

# NORMA

## DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

**ASSUNTO:** Utilização Clínica de Plasma Fresco Congelado no Adulto (PFC)  
**PALAVRAS-CHAVE:** Plasma, Transfusão  
**PARA:** Médicos do Sistema Nacional de Saúde  
**CONTACTOS:** Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.pt](mailto:dqs@dgs.pt))

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

### I – NORMA

1. São indicações para prescrição de Plasma Fresco Congelado (PFC) as seguintes situações:
  - a) reposição profilática ou terapêutica de deficiência congénita de um fator procoagulante ou anticoagulante, quando não existam disponíveis, no momento, concentrados específicos, em presença de situação clínica que justifique o tratamento de substituição (hemorragia ou trombose, conforme a deficiência em causa) (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*);
  - b) deficiência isolada de fator V (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*);
  - c) hemorragia devida a deficiência múltipla de factores, incluindo doença hepática, Coagulação Intravascular Disseminada (CID), Trauma, Transfusão Maciça, Cirurgia de *Bypass* cardio-vascular, hemorragia microvascular com razão de TTPA e/ou TP  $\geq 1.5X$  o valor normal de referência (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIb*);
  - d) tratamento da túrpura trombocitopénica trombótica ou outrossíndromes de microangiopatia trombótica, nomeadamente Síndrome Hemolítico Urémico e Síndrome de HELLP (*Nível de evidência B, grau de recomendação I*);
  - e) hemorragia associada a terapêutica trombolítica (Ativador Tecidual do plasminogénio, Estreptoquinase, uroquinase), apenas em presença de hiperfibrinólise disseminada com consumo de factores (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIb*);
  - f) Profilaxia em contexto de preparação para procedimentos invasivos em doentes com deficiência adquirida de factores, sem hemorragia, se apresentarem razão de TTPA e/ou TP superior a 1.5X o normal (ou seja RNI  $\geq 1.8$ ) (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).
2. São contra-indicações para prescrição de Plasma Fresco Congelado (PFC) as seguintes situações:
  - a) correção de alterações laboratoriais sem expressão clínica (hemorragia ou trombose) (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*);
  - b) reposição ou expansão de volume (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*);
  - c) reposição de proteínas ou suporte nutricional (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*);
  - d) plasmaferese, exceto na PTT/SHU (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*);

- e) tratamento de estados de imunodeficiência (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*);
  - f) profilaxia na transfusão maciça na ausência de coagulopatia documentada (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*);
  - g) profilaxia em contexto de *bypass* cardiopulmonar (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*);
  - h) promoção da cicatrização (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*);
  - i) adição a Concentrado Eritrocitário para reconstituição de sangue total (*Nível de evidência C, grau de recomendação III*).
3. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
4. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

## II – CRITÉRIOS

- A. Deve acautelar-se a inclusão no processo de um documento de Consentimento Informado que contemple de forma explícita a transfusão de componentes sanguíneos.
- B. A decisão de transfundir é um ato de responsabilidade médica, devendo ser sempre registada e justificada no processo clínico individual do doente.
- C. A utilização clínica de PFC deve permitir evidenciar o cumprimento dos requisitos legais de Hemovigilância nos termos definidos no Dec. Lei nº 267/2007 de 24 Julho (DR 1ª série-nº141-24 de Julho de 2007).
- D. A decisão de transfundir deve fundamentar-se na avaliação clínica e laboratorial que inclui hemograma, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), doseamento de fibrinogénio e outros parâmetros considerados adequados no contexto do quadro clínico em causa.
- E. Nesta Norma entende-se por:
  - a) Plasma Fresco Congelado (PFC) é um componente sanguíneo preparado a partir de uma unidade de sangue total ou por plasmaferese, sendo congelado num período de tempo e em condições de temperatura que permitem a manutenção funcional dos fatores de coagulação lábeis;
  - b) Plasma Humano Inativado (PHI) é um produto obtido a partir de múltiplas colheitas de Plasma Fresco submetido a um processo de inativação viral;
  - c) Plasma de Quarentena (PQ) é um Plasma Fresco Congelado submetido a um procedimento de quarentena de pelo menos 4 meses, libertado para utilização apenas quando nova dádiva do mesmo dador for testada e validada em relação aos marcadores infecciosos exigidos na Lei;
  - d) Plasma Solidário (PS) é um Plasma Fresco Congelado obtido de uma colheita de sangue total da qual foram obtidos outros componentes e utilizados no mesmo doente;
  - e) No plano da utilização clínica, assume-se por defeito a equivalência das formas atrás definidas. Deve ter-se em conta a(s) opção(ões) que se revele(m) economicamente mais vantajosa(s).

- F. Uma unidade de PFC tem um volume de 200-300 ml ou até 600 ml caso tenha sido obtida por plasmaferese, e contém níveis normais de factores estáveis da coagulação, albumina, imunoglobulinas,  $\geq 70$  UI de Fator VIIIc por 100ml e quantidades similares dos factores de coagulação lábeis e dos inibidores naturais.
- G. No sentido de garantir as propriedades biológicas e a estabilidade dos factores de coagulação, o PFC deve, em condições ideais, ser congelado a, pelo menos, -30 graus Celsius, idealmente até 6h após a colheita (não podendo ultrapassar 18h), utilizando um sistema que permita obter a congelação num período máximo de 1h.
- H. Deve ser armazenado a uma temperatura mínima de, pelo menos, -25 graus Celsius, condição esta que permite a conservação até dois anos.
- I. Em relação ao PHI deve cumprir-se as indicações constantes na bula do fabricante.
- J. Durante o transporte deve garantir-se que a temperatura do componente não exceda - 18 graus Celsius.
- K. Deve utilizar-se equipamento próprio e validado, como descongelador de plasma, banho-maria ou micro-ondas adaptado, que garanta de forma monitorizada que o processo não excede a temperatura de 37 graus Celsius. Considerar que:
  - a. depois de descongelado não pode ser congelado de novo.
  - b. depois de descongelado deve ser transfundido imediatamente, ou se tal não for possível, deve garantir-se a sua conservação entre 2-6 graus Celsius por um período não superior a 24h.
- L. Tendo em conta o risco de contaminação bacteriana, a conservação à temperatura ambiente ou a abertura do sistema por punção, implica que a transfusão ocorra, no máximo, dentro de 6 horas.
- M. A dose inicial no adulto é habitualmente 10-15 mL/kg (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).
- N. Em contexto de transfusão profilática prévia a procedimentos invasivos, deve ser considerado o tempo de semi-vida do(s) factor(es) deficientes.
- O. Doentes com hemorragia activa ou consumo da factores da coagulação (Coagulação Intravascular Disseminada) podem necessitar de doses maiores (até 20 mL/kg) ou administrações repetidas na dependência de monitorização clínica e laboratorial do doente (*Nível de evidência C, grau de recomendação IIa*).
- P. Quando são administrados grandes volumes, deve avaliar-se, caso a caso, a capacidade de resposta cardiovascular.
- Q. O PFC a transfundir deve ser isogrupal ou compatível no sistema ABO (ver quadro).
- R. A compatibilidade no Sistema Rh para efeito de transfusão de PFC, não é relevante.

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

- S. A avaliação da eficácia transfusional do PFC em situações de hemorragia, deve referenciar-se à resposta clínica e à análise da evolução de um perfil analítico que inclua Hemograma, TP, TTPA e doseamento de Fibrinogénio.
- T. A prescrição de PHI obriga ao preenchimento do impresso modelo 1804 da INCM, nos termos definidos no Despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de Setembro (DR, 2ª Série, nº 251, de 30 de Outubro de 2000 – Registo de medicamentos derivados de plasma).

### III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- i. % de processos clínicos com registo expresso da decisão subjacente à transfusão
    - (i). Numerador: nº de processos com registo expresso da decisão subjacente à transfusão
    - (ii). Denominador: nº total de doentes transfundidos com PFC
  - ii. % de doentes transfundidos com PFC em hemorragia activa
    - (i). Numerador: nº de doentes transfundidos com PFC em hemorragia activa
    - (ii). Denominador: nº total de doentes transfundidos com PFC

- iii. % de doentes transfundidos com PFC como profilaxia de procedimento invasivo com razão de TP e /ou APTT  $\geq 1,5X$  o valor de referência
- (i). Numerador: nº total de doentes transfundidos com PFC com alterações analíticas como profilaxia prévia a procedimento invasivo
- (ii). Denominador: nº total de doentes transfundidos com PFC

#### IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. A utilização adequada de componentes sanguíneos é uma área emblemática do médico especialista em Medicina Transfusional.
- B. Do cruzamento de conhecimentos da biologia dos componentes sanguíneos com a fisiopatologia das diversas situações clínicas deve emergir a terapêutica mais adequada, em qualidade, quantidade e tempo útil.
- C. Embora as indicações para transfusão de plasma sejam relativamente limitadas, existe alguma variação e inconsistência na sua aplicação terapêutica, pelo que importa equacionar estratégias conducentes a melhorar a qualidade dos cuidados a prestar a doentes e à otimização dos recursos existentes, uma vez o sangue é um bem escasso e de custos relevantes.
- D. A utilização criteriosa de plasma deve decorrer da estratégia terapêutica de uma determinada situação clínica, não se justificando apenas para corrigir valores laboratoriais alterados. Deve ser devidamente suportada, tendo em mente a relação risco/benefício, considerando nomeadamente a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, e a sua capacidade de influenciar o prognóstico.
- E. Têm sido publicadas várias *guidelines*, algumas das quais se remetem para prática baseada na evidência e que encorajam o uso criterioso e adequado do plasma, nomeadamente:
- Recomendações nacionais decorrentes de Conferências de Consenso (Ex: Centro Hospitalar do Porto, Hospital Pulido Valente) em que é abordada a utilização do PFC
  - Recomendações e *guidelines* internacionais, elaboradas por especialistas e peritos de origem multidisciplinar, fundamentadas em publicações, e em uso em diferentes países nomeadamente, Itália, Holanda, França e Inglaterra.
  - AABB Guidelines and Standards for Blood Banks and Transfusion Services Guidelines for Massive Transfusion.
  - Artigo intitulado “*Recommendations for the transfusion of plasma and platelets*” publicado na revista “*Blood Transfus 2009*” que salienta que a indicação major para o uso do plasma é a correcção de deficiência de factores de coagulação quando não estão disponíveis os respectivos concentrados específicos, em doentes com hemorragia activa. Salienta-se também a importância fulcral da existência ou não de hemorragia como factor decisivo essencial quanto a utilização ou não desta terapêutica, excepção feita para o seu uso como soluto de reposição em aférese terapêutica em doentes com microangiopatias trombóticas.
  - Em 2010 foi publicado um estudo na *Transfusion* (Vol 50), intitulado “*Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion*”. Trata-se de uma revisão sistemática e uma meta-análise de estudos randomizados e observacionais. Foi elaborado para quantificar

benefícios conhecidos da transfusão de plasma em cenários clínicos comuns. Um painel multidisciplinar de guidelines usou a revisão sistemática e a metodologia GRADE (*grading of recommendations, assessment, development and evaluation*) para desenvolver guidelines para a transfusão de plasma baseadas na evidência e identificar áreas de futura investigação. As questões foram formuladas em termos de grupos de pacientes, e comparadas intervenções (transfusão de plasma) versus grupo controlo (não transfusão de plasma). O *outcome* primário era a mortalidade.

- F. As recomendações do painel de peritos foram as seguintes:
- i. sugerem transfundir plasma a doentes politraumatizados no contexto de transfusão maciça (Grau de evidência = moderada);
  - ii. não se pode recomendar inequivocamente a transfusão de plasma a doentes politraumatizados no contexto de transfusão maciça no rácio de 3 unidades de concentrado de eritrócitos para 1 unidade de plasma ou mais (Grau de evidência = baixo);
  - iii. não se recomendar inequivocamente a transfusão de plasma a doentes submetidos a cirurgia na ausência de transfusão maciça (Grau de evidência = muito baixo);
  - iv. sugerem transfundir plasma a doentes, com hemorragia intracraniana no contexto de anticoagulação com varfarina (Grau de evidência = baixo);
  - v. não se pode recomendar inequivocamente o uso de plasma na reversão da anticoagulação com varfarina em doentes sem hemorragia intracraniana no contexto da referida terapêutica (Grau de evidência = muito baixo);
  - vi. sugerem a não utilização de plasma noutras situações para as quais não existem dados disponíveis (pancreatite aguda, intoxicação por organofosforados, coagulopatia associada a intoxicação com acetaminofeno, hemorragia intracraniana após traumatismo craniano na ausência de coagulopatia, nos doentes em unidades de cuidados intensivos que não são do foro cirúrgico e cardíaco. (Grau de evidência = muito baixo);
  - vii. Concluem que são necessários mais estudos randomizados direcionados para as situações comuns em que se transfunde plasma, que deverão levar ao desenvolvimento de orientações mais alargadas e definitivas.
- G. Foi recentemente publicado o protocolo de um estudo ainda a decorrer, mas cuja importância parece relevante salientar, pois pode ser um contributo para futuras revisões, "*Transfusion of fresh frozen plasma in non-bleeding ICU patients-TOPICAL TRIAL: study protocol for a randomized controlled trial*" (Muller, 2011). Trata-se de um estudo randomizado, multicêntrico prospectivo de não inferioridade, PROBE, efectuado em doentes internados em Unidade de Cuidados Intensivos com coagulopatia, divididos em dois grupos: grupo controlo em que se administrava profilaticamente uma dose fixa de 12ml/Kg plasma antes de um procedimento invasivo e outro em que se omitia esta terapêutica. Em ambos os braços do estudo fizeram-se duas avaliações: a primeira prende-se com existência ou não de hemorragia relevante (descida de hemoglobina de 2g/dl na ausência de outra causa, transfusão de 2 ou mais unidades de CE

sem aumento da hemoglobina, diminuição da tensão arterial sistólica >20 mmHg, aumento da frequência cardíaca de 20 batimentos/minuto, ou hemorragia no local de inserção ou noutra local requerendo intervenção) nas 24 horas após o procedimento, a segunda com hemorragia menor, correção de RNI, aparecimento de TRALI, duração da necessidade de ventilação e dias de permanência na UCI.

- i. por coagulopatia entendia-se  $RNI \geq 1,5$  e  $\leq 3$ , tendo sido efectuados os seguintes procedimentos invasivos: colocação de cateter venoso central, traqueostomia e colocação de tubo para drenagem torácica.
  - ii. este estudo, ainda em curso (resultados a apresentar em 2013), demonstra a necessidade de estudos que consubstanciem indicações mais robustas nesta área.
- H. Foram analisadas 10 publicações que resultaram de auditorias efectuadas às várias áreas que dizem respeito ao uso clínico do plasma salientando-se:
- i. publicação de 2008 na *Blood Transf. "Audit of the clinical use of fresh-frozen plasma in Umbria: study design and results of the pilot phase"*, que conclui que as áreas críticas que devem ser referenciadas para intervenções são as conducentes a melhorar o uso do plasma e as relacionadas com as indicações e respectivos registos;
  - ii. publicação on-line de 2011, "*A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time*". Trata-se de estudo observacional, prospectivo, multicêntrico, que reporta os diversos usos do plasma em doentes adultos internados em cuidados intensivos (CI), descreve indicações, factores indicativos de dose e o efeito do uso do plasma na coagulação;
  - iii. os resultados obtidos apontam para o facto do plasma ser largamente utilizado profilaticamente ou por precaução em doentes, na ausência de hemorragia e com alterações mínimas da coagulação, existindo variações tanto nas indicações como na dose que são muitas vezes inadequadas, sendo necessários estudos posteriores conducentes a melhor compreensão do perfil risco/benefício especialmente na ausência de hemorragia.

## V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. António Manuel Robalo Nunes (coordenação científica), Deonilde Silva Rodrigues Espírito Santo (coordenação executiva), Maria de Fátima Teotónio Ferreira, Maria do Céu Vieira de Sousa Lobo, António Manuel Robalo Nunes (grupo de trabalho).
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no sítio da internet desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.



- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

## SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
AABB	American Association of Blood Banks
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
HELLP	Hemolytic anaemia Elevated Liver enzymes Low Platelet count
ICU	Intensive Care Unit
PHI	Plasma Humano Inativado
PQ	Plasma de Quarentena
PS	Plasma Solidario
PTT	Purpura Trombocitopenica Trombotica
RNI	Razao Normalizada Internacional
SHU	Sindrome Hemolitico Uremico
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Activado

## BIBLIOGRAFICA

- 1 Clinical Practice Guidelines Appropriate Use of Fresh Frozen Plasma and Cryoprecipitate NHMRC at: <http://www.nhmrc.gov.au>, or ASBT at: <http://www.asbt.org.au>.
- 2 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, juin 2012 Transfusion de Plasma Thérapeutique: Produits, Indications Actualization 2012.
- 3 Sibylle Kozek-Langenecker, Benny Sørensen, John R Hess and Donat R Spahn Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review, Kozek-Langenecker et al. Critical Care 2011, <http://ccforum.com/content/15/5/R239>.
- 4 O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Maggs PB, et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004;126:11-28.
- 5 Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature, Second Edition 2007, American Red Cross.
- 6 Iorio A, Basileo M, Marchesini E, Palazzesi GP, Materazzi M, Marchesi M, Esposito A, Pellegrini L, Germani A, Rocchetti L, Silvani CM Audit of the clinical use of fresh-frozen plasma in Umbria: study design and results of the pilot phase. Blood Tansfusion 2008 Oct; 6 (4); 211-9.
- 7 Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities Transfusion. 2006 Aug; 46(8):1279-85.
- 8 Müller MC, de Jonge E, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM, Karakus A, Vroom MB, Juffermans NP Transfusion of fresh frozen plasma in non-bleeding ICU patients-TOPICAL TRIAL: study protocol for a randomized controlled trial, Trials. 2011 Dec 23;12:266.
- 9 Blood Transfusion Guideline, National Users' Sanquin Blood Supply, Netherlands 2011.



- <sup>10</sup> Shariff MM, Maqbool S, Butt TK, Iqbal S, Mumtaz A; Justifying the clinical use of fresh frozen plasma - an audit. *Journal of the College Physicians and Surgeons Pak.* 2007 Apr;17(4):207-10.
- <sup>11</sup> Lorne L. Holland, Jay P. Brooks, Toward Rational Fresh Frozen Plasma Transfusion. *American J Clinical Pathology* 2006; 126:133-139.
- <sup>12</sup> Roback JD, Caldwell S, Carson J, Davenport R, Drew MJ, Eder A, Fung M, Hamilton M, Hess JR, Luban N, Perkins JG, Sachais BS, Shander A, Silverman T, Snyder E, Tormey C, Waters J, Djulbegovic B; American Association for the Study of Liver; American Academy of Pediatrics; United States Army; American Society of Anesthesiology; American Society of Hematology. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion.* 2010 Jun;50(6):1227-39.
- <sup>13</sup> Palo R, Capraro L, Hovilehto S, Koivuranta M, Krusius T, Loponen E, Mäntykoski R, Pentti J, Pitkänen O, Raitakari M, Rimpiläinen J, Salmenperä M, Salo H, Mäki T. Population-based audit of fresh-frozen plasma transfusion practices. *Transfusion.* 2006 Nov 46(11):1921-5.
- <sup>14</sup> Holland L, Sarode R. Should plasma be transfused prophylactically before invasive procedures? *Current Opinion Hematology.* 2006 Nov;13(6):447-51.
- <sup>15</sup> Sorensen B, Fries D Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. *British Journal Surgery.* 2012 Jan; 99 Suppl 1:40-50. doi: 10.1002/bjs.7770.
- <sup>16</sup> Cynthia Luk, Kathleen M. Eckert, Robert M. Barr, and Ian H. Chin-Yee. Prospective audit of the use of fresh-frozen plasma, based on Canadian Medical Association transfusion guidelines. *CMAJ.* 2002 June 11; 166(12): 1539–1540.
- <sup>17</sup> Giancarlo Liumbruno, Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, Gina Rossetti and as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology; Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfusion* 2009, April, 7(2): 132–150.
- <sup>18</sup> Simon J Stanworth, Timothy S Walsh, Robin J Prescott, Robert J Lee, Douglas M Watson, and Duncan Wyncoll, the Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time; *Critical Care.* 2011; 15(2): R108.
- <sup>19</sup> Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, Allard S. The use of fresh frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion* 2011;51:62–70.

Francisco George  
Diretor-Geral da Saúde