

# O Concentrado de Complexo Protrombínico e suas aplicações na sala de cirurgia

## *Prothrombin Complex Concentrate and its applications in the operating room*

Erick Martins Faria de Abreu<sup>1</sup>, Leonardo Saraiva Guimarães de Oliveira<sup>2</sup>, Pablo Martins Biagioni de Menezes<sup>3</sup>, Jaci Custódio Jorge<sup>4</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.2014S015

### RESUMO

Os concentrados de complexo protrombínico (CCPs) contêm fatores de coagulação dependentes da vitamina K em uma concentração 25 vezes maior que a do plasma e são classificados em compostos de três ou quatro fatores, de acordo com a presença do fator VII (FVII). Quando comparados ao plasma fresco congelado (PFC), são mais eficazes, podendo ser administrados rapidamente e com baixa dose para atingir o efeito desejado. O perfil de segurança dos CCPs ainda é incerto, já que eventos adversos, principalmente tromboembólicos, foram relatados com o seu uso. Os CCPs foram desenvolvidos, inicialmente, para o tratamento da hemofilia B. Hoje, sua indicação principal é a reversão emergencial da anticoagulação induzida por antagonistas da vitamina K. Após a criação dos concentrados de fatores específicos, os CCPs têm sido utilizados em hemofílicos, na sua forma ativada, para profilaxia de sangramento no peroperatório de pacientes portadores de anticorpos inibidores. Diversos trabalhos demonstram bons resultados com o uso de CCPs na coagulopatia dilucional induzida pelo trauma e cirurgia cardíaca. Redução do sangramento e diminuição da necessidade de hemotransfusão foram verificadas quando administrados em associação ao concentrado de fibrinogênio, porém estudos de maior impacto ainda são necessários para comprovar tais benefícios. Novos anticoagulantes orais (NACs) foram introduzidos como substitutos de cumarínicos. Mesmo com mais previsibilidade, estes não possuem antídotos conhecidos. Os CCPs ainda não são indicados de rotina no peroperatório de usuários de NACs, exceto em casos de sangramento importante ou em órgãos críticos. Em hepatopatas, CCPs são promissores, porém poucos trabalhos avaliam sua segurança e eficácia nesse perfil de paciente.

**Palavras-chave:** Protrombina; Cuidados Intraoperatórios; Anticoagulantes.

### ABSTRACT

*Prothrombin Complex Concentrates (PCCs) contain clotting factors that are vitamin K-dependent at a concentration 25 times greater than the plasma and are classified into compounds of three or four factors according to the presence of factor VII (FVII). When compared to frozen fresh plasma (FFPs), those are more effective, and can be administered quickly and at low doses to achieve the desired effect. The safety profile of PCCs is still uncertain because its adverse events, especially thromboembolic ones, have been reported with its use. PCCs were developed initially for the treatment of hemophilia B. Today, its main indication is the emergency reversal of anticoagulation induced by vitamin K antagonists. After the creation of specific concentrate factors, PCCs have been used in hemophiliacs, in its activated form, for the prophylaxis of bleeding in the peri-operative period of patients who are carriers of antibody inhibitors. Several studies demonstrate good results with the use of PCCs in dilutional coagulopathy induced by trauma and cardiac surgery. Reduced bleeding and decreased need for blood transfusions were observed when administered in association with fibrinogen concentrate; however, high-impact studies are still needed to prove*

<sup>1</sup> Médico especializando – ME3 – do Centro de Treinamento – CET da Sociedade Brasileira de Anestesiologia-SBA do Hospital do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Médico Anestesiologista. Hospital Vera Cruz, Hospital Municipal Odilon Behrens, Hospital do IPSEMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Médico Anestesiologista. Hospital Municipal Odilon Behrens, Hospital do IPSEMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>4</sup> Médico Anestesiologista. Título Superior em Anestesiologia – TSA/SBA. Responsável pelo CET/SBA do Hospital do IPSEMG. Coordenador do Serviço de Anestesiologia do Hospital Vera Cruz. Belo Horizonte, MG – Brasil.

*Instituição:*  
Hospital do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG  
Belo Horizonte, MG – Brasil

*Autor correspondente:*  
Erick Martins Faria de Abreu  
E-mail: erickabreu13@yahoo.com.br

*such benefits. New oral anticoagulants (NACs) were introduced as coumarin replacements, which even with more predictability there are no known antidotes. The PCCs are still not routinely indicated in the per-operative period for NACs users, except in cases of major bleeding or in critical organs. PCCs are promising options for patients with liver disease; however, few studies assess its safety and efficacy in these patients.*

*Key words: Prothrombin; Intraoperative Care; Anticoagulants.*

## INTRODUÇÃO

Os concentrados de complexo protrombínico (CCPs) são compostos altamente purificados, produzidos por cromatografia de troca iônica do sobrenadante crioprecipitado do plasma humano, após remoção do fator XI (FXI) e da antitrombina III. Eles contêm os fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, IX e X e quantidades variáveis de FVII).<sup>1</sup> Inicialmente, os CCPs eram utilizados para a profilaxia e tratamento de sangramentos em pacientes com deficiências congênitas de fatores de coagulação.<sup>2</sup> Hoje, a reversão emergencial dos antagonistas da vitamina K (AVKs) tornou-se a principal indicação dos CCPs. Apesar de ainda não padronizado, o uso em outras situações de anticoagulação adquirida, como coagulopatia dilucional, sangramentos cirúrgicos maciços, reversão de novos anticoagulantes e hepatopatias, também vem sendo especulado. A única contraindicação absoluta para o uso de CCPs são os pacientes com coagulação intravascular disseminada (CIVD). Os CCPs também não são recomendados em pacientes com história de trombocitopenia induzida pela heparina, naqueles com alto risco de trombose, relato de reação alérgica ao composto, gravidez e puerpério.<sup>3</sup>

Esta revisão objetiva expor as evidências disponíveis até o momento sobre a eficácia dos CCPs na abordagem da anticoagulação adquirida e congênita

no período peroperatório, bem como a sua dosagem e eventos adversos associados.

Para este trabalho foi realizada pesquisa na base de dados PUBMED de publicações com a palavra-chave “*prothrombin complex*” e termos adicionais como “*perioperative*” e “*bleeding management*”. Incluiu-se também a exploração de referências bibliográficas dos artigos encontrados, que não foram contempladas na busca inicial. Foram selecionados estudos em língua inglesa e portuguesa, do período de 1968 a 2014.

## CONCENTRADOS DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO COM TRÊS OU QUATRO FATORES

Existe ampla variedade de CCPs no mercado. São compostos de fatores de coagulação dependentes da vitamina K em uma concentração 25 vezes maior que a do plasma. Os produtos são categorizados em CCPs com três fatores (CCPs-3F), que não contêm FVII ou apenas quantidades mínimas, ou quatro fatores (CCPs-4F), que contêm FVII.<sup>2</sup>

A efetividade dos CCPs-3F tem sido questionada devido a essa pequena quantidade ou ausência do FVII. Isso poderia afetar a sua capacidade de corrigir o RNI em usuários de varfarina, uma vez que existe relação inversa entre RNI e FVII.<sup>4</sup> Muitos estudos demonstraram a capacidade dos CCPs em reverter a anticoagulação dos AVKs e na maioria deles utilizaram-se produtos com quatro fatores.<sup>5,6</sup> No entanto, estes não estão disponíveis em muitos países devido a um risco teórico mais alto de trombose.<sup>7</sup> No Brasil, estão registrados na ANVISA apenas os CCPs-4F, cuja composição varia de acordo com o fabricante (Tabela 1).

**Tabela 1** - Composição dos concentrados de complexo protrombínico de quatro fatores disponíveis no Brasil em UI/mL \*valores médios<sup>2,8,9</sup>

Fabricante	Baxter	CSL Behring	LFB	Octapharma
Nome do produto	Prothromplex T®	Beriplex P/N®	Kaskadil®	Octaplex®
Fator II	30	20-48	40	11-38
Fator VII	25	10-25	25	9-24
Fator IX	30	20-31	25	25
Fator X	30	22-60	40	18-30
Proteína S*	4,3	17,9	11,8	12
Proteína C*	8,5	27,3	15	24
Proteína Z*	14,1	51,3	27,5	16,1
Antitrombina*	0,5	0,6	Traços	0,1
Heparina*	<0,2	0,5	5	6

Numa revisão sistemática foi demonstrado que os CCPs-4F são mais efetivos que os CCPs-3F na diminuição do RNI para  $<1,5$  dentro de 1 hora após administração.<sup>10</sup> Isso pode ser significativo no prognóstico de pacientes com sangramentos importantes como os intracranianos.<sup>11</sup>

O FVII necessita de apenas 10-15% de sua concentração normal para gerar uma adequada hemostasia.<sup>12</sup> Com resultados de RNI  $> 4$ , a concentração provavelmente está abaixo de 5-10%. Nesses casos, os CCPs-3F seriam insuficientes para reversão e os CCPs-4F seriam necessários para a adequada reversão da anticoagulação. Com RNI  $< 4$ , os pacientes teriam uma concentração suficiente de FVII para permitir o uso dos CCPs-3F com sucesso.<sup>13</sup> Imberti *et al.*<sup>14</sup> corroboram esses dados ao evidenciarem a correção do RNI com CCPs-3F, principalmente, em pacientes com RNIs iniciais entre dois e 3,9. Com resultados de RNI mais elevados não houve boa resposta.

Não há estudos comparando diretamente os CCPs-3F com os CCPs-4F. Diferenças nas características dos pacientes, nas concentrações dos fatores nas preparações de CCPs, nas doses utilizadas e no RNI basal são situações que causam dificuldade na avaliação dos dados. Além disso, em muitos estudos a comparação é baseada na capacidade de reversão do RNI. Não é claro se a correção do RNI é necessariamente associada à parada do sangramento e melhora dos resultados clínicos.<sup>10</sup> Mesmo com a ausência de pesquisas comparativas, vários especialistas recomendam os CCPs-4F para sangramentos importantes relacionados aos AVKs.<sup>5</sup> Quando utilizados os CCPs-3F, caso ocorra resposta inadequada, indica-se a complementação de FVII (com fator VII recombinante ativado – rFVIIa – ou PFC). Se a falha ocorrer com os CCPs-4F, orienta-se o repique da dose.<sup>4</sup>

## HEMOFILIAS E OS CCPS

Os CCPs foram desenvolvidos, originalmente, para o tratamento da hemofilia B.<sup>15</sup> Hemofilia é um termo utilizado para referir-se a doenças recessivas ligadas ao X, caracterizadas por deficiências de fatores de coagulação. Hemofilia A define-se por deficiência do FVIII e a hemofilia B, do FIX.<sup>2</sup> Podem ser classificadas, quanto ao nível de fatores, em leve (5-40% do normal), moderada (1-5%) e grave ( $< 1\%$ ).<sup>16</sup> Os episódios hemorrágicos ocorrem de acordo com a gravidade da doença, sendo que nos quadros moderados e graves são descritos sangramentos espontâneos e após pe-

quenos traumas. Entre eles, o sangramento musculoesquelético é o mais frequente e debilitante.<sup>17</sup>

Tratamento e prevenção de episódios de sangramento são a base da terapia de hemofílicos e consistem na reposição do fator deficiente.<sup>18</sup> Antes da introdução de concentrados purificados de FVIII e FIX, hemofílicos eram tratados com CCPs. Desde a década de 60, diversas complicações trombóticas foram relatadas com o uso destes, incluindo episódios de IAM em pacientes jovens.<sup>3</sup> Os hemofílicos são deficientes apenas em fatores específicos e a administração de CCPs elevaria a níveis suprafisiológicos os outros fatores, o que aumentaria o risco de trombose, quando em doses repetidas.<sup>19</sup>

Hoje, os concentrados purificados específicos são a base do tratamento dos hemofílicos, com bons resultados terapêuticos.<sup>16</sup> Apesar disso, uma das complicações do uso desses compostos é o desenvolvimento de inibidores, anticorpos IgG, que neutralizam os fatores de coagulação.<sup>17</sup> Aproximadamente 30% dos pacientes com deficiência grave do FVIII e até 5% daqueles com deficiência grave de FIX irão desenvolver inibidores, o que torna o tratamento convencional com reposição de fatores pouco eficaz. Esses inibidores se desenvolvem em pessoas geneticamente propensas e após frequentes exposições ao fator substituto.<sup>20</sup>

Os CCPs, nas orientações atuais, principalmente na sua forma ativada (CCPa), são utilizados em hemofílicos com altos títulos de inibidores ( $>5$  unidades Bethesda) para profilaxia, manejo do sangramento grave e preparo pré-operatório.<sup>17, 20-22</sup> Esse CCPa, por conter formas ativadas do FVII, IX e X, facilitaria as vias intrínseca, extrínseca e comum da cascata de coagulação, realizando um *bypass* dos fatores deficientes. O FVIIa e o FXa aumentariam a atividade da via extrínseca, e a protrombina junto ao FIXa estimularia o FXI e o resto da cascata.<sup>22</sup>

Na década de 50, a mortalidade peroperatória nos hemofílicos era de 66%. Atualmente, essa taxa foi reduzida para 4,5% após adoção de protocolos de manejo que orientam o uso de concentrados de FVIII, FIX e concentrados ativados (CCPa e rFVIIa).<sup>23</sup> É preconizado o aumento profilático pré-operatório dos níveis de fatores deficientes em 50-80%, quando cirurgias de pequeno porte, e em 60-100%, quando de grande porte. Também são administradas doses de manutenção variáveis até por volta de 14 dias no pós-operatório.<sup>17, 20</sup>

A realização de cirurgias é viável, com baixo risco de complicações hemorrágicas graves em hemofílicos com inibidores, ao serem utilizados concentrados

ativados. O CCPa e o rFVIIa apresentaram sucesso no tratamento de hemorragias nesses pacientes, porém não foram tão eficazes quanto os fatores específicos nos doentes sem inibidores.<sup>16,24-26</sup>

As doses recomendadas para o uso do CCPa disponível no mercado, FEIBA® (Tabela 2) variam de 50-100 U/kg, podendo ser administradas a cada 12h na vigência de hemorragias graves.<sup>22</sup> De acordo com Tjønnfjord *et al.*<sup>27</sup>, bons resultados foram conseguidos após a administração de 100 U/kg pré-operatório, seguida de 200 U/kg/dia (dividida em três doses) por três dias, com manutenção de 100-150 U/kg/dia nos dias seguintes. Este estudo foi consonante com as orientações do fabricante, que limitam as doses diárias em até 200 U/kg e as doses únicas em até 100 U/kg.<sup>22</sup> Em crianças, não há pesquisas de impacto sobre o tema, porém dose pré-operatória de 100 U/kg seguido de 50 U/kg a cada seis horas, com manutenção de 50 U/kg cada 12 horas, mostrou-se eficaz.<sup>28</sup> Em nenhuma faixa etária se indica o uso de antifibrinolítico sistêmico concomitante com o CCPa.<sup>22</sup>

Entretanto, pacientes com inibidores podem desenvolver episódios de sangramento refratários à monoterapia com CCPa. Em estudo retrospectivo, Schneiderman *et al.*<sup>29</sup> demonstraram eficácia e segurança de terapia sequencial utilizando CCPa e rFVIIa em caso de refratariedade, com administração de dose média de 154 mcg/kg de rFVIIa associada a 50 U/kg de CCPa. O estudo concluiu que ensaios randomizados e prospectivos são necessários para comparar a eficácia dessa abordagem com a monoterapia.

**Tabela 2** - Composição do FEIBA® em UI de fatores por unidade de concentrado<sup>22</sup>

Fabricante	Baxter
Fator II	1,3±0,3
Fator VII	0,9±0,1
Fator IX	1,4±0,1
Fator X	1,1±0,2
Proteína C	1,1±0,2
Trombina	0,01±0,004
FVIIa	1,5±0,2
FIXa	≥0,0006
FXa	0,06±0,002

## REVERSÃO DE ANTAGONISTAS DE VITAMINA K

Os AVKs agem a partir da inibição da enzima epóxido-redutase. Esta regenera a vitamina K após a gamacarboxilação dos resíduos de ácido glutâmico

dos FII, FVII, FIX e FX e das proteínas C, S e Z.<sup>1,30</sup> Esse evento, que ocorre no fígado, é necessário para que os fatores se tornem funcionais.

Aproximadamente 1-1,5% da população ocidental utiliza AVKs para prevenção de embolismo sistêmico relacionado a valvopatias, próteses valvares, fibrilação/flutter atrial e trombose venosa profunda.<sup>31,32</sup> A incidência anual de sangramentos graves relacionados ao uso de varfarina é de 0,9-1,4%,<sup>6</sup> sendo o trato gastrointestinal envolvido em 30-60% dos eventos e o sistema nervoso central (SNC) em 17-30%.<sup>1</sup> De todas as hemorragias intracranianas, 15% se relacionam ao uso de AVKs, sendo que o paciente em uso está sob o risco estimado de 0,25-1,1% ao ano, o qual pode aumentar para 2% se RNI >4.<sup>30,33</sup> O prognóstico de sangramentos no SNC é ruim e associa-se à mortalidade de até 50% em 1 mês.<sup>34</sup> O tamanho do hematoma é o maior preditor de mortalidade e a reversão da anticoagulação deve ocorrer, precocemente, para evitar a expansão deste.<sup>33</sup>

Desde 1976, quando Taberner *et al.*<sup>35</sup> descreveram, em um ensaio clínico randomizado, sucesso com o uso de CCPs para correção da deficiência de fatores de coagulação em pacientes tratados com AVKs, diversos estudos comprovaram sua eficácia.<sup>7,36</sup> Quando comparado com o PFC, que demora horas para reversão da anticoagulação, os CCPs são mais rápidos e atingem bons resultados em alguns minutos.<sup>2</sup> São necessários volumes 15 a 30 vezes maiores de PFC para efeito equivalente. Sendo assim, o uso de CCPs minimiza o risco de sobrecarga volêmica, principalmente em cardiopatas, nefropatas e hepatopatas, além de diminuir o tempo necessário para infusão. Ao se comparar o modo de preparo, os CCPs não precisam ser descongelados e podem ser armazenados em temperatura ambiente. O tempo necessário para a preparação e administração de plasma é, usualmente, de uma a duas horas, enquanto os CCPs podem ser infundidos de imediato (sem prova cruzada ou tipagem) e com taxa de infusão rápida.<sup>37</sup> Os CCPs tem perfil de segurança melhor do que o PFC, porque eles passam por etapas de inativação viral, minimizando o risco de transmissão de uma variedade de agentes infecciosos.<sup>1</sup> O uso do plasma está associado a maior risco de anafilaxia e TRALI que os CCPs.<sup>38,39</sup> Deste modo, diversos *guidelines* os colocam como primeira escolha para correção emergencial da anticoagulação induzida por AVK sem caso de sangramento importante ou necessidade de cirurgia de urgência.<sup>5,40,41</sup>

A dose adequada para administração de CCPs ainda não está clara.<sup>2,3,30</sup> Estudos demonstram que



são necessários níveis plasmáticos médios de 30-40% do normal de cada fator para que a hemostasia ocorra de forma correta. Esses níveis equivalem a um RNI <1,5.<sup>3,13,42</sup> Por ter sido padronizado, inicialmente, para pacientes com hemofilia B, o cálculo da dosagem de CCPs continua sendo baseado na concentração de FIX.<sup>15</sup> A média de recuperação *in vivo* do FIX, em U/kg administrada, é de aproximadamente 1-1,5% e dos outros fatores de 1-2%. Dessa maneira, a dose de 25-50 U/kg seria adequada para reposição dos fatores deficientes.<sup>2,32</sup> Entretanto, essa dose parece ser excessiva para reversão emergencial em usuários AVKs, uma vez que estes não estão completamente depletados de fatores de coagulação.<sup>15,30</sup> Assim, apesar do RNI ser corrigido prontamente, esses pacientes estariam expostos a elevado risco de trombose.<sup>43</sup>

Pesquisas tentam esclarecer qual regime seria ideal. Yasaka *et al.*<sup>44</sup> compararam doses fixas crescentes de CCPs-4F administrados para pacientes com RNI alterado que necessitavam de reversão por sangramento ou que iriam ser submetidos a procedimentos invasivos. Concluíram que doses de 500 UI (aproximadamente 8,8 U/kg) foram suficientes em pacientes com RNI <5.<sup>44</sup> Van Aart *et al.*<sup>15</sup>, em estudo prospectivo randomizado, utilizaram a dose fixa de 500 UI de CCP-4F e compararam com doses individualizadas ajustadas por peso entre 15 e 35 U/kg. Verificaram que 89% dos pacientes do regime individualizado alcançaram o RNI-alvo contra apenas 43% dos pacientes que receberam dose fixa, principalmente nos casos cujo RNI de base era >4,5. Khorsand *et al.*<sup>45,46</sup>, em duas coortes observacionais e prospectivas, salientaram que a dose fixa de 1.040 UI seria suficiente para garantir reversão adequada em pacientes com RNI <7,5, com melhor custo-benefício e desfechos clínicos positivos, mesmo sem atingir o RNI-alvo proposto. Kerebel *et al.*<sup>32</sup> conduziram estudo multicêntrico e randomizado em pacientes com hemorragia intracraniana, comparando a eficácia e segurança da administração de 25 e 40 U/kg de Octaplex®. Seus resultados demonstraram que, apesar do desfecho clínico não ter apresentado diferença estatística, a dose de 40 U/kg foi mais eficaz em normalizar o RNI (alvo <1,2) sem, no entanto, promover aumento na incidência de eventos adversos.

O órgão canadense *National Advisory Comitee on Blood and Blood Products* (NAC) associado ao *Canadian Blood Services* (CBS) padronizou a administração do CCP disponível naquele país com dose fixa de 1.000 UI, todavia, com ressalva de que doses

mais altas ou complementares deveriam ser consideradas em extremos de pesos ou de RNI. O consenso australiano mais atual, bem como as recomendações do *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH), orienta a utilizar dose de 25-50 U/kg para reversão dos AVKs.<sup>40,41</sup> Já o *American College of Chest Physicians* (ACCP), apesar de, em 2012, ter atualizado suas diretrizes de manejo de terapia anticoagulante, não recomenda qualquer dose para uso.<sup>5</sup> No Brasil, há publicação do Ministério da Saúde que cita o complexo protrombínico como preferível em relação ao PFC para reversão dos AVKs, porém não sugere dosagem. A orientação mais direta sobre o tema está presente nas Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia de 2013, afirmando que, apesar de não existir ainda qualquer padronização da dose de CCPs, estes devem ser administrados de acordo com o valor do RNI inicial (Tabela 3).<sup>47</sup> Atualmente, aguarda-se a publicação do estudo multicêntrico, randomizado e fase III, denominado *Prophylaxis of Thromboembolism in Critical Care* (PROTECT), que pode direcionar a redução das doses recomendadas de CCPs.

Os consensos atuais divergem quanto à dose a ser administrada, porém concordam que é imprescindível a administração concomitante de 5-10 mg de vitamina K intravenosa (diluída em um mínimo de 50 mL e administrado no mínimo em 30 minutos), uma vez que a meia-vida do FVII é de cerca de 6h.<sup>48</sup> Desta forma, garante-se a manutenção dos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação e evita-se aumento “rebote” do RNI 12-24h após a administração do CCPs.<sup>5,40,41,48</sup>

Vários estudos foram conduzidos para avaliar a taxa de infusão ideal dos CCPs. A maioria dos fabricantes orienta taxa de infusão máxima de 2-4 mL/min. Apesar disso, estudo prospectivo conduzido por Pabinger *et al.*<sup>49</sup> demonstrou que ao infundir Beriplex P/N® em taxas de 2-40 mL/min (mediana de 7,5 mL/min), não houve aumento de marcadores de trombogenicidade e eventos adversos. Este estudo é a primeira evidência prospectiva de que CCPs podem ser infundidos rapidamente, sem ter eficácia e segurança comprometidos.

O uso de CCPa para reversão de AVKs tem sido avaliado. A maior preocupação do uso desses concentrados ativados seria a alta incidência de eventos trombóticos. Apesar de plausível teoricamente, não há qualquer evidência clara de que o uso de CCPa confere mais risco de eventos adversos que os CCPs com uso de AVKs.<sup>50,51</sup> Pesquisa conduzida por Aledort *et al.*<sup>52</sup> demonstrou menos incidência de eventos trombóticos

quando comparado com rFVIIa. Dois trabalhos, conduzidos com o uso de dose baixa fixa (500 U para RNI <5 e 1.000 U para RNI >5), evidenciaram boa eficácia da abordagem, com frequência de eventos adversos próxima das descritas com o uso de CCPs.<sup>50,51</sup>

**Tabela 3** - Dose de CCP ajustada por RNI<sup>3,47</sup>

RNI	Dose de CCP (UI de fator IX)
2,0-3,9	25 U/kg
4,0-5,9	35 U/kg
≥6	50 U/kg

## MONITORIZAÇÃO DA REVERSÃO DOS AVKS

Estudos de pouco impacto enfatizaram correlação razoável entre a queda do RNI e resposta hemostática, quando se avaliou a reversão dos AVKs com CCPs.<sup>44,53,54</sup> No entanto, existem investigações em que se observaram pacientes com boa resposta hemostática, apesar de não atingirem o RNI-alvo.<sup>55,56</sup> Também há pesquisas em que se notaram pacientes que atingiram seu RNI-alvo, mas continuaram a sangrar.<sup>15</sup> Os AVKs interferem na via extrínseca da coagulação, sendo então rotineiramente monitorizados a partir do TP e RNI.<sup>57</sup> Contudo, o TP foi introduzido há mais de 50 anos, quando ainda se pensava que o processo de hemostasia ocorria apenas no plasma.<sup>58</sup> Com o estabelecimento do modelo celular da coagulação, tornou-se evidente que a avaliação tradicional reflete apenas a fase de iniciação.

Especula-se se as complicações hemorrágicas em usuários de AVKs têm relação com o fato desses testes tradicionais refletirem apenas esses passos iniciais do processo hemostático.<sup>59</sup> A tromboelastografia (TEG) e a tromboelastometria rotacional (ROTEM) avaliam a formação do coágulo e a habilidade da geração da trombina, estudando então o processo inteiro da coagulação.<sup>60</sup> Esses exames são melhores preditores de transfusão de hemoderivados que o TP e RNI para pacientes com sangramento maciço.<sup>61</sup> A necessidade de transfusão e, inclusive, de reoperação diminuiu em vítimas de trauma, nos quais a coagulação foi estudada com TEG/ROTEM. O motivo dessa diferença é que o TEG/ROTEM inclui as plaquetas na avaliação da hemostasia, permitindo a análise das três fases da coagulação (iniciação, amplificação e propagação) e das características físicas do coágulo.<sup>62</sup> No entanto, não há estudos duplo-cegos, randomizados, comparando o valor da TEG/ROTEM com o RNI em prever sangramentos em pacientes usuários de AVKs. Também não

existem estudos relevantes que comprovem a capacidade do RNI ou TEG/ROTEM em guiar com acurácia a reversão da anticoagulação dos AVKs pelo CCPs.

## CIRURGIA CARDÍACA, TRAUMA E CCPS

O sangramento crítico que ocorre no trauma e cirurgia cardíaca correlaciona-se com hemodiluição, consumo de fatores de coagulação, danos microvasculares e fibrinólise.<sup>63</sup> Durante a última década, poucos estudos de impacto e diversos outros com baixo nível de evidência indicam o uso de CCPs nessas situações.<sup>64</sup> Em alguns países, eles são utilizados em substituição ao PFC ou como seu complemento.<sup>65</sup> Entretanto, no cenário do trauma e cirurgias cardíacas, os CCPs ainda não são recomendados por diretrizes ou algoritmos.<sup>65,66</sup>

A circulação extracorpórea (CEC) é importante contribuidora da inflamação, disfunção plaquetária, déficit da coagulação e hiperfibrinólise relacionadas à cirurgia cardíaca. Esses prejuízos, associados à hemodiluição que acarreta a diminuição dos fatores II, VII, IX e X, geram aumento do sangramento pós-operatório.<sup>67</sup> Kaspereit *et al.*<sup>64</sup>, em modelo animal de CEC, concluíram que o CCP corrigiu a coagulopatia dilucional e reduziu o sangramento difuso. Lin *et al.*<sup>63</sup>, em revisão sistemática de sangramento em cirurgias cardíacas, indicaram a possibilidade de pacientes que usaram CCPs e concentrado de fibrinogênio (fator I-FI) para coagulopatia necessitarem de menos hemotransfusão e apresentarem menor volume de drenagem torácica do que aqueles que receberam PFC. Görlinger *et al.*<sup>68</sup> realizaram, em estudo retrospectivo, que a administração de concentrado de fibrinogênio e CCPs em cirurgia cardíaca foi associada à diminuição da incidência de transfusão maciça e reoperação, sem aumento de trombose. Arnékián *et al.*<sup>69</sup>, em análise retrospectiva, mostraram redução significativa do sangramento após cirurgia cardíaca com CEC usando baixas doses de CCPs. A dose média encontrada na literatura foi de 10-15 U/kg.<sup>55</sup> Embora os CCPs tenham demonstrado eficácia em análises retrospectivas e em modelos animais, estudos prospectivos e randomizados em humanos submetidos a cirurgias cardíacas ainda são necessários.<sup>70</sup>

Os CCPs contêm doses concentradas de todos os fatores da via extrínseca. Esta é a principal via da coagulação implicada no trauma, cenário no qual há dano endotelial e exposição do fator tecidual. Portanto, é justificável que os CCPs possam ser úteis no

tratamento da coagulopatia dilucional do trauma.<sup>71</sup> Em um modelo suíno de hemorragia, foi apurada a eficácia dos CCPs, em relação ao PFC, na correção da coagulopatia dilucional. Ao contrário do PFC, o CCP corrigiu o tempo de protrombina e o pico de geração da trombina. Além de reduzir o tempo para a hemostasia em relação ao PFC, o CCP diminuiu o volume de sangue perdido.<sup>72</sup> A dose média utilizada nos estudos de trauma foi de 25-35 U/kg.<sup>72,73</sup> Entretanto, provavelmente é necessária a adição de concentrado de fibrinogênio aos CCPs, em decorrência da ausência de FII nestes e da hipofibrinogenemia ocorrida no trauma.<sup>74</sup> Em análise retrospectiva, Schochl *et al.* avaliaram pacientes com sangramento maciço secundário ao trauma e que receberam CCPs em conjunto com fibrinogênio ou PFC. Obtiveram menos necessidade de transfusão sanguínea, transfusão de plaquetas e internação mais curta naqueles que receberam CCPs e fibrinogênio, com significância estatística.<sup>30</sup> Há referências na literatura de que o uso de CCPs reverte melhor a coagulopatia dilucional que o rFVIIa. Apesar do FVII ser o fator-chave na hemostasia do trauma, os outros fatores também têm sua importância na cascata, o que corrobora a ideia de que os CCPs são mais efetivos.<sup>71</sup> Eventos trombóticos são mais comuns com rFVIIa (10% a 20%), em comparação aos CCPs (1% a 4%).<sup>75</sup> Quanto à duração de ação, na ausência de hemorragia persistente, CCPs corrigem a hemostasia por seis a oito horas, enquanto rFVIIa, por ter meia-vida curta (1h), torna necessária administração de nova dose ou reposição de outros fatores.<sup>76</sup>

Há indícios de que o uso de CCPs seja benéfico para a coagulopatia do trauma e cirurgia cardíaca, porém estudos de maior impacto são necessários.

## USO DE CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA

O fígado é o local onde ocorre a síntese de grande parte das proteínas envolvidas na hemostasia. O cirrótico está sujeito a alterações importantes da coagulação, que levam à redução do nível plasmático de fatores procoagulantes e anticoagulantes, gerando um novo estado de balanço hemostático.<sup>77</sup> Dessa forma, o hepatopata é sujeito a eventos tanto trombóticos quanto hemorrágicos, uma vez que esse novo balanço é mais precário e suscetível à descompensação após

situações de estresse orgânico.<sup>78</sup> A redução dos fatores dependentes da vitamina K correlaciona-se com a gravidade da doença. Todavia, o hepatopata avançado possui potencial de coagulação normal ou até mesmo aumentado, associado ao estado de hiperfibrinólise.<sup>78,79</sup>

Quando esses pacientes são submetidos a procedimentos abdominais, estão sujeitos a aumentado risco de sangramento devido à hipertensão portal, que mantém alta a pressão venosa nos vasos esplâncnicos. Verifica-se que a sobrecarga volêmica é prejudicial, por aumentar o risco hemorrágico. Baseado nisso, orienta-se à restrição de fluidos, inclusive de hemoderivados no peroperatório.<sup>80</sup>

Pacientes hepatopatas que experimentam sangramento ou precisam de intervenção cirúrgica urgente necessitam de rápida correção da hemostasia. Para isso, é proposta a administração de CCPs, no lugar de PFC. Até o momento, há poucos estudos para avaliação da eficácia e segurança do uso destes com esse objetivo. Lorenz *et al.*<sup>81</sup> avaliaram a eficácia e o perfil de eventos adversos com o uso de CCPs em pacientes hepatopatas graves com sangramento importante ou que necessitavam de cirurgia de urgência. No seu estudo com dose mediana de 1.500 UI de CCP, verificou-se resposta clínica e laboratorial satisfatória, sem eventos tromboembólicos associados.

Está em curso um ensaio duplo-cego, multicêntrico, controlado e randomizado denominado PROTON, cujo objetivo primário é avaliar a redução do sangramento intraoperatório, após a administração de CCP em pacientes com insuficiência hepática submetidos à transplante hepático ortotópico. Este estudo tem como objetivo secundário analisar a frequência de eventos adversos relacionados ao uso de CCPs em hepatopatas.<sup>77</sup> Após este ensaio, novas recomendações poderão ser feitas a respeito do risco e de como utilizar CCPs nessa situação.

## REVERSÃO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES

Os AVKs são as opções tradicionais para a anticoagulação oral. Entretanto, possuem várias interações medicamentosas, necessidade de monitorização e prolongado início de ação.<sup>82</sup> No intuito de melhorar o perfil de segurança, foram desenvolvidos os novos anticoagulantes (NACs), com baixo potencial de interação, rápido início de ação e meias-vidas mais curtas, possibilitando então a não monitorização laboratorial de rotina.<sup>83</sup> Diferentemente dos cumaríni-

cos, que inibem fatores dependentes da vitamina K, os NACs são inibidores diretos de um único fator da cascata de coagulação. Dabigatrana é inibidor direto da trombina (FIIa); rivaroxabana, apixabana e edoxabana são inibidores diretos do fator Xa.<sup>84,85</sup> Apesar da acentuada previsibilidade desses agentes, o sangramento permanece como importante complicação.<sup>86</sup> Como não possuem antídotos conhecidos, estratégias são necessárias em situações de sangramentos vultosos e cirurgias de emergência.<sup>87</sup>

Existem dados na literatura que suportam a possibilidade dos CCPs reverterem os NACs.<sup>76,88</sup> Porém, os estudos são em animais, *in vitro* e *ex vivo*, e com resultados não muito consistentes. A ideia seria que a elevação dos fatores dependentes da vitamina K implementaria a geração de trombina e, assim, suplantaria os efeitos dos inibidores do FIIa e FXa. Em vez de simplesmente repor fatores deficientes como na reversão dos AVKs, a intenção é transpor os efeitos do inibidor a partir da elevação dos fatores a níveis supranormais.<sup>89</sup> Sendo assim, o PFC provavelmente não é útil nessa situação, uma vez que possui baixa concentração de fatores. O rFVIIa também não é considerado primeira linha de tratamento, porque não reverte a maioria dos testes, especialmente os parâmetros de geração da trombina.<sup>87,90</sup>

Embora estudos pré-clínicos tenham demonstrado resultados satisfatórios, foram utilizadas, para reversão dos NACs, em média, doses mais altas que as usadas para AVKs. Pesquisas que utilizaram doses mais baixas falharam na correção laboratorial e melhora do sangramento.<sup>12</sup> A frequência de trombose, com as doses de CCPs utilizadas para AVKs, é baixa, mas com doses mais altas há mais probabilidade de complicações trombóticas.<sup>7,91</sup>

Utilizando um modelo celular de coagulação, testaram-se os efeitos de um CCP-4F nos parâmetros de geração da trombina. Notou-se, por meio de trombinografia, que o aumento da concentração de dabigatrana diminuiu a velocidade e o nível do pico da geração de trombina e aumentou o tempo de latência para o início da geração. O CCP foi capaz de normalizar a maioria desses parâmetros (velocidade, pico), mas não diminuiu a latência para o início. É sabido que os exames mais comuns (TP, TTPa) medem primariamente o tempo de latência para o início da formação do coágulo. Então, a falha na correção desse parâmetro explica a não normalização dos exames de coagulação tradicionais, mesmo que a geração de trombina tenha sido aumentada. Essa me-

lhora na cinética da trombina pode refletir o aperfeiçoamento da hemostasia gerado pelos CCPs, mesmo com os exames comuns alterados. Talvez a reversão da anticoagulação não tenha que normalizar todos os parâmetros da geração da trombina para garantir significativo efeito hemostático.<sup>92</sup>

Os testes de coagulação convencionais são pouco sensíveis aos efeitos dos NACs, havendo ampla variabilidade nos valores quando há altas concentrações plasmáticas das drogas. Todavia, quando o TP e o TTPa estão normais, há grande probabilidade de a droga estar presente em concentração muito baixa (alto valor preditivo negativo), o que permitiria que uma cirurgia fosse realizada com segurança.<sup>93</sup> O TP é pouco sensível à dabigatrana e sensível aos efeitos da rivaroxabana. Então, para dabigatrana, o TP não deve ser usado isoladamente, mas em associação com o TTPa. A medida da atividade antiXa é muito sensível para rivaroxabana.<sup>94</sup>

A ausência de evidência científica consistente na reversão dos NACs faz com que o manejo dessas drogas seja baseado no julgamento clínico, na extrapolação de dados de pesquisas pré-clínicas e na opinião de *experts*. Propõe-se um tratamento de suporte, incluindo ressuscitação volêmica, hemotransfusão, manutenção da função renal e controle cirúrgico do sangramento. Indica-se também a descontinuação das drogas, dada a curta meia-vida delas (7-17h). Caso a ingestão tenha ocorrido há no máximo 2h, orienta-se o uso de carvão ativado.<sup>95</sup> Em situações de sangramentos ameaçadores à vida causados por dabigatrana, a hemodiálise é uma alternativa, devido à sua baixa ligação proteica (35%). Rivaroxabana e apixabana não são dialisáveis, devido à alta ligação proteica.<sup>87</sup>

Mesmo quando a cirurgia é inadiável e os exames estão alterados, é proposto operar sem a administração profilática de CCPs ou CCPa e apenas utilizá-los (doses de 25-50 e 30-50 U/kg, respectivamente) em caso de sangramentos vultosos ou em órgãos críticos como cérebro e olhos. Existe uma tendência que considera o CCPa mais efetivo que os outros CCPs, mas com maior risco possível de trombose.<sup>76,96</sup> Embora evidências pré-clínicas promissoras demonstrem a reversão de alguns parâmetros laboratoriais, a correlação com a interrupção do sangramento não está bem clara. Estudos de melhor qualidade, em humanos com sangramento ativo, precisam ser realizados.<sup>93</sup> Agentes seletivos de reversão estão em desenvolvimento.<sup>88</sup>



## EVENTOS ADVERSOS

O perfil de segurança dos CCPs é ainda incerto. Eventos adversos potenciais associados ao seu uso incluem, principalmente, complicações trombóticas venosas (TVP, CIVD) e arteriais (AVE, IAM, TEP); e de forma menos frequente, reações alérgicas e infecção viral.<sup>1</sup>

Estudos na década de 90 atribuíram aos CCPs risco potencial de eventos tromboembólicos.<sup>2</sup> Metanálise conduzida por Dentali *et al.*<sup>7</sup>, que revisou estudos com usuários de AVKs de 1966-2010, verificou incidência de 1,4% de eventos tromboembólicos relacionados à administração de CCPs. Quando analisado apenas eventos associados ao uso de CCP-4F, a incidência foi um pouco aumentada (1,8%). Em sua revisão, Sørensen *et al.*<sup>19</sup> concluíram ser improvável que a administração de CCPs fosse a causa única dos eventos trombóticos, visto que os pacientes envolvidos apresentavam alto risco de trombose, devido à história prévia ou à doença atual. O risco de complicações trombóticas associado à reversão de anticoagulação é quantificável e, desse modo, não há como descartar a correlação dos CCPs com tais eventos. Nenhum estudo randomizado e controlado sobre a segurança de sua administração teve resultados publicados até o momento.<sup>3</sup> Além disso, Sadeghi *et al.*<sup>97</sup> ressaltam, em sua análise da composição dos atuais CCPs, que, apesar da padronização desses agentes, a grande variação de seus constituintes determina perfis individuais de hemostasia, o que pode conferir eficácia e segurança distintas. Entretanto, até o momento não há qualquer evidência que mostre superioridade entre os CCPs com o mesmo número de fatores disponíveis no mercado.<sup>3</sup>

O mecanismo trombogênico proposto é a sobrecarga de FII, que leva a uma geração excessiva de trombina. O FII, por ter meia-vida de 60h, está mais sujeito ao acúmulo após doses repetidas.<sup>19</sup> Por outro lado, diferenças na composição dos concentrados também estão implicadas na formação de trombos. Os produtos atuais, diferentemente dos produzidos na década de 70 e 80, possuem inibidores de coagulação, como heparina, antitrombina III, proteína C, S e Z, o que os tornariam mais seguros por haver um balanço dos efeitos procoagulantes e anticoagulantes.<sup>19,98</sup> Todavia, a presença dessas substâncias estão implicadas em um risco teórico de trombocitopenia induzida pela heparina.<sup>2</sup>

Reações alérgicas são eventos raros.<sup>2</sup> Entretanto, relato de caso em 2010 correlaciona o uso de Octaplex<sup>®</sup> em paciente com deficiência de IgA, com reação anafilática grau III. Na ocasião, foi realizada

deteção por método imunoturbidimétrico de IgA e outras imunoglobulinas em amostras de Octaplex<sup>®</sup>, Beriplex<sup>®</sup> e FEIBA<sup>®</sup>, levando à conclusão de que deve haver cuidado na administração de CCPs a pacientes que possuem anticorpos anti-IgA.<sup>99</sup>

Durante a preparação dos CCPs, todos eles são submetidos a pelo menos um passo de inativação viral, sendo mais frequentes os métodos do solvente-detergente e o tratamento por calor (pasteurização, calor úmido e seco). Esses métodos são eficazes para remoção ou inativação de vírus envelopados, como HIV, HBV e HCV, mas menos eficazes para remoção de vírus não envelopados, como o vírus da hepatite A (HAV) e parvovírus B19, por serem estes menores que 25 nm e resistentes ao calor. Assim, em alguns processos de preparação utiliza-se o método de nanofiltração que, ao remover esses agentes, reduz ainda mais o risco de transmissão viral.<sup>100</sup> Revisão recente estima o risco geral de infecção viral após o uso de CCPs em 1,9%, baseado em quatro episódios de soropositividade para parvovírus B19, após o uso de Octaplex<sup>®</sup>.<sup>7</sup>

Atualmente, aguarda-se a conclusão do estudo INCH, ensaio multicêntrico, controlado e randomizado, que compara a segurança/eficácia do CCPs em relação ao PFC. Seus resultados poderão elucidar os reais riscos do uso de CCPs.<sup>101</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus.* 2010; 8(3):149-54.
2. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25(10):784-9.
3. Colomina MJ, Diez Lobo A, Garutti I, Gomez-Luque A, Llaui JV, Pita E. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78(3):358-68.
4. Makris M, Van Veen JJ. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood Transfus.* 2011; 9(2):117-9.
5. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, *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(2 Suppl.):e152S-84S.
6. Bershad EM, Suarez JL. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care.* 2010; 12(3):403-13.
7. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E, *et al.* Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2011; 106(3):429-38.

8. Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(10):1614-22.
9. Vigue B. Bench-to bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. *Crit Care.* 2009; 13(2):209
10. Voils SA, Baird B. Systematic review: 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal: does it matter? *Thrombosis Res.* 2012; 130(6):833-40.
11. Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost.* 2003; 89(2):278-83.
12. Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII: a critical appraisal. *Haemophilia.* 2006; 12(1):19-27.
13. Yuan S, Ferrell C, Chandler WL. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb Res.* 2007; 120(1):29-37.
14. Imberti D, Magnacavallo A, Dentali F, Condoleo E, Gallerani M, Benedetti R, *et al.* Emergency reversal of anticoagulation with vitamin K antagonists with 3-factor prothrombin complex concentrates in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis.* 2013; 36(1):102-8.
15. Van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, *et al.* Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res.* 2006; 118(3):313-20.
16. Mannucci PM, Franchini M. Present and future challenges in the treatment of haemophilia: a clinician's perspective. *Blood Transf.* 2013; 11 Suppl 4:s77-81.
17. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, *et al.* Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013; 19(1):e1-47.
18. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias: from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med.* 2001; 344(23):1773-9.
19. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care.* 2011; 15(1):201.
20. Ljung RC, Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. *Br J Haematol.* 2012; 157(5):519-28.
21. Bastounis E, Pikoulis E, Leppaniemi A, Alexiou D, Tsigris C, Tsetis A. General surgery in haemophiliac patients. *Postgrad Med J.* 2000; 76(898):494-5.
22. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia.* 2004; 10 Suppl 2:10-6.
23. Goldmann G, Holoborodska Y, Oldenburg J, Schaefer N, Hoeller T, Standop J, *et al.* Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs. *Am J Surg.* 2010; 199(5):702-7.
24. Blatt PM, White GC, 2nd, McMillan CW, Roberts HR. Treatment of anti-factor VIII antibodies. *Thromb Haemost.* 1977; 38(2):514-23.
25. Blatt PM, Menache D, Roberts HR. A survey of the effectiveness of prothrombin complex concentrates in controlling hemorrhage in patients with hemophilia and anti-Factor VIII antibodies. *Thromb Haemost.* 1980; 44(1):39-42.
26. Penner JA. Treatment of inhibitor patients with activated prothrombin complex concentrates. *Prog Clin Biol Res.* 1984; 150:291-308.
27. Tjonnfjord GE. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX: the updated Norwegian experience. *Haemophilia.* 2004; 10(Suppl 2):41-5.
28. Quintana-Molina M, Martinez-Bahamonde F, Gonzalez-Garcia E, Romero-Garrido J, Villar-Camacho A, Jimenez-Yuste V, *et al.* Surgery in haemophilic patients with inhibitor: 20 years of experience. *Haemophilia.* 2004; 10(Suppl 2):30-40.
29. Schneiderman J, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia.* 2004; 10(4):347-51.
30. Ferreira J, DeLosSantos M. The clinical use of prothrombin complex concentrate. *The J Emerg Med.* 2013; 44(6):1201-10.
31. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349(7):675-83.
32. Kerebel D, Joly LM, Honnart D, Schmidt J, Galanaud D, Negrier C, *et al.* A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care.* 2013; 17(1):R4.
33. Desmettre T, Dehours E, Samama CM, Jhundo S, Pujeau F, Guillaudin C, *et al.* Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Optiplex) assessing the use of Prothrombin Complex Concentrate (PCC) in current clinical practice. *Crit Care.* 2012; 16(5):R185.
34. Freeman WD, Aguilar MI. Management of warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Expert Rev Neurother.* 2008; 8(2):271-90.
35. Taberner DA, Thomson JM, Poller L. Comparison of prothrombin complex concentrate and vitamin K1 in oral anticoagulant reversal. *Br Med J.* 1976; 2(6027):83-5.
36. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Haemost.* 2010; 29(2):171-81.
37. Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. *Anesthesiology.* 2008; 109(5):918-26.
38. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thrombotic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2006; 295(3):293-8.39.
39. Logan AC, Yank V, Stafford RS. Off-label use of recombinant factor VIIa in U.S. hospitals: analysis of hospital records. *Ann Intern Med.* 2011; 154(8):516-22.
40. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM, *et al.* Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Australia.* 2004; 181(9):492-7.

41. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, *et al.* Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol.* 2011; 154(3):311-24.
42. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving anti-thrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth.* 2011; 107(Suppl 1):96-106.
43. Makris M. Optimisation of the prothrombin complex concentrate dose for warfarin reversal. *Thromb Res.* 2005; 115(6):451-3.
44. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2005; 115(6):455-9.
45. Khorsand N, Giepmans L, Meijer K, van Hest RM, Veeger NJ. A low fixed dose of prothrombin complex concentrate is cost effective in emergency reversal of vitamin K antagonists. *Haematologica.* 2013; 98(6):e65-7.
46. Khorsand N, Veeger NJ, van Hest RM, Ypma PF, Heidt J, Meijer K. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica.* 2012; 97(10):1501-6.
47. Lorga Filho AM, Azmus A, Soeiro A, Quadros A, Avezum Júnior A, Marques A, *et al.* Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101:01-95.
48. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2006; 4(9):1853-63.
49. Pabinger I, Tiede A, Kalina U, Knaub S, Germann R, Ostermann H, *et al.* Impact of infusion speed on the safety and effectiveness of prothrombin complex concentrate: a prospective clinical trial of emergency anticoagulation reversal. *Ann Hematol.* 2010; 89(3):309-16.
50. Stewart WS, Pettit H. Experiences with an activated 4-factor prothrombin complex concentrate (FEIBA) for reversal of warfarin-related bleeding. *Am J Emerg Med.* 2013; 31(8):1251-4.
51. Wojcik C, Schymik ML, Cure EG. Activated prothrombin complex concentrate factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for the reversal of warfarin-induced coagulopathy. *Int J Emerg Med.* 2009; 2(4):217-25.
52. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(10):1700-8.
53. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H, *et al.* Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4):622-31.
54. Lorenz R, Kienast J, Otto U, Kiehler M, Schreier D, Haertel S, *et al.* Successful emergency reversal of phenprocoumon anticoagulation with prothrombin complex concentrate: a prospective clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007; 18(6):565-70.
55. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sanguinis.* 2010; 99(3):251-60.
56. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007; 121(1):9-16.
57. Freedman MD. Warfarin and Other "Anti"-Vitamin K Anticoagulants: Pharmacodynamics and Clinical Use. *Am J Ther.* 1996; 3(11):771-83.
58. Solbeck S, Ostrowski SR, Johansson PI. A review of the clinical utility of INR to monitor and guide administration of prothrombin complex concentrate to orally anticoagulated patients. *Thromb J.* 2012; 10(1):5.
59. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996; 7(4):459-64.
60. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009; 17:45.
61. Fries D, Innerhofer P, Schoberberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22(2):267-74.
62. Johansson PI, Svendsen MS, Salado J, Bochsén L, Kristensen AT. Investigation of the thrombin-generating capacity, evaluated by thrombogram, and clot formation evaluated by thrombelastography of platelets stored in the blood bank for up to 7 days. *Vox Sanguinis.* 2008; 94(2):113-8.
63. Lin DM, Murphy LS, Tran MH. Use of prothrombin complex concentrates and fibrinogen concentrates in the perioperative setting: a systematic review. *Transfus Med Rev.* 2013; 27(2):91-104.
64. Kaspereit F, Hoffmann S, Pragst I, Dickneite G. Prothrombin complex concentrate mitigates diffuse bleeding after cardiopulmonary bypass in a porcine model. *Br J Anaesth.* 2010; 105(5):576-82.
65. Levi M, Fries D, Gombotz H, van der Linden P, Nascimento B, Callum JL, *et al.* Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions. *Vox Sanguinis.* 2011; 101(2):154-74.
66. Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion.* 2008; 48(1 Suppl):2S-30S.
67. Ternstrom L, Radulovic V, Karlsson M, Baghaei F, Hyllner M, Bylock A, *et al.* Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observational study. *Thromb Res.* 2010; 126(2):e128-33.
68. Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, *et al.* First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2011; 115(6):1179-91.
69. Arnekian V, Camous J, Fattal S, Rezaiguia-Delclaux S, Nottin R, Stephan F. Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 15(3):382-9.
70. Davidson S. State of the Art: How I manage coagulopathy in cardiac surgery patients. *Br J Haematol.* 2014; 164(6):779-89.
71. McSwain N, Jr., Barbeau J. Potential use of prothrombin complex concentrate in trauma resuscitation. *J trauma.* 2011; 70(5 Suppl):S53-6.

72. Dickneite G, Pragst I. Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br J Anaesth*. 2009; 102(3):345-54.
73. Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res*. 2007; 119(5):643-51.
74. Porta CR, Nelson D, McVay D, Salgar S, Eckert M, Izenberg S, *et al*. The effects of tranexamic acid and prothrombin complex concentrate on the coagulopathy of trauma: an in vitro analysis of the impact of severe acidosis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 75(6):954-60.
75. Frumkin K. Rapid reversal of warfarin-associated hemorrhage in the emergency department by prothrombin complex concentrates. *Ann Emerg Med*. 2013; 62(6):616-26 e8.
76. Tanaka KA, Szlam F, Dickneite G, Levy JH. Effects of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII on vitamin K antagonist induced anticoagulation. *Thromb Res*. 2008; 122(1):117-23.
77. Arshad F, Ickx B, van Beem RT, Polak W, Grune F, Nevens F, *et al*. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg*. 2013; 13:22.
78. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010; 116(6):878-85.
79. Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. *Clin Liver Dis*. 2009; 13(1):21-31.
80. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clin Liver Dis*. 2009; 13(1):145-54.
81. Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D, *et al*. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(1):15-20.
82. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A, Amin AN. A pharmacologic overview of current and emerging anticoagulants. *Cleve Clin J Med*. 2005; 72(Suppl 1):S2-6.
83. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med*. 2011; 62:41-57.
84. Ahrens I, Peter K, Lip GY, Bode C. Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part I. Clinically approved drugs. *Discov Med*. 2012; 13(73):433-43.
85. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants. *Thromb Res*. 2011; 127(6):497-504.
86. Battinelli EM. Reversal of new oral anticoagulants. *Circulation*. 2011; 124(14):1508-10.
87. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, *et al*. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012; 87(Suppl 1):S141-5.
88. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, *et al*. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature Med*. 2013; 19(4):446-51.
89. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011; 124(14):1573-9.
90. Perzborn E, Gruber A, Tinel H, Marzec UM, Buetehorn U, Buchmueller A, *et al*. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost*. 2013; 110(1):162-72.
91. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007; 370(9585):439-48.
92. Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anticoagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? *Thromb Haemost*. 2014; 111(2):189-98.
93. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Perioperative management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation*. 2012; 126(20):2428-32.
94. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, *et al*. In vitro and in vivo studies of the novel anti-thrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(3):514-21.
95. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, Baglin T, Benson G, Green L, *et al*. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J*. 2014; 31(2):163-8.
96. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012; 108(2):217-24.
97. Sadeghi N, Kahn D, Sayed D, Hoppenstadt D, Jeske W, Harenberg J, *et al*. Compositional differences in commercially available prothrombin complex concentrates. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20(3):256-69.
98. Hanke AA, Joch C, Gorlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltered prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth*. 2013; 110(5):764-72.
99. Chowdary P, Nair D, Davies N, Malde R, Gatt A. Anaphylactic reaction with prothrombin complex concentrate in a patient with IgA deficiency and anti-IgA antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010; 21(8):764-5.
100. Jorquera JI. Safety procedures of coagulation factors. *Haemophilia*. 2007; 13 Suppl 5:41-6.
101. Steiner T, Freiberger A, Griebel M, Husing J, Ivandic B, Kollmar R, *et al*. International normalised ratio normalisation in patients with coumarin-related intracranial haemorrhages—the INCH trial: a randomised controlled multicentre trial to compare safety and preliminary efficacy of fresh frozen plasma and prothrombin complex—study design and protocol. *Int J Stroke*. 2011; 6(3):271-7.