

Técnicas de Conservação de Sangue

Yolande Squire,^{1†} Christina Laxton²

¹Pesquisadora Clínica, North Bristol Trust, Reino Unido

² Anestesista Consultora, North Bristol Trust, Reino Unido

Editado por: Dr. Fran Smith, Anestesista Consultora, North Bristol Trust, Reino Unido, e Dr. Gregory Klar, Professor Associado, Queen's Hospital, Canadá

[†]Autor Correspondente e e-mail: yolandesquire@doctors.org.uk

Publicado em 30 de outubro de 2018



PONTOS-CHAVE

- As técnicas de conservação de sangue reduzem o risco associado à transfusão de sangue e melhoram os desfechos.
- As estratégias devem ser específicas ao paciente e incluir a otimização pré-operatória da hemoglobina, manejo de comorbidades e medicação, técnicas intraoperatórias de preservação de sangue, e manuseio pós-operatório cuidadoso.
- Uma abordagem multidisciplinar e multimodal é essencial para a conservação eficiente do sangue.

INTRODUÇÃO

A anemia perioperatória é um achado comum em pacientes cirúrgicos. Ocorre em 20% a 40% dos casos, e é um indicador específico para morbidade e mortalidade pós-operatórias elevadas.^{1,2} A anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma concentração de hemoglobina (Hb) <130 g/l para homens, 120 g/l para mulheres não-grávidas, e <110 g/l para mulheres grávidas. Historicamente, a transfusão de hemácias (TH) tem sido usada de maneira generosa para tratar a anemia e perda sanguínea perioperatória; contudo, desde então foi demonstrado que uma estratégia restritiva para transfusão de hemácias é tão eficiente quanto, senão superior, à transfusão liberal em muitos pacientes graves.³ Também é importante lembrar alguns dos riscos associados à transfusão (v. Tabela 1). Em 2016, o relatório intitulado Riscos Graves da Transfusão (Serious Hazards of Transfusion - SHOT, no original) descobriu que 87% das complicações graves estavam relacionadas a erro humano. As complicações pulmonares e sobrecarga circulatória associada à transfusão eram as causas mais comuns de morte e morbidade.⁴

Em 2010, a OMS direcionou as transfusões evitáveis, melhorando o manejo sanguíneo do paciente. O objetivo era oferecer orientação, treinamento e apoio ao uso seguro e racional de produtos sanguíneos e, portanto, minimizar a exposição desnecessária a produtos do sangue. A OMS visou 3 pilares de cuidado (ver Figura 1).²

Esses pilares de cuidado podem ser mais bem abordados considerando-se a jornada cirúrgica do paciente, desde o pré-operatório, passando pelo intraoperatório, até a recuperação pós-operatória. Devemos adotar uma abordagem combinada, dependendo das exigências individuais do paciente e da natureza da cirurgia pretendida.

Em 2012, um estudo em Yorkshire investigou a implementação de um programa local de manuseio sanguíneo para mais de 700 cirurgias de próteses de quadril e joelho. Eles introduziram um algoritmo pré-operatório para identificar e tratar a anemia, e diretrizes intraoperatórias para estratégias de conservação de sangue. Descobriu-se que isso reduziu a prevalência de anemia no momento da cirurgia de 26% para 10%. A perda sanguínea perioperatória também caiu 20%; a taxa de transfusão para artroplastia total do quadril caiu de 23% para 8%, e para artroplastia total do joelho, de 8% para 0%.⁵

É importante lembrar que, para alguns pacientes, a conservação de sangue também pode ser a única opção para manusear a anemia perioperatória. Por exemplo, a doutrina relacionada ao sangue das Testemunhas de Jeová especificamente proíbe procedimentos que envolvam a ingestão ou transfusão de sangue. Isso inclui o uso de transfusão de hemácias, leucócitos, plaquetas ou plasma.

Há um teste online disponível para Educação Médica Contínua (EMC) autodidata. Um certificado será entregue, favor, consulte a política de reconhecimento [aqui](#).

Faça o teste online or

Assine os tutoriais ATOTW visitando www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

Riscos da Transfusão de Sangue	
Imunomediados	Não Imunomediados
<ul style="list-style-type: none"> • Alérgico • Reação anafilática • Lesão pulmonar associada à transfusão • Reação hemolítica aguda ou tardia • Febril não-hemolítica • Doença do enxerto contra hospedeiro • Púrpura pós-transfusional 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecioso <ul style="list-style-type: none"> * Infecção transmitida por transfusão (p.ex.: hepatite, infecção bacteriana, parasitas) • Não-infecioso <ul style="list-style-type: none"> * Coagulopatia (após transfusão maciça) * Sobrecarga circulatória * Distúrbios metabólicos (p.ex.: hipercalcemia, hipocalcemia) * Erros no manuseio/armazenamento do sangue * Cicatrização tardia de ferimento * Hipotermia * Tromboflebite * Toxicidade de citrato * Sobrecarga de ferro

Tabela 1. Riscos associados à transfusão de sangue



Figura 1. Os 3 pilares do cuidado no uso seguro e racional de produtos sanguíneos.²

ESTRATÉGIAS PRÉ-OPERATÓRIAS

Deve-se realizar uma avaliação de risco de transfusão específica ao paciente para todos os pacientes, mas é especialmente importante para aqueles nos quais há potencial para maior perda de sangue durante a cirurgia, por exemplo, procedimentos cardíacos, espinhais, ou cirurgia de membros inferiores de grande porte. A otimização pré-operatória inclui a identificação e tratamento de anemia pré-operatória com consideração de comorbidades do paciente, tais como doença isquêmica do coração, e o manejo apropriado de anticoagulação perioperatória.

IDENTIFICANDO E TRATANDO A ANEMIA

Identificar a causa subjacente da anemia é essencial para o tratamento e otimização eficientes. As causas incluem produção prejudicada de hemácias, decomposição elevada, e perda de sangue (Tabela 2). A causa pode ser identificada por uma combinação de análise completa do histórico, exames e investigações sanguíneas simples, como nível de hemoglobina (Hb), morfologia das hemácias, e hematínicos.

A deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais comum e disseminada no mundo todo, e ocorre em associação com condições crônicas.⁶ O ferro desempenha um papel essencial na eritropoiese, e é um componente crítico dos processos celulares, como transporte de oxigênio, respiração mitocondrial e imunidade celular. Os níveis de ferro devem ser de

aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, e a maioria deste em Hb (65%). Mais 10% estão em mioglobina, e os 25% restantes estão no fígado, medula óssea e macrófagos.

Produção Prejudicada de Hemácias	Decomposição/Hemólise Elevada	Perda de Sangue
<ul style="list-style-type: none"> Deficiência de ferro Deficiência de B12 (p.ex.: anemia perniciosa) Síntese da globina deficiente por talassemia Insuficiência renal causando disfunção de células-tronco Mielodisplasia de inflamação crônica 	<ul style="list-style-type: none"> Intrínseca: causando destruição prematura Anemia falciforme Esferocitose hereditária Deficiências enzimáticas Anormalidades extrínsecas: autoimune/idiopática/relacionada a drogas/relacionada a doenças Reações transfusionais Infecções (p.ex.: malária) 	<ul style="list-style-type: none"> Sangramento gastrointestinal Causa ginecológica (p.ex.: menorragia) Trauma

Tabela 2. Causas de Anemia

O ferro requerido para a produção diária de hemácias é fornecido por macrófagos que reciclam ferro de hemácias degradadas, enquanto a absorção diária de 1 a 2mg repõem as perdas extras. Uma demanda elevada, fornecimento limitado, e perda de sangue podem todos levar a uma verdadeira deficiência. Os pacientes também podem ter uma deficiência funcional de ferro, na qual os níveis elevados de hepcidina, devido a doenças infecciosas ou inflamatórias, envelhecimento ou doença crônica, inibem a ferroportina e impedem a liberação de ferro dos macrófagos, apesar de reservas corporais totais adequadas.⁷

Onde há verdadeiros níveis baixos de ferro, a correção prematura com tratamento de reposição de ferro é ideal. Isso pode ser feito com ferro por via oral, como sulfato ferroso, fumarato ferroso ou gluconato ferroso, e o corpo pode absorver até 6 mg/dia. A terapia de ferro parenteral pode ser usada caso haja uma deficiência funcional de ferro ou caso o tratamento oral não seja tolerado ou seja ineficiente quando o tempo é limitado para uma reposição adequada. Um aumento na Hb é visto em até 2 semanas de terapia de ferro parenteral, e atinge seu pico em aproximadamente 6 semanas.⁸

Os agentes estimuladores de eritropoiese (AEE) também podem oferecer o benefício da produção elevada de hemácias. Um tratamento pré-operatório curto de AEE, ou até mesmo uma única dose em conjunto com ferro via parenteral, mostrou-se bem-sucedido para a redução de taxas de transfusão em cirurgias cardíacas e não-cardíacas.⁹

Outras causas de anemia, uma vez identificadas, podem ser tratadas com reposição do componente relevante, por exemplo, vitamina B₁₂ ou ácido fólico, ou envolvendo planos de manejo mais específicos do hematologista.

Anticoagulantes

Muitos pacientes usam medicações que interferem com a coagulação e podem levar a um risco maior de sangramento perioperatório. Os exemplos de uso comum incluem aspirina, clopidogrel, varfarina, e drogas anticoagulantes orais diretas, como rivaroxabana, apixaban e dabigatran. É importante analisar os riscos e benefícios de se interromper essas medicações perioperatoriamente, dependendo do risco tromboembólico versus risco de sangramento no intraoperatório, e isso pode requerer uma discussão multidisciplinar entre o anestesista, o cirurgião, o hematologista e o cardiologista para um plano detalhado (Tabela 3). Se o risco da interrupção do tratamento é alto, então, uma terapia de transição também pode ser considerada, usando-se uma heparina de ação mais curta para cobrir o período operatório imediato.

Intraoperatório

Reduzir a perda de sangue no intraoperatório envolve uma abordagem multidisciplinar e comunicação constante com a equipe médica. As intervenções individualizadas guiadas por metas são importantes para minimizar a necessidade de transfusão. Isso inclui a consideração combinada do posicionamento do paciente, termorregulação, anestesia regional, manejo da pressão arterial, técnicas operatórias, hemodiluição, recuperação de células, e uso de antifibrinolíticos.

Posicionamento do Paciente

As alterações circulatórias induzidas pelo posicionamento perioperatório do paciente podem ser usadas para reduzir ou aumentar a perda de sangue, promovendo ou dificultando a drenagem venosa em um campo. Os eixos de drenagem venosa não devem ser comprimidos, pois isso pode levar a uma maior perda de sangue. O posicionamento em decúbito ventral pode, por exemplo, aumentar a pressão da veia cava inferior e, portanto, levar a um maior risco de sangramento; então, o uso apropriado de coxins embaixo do tórax e da pelve é essencial para reduzir a pressão intra-abdominal. Manter o campo cirúrgico acima do coração quando possível, por exemplo, em cirurgia de cabeça e pescoço, também pode reduzir o sangramento nesses locais.

Assine os tutoriais ATOTW tutoriais visitando www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

Anticoagulante	Número de dias de interrupção antes da cirurgia
Aspirina	Continuada; exceto em cirurgia identificada, quando de 5-7 dias
Clopidogrel	7 dias
Anticoagulantes orais diretos	<ul style="list-style-type: none"> • 24 horas para procedimento de baixo risco e função renal normal • 48 horas para procedimento de alto risco e função renal normal ou procedimento de baixo risco e função renal anormal (CrCl <30 mL/min) • 72-96 horas para procedimento de alto risco e função renal anormal (CrCl <30 mL/min)
Varfarina	5 dias

Tabela 3. Orientação sobre interrupção de anticoagulantes antes de cirurgia eletiva.

Termorregulação

A hipotermia, que é definida como uma temperatura central de menos de 36,8 °C, pode levar à função enzimática alterada da cascata de coagulação, incluindo efeitos sobre a fibrinólise e função reduzida de plaquetas.¹⁰ A combinação desses fatores pode resultar em hemostase anormal, com maior risco de sangramento intraoperatório. A hipotermia também pode levar a maior afinidade Hb-oxigênio, débito cardíaco reduzido, e, finalmente, redução da oxigenação tecidual.

Anestesia Regional

A perda do tônus simpático como resultado de anestesia regional pode ajudar a reduzir a pressão de sangue venoso arterial e periférico no campo cirúrgico, resultando em menor perda de sangue no intraoperatório. Uma meta-análise de 66 estudos em 2006 mostrou que anestesia espinal ou epidural foram associadas a uma diminuição significativa na perda de sangue estimada (ao final do procedimento) quando comparadas à anestesia geral.¹¹

Manejo da Pressão Arterial

Baixar a pressão arterial média (PAM) de maneira controlada reduz o fluxo sanguíneo nos órgãos-alvo, e pode ajudar a diminuir a perda de sangue (p.ex.: cirurgia de ouvido, nariz e garganta). Os riscos de se induzir a hipotensão arterial deve ser adaptados a um paciente individualmente e equilibrados para garantir a perfusão adequada nos órgãos vitais. Uma redução de 30% abaixo da PAM habitual do paciente é vista como clinicamente aceitável para pacientes com uma classificação de estado físico I da Sociedade Americana de Anestesiologistas.¹² Vários métodos podem ser usados para reduzir a PAM, incluindo aprofundar-se a anestesia (volátil ou intravenosa total [IV]) ou usando opioide extra, como o remifentanil. Anti-hipertensivos adicionais também podem ser considerados de maneira cuidadosamente controlada, por exemplo, betabloqueadores como labetalol ou esmolol; um dilatador arteriovenoso potente e titulável, como o nitroprussiato de sódio; ou um venodilatador primário, como o trinitrato de glicerol. A clonidina ou o magnésio também podem ser considerados. Uma infiltração de anestésico local combinado a vasoconstritores, como a adrenalina, pode ser útil para reduzir a perda de sangue na área de distribuição local.

Técnicas Operatórias

Uma abordagem proativa para gerenciar o sangramento e prevenir a perda em andamento é crucial para a conservação de sangue. Medidas preventivas, como torniquetes, devem ser consideradas, especialmente com cirurgia de membros inferiores, garantindo que a duração do “tempo de torniquete” e a pressão sejam claramente monitoradas para evitar dano muscular e nervoso.¹³ A ligadura de vasos deve ser proativa, ao invés de reativa. Outros métodos para interromper o sangramento precocemente incluem pressão, ligadura, diatermia, e vasoconstritores tópicos (p.ex.: chumaços embebidos em adrenalina e o uso de colas de fibrina).

Hemodiluição

A hemodiluição pode ser normovolêmica ou hipervolêmica. A hemodiluição normovolêmica envolve remover o sangue de um paciente e substituí-lo com cristalóide para manter o volume intravascular. O hematócrito é baixo; a perfusão tecidual e fluxo sanguíneo estão altos devido à viscosidade do plasma. A perda de sangue no intraoperatório conterà menos hemácias. Depois que a perda de sangue for interrompida, o sangue do próprio paciente pode então ser reintroduzido.

A hemodiluição hipervolêmica é a diluição do volume sanguíneo sem a primeira retirada de sangue, visando uma taxa mais baixa de hematócrito para evitar a perda geral de hemácias caso ocorra sangramento, e para manter a perfusão tecidual.

Deve-se ter cuidado para evitar a sobrecarga circulatória, especialmente em pacientes com função cardíaca reduzida. A hemodiluição não é comumente empregada.

Recuperação de Células

Quando uma perda de sangue importante é esperada, a coleta, processamento e reinfusão de sangue autólogo está se tornando mais amplamente usada e acessível¹⁴ (Figura 2).

Um estudo recente mostrou que 53% dos hospitais do Reino Unido agora usam a recuperação de células. As indicações incluem perda prevista de >1000 ml de 20% do volume estimado de sangue, fatores de risco elevados para sangramento, pacientes com tipos sanguíneos ou anticorpos raros, e pacientes que se recusem a receber sangue de doador.¹⁴

As desvantagens da recuperação de células incluem o treinamento apropriado dos profissionais e as muitas contraindicações relativas (v. Tabela 4).

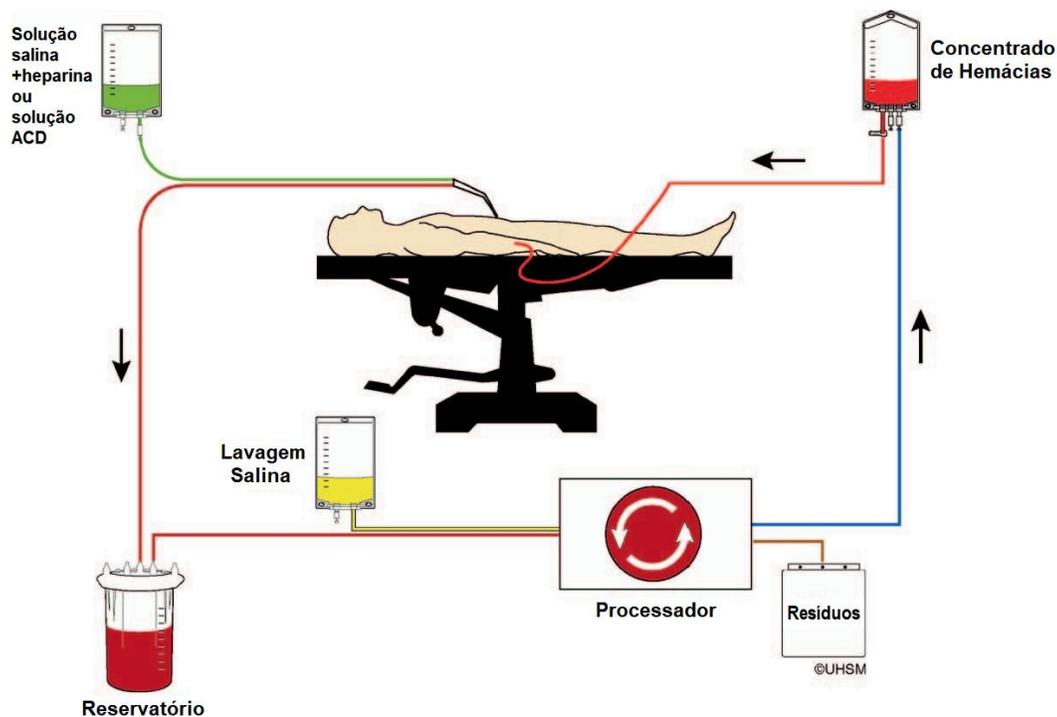


Figura 2. Figura da diretriz de recuperação intraoperatória de células da Associação de Anestesiologistas da Grã-Bretanha e Irlanda (https://www.aagbi.org/sites/default/files/cell%20salvage_2009_amended.pdf).

Farmacológica	Agentes coaguladores Soluções de irrigação	Produtos microfibrilares, materiais de esponja/tecido Álcool, Betadine, Cloropactin (alvejante), peróxido de hidrogênio, agentes trombofílicos tópicos, soluções hiper/hipotônicas
Contaminantes	Não-biológicos Biológicos	Metacrilato de metila, prótese de liga de titânio Conteúdos do intestino, fatura, fragmentos de osso, fluido gástrico e pancreático, fluidos infecciosos/purulentos, urina infectada; o fluido amniótico deve ser aspirado para um dispositivo separado
Tumor Maligno	Primário no local da operação Feocromocitoma	Evite o local do tumor e use filtro para remoção de leucócitos; pode ser usado a critério da equipe Altas concentrações de catecolaminas vindas da aspiração no local do tumor
Transtornos hematológicos	Ascites Anemia falciforme	Evitar se secundário a tumor maligno ovariano O procedimento de lavagem pode deixar as células recuperadas com formato de foice

Tabela 4. Contraindicações relativas à Recuperação de Células

Antifibrinolíticos

O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico cada vez mais usado durante a cirurgia para diminuir a perda de sangue ajudando a prevenir a decomposição de fibrina e promovendo a manutenção de coágulos de sangue. Muitas pesquisas demonstraram sua eficiência; a pesquisa WOMAN publicada em abril de 2017 foi um ensaio clínico internacional controlado e randomizado que investigou a hemorragia pós-parto em mais de 20.000 mulheres. O estudo mostrou uma redução significativa de óbitos devido a sangramento em pacientes randomicamente escolhidas para receber o ácido tranexâmico em comparação ao placebo, especialmente quando administrado até 3 horas após o parto.¹⁵ O risco de eventos adversos, incluindo tromboembolismo, não foi diferente entre os dois grupos. Em outras especialidades cirúrgicas, uma revisão sistemática e meta-análise cumulativa de 2012 investigou o efeito do ácido tranexâmico no sangramento cirúrgico e mostrou que a probabilidade de receber uma transfusão de sangue foi reduzida em até um terço.¹⁶ O estudo CRASH-2 de 2011 avaliou o ácido tranexâmico em pacientes de trauma e descobriu que o tratamento precoce com o ácido tranexâmico (<1 hora) reduzia significativamente o risco de óbito por sangramento de 7,7% no grupo do placebo para 5,3% no grupo do ácido tranexâmico.¹⁷ Contudo, quando administrado após 3 horas, esse efeito foi reduzido.

Pós-operatório

A conservação do sangue no pós-operatório inclui a observação cuidadosa e a manutenção de um alto índice de suspeição caso haja preocupações sobre perda de sangue em andamento. Curativos compressivos podem ser úteis. A recuperação de células, usando os sistemas de coleta asséptica apropriados, também pode ser considerada para coletas em drenos.

A reposição apropriada de produtos sanguíneos também é uma consideração importante. Exames de coagulação laboratoriais ou à beira do leito podem fornecer orientação útil, como, por exemplo, administrando-se crioprecipitado se o fibrinogênio estiver baixo. Quando for necessária uma transfusão de hemácias, deve-se usar um gatilho ideal de transfusão. Na ausência de sangramento, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidado emitiu orientação para limiares de transfusão restritivos, que são de 70 g/l ou 80 g/l na presença de doença cardíaca.^{6,7} Outras estratégias de manejo são semelhantes às técnicas pré-operatórias e devem incluir, por exemplo, a reposição de ferro. Quando o ganho com a administração oral de ferro for limitado por causa de pouca absorção gastrointestinal no período pós-operatório, a administração IV deve ser considerada. Ferro parenteral em dose única, de acordo com as exigências de ferro e peso corporal, mostraram-se eficientes, e a maioria dos pacientes mostra uma rápida resposta de Hb (50% em 5 dias, 75% em 10-14 dias, máximo em 3 semanas).⁶ A segurança da reposição parenteral (IV) de ferro foi considerada em uma meta-análise recente de 103 estudos publicados de 1965 a 2013 (incluindo 19.253 pacientes); essa análise concluiu que a terapia de ferro IV não estava associada a um maior risco de eventos adversos ou infecção graves quando comparada ao ferro ou placebo oral ou intramuscular.¹⁸

RESUMO

Com uma incidência tão alta de anemia perioperatória e reduzida disponibilidade e custos crescentes de doação de sangue, as técnicas de conservação de sangue são essenciais para melhorar o cuidado com os pacientes e reduzir a morbidade e mortalidade. As estratégias devem começar com bastante antecedência à cirurgia, e devem incluir uma abordagem multimodal, multiprofissional durante toda a jornada perioperatória do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1396-1407.
2. Spahn D, Theusinger O, Hofmann A. Patient blood management is a win win: a wake-up call. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):889-892.
3. Herbert P, Wells G, Blajchman M, et al. A multicentred randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-417.
4. Annual serious hazards of transfusion report. 2016. https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/SHOT-Report-2016_web_11th-July.pdf.
5. Kotze A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth*. 2012;108:943-952.
6. Munoz M, Acheson A, Auerbach M, et al. Peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72:233-247.
7. Thomas D, Hinchliffe R, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013;161(5):639-648.
8. Spahn D, Zacharowski K. Non-treatment of preoperative anaemia is substandard clinical practice. *Br J Anaesth*. 2015;115(1):1-3.
9. Yoo YC, Shim JK, Kim JC, et al. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements

Assine os tutoriais ATOTW tutoriais visitando www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week

in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery. *Anesthesiology*. 2011;115:929-937.

10. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, et al. The effects of mild peri-operative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*. 2008;108:71-77.
11. Richman J, Rowlingson A, Maine D, et al. Does neuraxial anaesthesia reduce intra-operative blood loss? A meta-analysis. *J Anaesth*. 2006;18(6):427-435. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952818006001371>
12. Beck J, Johnston K. Anaesthesia for functional maxillofacial surgery. *BJA Educ*. 2014;14(1):38-42. <https://academic.oup.com/bjaed/article/14/1/38/336413/Anaesthesia-for-cosmetic-and-functional>.
13. Tai T, Chang C, Lai K, et al. Effects of tourniquet use on blood loss and soft tissue damage in total knee arthroplasty: a randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg*. 2012;94(24):2209-2215.
14. Blood transfusion and the anaesthetist: intra-operative cell salvage. AAGBI safety guideline. https://www.aagbi.org/sites/default/files/cell%20_salvage_2009_amended.pdf.
15. Shakur H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-control trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-2116.
16. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e3054. <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3054>.
17. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096-1101.
18. Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo clinic proceedings*. 2015;90(5):695-696



Este trabalho da WFSA está licenciado sob uma Licença Internacional Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0. Para ver esta licença, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>