

FOCO Hospitalar

www.uniaoquimica.com.br

Ano 3 | Nº 8 | Julho 2020

**CCP é alternativa
segura à transfusão**

Dr. Antônio Alceu dos Santos

CRM-SP 94077

- Cardiologista do Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo (SP) e do Hospital Vaz Monteiro, Lavras (MG)
- Médico com 20 anos de experiência em medicina não transfusional
- Membro da *Society for the Advancement of Blood Management* (SABM)

**Assista conteúdo interativo**

1. Faça o *download* do aplicativo MagicTV
2. Aponte a câmera para esta página e aguarde até o final do *download*
3. Curta o conteúdo digital interativo



Manejo não transfusional do sangramento com o uso de CCP

Em 1818, *James Blundell* transfundiu sangue humano pela primeira vez na história, em mulheres com hemorragia pós-parto. Já no final do século XIX, *Karl Landsteiner* descobriu o sistema de grupo sanguíneo ABO. Com essas importantes descobertas e as hemorragias traumáticas produzidas pelas duas Guerras Mundiais, as transfusões de sangue apresentaram um crescimento exponencial desde então.¹

Em mais de 200 anos de prática transfusional, temos poucas evidências científicas sobre os seus reais benefícios. No entanto, o sangue ainda é um dos órgãos mais transplantados no mundo, mesmo que o procedimento nunca tenha sido submetido à avaliação de segurança e eficácia pela *Food and Drug Administration* (FDA).^{2,3}

A medicina não transfusional teve início em 1962, quando o *Dr. Denton Arthur Cooley* realizou a primeira grande cirurgia de coração de peito aberto sem o uso de transfusão de sangue alogênico.⁴ Desde então, a medicina teve grande avanço na área: até 1977, *Dr. Cooley* já havia realizado 542 cirurgias cardíacas com sucesso e sem o uso de hemotransfusões.⁵

Hoje, várias sociedades médicas internacionais estão empenhadas em estabelecer um uso restritivo e racional de hemocomponentes, como a *Society for the Advancement of Blood Management* (SABM) nos Estados Unidos (EUA), a *Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis* (NATA) na Europa e a *International Foundation for Patient Blood Management* (IFPBM), uma sociedade internacional. Desde 2010, a

Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a criação de programas em todos os hospitais do mundo para evitar a transfusão de hemocomponentes.⁶ No Brasil, já há vários médicos divulgando estratégias seguras e eficazes para evitar ou reduzir as hemotransfusões alogênicas, como o site www.bloodless.com.br e diversos artigos científicos publicados.^{7,8}

De acordo com a literatura médica atual, são inúmeras as razões para a adoção de estratégias restritivas de transfusão de sangue, sendo as principais:⁹⁻¹²

- maior risco que benefício promovido pela transfusão;
- escassez de sangue para transfusão;
- aumento no custo hospitalar.

Manejo não transfusional do sangramento

O manejo não transfusional do sangramento faz parte do conceito de morte evitável. De acordo com *Suárez-Varela MM et al*¹³, morte evitável é aquela em que a “causa de óbito está intimamente relacionada à intervenção médica”. Tal definição sugere que determinados óbitos não deveriam ocorrer, devido à possibilidade de prevenção e/ou tratamento do agravo ou condição que o determina.

Transfusões de hemocomponentes alogênicos resultam em maior risco de óbito.^{10,11,14} Sendo assim, a prática médica que leva em conta o conceito de morte evitável deve envolver uma conduta transfusional restritiva, com otimização da tolerância fisiológica à anemia e o uso de estratégias clínicas e cirúrgicas, resultando na redução das transfusões de plasma, plaquetas e glóbulos vermelhos.^{7,8,15-17}

De acordo com a literatura atual, o concentrado de complexo protrombínico (CCP) é um dos principais pilares para o manejo do sangramento sem a utilização de sangue alogênico.¹⁸⁻²² O uso oportuno e racional do CCP em sangramento maciço pode ser mais seguro e eficaz do que o uso de hemocomponentes alogênicos.^{20,21} Verifica-se hoje uma experiência crescente com o uso do CCP para tratar

pacientes com coagulopatia e sangramento cirúrgico.²² A monitorização rigorosa de sangramento em pacientes cirúrgicos é fundamental para melhores resultados no período pós-operatório. Quando há suspeita de coagulopatia e sangramento, aplicam-se testes viscoelásticos da coagulação, como a tromboelastometria rotacional e a tromboelastografia. Eles mostram a capacidade total de formação do coágulo, possibilitando a rápida identificação de anormalidades da coagulação e o direcionamento terapêutico apropriado.²³

Uma metanálise²⁴ de 13 estudos, comparando o uso de plasma fresco congelado (PFC) com o de CCP em pacientes com sangramento grave em decorrência da utilização de varfarina, verificou que o CCP estava associado a uma redução significativamente maior de mortalidade por todas as causas. O CCP proporcionou uma hemostasia mais eficaz que o plasma. Com base nesses resultados, as diretrizes do *American College of Chest Physicians* recomendam o uso do CCP em vez de plasma para uma rápida correção do sangramento relacionado à administração de varfarina.²⁵

Uso de CCP em cirurgia cardíaca

Em um estudo²⁶ envolvendo 6.362 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, verificou-se que o uso do CCP como parte de uma estratégia hemostática para controlar sangramento reduziu significativamente as transfusões maciças de sangue, bem como o sangramento refratário. Recentemente, outros importantes estudos^{20,27,28} também demonstraram que o uso do CCP foi mais eficaz que o de PFC na redução de transfusões de sangue alogênico em pacientes com sangramento significativo após cirurgia cardíaca, sem aumentar eventos tromboembólicos ou outras reações adversas.

Uso de CCP em traumas

A hemorragia pós-traumática é a causa evitável de morte mais comum entre indivíduos que sofreram traumas. A utilização do CCP em pacientes traumatizados com sangramento grave se torna cada vez mais fundamental na redução da necessidade de transfusão de sangue alogênico, bem como na melhora da sobrevivência.^{19,29}

Uso de CCP no período pós-parto e em casos de hemorragia gastrointestinal

O CCP também exerce um papel importante no manejo do sangramento pós-parto^{30,31} e da hemorragia gastrointestinal³², por aumentar o poder de formação do coágulo.

Relação custo-eficácia do manejo não transfusional do sangramento com uso de CCP

Além de questões relacionadas aos riscos das hemotransfusões alogênicas e à maior permanência hospitalar, o custo também precisa ser considerado. Embora varie entre países, o preço estimado de uma bolsa de sangue nos EUA, em 2010, chegava a US\$ 1.200, quando consideradas todas as atividades envolvidas na transfusão de sangue.³³

O custo de uma bolsa de PFC no Brasil é de R\$ 189,79, conforme Portaria PRE/Hemominas nº 251/2019, de 22 de julho de 2019.³⁴

Joseph B et al²⁹ demonstraram que o uso de CCP associado ao PFC promoveu um custo mais alto da terapia (US\$ 1.470 ± 845 versus US\$ 1.171 ± 949; $p=0,01$), porém um menor custo total de transfusão (US\$ 7.110 ± 1.068 versus US\$ 9.571 ± 1.524; $p=0,01$) em comparação à terapia somente com PFC. Portanto, o uso do CCP é custo-eficaz.^{29,35}

A dose de CCP preconizada é de 20 UI/kg a 40 UI/kg, devendo-se usar sempre a dose máxima na vigência de hemorragia grave.⁷

A triagem de pacientes com elevado risco de sangramento pode ser realizada por meio do questionário HEMSTOP, que tem uma especificidade de 98,6% e uma sensibilidade de 89,5% entre pacientes que apresentavam duas ou mais respostas positivas.³⁶

Considerações finais

Diante de tantas evidências atuais em relação às desvantagens das transfusões de sangue alogênico, a prática não transfusional é uma estratégia viável de tratamento, especialmente quando se pensa no conceito de mortes evitáveis. O uso de CCP é uma opção de tratamento segura e custo-efetiva no manejo não transfusional do sangramento.

- Referências:** 1. Shander A, Isbister J, Gombotz H. Patient blood management: the global view. *Transfusion*. 2016;56 Suppl 1:S94-102. 2. US Department of Health and Human Services. The 2011 national blood collection and utilization survey report [internet]. 2011 [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://wayback.archive-it.org/3922/20190926121044/https://www.hhs.gov/sites/default/files/ash/bloodsafety/2011-nbcus.pdf> 3. Kumar A. Perioperative management of anemia: limits of blood transfusion and alternatives to it. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 4:S112-8. 4. Cooley DA, Crawford ES, Howell JF, Beall Jr AC. Open heart surgery in Jehovah's Witnesses. *Am J Cardiol*. 1964;13:779-81. 5. Ott DA, Cooley DA. Cardiovascular surgery in Jehovah's Witnesses. Report of 542 operations without blood transfusion. *JAMA*. 1977;238(12):1256-8. 6. World Health Organization. Availability, safety and quality of blood products [internet]. 2010 May 21 [cited 2020 Jun 3]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-en.pdf 7. Santos AA, Silva JP, Silva LF, et al. Therapeutic options to minimize allogeneic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: a systematic review. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(4):606-21. 8. Montano-Pedroso JC, GarciaEB, Moraes MAR, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron administration for the postoperative treatment of post-bariatric abdominoplasty anaemia: an open-label, randomised, superiority trial in Brazil. *Lancet Haematol*. 2018;5(7):e310-20. 9. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667-74. 10. Santos AA, Sousa AG, Piotto RF, Pedrosa JCM. Mortality risk is dose-dependent on the number of packed red blood cell transfused after coronary artery bypass graft. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(4):509-17. 11. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52. 12. Sojka BN, Sojka P. The blood donation experience: self-reported motives and obstacles for donating blood. *Vox Sang*. 2008;94(1):56-63. 13. Suárez-Varela MM, Gonzales AL, Perez MLT. Variations in avoidable mortality in relation to health care resources and urbanization level. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1996;15(2-4):149-54. 14. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2010;50(6):1370-83. 15. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med*. 2014;127(2):124-31. 16. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion*. 2015;55(5):1075-81. 17. Shander A, Goobie SM, Warner MA, et al. International Foundation of Patient Blood Management (IFPBM) and Society for the Advancement of Blood Management (SABM) Work Group. The essential role of patient blood management in a pandemic: a call for action. *Anesth Analg*. 2020;10.1213/ANE.0000000000004844. 18. Griffie MJ, Deloughery TG, Thorborg PA. Coagulation management in massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(2):263-8. 19. Zeeshan M, Hamidi M, Feinstein AJ, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate is associated with improved survival in trauma-related hemorrhage: a nationwide propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;87(2):274-81. 20. Roman M, Biancari F, Ahmed AB, et al. Prothrombin complex concentrate in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(4):1275-83. 21. Fries D. The early use of fibrinogen, prothrombin complex concentrate and recombinant-activated factor VIIa in massive bleeding. *Transfusion*. 2013;53 Suppl 1:91S-95S. 22. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Prothrombin complex concentrates for bleeding in the perioperative setting. *Anesth Analg*. 2016;122(5):1287-300. 23. Wikkelso A, Wetterslev J, Møller AM, Atshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD007871. 24. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Segal DM, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):879-90. 25. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2Suppl):e152S-e84S. 26. Fitzgerald J, Lenihan M, Callum J, et al. Use of prothrombin complex concentrate for management of coagulopathy after cardiac surgery: a propensity score matched comparison to plasma. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):928-34. 27. Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A, et al. Comparative analysis of prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma in coronary surgery. *Heart Lung Circ*. 2019;28(12):1881-7. 28. Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care*. 2016;20(5):229-31. 29. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion*. 2010;50(4):753-65. 30. Annecke T, Geisenberger T, Kürzi R, et al. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(1):95-100. 31. Santoso JT, Saunders BA, Grosshart K. Massive blood loss and transfusion in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol Surv*. 2005;60(12):827-37. 32. Holster IL, Hunfeldt NGM, Kuipers EJ, et al. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013;22(2):229-31. 33. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion*. 2010;50(4):753-65. 34. Fundação Hemominas. Produtos e Serviços Hemoterápicos. Portaria PRE/Hemominas nº 251/2019, de 22 de julho de 2019 [internet]. 2019 Jul 22 [cited 2020 Jun 3]. Available from: <http://www.hemominas.mg.gov.br/estabelecimentos-de-saude-anexos?download=206:tabela-de-produtos-e-servicos-hemoterapicos> 35. Diaz MQ, Borobia AM, Cachafeiro SP, et al. Cost-effectiveness of using prothrombin complex concentrate to prevent complications related to overdoses of anticoagulants in the emergency department. *Emergencias*. 2012;24:113-20. 36. Bonhomme F, Boehlen F, Clergue F, de Moerloose P. Preoperative hemostatic assessment: a new and simple bleeding questionnaire. *Can J Anesth*. 2016;63(9):1007-15.

octaplex®

Concentrado de Complexo Protrombínico



M.S.: 1.3971.0012.001-3



Complexo protrombínico de última geração.¹



Normalização rápida do RNI. 10 minutos após a infusão.¹



Segurança: baixo perfil trombogênico. Minimização dos efeitos tromboembólicos pela presença das proteínas C e S.¹



Baixo volume e rapidez na infusão.² em comparação com o plasma fresco congelado.

A União Química, distribuidora exclusiva da Octapharma no Brasil, traz para a sua linha de produtos Octaplex®, complexo protrombínico de última geração.

Referências bibliográficas: 1. Bula registrada na ANVISA Octaplex 2. Riess HB et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Res* 2007;121:9-16.

OCTAPLEX® 500 UI Fator II, fator VII, fator IX e fator X de coagulação. Concentrado de complexo protrombínico. MS: 1.3971.0012. Indicações: Octaplex® está indicado na profilaxia, substituição perioperativa e tratamento de sangramento em pacientes com deficiência congênita ou adquirida dos fatores de coagulação II, VII, IX e/ou X. **Desordens de coagulação congênitas:** Deficiência congênita simples ou múltipla dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. **Desordens de coagulação adquiridas:** Cirurgia de emergência ou episódios de sangramento durante terapia oral com anticoagulantes cumarínicos. Episódios de sangramento devido à overdose com anticoagulantes. Sangramentos ocasionados pela deficiência de vitamina K, causado por problemas na reabsorção de vitamina K devido a problemas do trato biliar ou pâncreas, persistindo diarreia ou terapia antibiótica. Desordens de coagulação adquirida, com tendência a sangramento, causado pela diminuição significativa de fatores do complexo protrombínico. **Contraindicações:** Reação alérgica conhecida aos componentes da fórmula do produto. Casos conhecidos de alergia à heparina ou histórico de trombocitopenia induzida pela heparina. Infarto recente do miocárdio, risco iminente de trombose, angina pectoris (exceção: casos de sangramento com risco de morte devido overdose de anticoagulante oral e antes de iniciar terapia fibrinolítica). Alto risco de coagulação intravascular disseminada. **Posologia:** Verificar bula completa do produto. **Advertências:** Quando medicamentos oriundos do sangue humano ou plasma são administrados, doenças relacionadas à transmissão de agentes infecciosos não podem ser totalmente excluídas. Isto também se aplica a patógenos de natureza desconhecida. O processo atual de fabricação de Octaplex® é composto de vários procedimentos que inativam e removem vírus (inativação viral solvente/detergente e remoção viral por nanofiltração). Até o momento, os métodos aplicados à inativação viral não foram capazes de inativar completamente o Parvovirus B19. É recomendável a vacinação contra Hepatite B e Hepatite A em pacientes submetidos a tratamento com hemoderivados. **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:** Não existe recomendação especial de dosagem para idosos e crianças. O desenvolvimento de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada é aumentada em pacientes que apresentem risco destas complicações. **Reações adversas:** Reações alérgicas e anafiláticas são observadas em raros casos. Indicações para um aumento da sensibilidade variam de febre, náuseas, calafrios, urticária, peito apertado, falta de ar e choque anafilático. Casos isolados de desenvolvimento de anticorpos para um ou mais fatores do complexo protrombínico podem ocorrer. Em raros casos, observa-se o aumento da temperatura corporal. Existe o risco potencial de episódios tromboembólicos (incluindo infarto do miocárdio) e coagulopatia de consumo. Raramente pode ocorrer cefaleia e aumento transitório das transaminases hepáticas. O Octaplex® contém heparina. Raramente, a alergia à heparina pode induzir a redução da contagem de plaquetas sanguíneas abaixo de 100.000/µL ou 50% da contagem inicial (trombocitopenia tipo II). Em pacientes que não apresentaram hipersensibilidade prévia à heparina, esta diminuição em trombócitos pode ocorrer 6-14 dias após o início do tratamento. Em pacientes com hipersensibilidade prévia à heparina, esta redução pode acontecer dentro de poucas horas. Esta forma grave de redução de plaquetas sanguíneas pode ser acompanhada, ou resultar em trombose arterial, tromboembolismo, desordens graves de coagulação (coagulopatia de consumo), necrose da pele no local da injeção, petéquias, púrpura ou melena. Adicionalmente, pode ocorrer uma redução do efeito anticoagulante da heparina (tolerância à heparina). **Superdose:** O uso de altas doses de concentrado de complexo protrombínico humano está diretamente associado a casos de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolismo pulmonar. **Armazenagem:** Conservar o produto na embalagem original em temperaturas entre 15°C a 30°C, protegido da luz. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. USO RESTRITO A HOSPITAIS. USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO INTRAVENOSO.

Contraindicações: Reação alérgica conhecida aos componentes da fórmula do produto. **Interações Medicamentosas:** Concentrados de complexo protrombínico humano interagem com anticoagulantes orais cumarínicos e nestes casos as suas ações são anuladas. Entretanto, não se recomenda a administração simultânea de Octaplex® com outros medicamentos.



0800 - 11 15 59
A dose certa da
INFORMAÇÃO

octapharma®
For the safe and optimal use of human proteins

União Química
farmacêutica nacional S/A
Hospitalar