



2014



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em
cirurgia artroplástica versus concentrados de eritrócitos

Mário Diogo Salgado S. Costa Ferreira

Ciências da Saúde

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica versus concentrados de eritrócitos

Mário Diogo Salgado dos Santos Costa Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Carlos Tomás Marques
Co-orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco Craveiro de Sousa

Covilhã, junho de 2014

Agradecimentos

À minha Mãe pelo amor, carinho, incentivo, força e apoio que me deu ao longo do curso para chegar ao fim.

À Mariana pela companhia, apoio e amor que me deu todos os dias, um especial obrigado por não me deixar ficar em casa no exame de Patologia.

Aos Avós pelo apoio incondicional em todas as etapas da vida.

Ao meu Irmão por ser ele mesmo.

Um especial obrigado ao meu Pai pela sua perseverança e paciência, e mostrar que posso melhorar sempre.

Um especial agradecimento ao meu Orientador Dr. Carlos José Tomás Marques, por partilhar a sua paixão pela Medicina, por ensinar, por transmitir valores tão nobres e por todas as oportunidades que me deu, o meu mais sincero obrigado por ser tudo isto e um bom amigo.

Um agradecimento particular ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco por me ter acolhido na Faculdade de forma tao prestável e pela proximidade que sempre demonstrou para com os alunos.

Ao meu “Padrinho” e mentor, por nunca ter deixado de acreditar em mim e por todo o seu apoio ao longo desta caminhada, por todos os estágios que me proporcionou nos momentos em que duvidei.

O meu muito obrigado a todos.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Resumo

As cirurgias artroplásticas da anca (ATA) e do joelho (ATJ) são responsáveis por grandes perdas de sangue, sendo frequentemente necessário recorrer à utilização de transfusões de concentrados de eritrócitos (CE) para compensar estas perdas.

Associada a esta utilização do sangue, é essencial garantir a sua qualidade e dos seus derivados, para que os riscos sempre existentes sejam minimizados e para que seja assegurado que esse recurso natural escasso e precioso para o tratamento de muitos pacientes em meio Hospitalar, não se esgote.

Assim, têm surgido estratégias alternativas à utilização de transfusões homólogas, no sentido de reduzir a sua utilização e minimizar custos de obtenção, preparação e armazenagem. Na base de uma dessas estratégias está a utilização de compostos ferrosos endovenosos.

A revisão bibliográfica efetuada sugere que esta estratégia alternativa reduz significativamente a necessidade de transfusões de CE e do tempo de internamento dos pacientes.

Estudos futuros envolvendo um grupo de controlo, ao qual não serão administrados compostos ferrosos endovenosos e um grupo experimental ao qual será aplicado um programa de utilização destes compostos, será fundamental para dar suporte à utilização desta estratégia e clarificar o custo/benefício, quer para o paciente quer para o hospital.

Palavras-chave

Artroplastia Total da Anca, Artroplastia Total do Joelho, Transfusão homóloga, Transfusão autóloga, Compostos ferrosos endovenosos, Anemia.

Abstract

The total joint arthroplasty surgery of the hip and knee are responsible for great loss of blood and is often necessary to resort to the use of transfusions of concentrated red blood cells to compensate for these losses.

Associated with this use of blood, is essential to ensure its quality and its derivatives, so that the always existing risks are minimized and to be assured that this meager and precious natural resource for treating many patients through hospital treatment, never runs out.

Thus, alternatives have emerged to the use of homologous transfusions in order to reduce their usage and to minimize costs of obtaining, preparation and storage. On the basis of one of these strategies is the use of intravenous iron supplements.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

The literature review carried out suggests that this alternative strategy significantly reduces the need for transfusions of concentrated red blood cells and length of hospitalization of the patients.

Future studies involving a control group to which no intravenous ferrous compounds are administered and an experimental group, to which will be implemented program for the administration of these compounds, will be essential to support the use of this strategy and clarify the cost / benefit either for patient either to the hospital.

Keywords

Total Joint Arthroplasty of the Hip, Total Joint Arthroplasty of the Knee, Homologous Transfusions, Autologous Transfusion, Intravenous Iron Compounds, Anemia.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Palavras-chave	ii
Abstract.....	ii
Keywords	iii
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas.....	v
Lista de Gráficos	v
Lista de Acrônimos.....	vi
1 Introdução	1
2 Objetivos	2
3 Metodologia.....	3
4 Revisão da Literatura	4
4.1 Cirurgia Artroplástica Programada	4
4.1.1 Artroplastia Total da Anca	5
4.1.2 Artroplastia Total do Joelho.....	7
4.2 Anemia	10
4.2.1 Transfusões Homólogas de Concentrados de Eritrócitos.....	14
4.2.2 Transfusões Autologas de Concentrados de Eritrócitos	18
4.2.3 Compostos Ferrosos Endovenosos.....	19
5 Conclusões	28
Referências Bibliográficas.....	31

Lista de Figuras

- Figura 1 - Algorithm of the Physiologic Classification of Anemia. (Fonte: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com)..... 11
- Figura 2- A simplified algorithm for the diagnosis of iron deficiency anaemia (modified from reference 11), Fonte: (20). 13
- Figura 3 - Distribution of patients according to group (control or post-operative IV iron administration [PIVI]), and need for allogeneic red cell transfusion (ARCT). For patients receiving, three cost scenarios were considered (ALO-1, ALO-2, ALO-3). Fonte: (61)..... 24

Lista de Tabelas

- Tabela 1 - Próteses registadas em Portugal, Fonte: Registo Português de Artroplastia.4
- Tabela 2 - ATA, complicações possíveis na literatura, Fonte: Registo Português de Artroplastia.6
- Tabela 3 - ATA, atividades no pós-operatório, Fonte: Registo Português de Artroplastia.7
- Tabela 4 - ATJ, complicações possíveis na literatura, Fonte: Registo Português de Artroplastia.9
- Tabela 5 - ATJ, complicações possíveis na literatura, Fonte: Registo Português de Artroplastia. 10
- Tabela 6 - Diagnosis of Hypoproliferative Anemias, Fonte: Harrison's 18th Edition. 13
- Tabela 7 - Recent studies clinical outcomes of anemia in various patient populations. Fonte: Adaptado da Tabela 2 (21). 14
- Tabela 8- Serious complications of transfusions and related events in 2010 reported under the SHOT initiative in the UK. * Incidences in which the patient was transfused correctly despite one or more serious errors that could have potentially resulted in transfusion of incorrect blood component in other circumstances. Fonte: Adaptado da Tabela 3 (21). 16
- Tabela 9-Some characteristics of the different intravenous iron formulations, Fonte: (20). .. 21
- Tabela 10 - Estudo co comparação de pacientes de ATA e ATJ com aplicação de 300 mg e 600 mg de ferro endovenoso, Fonte: (63). 23
- Tabela 11- Fonte: Adaptado de (8). 24
- Tabela 12 - Direct supply, operating and hospitalisation costs, Fonte: (61). 25
- Tabela 13 - Comparação de custos na utilização de Carboximaltose Férrica e Óxido Férrico Sacarado versus Concentrados de Eritrócitos, Fonte: HPP Hospital de Cascais Dr. José de Almeida. 26
- Tabela 14 - Protocolo para utilização em estudo sobre a utilização de compostos ferrosos endovenosos em cirurgias artroplásticas programadas, Fonte: o autor e o orientador. 30

Lista de Gráficos

- Gráfico 1 - Comparação dos custos financeiros do uso de 1 unidade de CE e o uso de 200 mg de ferro. (*)Valor médio (215,84 €) obtido entre o valor Doente 1ª vez (217,14 €) e Doente já tipado (214,54 €), Fonte: o autor adaptado de HPP Hospital de Cascais..... 28

Lista de Acrónimos

ACRÓNIMO	DESCRIÇÃO
ATA	Artroplastia Total da Anca
ATJ	Artroplastia Total do Joelho
CE	Compostos de Eritrócitos
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité de Medicamentos de uso Humano)
EMA	European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)
FDA	U.S. Food and drugs Administration
Hb	Hemoglobina
LPAAT	Lesão Pulmonar Aguda Associada à Transusão
NATA	Network for the Advancement of Transfusion Alternatives
OMS	Organização Mundial da Saúde
SHOT	UK's Serious Hazards of Transfusion

1 Introdução

As cirurgias artroplásticas da anca e do joelho são responsáveis por grandes perdas de sangue, frequentemente compensadas pelo recurso à utilização de transfusões de concentrados de eritrócitos.

Sendo o sangue um recurso natural escasso e precioso para o tratamento de muitos pacientes em meio Hospitalar, com custos elevados de manipulação e com riscos associados à sua utilização, têm surgido estratégias alternativas à utilização de transfusões homólogas, com o objetivo de reduzir a sua utilização e minimizar os seus custos.

Estudos internacionais apontam que, com o envelhecimento da população, o consumo de sangue deve aumentar (um dos estudos efetuados na Finlândia, indicam que os doentes com 70 a 80 anos de idade, possuem um consumo de CE oito vezes superior aos doentes de 20 a 40 anos) o que, associado a um eventual decréscimo em termos de dádivas de sangue, poderá levar nos próximos anos a uma falha no fornecimento de unidades de sangue (1).

Na base de uma dessas estratégias está a utilização de compostos ferrosos endovenosos, objeto de estudo deste trabalho.

2 Objetivos

O desenvolvimento desta dissertação tem como objetivos:

- Atualizar conhecimentos sobre a utilização de compostos ferrosos endovenosos em cirurgia artroplástica programada;
- Descrever o que a bibliografia atual preconiza em relação à utilização de compostos ferrosos endovenosos em cirurgia artroplástica programada em oposição à utilização de concentrados de eritrócitos;
- Conhecer os critérios mais frequentemente utilizados para a tomada de decisão na aplicação ou não de compostos ferrosos endovenosos;
- Propor uma metodologia a utilizar em estudos futuros, para avaliação da utilização de compostos ferrosos endovenosos em cirurgia artroplástica programada.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

3 Metodologia

A metodologia de investigação utilizada baseou-se em revisão bibliográfica e análise documental, com o objetivo de enquadrar e definir os conceitos subjacentes a esta dissertação nas suas perspetivas mais atuais.

4 Revisão da Literatura

4.1 Cirurgia Artroplástica Programada

O número de cirurgias artroplásticas programadas do joelho e da anca tem vindo a aumentar em virtude da maior longevidade da população, com o aumento da esperança média de vida e também pelo maior número de incidências de casos de osteoartrite nos jovens, aparentemente causadas pelo crescimento da obesidade neste grupo etário da população.

Tabela 1 - Próteses registadas em Portugal, Fonte: Registo Português de Artroplastia.

	2012		2013		2014	
	Anca IP	Joelho IP	Anca IP	Joelho IP	Anca IP	Joelho IP
ARSLVT	1353	1106	1332	1080	495	281
ARS Centro	802	895	1250	1076	404	333
ARS Norte	1476	1820	1632	1877	476	460
ARS Alentejo	226	290	152	259	46	44
ARS Algarve	178	76	142	91	47	17

Nestas cirurgias ocorre uma perda considerável de sangue quer na fase intraoperatória quer na fase pós-operatória, com diminuição analítica da hemoglobina (Hb). Na maior parte dos casos recorre-se à utilização de concentrados de eritrócitos para colmatar essa perda de sangue, que se traduz em muitos casos no aumento do tempo de internamento e de reabilitação e por consequência um aumento das despesas médicas. Cerca de 20% a 50% dos doentes submetidos a ATJ e 30% a 40% dos doentes submetidos a ATA recebem este tipo de transfusões (2) (3) (4).

A ATA e a ATJ de forma programada são realizadas normalmente em situações não urgentes, nomeadamente no trauma ortopédico. São intervenções que devem ser realizadas em situações de perda de qualidade de vida e mobilidade pelo paciente e em que a reconstrução articular é feita através da utilização de uma prótese, que em grande parte devolve essa mobilidade perdida e consequentemente o aumento da qualidade de vida. No entanto, há que ter consciência de que existem limitações e que o resultado final não será igual à mobilidade de uma pessoa saudável, sem problemas articulares.

As próteses podem ser fixadas ao osso utilizando-se cimento acrílico, como se faz em leitões ósseos mais frágeis, obtendo-se uma fixação primária otimizada, ou confiando na qualidade do osso para uma fixação primária da adaptação das próteses ao leito ósseo e secundária através da interação da superfície da prótese revestida de hidroxapatite com o osso, que ocorre mais tardiamente, não necessitando neste caso de utilização de cimento.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

4.1.1 Artroplastia Total da Anca

A ATA é uma cirurgia indicada em situações de artrose (60%), sequelas de trauma (11%), artrite reumatoide (7%) e necrose asséptica da cabeça femoral (7%). O seu objetivo é controlar a dor provocada pelas alterações patológicas que afetam a articulação e corrigir deformidades de modo a melhorar o padrão de marcha e qualidade de vida.

Como contraindicações relativas para este procedimento temos a pouca idade do paciente, a obesidade e neuropatias, como contraindicações absolutas, a isquemia do miocárdio, insuficiência respiratória e infeção ativa (Fonte: Registo Português de Artroplastia).

Nesta cirurgia procede-se à substituição do acetábulo por um componente acetabular (no osso ilíaco) e da cabeça femoral com um componente femoral (haste no canal tibial), estas duas peças protésicas articulam-se entre si pelos pares articulares, constituídos pela cabeça e inserte que podem ser feitos de vários materiais e com várias combinações, cerâmica/cerâmica, metal/metal, polietileno/cerâmica.

É um procedimento em que a perda de sangue é significativa, em virtude da não utilização de garrote, localização profunda da articulação, lesão dos tecidos envolventes pela necessidade de uma boa exposição da articulação no sentido de efetuar a preparação óssea necessária à aplicação dos implantes e utilização de drenos de aspiração passiva na fase pós-operatória.

A duração da cirurgia é de cerca de hora e meia sendo a técnica anestésica mais utilizada a raqui (epidural), podendo eventualmente ser adotada outra pela equipa de anestesiologia. O tempo de internamento é de cerca de 3 a 5 dias, dependendo a decisão da alta da evolução do doente no programa de recuperação pós-operatório, e da sua capacidade de realização das tarefas da vida diária.

É um procedimento que não está isento de complicações, podendo estas serem originadas por:

- **Infeção:** pode ocorrer em 2% dos casos. Destes apenas um terço se manifesta nos primeiros dois meses após cirurgia. Têm resultados catastróficos pois, em muitos casos, as infeções profundas só se conseguem tratar retirando a prótese. As infeções podem ser fatais. São fatores de risco acrescido: diabetes, artrite reumatoide, corticoterapias, cirurgias prévias da anca, infeção local antiga, tabagismo, focos infecciosos potenciais não tratados (dentes, infeções urinárias, úlceras crónicas). A utilização de drenos de aspiração passiva, para prevenir o aparecimento de hematomas pós cirúrgicos, np entanto são excelentes meios de proliferação de cultura bacteriana, ou seja infeções, o que torna a sua remoção desejável o mais cedo possível.
- **Luxação:** pode ocorrer em 0,3 e 7% dos casos. A reincidência pode implicar cirurgia de revisão precoce. São fatores de risco acrescido: idade avançada, sexo feminino, cirurgia prévia ou fratura da anca, doenças neuromusculares, estados demenciais, alcoolismo.
- **Doença tromboembólica:** pode ocorrer em 50% dos casos. A fatalidade da sua forma mais grave, a embolia pulmonar (1% a 6%), justifica a adoção de medidas preventivas

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

como a administração de anticoagulantes ou o desencadear de medidas tais como o levantar precoce, a marcha com apoio e os períodos de repouso com os pés elevados. São fatores de risco acrescido: varizes, desidratação, sexo feminino, antecedentes de flebites.

Tabela 2 - ATA, complicações possíveis na literatura, Fonte: Registo Português de Artroplastia.

Trombo-embolismo periférico	Até 50%
Complicações urinárias (retenção/infecção)	15 a 30%
Dismetria dos membros inferiores	6 a 22%
Luxação da prótese	0,3 a 7%
Embolia pulmonar	1 a 6%
Calcificações periarticulares (sintomáticas)	2 a 6%
Confusão no Post-Operatório	0 a 5%
Fracturas (na preparação ou na aplicação)	1 a 4,5%
Lesões dos nervos periféricos	0,5 a 3,5%
INFECÇÃO DA PRÓTESE	0,4 a 2%
ENFARTO DO MIOCÁRDIO	0,06% a 1,4%
MORTE	0,3 a 1%
COMPLICAÇÕES VASCULARES GRAVES	0,1 a 1%

O levantar é recomendado desde o primeiro dia de pós-operatório, sendo a percentagem de carga autorizada caso a caso. É importantíssima a motivação do doente e o seu empenhamento para o sucesso da cirurgia. Estudos realizados revelam que os melhores resultados se obtêm em doentes em que a doença da anca interfere de forma decisiva com a qualidade de vida.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 3 - ATA, atividades no pós-operatório, Fonte: Registo Português de Artroplastia.

	ACTIVIDADE	RETOMA
AUTORIZADAS	Natação (crawl ou costas)	1-3 meses (*) (☆)
	Passeios, Pesca e Caça	1-3 meses
	Condução automóvel	3 meses (*)
	Ginástica (manutenção)	3-6 meses
	Bicicleta estacionária	
	Danças de salão	3 meses
	Golfe (s/ spikes, c/ buggy)	3 meses (☆)
	Actividade sexual	3-6 meses
	Mergulho	6 meses (☆)
	Tennis pares, piso terra	3-6 meses (*)
CONDICIONAIS	Deslocações de moto	(*) (☆)
	Passeios de bicicleta	(*) (☆)
	Esqui (pistas fáceis)	(*) (☆)
	Equitação (dressage)	(*) (☆)
PROIBIDAS	"Jogging", Racquetball, Tennis Individual, Squash, Voleibol, Softball, Baseball, Futebol, Andebol, Rugby, Basquetebol, Patins em linha, Montanhismo, BTT, Saltos para a água, Desportos de contacto, Esgrima, Wind surf, Surf, Body board, Snow board, Equitação (saltos, cross country), Mota de água.	

(*) A CONFIRMAR COM A EQUIPA MÉDICA
 (☆) PARA EXECUTANTES PERITOS PRÉ-CIRURGIA

4.1.2 Artroplastia Total do Joelho

A ATJ é uma cirurgia normalmente usada em patologias dolorosas e incapacitantes, nomeadamente, artropatia destrutiva, disfunção articular, dor (incontrolável com medicação) e défice funcional por artrose.

Este procedimento tem como objetivo recuperar a mobilidade, recuperar a força e prevenir tromboflebitis e a longo prazo tem demonstrado bons resultados quer em termos de alívio sintomático da dor quer em ganho de função motora para níveis elevados.

Como contraindicações relativas para este procedimento temos a pouca idade do paciente e a obesidade e como contraindicações absolutas a isquemia do miocárdio, insuficiência respiratória, infeção ativa e neuropatia.

Nesta cirurgia procede-se à colocação de uma componente metálica na extremidade distal do fémur (côndilos) e uma componente metálica no prato tibial, nesta encaixa-se um componente de polietileno que simula a função dos meniscos.

A cirurgia é normalmente feita num campo cirúrgico sem sangue visto, pela aplicação de um garrote a jusante na raiz da coxa. No entanto, após a cirurgia verifica-se uma perda de sangue considerável, causada não só pela extensa dissecação de tecidos moles e osso bem como pela

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

utilização de drenos passivos, podendo as perdas sanguíneas ascender aos 1.500 ml se a ATJ for unilateral e 3.000 ml ou superior se a ATJ for bilateral, (5) (6).

Perante estes valores, é prática comum o uso de transfusões de concentrados de eritrócitos para corrigir estas perdas, quer durante o procedimento cirúrgico, quer na enfermaria, na fase pós-cirúrgica.

A duração da cirurgia é de cerca de hora e meia, sendo a técnica anestésica mais utilizada a raqui (epidural), podendo eventualmente ser adotada outra pela equipa de anestesiologia. O tempo de internamento é de cerca de 3 a 5 dias, dependendo a decisão da alta, da evolução do doente no programa de recuperação pós-operatório, para o qual se pretende uma extensão/flexão de 0°/80° e da sua capacidade de realização das tarefas diárias.

É um procedimento que não está isento de complicações, que podem ser originadas por:

- **Infeção:** pode ocorrer em 2% dos casos. Casos graves só se conseguem tratar retirando a prótese e fixando o joelho (artrodese). Em casos muito graves, pode ter que se proceder à amputação do membro porque as infeções podem ser fatais. São fatores de risco acrescido: cirurgias prévias do joelho, infeção local antiga, tabagismo, obesidade, diabetes e focos infecciosos potenciais não tratados (dentes, infeções urinárias, úlceras crónicas). A utilização de drenos de aspiração passiva, para prevenir o aparecimento de hematomas pós cirúrgicos, são excelentes meios de proliferação de cultura bacteriana, ou seja infeções, o que torna a sua remoção desejável o mais cedo possível.
- **Complicações cutâneas:** são fatores de risco acrescido: cirurgia prévia do joelho, corticoterapias, diabetes, artrite reumatoide, obesidade, idade avançada, tabagismo.
- **Dor femeropatelar:** dura habitualmente dos 6 a 12 meses. São fatores de risco acrescido: obesidade, cirurgia prévia do joelho, doentes mais jovens, atividade excessiva.
- **Rigidez articular:** complicação que tem relação com a falta de atividade desenvolvida na recuperação no pós-operatório precoce.
- **Doença tromboembólica:** pode ocorrer em 50% dos casos na ausência de prevenção. A fatalidade da sua forma mais grave, é embolia pulmonar (1% a 6%), justifica a adoção das medidas preventivas, como a administração de anticoagulantes ou outras como o levante precoce, a marcha com apoio e os períodos de repouso com os pés elevados. São fatores de risco acrescido: varizes, desidratação, sexo feminino, antecedentes de flebites.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 4 - ATJ, complicações possíveis na literatura, Fonte: Registo Português de Artroplastia.

Trombo-embolismo periférico	Até 50%
Complicações urinárias (retenção/infecção)	15 a 30%
Rigidez necessitando mobilização	0 a 20%
Complicações cutâneas	0,1 a 6,5%
Embolia pulmonar	1 a 6%
Dor femuro-patelar (6 a 12 meses post-op)	0,2 a 5%
Confusão no Post-Operatório	0 a 5%
Fracturas (na preparação ou na aplicação)	1 a 4,5%
Lesões dos nervos periféricos	0,5 a 3,5%
INFECÇÃO DA PRÓTESE	0,4 a 2%
ENFARTO DO MIOCÁRDIO	0,06% a 1,4%
MORTE	0,3 a 1%
COMPLICAÇÕES VASCULARES GRAVES	0,1 a 1%

O levante é recomendado desde o primeiro dia de pós-operatório, sendo a percentagem de carga autorizada caso a caso. É importantíssimo o empenhamento e motivação do doente e família para assumir as dificuldades do pós-operatório e contribuir decisivamente para o sucesso da cirurgia com a obtenção de excelentes resultados na melhoria da qualidade de vida do paciente.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 5 - ATJ, complicações possíveis na literatura, Fonte: Registo Português de Artroplastia.

	ACTIVIDADE	RETOMA
AUTORIZADAS	Natação (crawl ou costas)	1-3 meses (*) (☆)
	Passeios, Pesca e Caça	1-3 meses
	Condução automóvel	3 meses (*)
	Ginástica (manutenção)	3-6 meses
	Bicicleta estacionária	
	Danças de salão	3 meses
	Golfe (s/ spikes, c/ buggy)	3 meses (☆)
	Actividade sexual	3-6 meses
	Mergulho	6 meses (☆)
	Tennis pares, piso terra	3-6 meses (*)
CONDICIONAIS	Deslocações de moto	(*) (☆)
	Passeios de bicicleta	(*) (☆)
	Esqui (pistas fáceis)	(*) (☆)
	Equitação (dressage)	(*) (☆)
PROIBIDAS	"Jogging", Racquetball, Tennis Individual, Squash, Voleibol, Softball, Baseball, Futebol, Andebol, Rugby, Basquetebol, Patins em linha, Montanhismo, BTT, Saltos para a água, Desportos de contacto, Esgrima, Wind surf, Surf, Body board, Snow board, Equitação (saltos, cross country), Mota de água.	

(*) A CONFIRMAR COM A EQUIPA MÉDICA
 (☆) PARA EXECUTANTES PERITOS PRÉ-CIRURGIA

4.2 Anemia

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a definição clínica de anemia é quando a concentração de Hb cai para valores inferiores a 13g/dl no homem e 12g/dl na mulher (7). A anemia é geralmente causada por um dos seguintes fatores ou combinação destes:

- Diminuição da produção de eritrócitos;
- Aumento da destruição de eritrócitos por defeito na sua maturação;
- Perda de sangue aguda ou crónica (8).

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

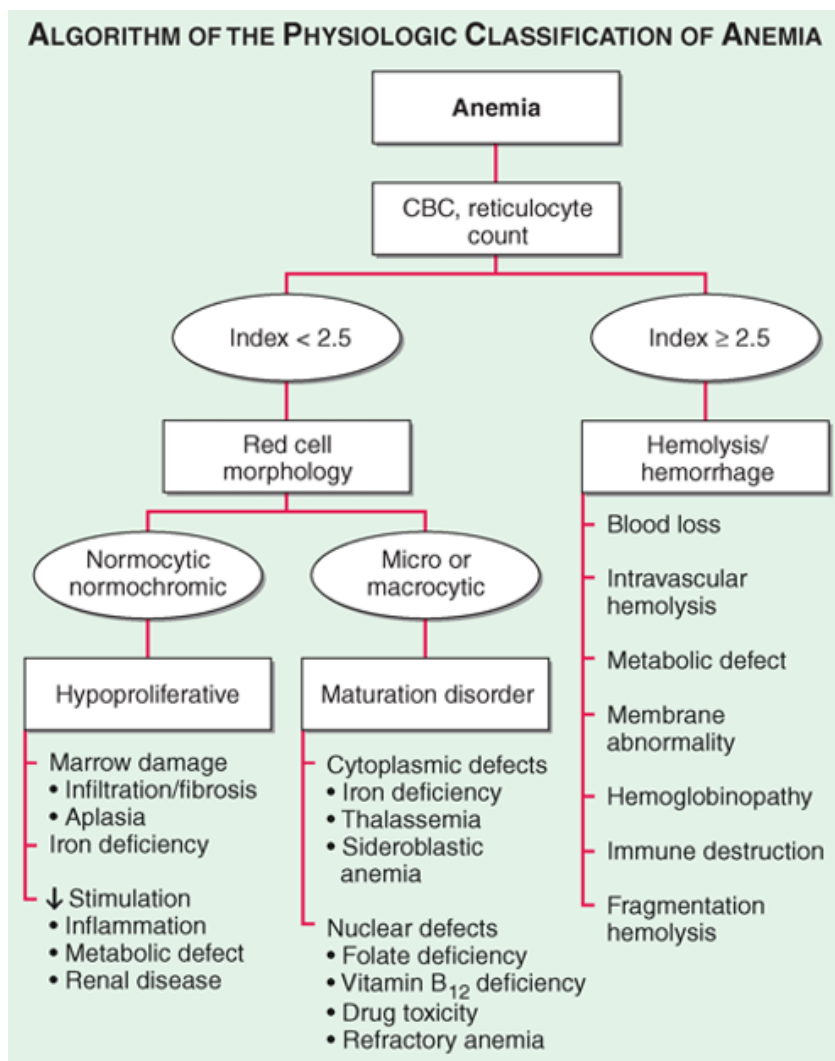


Figura 1 - Algorithm of the Physiologic Classification of Anemia. (Fonte: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: (www.accessmedicine.com)

Em 75% dos casos de anemia, esta deve-se a uma diminuição da produção de eritrócitos causada maioritariamente por uma deficiência ligeira a moderada de ferro ou devido à existência de processos inflamatórios agudos ou crónicos com ou sem défice de ferro (9).

Também são frequentes na população idosa, défices de ferro, de ácido fólico e ou vitamina B12 com ou sem anemia (10).

Num estudo com 715 pacientes que iam ser submetidos a uma cirurgia ortopédica programada a incidência de anemia pré-operatória era de somente 10,5%. Contudo 18% dos 715 pacientes revelaram défice de ferro sem anemia, 5% de défice de vitamina B12 e 2% défice em ácido fólico. Estes défices podem comprometer a resposta aos agentes estimuladores da eritropoiese e atrasar a recuperação da anemia no período pós-cirúrgico, provocada pela inerente perda de sangue associada a este tipo de cirurgias. (11) (12).

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

A prevalência média de anemia pré-operatória em doentes submetidos a ATA ou ATJ programada é de 24% (13). No entanto, a incidência de doentes idosos sujeitos a uma cirurgia artroplástica programada tem vindo a aumentar progressivamente e nestes os valores de anemia pré-operatória tem uma prevalência de 43% (14).

Relacionando a anemia pré-cirúrgica e a necessidade de transfusão, o valor pré-cirúrgico da Hb é um dado fiável e preditivo para escalonar os pacientes em termos de risco de transfusão e aumento da incidência de morbilidades e mortalidade pós-cirúrgicos (3) (15) (16) (17) (18).

Através deste escalonamento pré-cirúrgico podemos adotar medidas com o propósito de diminuir o consumo de concentrados de eritrócitos pós-cirúrgicos e tratamento prévio da anemia.

Um estudo europeu com cerca de 4.000 pacientes mostrou que existe uma relação inversa entre o valor de Hb pré-operatório e a probabilidade de receber transfusão de concentrado de eritrócitos, na seguinte proporção (19):

- Hb 15g/dl → 10-18%;
- Hb 13g/dl → 20-30%;
- Hb 10g/dl → 50-60%;
- Hb 8g/dl → 70-75%.

É de salientar que o tipo de abordagem cirúrgica, o tipo de material protésico utilizado, a idade, o sexo, a raça e medicação habitual antiagregante ou anticoagulante podem influenciar o volume de sangue perdido e consequentemente a necessidade de utilizar uma transfusão de CE, alterando o prognóstico de necessidade de transfusão previamente estabelecida pelos valores de Hb (15) (20) (13).

Assim e sempre que possível os pacientes propostos para cirurgia programada artroplástica, devem colher sangue para analisar os níveis de Hb, bem como a dinâmica do ferro com incidência no ferro sérico, ferritina e saturação de transferrina no período não inferior a 30 dias antes da cirurgia. Para pacientes com mais de 60 anos também é aconselhável estudar os níveis de vitamina B12 e ácido fólico.

Qualquer deficiência encontrada nestas análises deve ser corrigida no período de 30 dias. Caso não exista uma explicação para a anemia encontrada, esta deve ser considerada secundária, fruto de um outro processo, devendo por esse motivo a cirurgia ser adiada e efetuado um diagnóstico da situação (21) (22).

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 6 - Diagnosis of Hypoproliferative Anemias, Fonte: Harrison's 18th Edition.

Tests	Iron Deficiency	Inflammation	Renal Disease	Hypometabolic States
Anemia	Mild to severe	Mild	Mild to severe	Mild
MCV (fL)	60-90	80-90	90	90
Morphology	Normo-microcytic	Normocytic	Normocytic	Normocytic
SI	<30	<50	Normal	Normal
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Saturation (%)	<10	10-20	Normal	Normal
Serum ferritin (?g/L)	<15	30-200	115-150	Normal
Iron stores	0	2-4+	1-4+	Normal

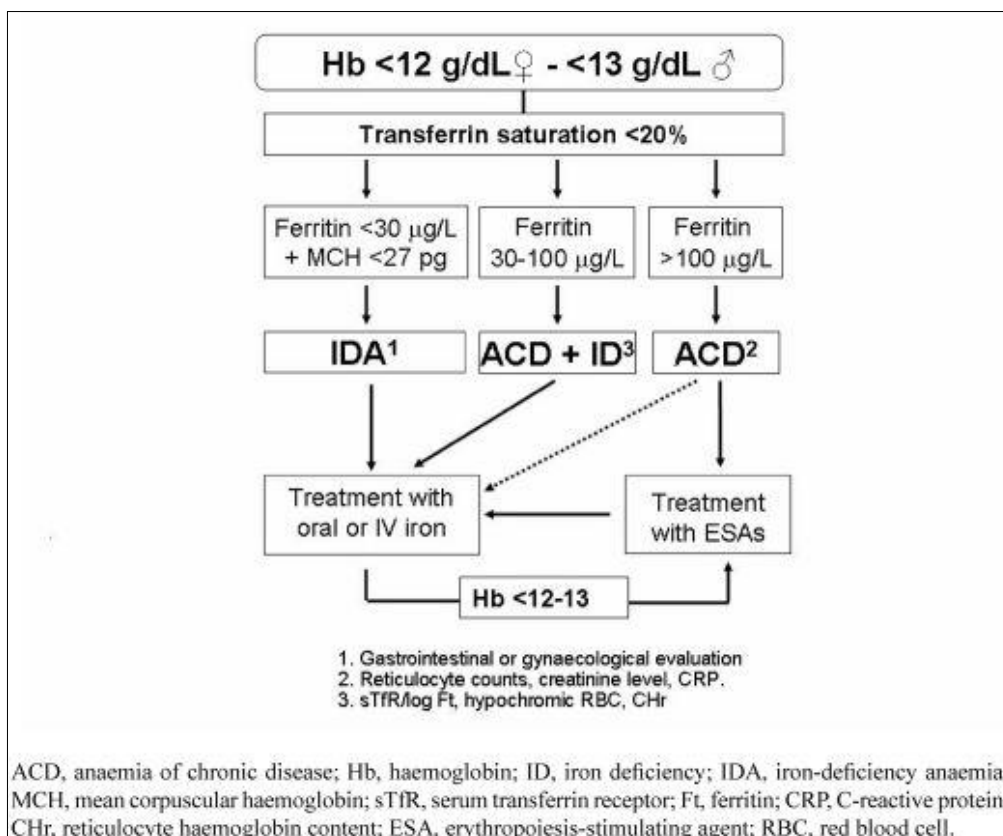


Figura 2- A simplified algorithm for the diagnosis of iron deficiency anemia (modified from reference 11), Fonte: (23).

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 7 - Recent studies clinical outcomes of anemia in various patient populations. Fonte: Adaptado da Tabela 2 (24).

Study	Population	Anaemia prevalence (and definition)	Findings on anaemia
Orthopaedic procedures			
Mantilla and colleagues ⁸³	391 hip or knee arthroplasty patients who experienced death/MI and 391 matched control	39% of cases and 32% controls (WHO criteria)	Anaemia was not a significant independent risk factor for death/MI in the 30 day post-surgery period (OR 0.81, P=0.286)
So-Osman and colleagues ⁸⁸	603 patients undergoing total hip and knee arthroplasty	16.3% (no definition specified)	No correlation between postoperative Hb or acute postoperative Hb decline and quality of life

4.2.1 Transfusões Homólogas de Concentrados de Eritrócitos

As transfusões homólogas referem-se à utilização de produtos de sangue em que o dador e o recetor não são a mesma pessoa (25). Hoje em dia não se transfunde o sangue na sua totalidade mas sim componentes de sangue. Após efetuada a sua colheita, este é processado com o intuito de obter individualmente os seus constituintes, isto é, concentrados de eritrócitos, concentrado de plaquetas, plasma e crio precipitado, sendo que o produto mais usado é o CE (26).

A transfusão de CE é a forma mais rápida de aumentar a concentração de Hb. A história comprova que o aparecimento desta técnica em 1921 com o primeiro dador de sangue voluntário e consequentemente o aparecimento do primeiro serviço de transfusão tem salvado milhares de vidas ao longo do tempo.

Uma unidade de CE deve elevar o nível de Hb em 1g/dl (27).

Um dos problemas que as transfusões homólogas contêm é o seu custo financeiro. Num estudo com uma amostra aleatória de hospitais, bancos de sangue e serviços de transfusão, o custo de aquisição de 1 unidade de CE foi de 158 Euros sendo o valor imputável ao paciente de 258 Euros.

Este valor resulta do somatório do custo de aquisição de 1 unidade de CE acrescido do valor do seu armazenamento em hospital e dos custos de preparação necessários para o paciente receber o sangue (28).

Segundo a Portaria nº 163/2013, de 24 de Abril, 1 unidade de CE custa 164 Euros, 1 unidade de concentrado de plaquetas *standard* desleucocitadas 70 Euros, 1 Pool de plaquetas inativado 362

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Euros, 1 Pool de plaquetas 282 Euros, 1 unidade de plaquetas de aférese desleucocitadas 352 Euros, 1 unidade de plaquetas de aférese desleucocitadas e inativadas 432 Euros, 1 unidade de crio precipitados de quarentena 77 Euros e 1 unidade de plasma fresco congelado inativado (industrial) 90 Euros.

Para além do custo financeiro, o uso de componentes de sangue homólogo está associado a um aumento da mortalidade e morbidade. Estas não estão isentas de riscos e estão associadas a efeitos adversos em cerca de 20% dos casos e a reações severas em 0,5% (5) (29) (6). Os riscos podem ser relacionados com a transmissão de agentes infecciosos através da transfusão, podendo estes serem vírus, bactérias, parasitas ou priões (24).

Infeções transmitidas por transfusões foram reportadas pela primeira vez no início da década de 40 (30). A partir dessa época os países desenvolvidos fizeram um esforço financeiro incalculável para analisar e identificar precocemente os agentes infecciosos, aumentando exponencialmente a segurança das transfusões (31), este facto é sustentado pelo *UK's Serious Hazards of Transfusion (SHOT)* que pela primeira vez, em 2010 e após 14 anos de existência, refere a não ocorrência confirmada de uma infeção por transfusão (24).

Na Europa, estima-se que ocorra 1 infeção por VIH em cada 909.000 a 5.500.000 unidades de sangue transfundidas (32).

Relativamente à contaminação por bactérias, esta pode ser originada devido a bacteriemia do dador (mesmo que transiente), contaminação do saco de recolha de sangue (mais raro) e contaminação do local de punção venosa (mais comum).

Os principais contaminantes bacterianos do sangue são microrganismos da flora normal da pele, sendo o *Staphylococcus aureus* o mais frequente (33). Ao contrário dos vírus, as bactérias conseguem proliferar a partir de baixas concentrações, no momento da colheita e crescer para concentrações muito elevadas durante o período de armazenamento. Como os eritrócitos são armazenados a 4°C o crescimento de muitas espécies bacterianas é inibido, resultando assim, numa taxa de contaminação de aproximadamente de 1 por cada 38.000 unidades de CE transfundidos (33).

Os riscos não infecciosos incluem reação transfusional hemolítica aguda, reação transfusional hemolítica atrasada, reação febril não hemolítica, reação alérgica, lesão pulmonar aguda associada à transfusão (LPAAT), doença do enxerto contra o hospedeiro, imunossupressão, purpura pós transfusional e erros de transfusão (5) (34) (35).

No entanto, os dados do SHOT mostram que os riscos e complicações não infecciosos de transfusões estão a aumentar (36).

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 8- Serious complications of transfusions and related events in 2010 reported under the SHOT initiative in the UK. * Incidences in which the patient was transfused correctly despite one or more serious errors that could have potentially resulted in transfusion of incorrect blood component in other circumstances. Fonte: Adaptado da Tabela 3 (24).

Reported complications and events	Number of reported events	Reported numbers per million blood componente units issued	Deaths with transfusion as a casual or contributory factos	Major morbidities attributed to transfusion
Incorrect blood component transfused	200	69	0	2 (1%)
Inappropriate, unnecessary, and under/delayed transfusions	110	38	2 (1.8%)	4 (3.6%)
Handling and storage errors	239	82	0	0
Failure to give anti-D immunoglobulin	241	83	0	1 (0.4%)
Acute transfusion reactions	510	176	3 (0.6%)	57 (11.2%)
Haemolytic transfusion reactions	58	20	1 (1.7%)	2 (3.4%)
Transfusion-related acute lung injury (TRALI)	15	5	1 (6.7%)	13 (86.7%)
Transfusion-associated circulatory overload (TACO)	40	14	6 (15%)	15 (37.5%)
Transfusion-associated dyspnea	35	12	0	6 (17.1%)
Post-transfusion purpura	1	0	0	0
Transfusion-associated graft-vs-host disease	0	0	0	0
Transfusion-transmitted infection	0	0	0	0
Complications from transfusion of autologous blood	15	5	0	1 (6.7%)
Total reported serious incidences	1464	505	13 (0.9%)	101 (6.9%)
Near-miss events	863	298	-	-
Right blood right patient incidences*	137	47	-	-

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Analisando a tabela anterior podemos ver 505 complicações graves e eventos adversos, resultando ou contribuindo para 4,5 mortes e 35 co morbidades major por cada milhão de CE. É ainda de reforçar que 345 quase erros críticos podiam ter resultado em transfusão de componentes de sangue por cada milhão.

É essencial lembrar que nem todos os eventos adversos são reportados neste ou noutros programas semelhantes tal como complicações com transfusões, um exemplo é a lesão pulmonar aguda associada à transfusão que está subdiagnosticada e subreportada (37) (38).

Quanto aos riscos não infecciosos, salienta-se que as reações hemolíticas agudas devido a incompatibilidade ABO e Rh são relativamente frequentes e potencialmente fatais. Frequentemente estas reações são devido a erros inadvertidos na administração de CE incompatíveis com os anticorpos do recetor.

Estas reações têm uma incidência de 1 em cada 6.000 a 20.000 transfusões (33) (39) As reações hemolíticas atrasadas ou tardias têm manifestações clinicas 7 a 21 dias após a transfusão, são menos frequentes e devem-se há presença de anticorpos para antigénios dos eritrócitos que não os anti A ou anti B. A presença destes na população é de aproximadamente 2% a 3% (33).

A doença do enxerto contra hospedeiro na transfusão, ocorre em pacientes imunocomprometidos que são incapazes de destruir os linfócitos T transfundidos, estes proliferam e induzem uma resposta imune que rejeita os próprios tecidos do recetor, a manifestação sintomática dá-se normalmente entre o oitavo e o décimo dia após a transfusão (33).

Reação febril não hemolítica é das reações mais frequentes em 1 por cada 100 a 1.000 transfusões (33).

As reações alérgicas transfusionais podem ser ligeiras como resultado de reações de hipersensibilidade do tipo 1, onde os anticorpos imunoglobulina IgE reagem com um alérgénio que pode ser uma proteína plasmática no produto da transfusão, tendo estas reações uma ocorrência de 1 em cada 100 a 300 transfusões ou reações alérgicas graves com manifestações sistémicas severas como a reação transfusional anafilática.

Esta ocorre particularmente em pacientes com deficiência severa de IgA e que desenvolvem IgG anti-IgA, ou menos frequentemente os anticorpos anti-IgG formados contra aloanticorpos específicos de IgA, originando reações anafiláticas em pacientes com níveis normais de IgA. As reações alérgicas severas são menos frequentes e pode ter uma frequência de 1 em cada 20.000 a 50.000 transfusões (33).

A lesão pulmonar aguda associada à transfusão caracteriza-se pelo aparecimento súbito de edema pulmonar não cardiogénico, dispneia, hipotensão, hipoxia e febre. Esta reação é responsável por 48% das reações à transfusão, sendo a principal causa de morte associada à transfusão, felizmente a sua incidência é de 1 para 5.000 a 190.000 transfusões (25) (33).

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

A par da LPAAT a purpura pós transfusional é uma complicação rara e potencialmente fatal da transfusão de componentes homólogos, os sinais clínicos são evidentes entre o quinto e o décimo dia após a transfusão e caracteriza-se por trombocitopenia grave.

O mecanismo que está na origem desta trombocitopenia grave é o desenvolvimento de um anticorpo para os antígenos específicos das plaquetas. Esta complicação é rara porque só se dá em adultos que já tenham recebido alguma transfusão ou mulheres grávidas (33).

A própria transfusão de componentes de sangue homólogo proporciona efeitos imunossupressores, contribuindo assim para uma maior taxa de infeção (25).

Apesar de todos os riscos associados à transfusão de componentes de sangue homólogo, este é um procedimento relativamente seguro e benéfico quando aplicado em situações adequadas (40).

4.2.2 Transfusões Autólogas de Concentrados de Eritrócitos

Autotransfusão ou transfusão autóloga é o processo de colheita de uma ou mais unidades de sangue a um doente antes da cirurgia para posterior reinfusão ao próprio doente durante ou após a cirurgia, neste caso o dador e o recetor são a mesma pessoa (41) (42).

A transfusão de concentrados autóloga tem sido proposta como uma método para evitar ou diminuir o consumo de CE homólogos no período peri-operativo. Na década de 80 e 90 era uma estratégia comum de poupança de concentrados homólogos associada à cirurgia artroplástica total de articulações (42) (20) (43). Alguns autores ainda consideram este tipo de transfusão como o *gold standard*, para reduzir o consumo de transfusões homólogas (44).

Este método requer que a colheita seja efetuada 4 a 6 semanas antes do dia programado para a cirurgia, visto este ser o tempo aconselhado para a recuperação dos níveis de Hb (42). Outros estudos dão suporte a este agendamento, visto que após a flebotomia na dádiva, pode induzir a anemia e até possivelmente aumentar a necessidade de transfusão pós-cirúrgica (45) (46).

Esta abordagem pode ser combinada com o uso de eritropoietina recombinada humana, com o objetivo de estimular a eritropoiese aumentando a quantidade de eritrócitos e consequentemente a tolerância dos pacientes à perda de sangue por doação (47).

Não há uma idade limite, mas existem critérios clínicos que permitem a inclusão ou não neste programa, como seja o caso do valor de Hb igual ou superior a 11g/dl e ou um hematócrito igual ou superior a 33%, excluindo deste modo pacientes que apresentem anemia.

Para sabermos se o doente pode ser incluído ou não neste programa são necessários exames pré-operatórios, nomeadamente, hemograma completo, ferro e ferritina, testes de coagulação, devendo ser complementados com exames de rotina, eletrocardiograma e raio x tórax (41).

Tal como existem critérios de inclusão, também existem de exclusão, como é o caso das doenças cardiovasculares, nomeadamente, insuficiência cardíaca descompensada, angina

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

instável, lesão coronária, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral recente (6 meses), hipertensão arterial não controlada e arritmias ventriculares significativas (41) (15) (48). Esta estratégia também não está indicada em doentes com infeção ativa ou com antibioterapia em curso, doença pulmonar grave restritiva ou obstrutiva e hemoglobinopatias como a talassemia ou drepanocitose.

Este tipo de transfusão deve ser proposta especialmente em doentes para procedimentos cirúrgicos eletivos onde a previsão de perda de sangue é superior a 10% da volémia (41) ou quando se espera uma perda sanguínea superior a 1.500 ml (42).

Como já foi referido anteriormente neste trabalho as cirurgias artroplásticas da anca e joelho têm perdas de sangue desta ordem de grandeza, sendo assim um grupo preferencial para a sua utilização.

As unidades colhidas podem ser usadas para reinfusão ate 3 dias antes da cirurgia (49) ou armazenas para serem usadas pós-operativamente se necessárias.

Teoricamente a autotransfusão tem a vantagem de prevenir a transmissão de doenças infecciosas e muitos eventos adversos, como reações febris, alérgicas ou doenças do enxerto contra o hospedeiro. É importante para doentes que apresentem grupos sanguíneos raros e para doentes com múltiplos aloanticorpos (41).

No entanto, a dádiva pré-cirúrgica também apresenta algumas desvantagens, é dispendiosa (44) (50) (51) e o seu armazenamento é semelhante ao dos componentes homólogos (44) (52) (53) o que leva a desperdícios, quer por adiamentos da cirurgia e conseqüente prazo de validade ultrapassado, quer pela colheita ser maior do que a necessidade, sendo uma parte inutilizada visto só poder ser utilizado no dador (41). Este desperdício ronda os 40% a 56% (45) (52) (53).

Assim devemos ter em atenção, que o uso de sangue autologo não elimina todos os riscos associados da transfusão homóloga, como a sobrecarga de fluido, contaminação bacteriana, tempo de internamento e erros de administração (53) Quanto aos eventos adversos e reações transfusionais, são raros (53) (54).

A doação pré-cirúrgica tem vindo a diminuir de popularidade em cirurgias eletivas ortopédicas artroplásticas desde 2002 (55). A análise do custo-benefício na ATA em termos de incidência de complicações não é significativa entre sangue autologo e homólogo (56). Em termos financeiros deixa de ser atrativa a partir do momento em que 1 unidade de CE homologa é usada para além do autologo ou se existir desperdício de pelo menos 15% do sangue colhido (57).

4.2.3 Compostos Ferrosos Endovenosos

Sendo a principal causa de anemia pré-cirúrgica a deficiência de ferro (23) (58) e os CE um bem precioso, que deve ser preservado e usado nas situações corretas, com um valor elevado e

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

alguns riscos associados, levou ao aparecimento de novos métodos alternativos para diminuir o consumo de CE e os respetivos gastos financeiros.

A utilização de compostos ferrosos endovenosos tem vindo a ser utilizado como método de diminuição do uso de CE em cirurgia artroplástica da anca e joelho, sendo a administração via endovenosa 5 vezes mais eficaz do que via oral na estimulação da eritropoiese depois de uma perda significativa de sangue (23) (59).

Para uma correta utilização deste método nas cirurgias programadas, deve ser feita uma identificação e avaliação da existência de anemia e avaliar o estado da dinâmica do ferro, para uma implementação correta do uso de compostos ferrosos (60).

De acordo com as recomendações do *Network for the Advancement of Transfusion Alternatives* (NATA) foi explicitado que o uso de ferro endovenoso para o controlo da anemia pré cirúrgica devia ser iniciado quando existisse uma anemia com deficiência de ferro (21) (22).

Essa terapêutica tem como objetivo conseguir administrar ferro suficiente para aumentar os níveis de Hb num período de 4 a 6 semanas e restabelecer os níveis de ferro armazenado. Como sabemos existe uma relação inversa entre o nível de Hb e o risco de transfusão (23).

O défice total de ferro pode ser calculado segundo a fórmula de Ganzoni onde défice total de ferro é igual ao peso da pessoa (kg) vezes (Hb ideal menos Hb atual em g/l) vezes 2.4 mais depósito de ferro (500 mg) (23).

$$\text{Défice Total de Ferro} = \text{Peso} \times (\text{Hb ideal} - \text{Hb atual}) \times 2.4 + \text{Depósito de Ferro}$$

Num estudo aleatório controlado, com administração de ferro endovenoso pré-cirúrgico para ATA ou ATJ verificou-se que pelo menos 18% dos pacientes eram anémicos e que beneficiaram bastante com a administração de ferro, também nos não anémicos se verificou um efeito protetor relativamente à diminuição de Hb no pós-operatório. O estudo evidenciou a existência de uma franca diminuição das reservas de ferro pelos pacientes do estudo mesmo com valores normais de Hb (61).

Hoje em dia temos duas vias de administração de ferro, oral e intravenoso, sendo esta última mais segura e eficaz. É normalmente usada em situações onde existe contraindicação para fazer ferro oral, por ser intolerante, por fraca adesão ao esquema oral ou quando a terapêutica não está a produzir os efeitos desejados, devido a estados de má absorção, estados inflamatórios, anemia com deficiência de ferro com menos de 10 g/dl de Hb em combinação com agentes estimuladores da eritropoiese, pouco tempo para a data marcada para a cirurgia, previsão de perda de sangue, ou sangramento ativo (23).

Existem 5 compostos ferrosos endovenosos diferentes usados na prática clínica na Europa, são eles o ferro sacarosado (Venofer ®), ferro dextrano (Cosmofer ®), carboximaltose férrica (Ferinject ®), ferro dextrano-isomaltoso (Monofar ®), gluconato de ferro.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 9-Some characteristics of the different intravenous iron formulations, Fonte: (23).

Some characteristics of the different intravenous iron formulations.							
	Iron gluconate	Iron sucrose	Low molecular weight iron dextran	Ferric carboxymaltose	Iron isomaltoside 1000	High molecular weight iron dextran	Ferumoxytol
Carbohydrate shell	Gluconate (monosaccharide)	Sucrose (disaccharide)	Dextran (branched polysaccharide)	Carboxymaltose (branched polysaccharide)	Isomaltoside (linear oligosaccharide)	Dextran (branched polysaccharide)	Polyglucose sorbitol carboxymethylether
Complex type	Type III Labile and weak	Type II Semi-robust and moderately strong	Type I Robust and strong	Type I Robust and strong	Type I Robust and strong	Type I Robust and strong	Type I Robust and strong
Molecular weight (kD)	289-440	30-60	165	150	150	265	750
Initial distribution volume (L)	6	3.4	3.5	3.5	3.4	3.5	3.16
Plasma half-life (h)	1	6	20	16	20	60	15
Labile iron release	+++	±	-	-	-	-	-
Direct iron donation to transferrin (% injected dose)	5-6	4-5	1-2	1-2	<1	1-2	<1
Test dose required	No	Yes/No ^(*)	Yes	No	No	Yes	No
Iron content (mg/mL)	12.5	20	50	50	100	50	30
Maximal single dose (mg)	125	200	20 mg/kg	15 mg/kg (max 1,000 mg in one infusion)	20 mg/kg	20 mg/kg	510
Premedication	No	No	TDI only	No	No	TDI only	No
Life-threatening ADE (×10 ⁶ doses)	0.9	0.6	3.3	??	??	11.3	??

Legend: ADE: adverse drug effect; TDI: total dose infusion;

^(*)Only in some countries in the European Union.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

A eficácia do ferro endovenoso está diretamente relacionada com a quantidade de ferro administrado, as diferenças de tamanho do núcleo e da química do hidrato de carbono determinam diferenças farmacológicas e biológicas entre os diferentes complexos de ferro, nomeadamente na capacidade de eliminação após administração, nos primeiros indícios de bioatividade, na dose máxima tolerada, na velocidade de administração, na propensão para causar hipofosfatemia e proteinúria transitória (62) (63).

Segundo alguns autores são necessários aproximadamente 200 mg de ferro para aumentar a concentração de Hb em 1g/dl de sangue (64)

Na generalidade, os compostos ferrosos endovenosos existentes são considerados seguros e eficazes, especialmente os de alto peso molecular. O ferro dextrano tem a desvantagem de poder causar uma reação anafilática associada ao dextrano que é potencialmente fatal (65).

Recentemente uma nova formulação foi desenvolvida, a carboximaltose férrica (Ferinject ®) que permite administrar doses maiores, 1.000 mg numa única toma em 15 min (60).

Num estudo do NATA e seguindo as suas recomendações e diretrizes de administrar ferro endovenoso pré-cirúrgico de acordo com os prazos de deteção, avaliação e gestão da anemia pré-cirúrgica em pacientes de cirurgia programada ortopédica, avaliaram a eficácia da administração de ferro sacarosado para a correção da anemia pré cirúrgica, tendo obtido um aumento significativo da Hb ($1,8 \pm 1,1$ g/dl) e a anemia ficou resolvida em 67% dos casos (23).

Nenhum efeito adverso potencialmente fatal foi verificado. Este estudo do NATA concluiu que o fato de ter uma baixa incidência de efeitos secundários, um aumento rápido dos níveis de Hb, o ferro endovenoso é seguro e eficaz no tratamento da anemia pré-cirúrgica. Portanto, este protocolo parece diminuir as necessidades de transfusão de CE e pode acelerar a recuperação da anemia pós cirúrgica em paciente de cirurgia artroplástica eletiva.

Comparando este estudo com um anterior onde o ferro não foi utilizado, verificou-se que com a utilização do ferro a taxa de transfusão foi de 46% e foram usadas em média 0,96 unidades de CE, enquanto que sem a utilização do ferro a taxa de transfusão foi de 73% e foram usadas em média 1,68 unidades de CE, (66).

Neste estudo também foi testada em pacientes de cirurgia programada artroplástica da anca ou joelho a administração de 600 mg de ferro endovenoso pós-cirúrgico a um grupo e 300 mg a outro grupo obtendo-se os seguintes resultados:

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 10 - Estudo co comparação de pacientes de ATA e ATJ com aplicação de 300 mg e 600 mg de ferro endovenoso, Fonte: (66).

	Pacientes de ATA ou ATJ (Administração de 300 mg de Ferro endovenoso)	Pacientes de ATA ou ATJ (Administração de 600 mg de Ferro endovenoso)
Taxa de transfusão homóloga de CE	26,4%	12,4%
Índice de unidades de CE utilizadas	0,55 ± 0,7	0,25 ± 1
Dias de Internamento	8,9 ± 3,4	8 ± 2,2
Tendência para infecções	7,5%	1,6%

Nenhuma reação adversa foi verificada e o estudo concluiu que a administração de 600 mg é segura e efetiva na redução das necessidades de transfusões homólogas em pacientes de cirurgia ATA e ATJ.

Num estudo comparativo entre o ferro sacarosado e a carboximaltose férrica chegaram aos seguintes resultados, sabendo que o ferro sacarosado tem uma dose máxima semanal de 600 mg e a duração da administração é de 1h por cada 200 mg, enquanto a nova formulação carboximaltose férrica permite 1.000 mg numa única toma com a duração de 15 a 30 min.

Os pacientes que receberam carboximaltose férrica viram os valores de ferro e reservas voltarem ao normal em 82% dos casos comparativamente aos 62% dos que receberam ferro sacarosado. Para a obtenção destes resultados o número de sessões de tratamento também foi menor nos pacientes que receberam carboximaltose férrica, duas sessões, comparativamente às cinco sessões dos que receberam ferro sacarosado.

Os valores de Hb final foram superiores nos que receberam carboximaltose férrica, estes também obtiveram uma tendência para melhores taxas de correção de anemia e o uso de antibióticos foi menor pós-cirurgicamente. Não se verificaram reações adversas fatais em nenhuma das formulações e a frequência de reações adversas moderadas foi idêntica em ambas as formulações (11).

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 11- Fonte: Adaptado de (11).

Table 1 Patients' characteristics and preoperative i.v. iron supplementation. Values are expressed as mean (range), mean (sd) or incidence (%). * $P < 0.05$; ** $P < 0.001$, IS vs FCM. †There were differences between groups with respect to patient distribution by surgical procedure ($P < 0.001$, IS vs FCM). ‡Final Hb=last Hb assessment before surgery. §Hb increment=final Hb – baseline Hb. ¶Response=Hb increment ≥ 1.5 g dl⁻¹ or final Hb ≥ 13 g dl⁻¹. ††According to WHO definition: Hb ≥ 12 g dl⁻¹ in women, and Hb ≥ 13 g dl⁻¹ in men

	Iron sucrose				Ferric carboxymaltose			
	All	Colon cancer resection	Abdominal hysterectomy	Lower limb arthroplasty	All	Colon cancer resection	Abdominal hysterectomy	Lower limb arthroplasty
Patients (n) [†]	84	30	33	21	76	15	19	42
Gender (female/male)	59/25	8/22	33/0	17/4	66/10	5/10	19/0	37/5
Age (yr)	60 (32–88)	67 (36–83)	45 (32–55)	72 (53–88)	62 (36–87)	65 (36–87)	48 (36–75)	68 (46–82)
Weight (kg)	72 (12)	74 (9)	68 (16)	76 (7)	71 (14)	68 (14)	62 (10)	75 (14)
Ferritin (ng ml ⁻¹)	18 (2.0)	15 (1.0)	12 (14)	33 (31)	21 (21)	16 (19)	20 (19)	23 (22)
C-reactive protein (mg dl ⁻¹)	1.0 (1.3)	1.6 (1.2)	0.5 (0.6)	1.5 (1.6)	0.8 (1.4)	1.1 (1.4)	0.3 (0.3)	1.0 (1.7)
Total iron deficiency (mg)	1000 (220)	1025 (240)	1050 (210)	920 (190)	950 (310)	1125 (230)	935 (210)	900 (350)
Total i.v. iron dose (mg)	1010 (440)	1140 (570)	1000 (350)	830 (270)	1120 (530)	1550 (650)*	1030 (330)	1000 (490)
Sessions (n)	5 (2)	6 (3)	5 (2)	4 (4)	2 (1)**	3 (1)**	2 (1)**	2 (1)**
Baseline Hb (g dl ⁻¹)	10.1 (1.3)	10.1 (1.2)	9.7 (1.2)	10.7 (1.1)	10.4 (1.6)	9.2 (1.0)*	10.6 (1.3)	10.9 (1.7)
Final Hb (g dl ⁻¹) [‡]	12.1 (1.4)	11.0 (1.4)	12.7 (0.8)	12.6 (1.0)	12.5 (1.0)*	11.7 (0.8)**	12.4 (1.2)	12.8 (0.9)
Hb increment (g dl ⁻¹) [§]	2.0 (1.6)	0.9 (1.5)	3.0 (1.2)	1.8 (1.1)	2.1 (1.4)	2.5 (1.3)*	2.3 (1.1)	1.8 (1.4)
Response rate [n (%)] [¶]	56 (67)	10 (33)	32 (97)	14 (67)	53 (70)	11 (73)*	13 (68)*	29 (69)
Anaemia correction [n (%)] ^{††}	50 (59)	6 (20)	29 (88)	15 (71)	55 (72)	5 (33)	13 (68)	37 (88)
Allogeneic transfusion [n (%)]	20 (24)	12 (40)	2 (6)	6 (29)	7 (9)*	1 (7)*	0 (0)	6 (14)
Adverse events [n (%)]	6 (7)	0 (0)	5 (15)	1 (5)	4 (5)	1 (7)	1 (5)	3 (7)
Iron treatment costs (€)								
Acquisition costs	117 (51)				224 (106)			
Administration costs	190 (83)				21 (10)			
Total costs	307 (133)				244 (134)			

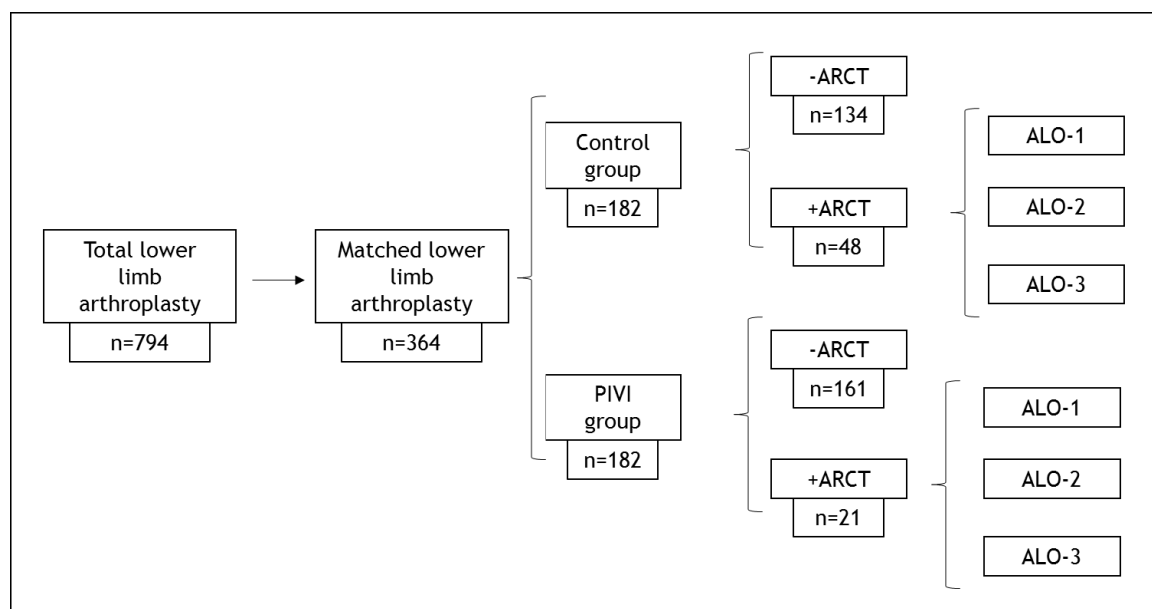


Figura 3 - Distribution of patients according to group (control or post-operative IV iron administration [PIVI]), and need for allogeneic red cell transfusion (ARCT). For patients receiving, three cost scenarios were considered (ALO-1, ALO-2, ALO-3). Fonte: (64).

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 12 - Direct supply, operating and hospitalisation costs, Fonte: (64).

Supply costs	
Iron sucrose (per 100 mg) ^(*)	€ 8,5
Ferric carboxymaltose (per 100 mg)	€ 20
Saline and giving set (per infusion)	€ 2
Operating costs	
ARC transfusion cost (per unit)	€ 52
IV iron infusion (per infusion) ^(**)	€ 16
Haemoglobin assessment (per measurement)	€ 36
Hospitalisation cost	
Hospitalisation in the orthopedic ward (per day)	€ 320
<p>^(*) Mean cost of three available products; ^(**) Except for low molecular weight iron dextran which is estimated at € 48.</p>	

Para a realidade portuguesa, o serviço de Imunohemoterapia do Hospital de Cascais fez um estudo onde comparou e projetou os custos associados ao uso de 2 compostos ferrosos endovenosos.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 13 - Comparação de custos na utilização de Carboximaltose Férrica e Óxido Férrico Sacarosado versus Concentrados de Eritrócitos, Fonte: HPP Hospital de Cascais Dr. José de Almeida.

Carboximaltose Férrica (Ferro férrico) Ferinject ®			Óxido Férrico Sacarosado				Concentrados de Eritrócitos (CE)				
Injeção Intravenosa Bólus		Perfusão intravenosa gota a gota		Injeção Intravenosa Lenta		Perfusão Intravenosa gota a gota		Doente 1ª vez		Doente já tipado	
		4 ml (200mg de Ferro)	53,28 €			5 ml (100mg de Ferro)	3,20 €	1 unidade de CE	164,00 €	1 unidade de CE	164,00 €
		50 ml de Soro Fisiológico	0,73 €			100 ml de Soro Fisiológico	0,73 €	Testes Pré-Transfusionais	14,44 €	Testes Pré-Transfusionais	14,44 €
4 ml (200mg de Ferro)	53,28 €	Cateter para punção venosa 22G	0,78 €	5 ml (100mg de Ferro)	3,20 €	Cateter para punção venosa 22G	0,78 €	Confirmação de grupo sanguíneo	2,60 €	Confirmação de grupo sanguíneo	- €
Seringa de 5 ml	0,02 €	Sistema para bomba infusora	1,91 €	Seringa de 5 ml	0,02 €	Sistema para bomba infusora	1,91 €	Sistema de sangue	0,32 €	Sistema de sangue	0,32 €
Agulha 21G	0,01 €	Penso para cateter	0,27 €	Agulha 21G	0,01 €	Penso para cateter	0,27 €	Perf. de tubuladura de unid. sangue	0,28 €	Perf. de tubuladura de unid. sangue	0,28 €
Sessão em Hospital de Dia	35,50 €	Sessão em Hospital de Dia	35,50 €	Sessão em Hospital de Dia	35,50 €	Sessão em Hospital de Dia	35,50 €	Sessão em Hospital de Dia	35,50 €	Sessão em Hospital de Dia	35,50 €
	Total 88,81 €		Total 92,47 €		Total 38,73 €		Total 42,39 €		Total 217,14 €		Total 214,54 €
		10 ml (500mg de Ferro)	104,30 €			10 ml (200mg de Ferro)	6,40 €				
		100 ml de Soro Fisiológico	0,73 €			200 ml de Soro Fisiológico	0,69 €				
10 ml (500mg de Ferro)	104,30 €	Cateter para punção venosa 22G	0,78 €	10 ml (200mg de Ferro)	6,40 €	Cateter para punção venosa 22G	0,78 €				
Seringa de 10 ml	0,04 €	Sistema para bomba infusora	1,91 €	Seringa de 10 ml	0,04 €	Sistema para bomba infusora	1,91 €				
Agulha 21G	0,01 €	Penso para cateter	0,27 €	Agulha 21G	0,01 €	Penso para cateter	0,27 €				
Sessão em Hospital de Dia	35,50 €	Sessão em Hospital de Dia	35,50 €	Sessão em Hospital de Dia	35,50 €	Sessão em Hospital de Dia	35,50 €				
	Total 139,85 €		Total 143,49 €		Total 41,95 €		Total 45,55 €				
		20 ml (1000mg de Ferro)	208,60 €			30 ml (300mg de Ferro)	9,60 €				
		250 ml de Soro Fisiológico	0,69 €			300 ml de Soro Fisiológico	0,73 €				
20 ml (1000mg de Ferro)	208,60 €	Cateter para punção venosa 22G	0,78 €			Cateter para punção venosa 22G	0,78 €				
Seringa de 20 ml	0,05 €	Sistema para bomba infusora	1,91 €			Sistema para bomba infusora	1,91 €				
Agulha 21G	0,01 €	Penso para cateter	0,27 €			Penso para cateter	0,27 €				
Sessão em Hospital de Dia	35,50 €	Sessão em Hospital de Dia	35,50 €			Sessão em Hospital de Dia	35,50 €				
	Total 244,16 €		Total 247,75 €				Total 48,79 €				
						40 ml (400mg de Ferro)	12,80 €				
						250 ml de Soro Fisiológico	0,69 €				
						Cateter para punção venosa 22G	0,78 €				
						Sistema para bomba infusora	1,91 €				
						Penso para cateter	0,27 €				
						Sessão em Hospital de Dia	35,50 €				
							Total 51,95 €				
						50 ml (500mg de Ferro)	16,00 €				
						500 ml de Soro Fisiológico	0,88 €				
						Cateter para punção venosa 22G	0,78 €				
						Sistema para bomba infusora	1,91 €				
						Penso para cateter	0,27 €				
						Sessão em Hospital de Dia	35,50 €				
							Total 55,34 €				

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

O comitê de medicamentos de uso humano (CHMP) da agência europeia do medicamento (EMA) conclui que os benefícios superam os riscos, desde que sejam tomadas medidas para minimizar a ocorrência de reações alérgicas na administração de compostos de ferro por via intravenosa no tratamento da deficiência de ferro e anemia (67).

É de salientar que o uso de carboximaltose férrica (Ferinject®), medicamento contendo composto de ferro para administração intravenosa ainda não é referido pelo Infarmed em 28/06/2013 (67).

De acordo com a análise dos dados da *Food and Drug Administration* (FDA) a incidência de reações potencialmente fatais associadas ao uso de compostos de ferro por via intravenosa é de 2,2 casos por cada milhão de doses administradas, incluindo 0,4 mortes por cada milhão de doses, contudo a incidência é menor do que a do uso de transfusões de CE homóloga, onde se verificou 10 reações potencialmente fatais por cada milhão de unidades administradas e 4 mortes por cada milhão de unidade de CE administradas (65) (68).

5 Conclusões

Através da revisão bibliográfica efetuada podemos referir que teoricamente 200 mg de ferro endovenoso terão o mesmo efeito no aumento da Hb que a administração de 1 unidade de CE.

Comparando os custos financeiros do uso de 1 unidade de CE e o uso 200mg de ferro e tendo em atenção as quantidades necessárias para aumentar a Hb em 1g/dl, é mais vantajoso financeiramente o uso de ferro endovenoso.

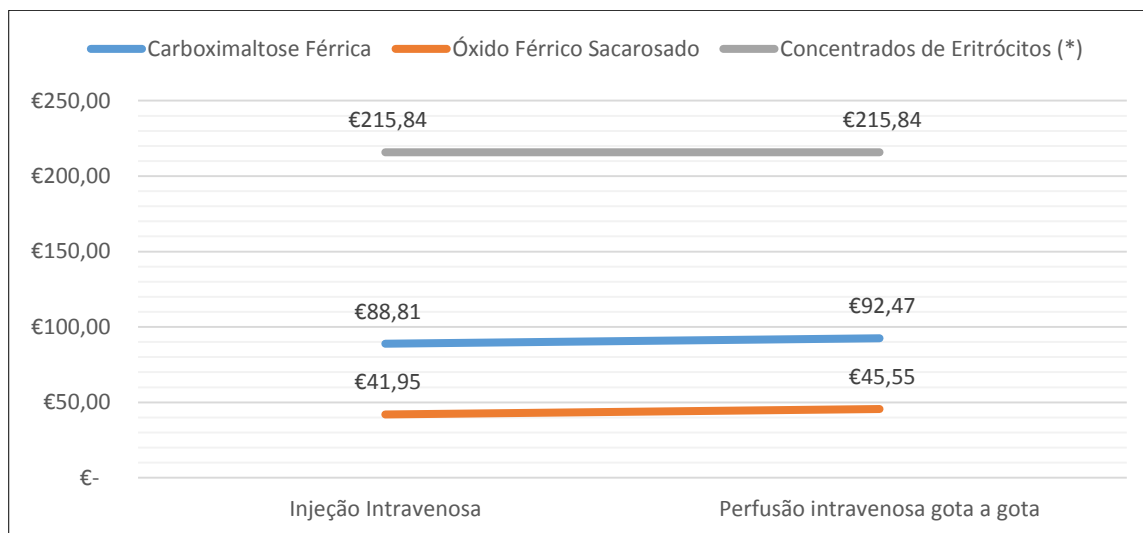


Gráfico 1 - Comparação dos custos financeiros do uso de 1 unidade de CE e o uso de 200 mg de ferro. (*)Valor médio (215,84 €) obtido entre o valor Doente 1ª vez (217,14 €) e Doente já tipado (214,54 €), Fonte: o autor adaptado de HPP Hospital de Cascais.

A seleção dos pacientes para o uso de CE versus pacientes para o uso de compostos ferrosos endovenosos deve ser feita cuidadosamente e segundo os resultados laboratoriais pré-cirúrgicos.

A suplementação com ferro deve ser iniciada assim que a deficiência de ferro é diagnosticada com ou sem anemia associada.

O uso de ferro endovenoso tem grande capacidade de correção da anemia e de reduzir consideravelmente o número de unidades de CE transfundidas, bem como o número de pacientes transfundidos. Ficou ainda evidente que o uso de compostos ferrosos pré-cirúrgicos pode acelerar a recuperação da anemia pós-cirúrgica, particularmente em cirurgias artroplásticas programadas onde é esperada a perda de um grande volume de sangue.

Ficou também evidente que os compostos ferrosos particularmente o Venofer® e o Ferinject® são seguros e com uma menor taxa de complicações quando comparado com os CE.

Para trabalhos futuros sugere-se a aplicação do protocolo que se segue, a ser utilizado em estudos que envolvam um grupo de controlo, ao qual não será administrado compostos ferrosos endovenosos e um grupo experimental ao qual será aplicado um programa de utilização destes

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

compostos, estudo que será fundamental para dar suporte à utilização desta estratégia e clarificar o custo/benefício, quer para o paciente quer para o hospital.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

Tabela 14 - Protocolo para utilização em estudo sobre a utilização de compostos ferrosos endovenosos em cirurgias artroplásticas programadas, Fonte: o autor e o orientador.

TEMPO (dias)	ACTO	OBS.
Dia (-60 a -30)	Consulta de Ortopedia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reavaliação do doente do ponto de vista ortopédico (confirmar indicação cirúrgica); ➤ Requisição de rotinas pré-operatórias: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ECG; ✓ RX Tórax; ✓ Análises de rotina; ✓ Metabolismo do ferro: <ul style="list-style-type: none"> • Ferro sérico; • Ferritina; • Taxa de saturação do ferro; • Capacidade total de fixação do ferro.
Dia (-21)	Consulta 1 de Imunohemoterapia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avaliação do doente do ponto de vista do metabolismo do ferro (resultados analíticos); ➤ Início do programa com Carboximaltose Férrica (marcação com Hospital de dia); ➤ Requisição de análises de controlo do metabolismo do ferro.
Dia (-7)	Consulta 2 de Imunohemoterapia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reavaliação do doente do ponto de vista do metabolismo do ferro (resultados analíticos); ➤ Avaliação da necessidade de unidades de Concentrado Eritrocitário a solicitar.
Dia (-1)	Internamento	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Requisição do número de unidades de sangue (Ortopedista).
Dia (0)	CIRURGIA	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Utilização das unidades de Concentrado Eritrocitário (Anestesista).
Dia (1)	Internamento pós-operatório	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Controlo analítico do doente após transfusão (Ortopedista).

Referências Bibliográficas

1. Hofmann A, Farmer S, Shandr A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist*. 2011; 16: p. 3-11.
2. Muñoz M, Ariza D, Florez A, Campos A. Reinfusion drains reduce postoperative transfusion requirements after primary total knee replacement surgery. *Transfusion Medicine*. 2008; 18: p. 269-71.
3. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An Analysis of Blood Management in Patients Having a Total Hip or Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1999; 81: p. 2-10.
4. Smith LK, Williams DH, Langkamer VG. Post-operative blood salvage with autologous retransfusion in primary total hip replacement. *Journal of Bone & Joint Surgery*. 2007; 89: p. 1092-7.
5. Singh VK, Singh PK, Javed S, Kumar K, Tomar J. Autologous transfusion of drain contents in elective primary knee arthroplasty: Its value and relevance. *Blood Transfusion*. 2011; 9: p. 281-5.
6. Peter VK, Radford M, Matthews MG. Re-transfusion of autologous blood from wound drains: the means for reducing transfusion requirements in total knee arthroplasty. *The Knee*. 2001; 8: p. 321-23.
7. Benoist BD, McLean E, Egll I, & CM. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. : World Health Organization; 2008.
8. Greenburg AG. Pathophysiology of anemia. *The American Journal of Medicine*. 1996; 101: p. 75 - 115.
9. Longo DL FAKDHSJLJ. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed.
10. Saleh E, McClelland DBL, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *British journal of anaesthesia*. 2007; 99: p. 801-8.
11. Bisbe E, Castillo J, SAEz M, Santiveri X, RuIZ A, MuNOz M. Prevalence of preoperative anemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective major orthopedic surgery. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2008; 10: p. 166-73.
12. García-Erce J, VM Solano V, nCuenca J, P. Ortega P. La hemoglobina preoperatoria como único factor predictor de las necesidades transfusionales en la artroplastia de rodilla. *Revista Española de Anestesiología-Reanimación*. 2002; 49 : p. 254-60.
13. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010; 113: p. 482-95.
14. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, al. e. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007; 297: p. 2481-8.
15. Stulberg BN, Zadzilka JD. Blood management issues: Using blood management strategies. *The Journal of arthroplasty*. 2007; 22: p. 95-98.
16. Salido JA, Marín LA, Gómez LA, Zorrilla P, Martínez C. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery analysis of predictive factors. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2002; 84: p. 216-20.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

17. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, & Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2004; 116: p. 58-69.
18. Jans O, Jørgensen C, Kehlet H, Johansson PILFCfFtHaKRCG. Role of preoperative anemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty. *Transfusion*. 2014; 54: p. 717-26.
19. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, al. e. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003; 43: p. 459-69.
20. Callaghan JJ, O'Rourke MR, Liu SS. Blood Management: Issues and options. *Journal of Arthroplasty*. 2005; 20: p. 51-54.
21. Beris P, Muñoz M, García-Erce JAea. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *British Journal Anaesthesia*. 2008; 100: p. 599-604.
22. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw Pea. Detection, evaluation and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *BJA*. 2011; 106: p. 13.22.
23. Manuel Muñoz JAGEJCEBENA(AWG. On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. *Blood Transfus*. 2012; 10: p. 8-22.
24. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GMT. What is really dangerous anaemia or transfusion? *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107: p. i41-i45.
25. Marcucci C, Madjdpour C, sphn DR. Allogenic blood transfusions: Benefit, risks and clinical indications in countries with a low or high human development index. *British Medical Bulletin*. 2004; 70: p. 15-28.
26. Williamson LM, Cardigan R. Production and Storage of Blood Components, in *Practical Transfusion Medicine*: Blackwell Publishing Ltd; 2007.
27. Senhoras SBd. *Guia de Condutas Hemoterápicas*. 2nd ed.: Hospital Sírio-Libanês; 2010.
28. Toner R, Pizzi L, Leas B, Ballas S, Quigley A, Goldfarb N. Costs to hospitals of acquiring and processing blood in the US. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2011; 9: p. 29-37.
29. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: An analysis of risk factors. *International orthopaedics*. 2007; 31: p. 39-44.
30. Murphy H. The transmission of infectious hepatitis by blood transfusion. *Gastroenterology*. 1945; 5: p. 449-56.
31. Davidson T, Ekermo B, Gaines H, Lesko B, Akrlind B. The costeffectiveness of introducing nucleic acid testing to test for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among blood donors in Sweden. *Transfusion*. 2011; 51: p. 421-9.
32. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infetions. *Journal of Translational Medicine*. 2007; 5.
33. Squires JE. Risks of transfusion. *Southern Medical Journal*. 2011; 104: p. 762-9.
34. Sinardi D, Marino A, Chimelli S, Irrera M, Labruto G, Mondello E. Composition of the blood sampled from surgical drainage after joint arthroplasty: Quality of return. *Transfusion*. 2005; 45: p. 202-7.
35. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rosseti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfusion*. 2009; 7: p. 49-64.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

36. Knowles S, Cohen H. On behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. Annual Report. SHOT; 2011.
37. Shander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest*. 2005; 128: p. 598S-604S.
38. Barrett NA, Kam PC. Transfusion-related acute lung injury: a literature review. *Anaesthesia*. 2006; 61: p. 777-85.
39. Sinha A, Sinha M, Burgert S. Reinfusion of drained blood as an alternative to homologous blood transfusion after total knee replacement. *International Orthopaedics*. 2001;; p. 257-59.
40. Martyn V, Farmer SL, Wren MN, Towler SCB, Betta J, Shander A, et al. The theory and practice of bloodless surgery. *Transfusion and apheresis science*. 2002; 27: p. 29-43.
41. Monteiro F. Auto-transusão pré-depósito. HPP Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Unidade Funcional de Imunohematoterapia; 2012.
42. Kathrin Kleinert MD, Oliver M, Theusinger MD, Johannes Nuernberg MDea. Alternative Procedures for Reducing Allogeneic Blood Transfusion in Elective Orthopedic Surgery. *Hospital for Special Surgery*. 2010; 6: p. 190-8.
43. Cabibbo S, Garozzo G, Antolino A, Bennardello F, Calabrese S, Manenti O, et al. Continuous improvement of our autologous blood donation program carried out during 10 years in 1198 orthopaedic patients. *Transfusion and Apheresis Science*. 2009; 40: p. 13-17.
44. Kim S, Altneu E, Monsef JB, King EA, Sculco TP, Boettner F. Nonanemic Patients Do Not Benefit from Autologous Blood Donation Before Total Knee Replacement. *HSS Journal*. 2011; 7: p. 141-44.
45. Walsh M, Preston C, Bong M, Patel V, Di Cesare PE. Factors for Requirement of blood Transfusion after Total Hip Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*. 2007; 22: p. 1162-67.
46. Couvret C, Laffon M, baud A, Payen V, Burdin P, Fusciardi J. A restrictive use of both autologous donation and recombinant human erythropoietin is an efficient policy for primary total hip or knee arthroplasty. *Anesthesia and Analgesia*. 2004; 99: p. 262-71.
47. Di Martino A, Tirindelli MC, Migliaccio M, Fossati C, Cancilleri F, Avvisati G, et al. Erythropoietin in patients undergoing elective joint arthroplasty and preoperative autologous blood donation. 2007; 51: p. 319-24.
48. Karger R, Kretschmer V. Modern concepts of autologous haemotherapy. *Transfus. Apher. Sci*. 2005; 32: p. 185-96.
49. Vamvakas EC, Pineda AA. autologous transfusion and other approaches to reduce allogeneic blood exposure. *Baillieres Best Pract. Clin. Haematol*. 2000; 13: p. 533-47.
50. Billote DB, Abdoue AG, Wixson RL. Comparison of acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in clinical practice. *Journal of Clinic Anesthesia*. 2000; 12: p. 31-35.
51. Sasanuma H, Sekiya H, Takatoku K, Takada H, Sugimoto N, Hoshino Y. Efficient strategy for controlling postoperative hemorrhage in total knee arthroplasty. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2011; 19: p. 921-25.
52. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. *Ann. Hematol*. 2008; 87: p. 167-173.
53. Goldman M, Remy-Prince S, Trepanier A, Decary F. Autologous donation error rates in Canada. *Transfusion*. 1997; 37: p. 523-27.

A utilização de compostos ferrosos endovenosa em cirurgia artroplástica programada versus concentrados de eritrócitos.

54. Hatzidakis AM, Mendlick RM, Mckillip T, Reddy RL, Garvin KL. Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty: An analysis of risk factors for allogenic transfusion. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2000; 82: p. 89-100.
55. Larkin M. Value of preoperative autologous blood donation questioned. *The Lancet*. 2002; 360: p. 696.
56. Healy JC, Frankforter SA, Graves BK, Reddy RL, Beck JR. Preoperative autologous blood donation in total-hip arthroplasty. A cost-effectiveness analysis. *Arch. Pathol. Lab. med*. 1994; 118: p. 465-70.
57. Habler O, Messmer K. Methods for reduction of homologous blood transfusion in operative medicine. *Anesthesia*. 1997; 46: p. 915-26.
58. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology*. 2007; 107: p. 923-27.
59. Weiss G, L.T. G. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352: p. 1011-23.
60. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo A, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *BJA*. 2011; 107: p. 477-478.
61. Andrews CM, Lane DW, Bradley JG. Iron pre-load for major joint replacement. *Transfus. Med*. 1997; 7: p. 281-6.
62. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: p. 99-106.
63. Van Wyck DB. Labili iron: manifestations and clinical implications. *j am Soc Nephrol*. 2004; 15: p. 107-11.
64. Muñoz M, Gómez-Ramirez S, Martín-Montañez E, Naveira E, Seara J, Pavía J. Cost of post-operative intravenous iron therapy in total lower limb arthroplasty: a retrospective, matched cohort study. *Blood Transfus*. 2014; 12: p. 40-9.
65. Chertow GM, Mason PD, vaaga-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parental iron. *Nephrol. Dial Transplant*. 2006; 21: p. 378-82.
66. Muñoz M, Garcia-Erce JA, Cuenca J, Bisbe E, Naveira Eea. On the role of iron therapy for reducing allogeneic blood transfusion in orthopaedic surgery. *Blood Transfus*. 2012; 10: p. 8-22.
67. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Ferro para administração intravenosa - Risco de reações alérgicas. 2013. Circular Informativa nº 151/CD/8.1.7 de 28/06/2013.
68. Stainsby D, Jones H, Asher Dea. SHOT Steering Group. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev*. 2006; 20: p. 273-82.