic în timpul intervenției	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.	Transfuzia de toate tipurile de concentrat eritrocitar intraoperator pentru corecția anemiei preoperatorii	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.1	Investigații realizate în acest scop:	
15.1.1	Hb	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.1.2	Ht	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.1.3	Er	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.1.4	Tr	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.1.5	Grup sanguin după sistem AB0	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.1.6	Grup sanguin după sistem Rh	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.1.7	Grup sanguin după sistem Kell	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.1.8	Proba la compatibilitate pretransfuzională	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
15.1.9	altele	de indicat tipurile investigațiilor
15.2	Număr total de unități transfuzate	număr de unități
15.3	Tipuri de CE transfuzate (CE, CED, CEDL, CEAD, CEDLAD, CEA)	de indicat toate tipurile de CE transfuzat
15.4	Formular pentru hemotransfuzie îndeplinit	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
16.	Transfuzia de toate tipurile de concentrat eritrocitar intraoperator pentru corecția anemiei intraoperatorii	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9

16.1	Investigații realizate în acest scop:	
16.1.1	Hb	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
16.1.2	Ht	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
16.1.3	Er	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
16.1.4	Tr	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
16.1.5	Grup sanguin după sistem AB0	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
16.1.6	Grup sanguin după sistem Rh	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
16.1.7	Grup sanguin după sistem Kell	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
16.1.8	Proba la compatibilitate pretransfuzională	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
16.1.9	altele	de indicat tipurile investigațiilor
16.2	Număr total de unități transfuzate	număr de unități
16.3	Tipuri de CE transfuzate (CE, CED, CEDL, CEAD, CEDLAD, CEA)	de indicat toate tipurile de CE transfuzat
16.4	Formular pentru hemotransfuzie îndeplinit	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
17.	Transfuzia de toate tipurile de concentrat de plachete intraoperator	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
17.1	Investigații realizate:	
17.1.1	Hb	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
17.1.2	Ht	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
17.1.3	Tr	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
17.1.4	Er	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
17.1.5	altele	de indicat tipurile investigațiilor
17.2	Număr total de unități transfuzate	număr de unități
17.3	Tipuri de CPL transfuzate (CPL, CPLA, CPLADL, AMCPL, AMCPLD)	de indicat toate tipurile de CPL transfuzat
17.4	Formular pentru hemotransfuzie îndeplinit	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
18.	Transfuzia de toate tipurile de plasmă proaspăt congelată intraoperator	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
18.1	Investigații realizate în acest scop:	
18.1.1	Fibrinogen	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
18.1.2	PT	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
18.1.3	aPTT	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
18.1.4	ROTEM	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
18.1.5	TEG	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
18.1.6	Grup sanguin după sistem AB0	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
18.1.7	altele	de indicat tipurile investigațiilor
18.2	Număr total de unități transfuzate	număr de unități
18.3	Tipuri de PPC transfuzate (PPC, PPCAs, PDECR)	de indicat toate tipurile de PPC transfuzat
18.4	Formular pentru hemotransfuzie îndeplinit	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
19.	Transfuzia de crioprecipitat intraoperator	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
19.1	Investigații realizate în acest scop:	
19.1.1	Fibrinogen	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
19.1.2	Factorul VIII	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
19.1.3	FIBTEM	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
19.1.4	Grup sanguin după sistem AB0	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
19.1.5	altele	de indicat tipurile investigațiilor
19.2	Număr total de unități transfuzate (CPFVIII)	număr de unități
19.3	Formular pentru hemotransfuzie îndeplinit	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
20	Utilizarea factorilor de coagulare intraoperator	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
20.1	Număr total de unități utilizate	număr de unități
20.2	Tipurile factorilor de coagulare utilizați	de indicat tipurile factorilor de coagulare

21	Neutralizarea heparinei cu protamină în regim 1:0,5	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
22.	Transfuzia intraoperatorie conform algoritmului instituțional	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
23.	Transfuzia de toate tipurile de concentrat de plachete postoperator (în terapia intensivă)	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
23.1	Investigații realizate:	
23.1.1	Hb	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
23.1.2	Ht	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
23.1.3	Tr	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
23.1.4	Er	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
23.1.5	altele	de indicat tipurile investigațiilor
23.2	Număr total de unități transfuzate	număr de unități
23.3	Tipuri de CPL transfuzate (CPL, CPLA, CPLADL, AMCPL, AMCPLD)	de indicat tipurile de CPL transfuzat
23.4	Formular pentru hemotransfuzie îndeplinit	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24	Transfuzia de toate tipurile de concentrat eritrocitar postoperator (în terapia intensivă)	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24.1	Investigații realizate în acest scop:	
24.1.1	Hb	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24.1.2	Ht	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24.1.3	Er	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24.1.4	Tr	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24.1.5	Grup sanguin după sistem AB0	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24.1.6	Grup sanguin după sistem Rh	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24.1.7	Grup sanguin după sistem Kell	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24.1.8	Proba la compatibilitate pretransfuzională	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
24.1.9	altele	de indicat tipurile investigațiilor
24.2	Număr total de unități transfuzate	număr de unități
24.3	Tipuri de CE transfuzate (CE, CED, CEDL, CEAD, CEDLAD, CEA)	de indicat toate tipurile de CE transfuzat
24.4	Formular pentru hemotransfuzie îndeplinit	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
25	Transfuzia de toate tipurile de plasmă proaspăt congelată postoperator (în terapia intensivă)	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
25.1	Investigații realizate în acest scop:	
25.1.1	Fibrinogen	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
25.1.2	PT	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
25.1.3	aPTT	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
25.1.4	ROTEM	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
25.1.5	TEG	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
25.1.6	Grup sanguin după sistem AB0	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
25.1.7	altele	de indicat tipurile investigațiilor
25.2	Număr total de unități transfuzate	număr de unități
25.3	Tipuri de PPC transfuzate (PPC, PPCAs, PDECR)	de indicat toate tipurile de PPC transfuzat
25.4	Formular pentru hemotransfuzie îndeplinit	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
26	Transfuzia de crioprecipitat postoperator (în terapia intensivă)	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
26.1	Investigații realizate în acest scop:	
26.1.1	Fibrinogen	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
26.1.2	Factorul VIII	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
26.1.3	FIBTEM	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9

26.1.4	Grup sanguin după sistem AB0	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
26.1.5	altele	de indicat tipurile investigațiilor
26.2	Număr total de unități transfuzate (CPFVIII)	număr de unități
26.3	Formular pentru hemotransfuzie îndeplinit	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
27	Utilizarea factorilor de coagulare postoperator	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
27.1	Număr total de unități utilizate	număr de unități
27.2	Tipurile factorilor de coagulare utilizați	de indicat tipurile factorilor de coagulare
28	Transfuzia postoperatorie conform algoritmului instituțional (în terapia intensivă)	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
29	Durata internării în terapia intensivă (zile)	număr de zile
30	Durata de ventilare mecanică în perioada postoperatorie (ore)	număr de ore
31	Durata internării în spital (zile)	număr de zile
	Istoricul medical al pacienților	
32	Pacient internat în mod programat pentru intervenție	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
33	Pacient internat în mod urgent pentru intervenție	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
34	Pacient internat în mod vital pentru intervenție	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
35	Pacient cu anemie preoperatorie (hb < 10 g/dl)	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
36	Pacient cu insuficiență renală preoperatorie (clerance creatinină < 50 ml/kg/min)	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
37	Pacient cu insuficiență hepatică preoperator (în >1,5)	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
38	Pacient cu dereglări de coagulare congenitale și/sau dobândite preoperator	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
	Tratamentul	
39	Oprirea de clopidogrel preoperator cu 5 zile (intervenții programate)	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
40	Oprirea de aspirină preoperator (intervenții programate)	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
41	Pacient cu tratament antivitamină k preoperator	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
42	Pacient cu tratament Anticoagulante orale noi preoperator	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
43	Reintervenție pentru hemostază chirurgicală	a fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
44	Data externării sau decesului	include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
		data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
		data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Decesul pacientului la 30 de zile de la internare	
45	Decesul în spital	nu = 0; da = 1; nu știu = 9

BIBLIOGRAFIA

1. Sibylle A, Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 33:332–395
2. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008; 140:496– 504.
3. Fries D, Innerhofer P, Perger P, et al. [Coagulation management in trauma-related massive bleeding. - Recommendations of the Task Force for Coagulation (AGPG) of the Austrian Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine (OGARI)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; 45:552–561.
4. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. I. The pre-operative period. *Blood Transfus* 2011; 9:19– 40.
5. Abdel MP, Morrey BF. Implications of revision total elbow arthroplasty on blood transfusion. *J Shoulder Elbow Surg* 2010; 19:190–195.
6. Durasek J, Dovzak-Bajs I, Saric V. [Factors affecting blood loss in total knee arthroplasty patients]. *Acta Med Croatica* 2010; 64:209– 214.
7. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008; 140:496– 504.
8. Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M, et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; 124:e6– e12.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Preoperative tests (CG3) - The use of routine preoperative tests for elective surgery. [http:// www.nice.org.uk/Guidance/CG3](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG3). [Accessed 20 March 2012].
10. Nair SC, Dargaud Y, Chitlur M, Srivastava A. Tests of global haemostasis and their applications in bleeding disorders. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5):85–92.
11. Watson HG, Greaves M. Can we predict bleeding? *Semin Thromb Hemost* 2008; 34:97– 103.
12. Dai Y, Lee A, Critchley LA, White PF. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth Analg* 2009; 108:734 – 742.
13. Gaarder C, Naess PA, Frischknecht Christensen E, et al. Scandinavian Guidelines—'The massively bleeding patient'. *Scand J Surg* 2008; 97:15– 36.
14. Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, Rodeghiero F, Pabinger I, Federici AB. Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3):68 –75
15. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period. *Blood Transfus* 2011; 9:189–217.
16. Henry S. Atls 10th Edition Offers New Insights into Managing Trauma Patients Bulletin of the American College of Surgeons. American College of Surgeons, 2018. https://bulletin.facs.org/2018/06/atls-10th-edition-offers-new-insights-into-managing-trauma-patients/#Chapter_3_Shock.
17. (Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 2011; 123:2717 – 2722.).
18. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93:1101 –1107.
19. Moganasundram S, Hunt BJ, Sykes K, et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Anesth Analg* 2010; 110:995– 1002.
20. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution- induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion* 2012; 52:14–22.

21. Fenger-Eriksen C, Tonnesen E, Ingerslev J, Sorensen B. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1099–1105.
22. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, *et al.* Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010; 14:R55.
23. Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, *et al.* The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury* 2011; 42:697–701.
24. Perkins JG, Schreiber MA, Wade CE, Holcomb JB. Early versus late recombinant factor VIIa in combat trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62:1095–1099.
25. Tanaka KA, Taketomi T, Szlam F, Calatzis A, Levy JH. Improved clot formation by combined administration of activated factor VII (NovoSeven) and fibrinogen (Haemocomplettan P). *Anesth Analg* 2008; 106:732–738.
26. Fries D, Innerhofer P, Perger P, *et al.* [Coagulation management in trauma-related massive bleeding. - Recommendations of the Task Force for Coagulation (AGPG) of the Austrian Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine (OGARI)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; 45:552–561.
27. Murphy DJ, Sadashige M, Jordan AJ, Charl AK, Ufford T, O'Rourke D, Myrland G, *et al.* A goal-directed transfusion strategy for primary knee and hip arthroplasty: impact of an algorithm to lower transfusion rates and hospital costs. *Br J Anaesth* 2007; 99:794–800.
29. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, *et al.* Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; 106:13–22.
30. Garcia-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, Martinez AA, Herrera A, Munoz M. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. *Vox Sang* 2009; 97:260–267.
31. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4):CD001888.
32. Na HS, Shin SY, Hwang JY, Jeon YT, Kim CS, Do SH. Effects of intravenous iron combined with low-dose recombinant human erythropoietin on transfusion requirements in iron-deficient patients undergoing bilateral total knee replacement arthroplasty. *Transfusion* 2011; 51:118–124.
33. Serrano-Trenas JA, Ugalde PF, Cabello LM, Chofles LC, Lazaro PS, Benitez PC. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: a single-center randomized controlled trial. *Transfusion* 2011; 51:97–104.
34. Li W, Lian YY, Yue WJ, *et al.* Experimental study of COX-2 selective and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in total hip replacement. *J Int Med Res* 2009; 37:472–478.
35. Appelboom G, Piazza M, Han JE, *et al.* von Willebrand Factor Genetic Variant Associated with Hematoma Expansion After Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; In press.
36. Jambor C, Spannagl M, Zwissler B. [Perioperative management of patients with coronary stents in non-cardiac surgery]. *Anaesthesist* 2009; 58:971–985.
37. Scharf RE. Management of bleeding in patients using antithrombotic agents: prediction, prevention, protection and problem-oriented intervention. *Hamostaseologie* 2009; 29:388–398.
38. Anderson SD, Shah NK, Yim J, Epstein BJ. Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y12 receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 2010; 44:524–537.
39. Alexander JH, Lopes RD, James S, *et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365:699–708.
40. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806–817.

41. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123:2363–2372.
42. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–891.
43. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, *et al.* Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103:815–825.
44. SJ Wilson. Guideline for the Management of Massive Blood Loss in Adults (MBL); 17/08/2021 Trust Docs ID: 1175, 16 p
45. Salmela B, Joutsu-Korhonen L, Armstrong E, Lassila R. Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance, and coagulation analysis. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:23–30.
46. Benzon HT, McCarthy RJ, Benzon HA, *et al.* Determination of residual antiplatelet activity of clopidogrel before neuraxial injections. *Br J Anaesth* 2011; 107:966–971.
47. Tanaka KA, Dietrich W. Is it time to implement preoperative platelet function testing before invasive procedures? *Br J Anaesth* 2011; 107:842–843.
48. Fries D, Innerhofer P, Perger P, *et al.* [Coagulation management in trauma-related massive bleeding. - Recommendations of the Task Force for Coagulation (AGPG) of the Austrian Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine (OGARI)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010; 45:552–561.
49. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, *et al.* Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010; 14:R52 Keeling D, Baglin T, Tait C, *et al.* Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154:311–324.
50. Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, *et al.* The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke* 2011; 6:228–240.
51. Matevosyan K, Madden C, Barnett SL, Beshay JE, Rutherford C, Sarode R. Coagulation factor levels in neurosurgical patients with mild prolongation of prothrombin time: effect on plasma transfusion therapy. *J Neurosurg* 2011; 114:3–7
52. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:784–789.
53. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, *et al.* Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008; 6:622–631.
54. Bershad EM, Suarez JI. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care* 2010; 12:403–413.
55. Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, *et al.* The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke* 2011; 6:228–240
56. Matevosyan K, Madden C, Barnett SL, Beshay JE, Rutherford C, Sarode R. Coagulation factor levels in neurosurgical patients with mild prolongation of prothrombin time: effect on plasma transfusion therapy. *J Neurosurg* 2011; 114:3–7. study of prothrombin complex concentrates and fresh- frozen plasma for warfarin reversal under static and flow conditions. *Thromb Haemost* 2011; 106:1215–1223.
57. Bechtel BF, Nunez TC, Lyon JA, Cotton BA, Barrett TW. Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: a structured literature review. *Int J Emerg Med* 2011; 4:40.
58. West KL, Adamson C, Hoffman M. Prophylactic correction of the international normalized ratio in neurosurgery: a brief review of a brief literature. *J Neurosurg* 2011; 114:9–18.
59. Bechtel BF, Nunez TC, Lyon JA, Cotton BA, Barrett TW. Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: a structured literature review. *Int J Emerg Med* 2011; 4:40.
60. West KL, Adamson C, Hoffman M. Prophylactic correction of the international normalized ratio in neurosurgery: a brief review of a brief literature. *J Neurosurg* 2011; 114:9–18.
61. Knowles S, Cohen H. The 2010 Annual SHOT Report. Serious Hazards of Transfusion

- (SHOT) Steering Group; 2010. <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2011/07/SHOT-2010-Report.pdf>. [Accessed 20 March 2012].
62. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, *et al.* Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53:362–371.
 63. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, Hendriks HG, Meijers JC, Porte RJ. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010; 52:355–361.
 64. Tavares M, DiQuattro P, Nolette N, Conti G, Sweeney J. Reduction in plasma transfusion after enforcement of transfusion guidelines. *Transfusion* 2011; 51:754–761.
 65. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49:1017 – 1044.
 66. Massicotte L, Beaulieu D, Roy JD, *et al.* MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation* 2009; 87:1689 –1694.
 67. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, *et al.* The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008; 106:32–44.
 68. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden P. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2008; 107:382–390.
 69. Siavash Pirani and Sam Schulman. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *blood*® 31 January 2019, Vol 133, No 5.
 70. Liang TB, Li DL, Liang L, *et al.* Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation* 2008; 85:863–869.
 72. Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, *et al.* The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant* 2010; 15:19–24.
 73. Goeringer K, Dirkmann D, Weber CF, Rahe-Meyer N, AA. H. Algorithms for transfusion and coagulation management in massive haemorrhage. *Anesth Intensivmed* 2011; 52:145 – 159.
 74. Noval-Padillo JA, Leon-Justel A, Mellado-Miras P, *et al.* Introduction of fibrinogen in the treatment of hemostatic disorders during orthotopic liver transplantation: implications in the use of allogenic blood. *Transplant Proc* 2010; 42:2973 – 2974.
 75. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, *et al.* Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1):CD001886.
 76. Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Schumann R, Carr DB. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD006883.
 77. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, *et al.* Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med* 2011; 154:529– 540.
 78. Albaladejo P, Marret E, Samama CM, *et al.* Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011; 97:1566 – 1572.
 79. Weber CF, Goeringer K, Byhahn C, *et al.* Tranexamic acid partially improves platelet function in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28:57 –62.
 80. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clin Liver Dis* 2009; 13:145–154.
 81. Gurusamy K, Sahay SJ, Burroughs AK, Davidson BR. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones. *Br J Surg* 2011; 98:908–916.
 82. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:34–40.
 83. Manno C, Bonifati C, Torres DD, Campobasso N, Schena FP. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:850– 855.
 84. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence- based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:138– 153.

85. Nichols WL, Hultin MB, James AH, *et al.* von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14:171–232.
86. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood* 2009; 114:1158–1165.
87. Nichols WL, Hultin MB, James AH, *et al.* von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14:171–232.
88. Michiels JJ, van Vliet HH, Berneman Z, Schroyens W, Gadisseur A. Managing patients with von Willebrand disease type 1, 2 and 3 with desmopressin and von Willebrand factor-factor VIII concentrate in surgical settings. *Acta Haematol* 2009; 121:167–176.
89. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, *et al.* Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood* 2008; 111:3531–3539.
90. Rodriguez KD, Sun GH, Pike F, Mandel EM, Casselbrant ML, Chi DH. Post-tonsillectomy bleeding in children with von Willebrand disease: a single-institution experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142:715–721.
91. Federici AB, Barillari G, Zanon E, *et al.* Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand's disease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. *Haemophilia* 2010; 16:101–110.
92. Hernandez-Navarro F, Quintana M, Jimenez-Yuste V, Alvarez MT, Fernandez-Morata R. Clinical efficacy in bleeding and surgery in von Willebrand patients treated with Fanhdi a highly purified, doubly inactivated FVIII/VWF concentrate. *Haemophilia* 2008; 14:963–967.
93. Rivard GE, Aledort L, Alphanate Surgical I. Efficacy of factor VIII/von Willebrand factor concentrate Alphanate in preventing excessive bleeding during surgery in subjects with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2008; 14:271–275.
94. Viswabandya A, Mathews V, George B, *et al.* Successful surgical haemostasis in patients with von Willebrand disease with Koate DVI. *Haemophilia* 2008; 14:763–767.
95. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB. Italian Association of Hemophilia C. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009; 7:117–126.
96. Alamelu J, Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br J Haematol* 2010; 149:813–823.
97. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1):157–166.
98. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, *et al.* Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* 2009; 124:e13–e18.
99. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, *et al.* ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2063–2065.
100. Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1143–1148.
101. Zeidler K, Arn K, Senn O, Schanz U, Stussi G. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2011; 51:2269–2276.
102. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2010; 8:421–432.
103. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:606–611.
104. World Federation of Haemophilia. Guidelines for the management of haemophilia. <http://www.wfh.org>. [Accessed November 27 2011].

105. Hermans C, Altisent C, Batorova A, *et al.* Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009; 15:639– 658.
106. Franchini M. Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: recombinant is better. *Blood Transfus* 2010; 8:292–296.
107. Mannucci PM. Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: plasma-derived is better. *Blood Transfus* 2010; 8:288– 291.
108. Lissitchkov T, Matysiak M, Zavilskaya K, *et al.* A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine((R)), a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2011; 17:590–596.
109. Mauser-Bunschoten EP, Kleine Budde I, Lopaciuk S, *et al.* An ultrapure plasma-derived monoclonal antibody-purified factor IX concentrate (Nonafact(R)), results of phase III and IV clinical studies. *Haemophilia* 2011; 17:439–445.
110. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, *et al.* Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15:501– 508.
111. Trudeau JD, Dawe P, Shih AW. Massive hemorrhage and emergency transfusion. In: Clarke G, Chargé S, editors. *Clinical Guide to Transfusion* [Internet]. Ottawa: Canadian Blood Services, 2021. [cited YYYY MM DD]. Chapter 11. Available at Professionaleducation.blood.ca