

# Terapia Hemostática Farmacológica – Fator VII Ativado

---

*Marcelo Sampaio Duran, TSA/SBA\**

### **Introdução**

A hemorragia é um dos desafios mais frequentes com que o anestesiológista se depara no período perioperatório. O sangramento perioperatório abundante é mais comum nos pacientes portadores de distúrbio da coagulação, nas vítimas de trauma e nos indivíduos submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos. Em muitas dessas situações, o emprego adequado de hemocomponentes pode ser decisivo na sobrevivência dos pacientes.

No entanto, a transfusão de hemocomponentes não é isenta de complicações (p.ex. imunomodulação, transmissão de agentes infecciosos, reações hemolíticas por incompatibilidade ABO, anafilaxia, sobrecarga volêmica, injúria pulmonar) e pode ter impacto adverso sobre a morbidade e a mortalidade dos pacientes.<sup>1-3</sup> Além disso, os estoques de hemocomponentes nem sempre são suficientes para atender à demanda nas situações de urgência, uma vez que os hemocomponentes são preparados a partir de matéria-prima nobre e escassa - o sangue humano. Desta forma, se faz necessário o desenvolvimento de estratégias capazes de reduzir ou eliminar a transfusão de hemocomponentes.

O papel do anestesiológista na abordagem do sangramento perioperatório tornou-se cada vez mais importante na última década. O emprego de técnicas anestésicas adequadas, o posicionamento apropriado do paciente, o controle da pressão arterial, a prevenção da hipotermia e o uso criterioso de soluções intravenosas que comprometem a coagulação são ações ao alcance do anestesiológista que influenciam a perda sangüínea perioperatória.

---

\* Médico Anestesiologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE/UERJ  
Médico Anestesiologista do Hospital dos Servidores do Estado - HSE/MS  
Membro da Comissão Científica da SAERJ 2005/2006

Alguns agentes farmacológicos podem ser utilizados para manipular a hemostasia em favor da coagulação na expectativa de que o sangramento perioperatório seja menor. Os inibidores das serino-proteases (aprotinina), os antifibrinolíticos análogos da lisina (ácido tranexâmico e ácido  $\epsilon$ -aminocapróico) e o DDAVP são os principais agentes empregados na redução da transfusão de hemocomponentes, notadamente no contexto da cirurgia cardíaca e do transplante hepático.<sup>4,5</sup> Contudo, ainda falta um agente farmacológico que também seja eficaz em outras situações clínicas mais cotidianas.

Introduzido na década de 80, o fator VII ativado recombinante (rFVIIa), ou eptacog alfa, é um concentrado de fator VII ativado obtido por engenharia genética, desenvolvido especificamente para o tratamento dos fenômenos hemorrágicos dos pacientes portadores de hemofilias A e B que possuem anticorpos inibidores dos fatores VIII e IX, respectivamente. Os excelentes resultados obtidos com o rFVIIa nesse grupo de pacientes motivaram seu uso em outras situações *off-label* também caracterizadas pelo sangramento de difícil controle. Rapidamente o rFVIIa ganhou o rótulo de “coagulante universal” e passou a ser utilizado em um número cada vez maior de pacientes com resultados animadores.

Apesar de seu grande potencial no tratamento das hemorragias de difícil controle, o papel do rFVIIa ainda está por ser definido. A maioria das evidências favoráveis ao uso do rFVIIa vem de relatos de casos e de séries de pacientes que, sujeitos a viés de publicação, limitam o espectro das recomendações que podem ser feitas.

### Conceitos atuais sobre a coagulação sangüínea

Desde que novas descobertas a respeito dos mecanismos responsáveis pelo início e controle da coagulação *in vivo* foram feitas, o modelo teórico da coagulação proposto em meados da década de 60 foi reformulado.<sup>6</sup> A divisão da cascata da coagulação em vias intrínseca e extrínseca sofreu uma série de críticas, pois: (1) não enfatizava a importante interação entre os componentes humorais (p.ex. fatores da coagulação e inibidores) e os celulares (p.ex. plaquetas, células estromais), (2) era incapaz de explicar porque a deficiência de fatores de uma das vias da coagulação não pode ser contrabalançada pela atividade dos fatores da outra via e (3) não explicava porque a deficiência, mesmo que grave, de alguns fatores não cursa com distúrbios hemorrágicos ao passo que a deficiência de outros fatores manifesta-se com sangramento importante.

Atualmente, propõe-se um modelo celular da coagulação onde etapas cruciais da hemostasia ocorrem em superfícies celulares distintas, numa seqüência de ativação de enzimas proteolíticas capaz de amplificar o sinal que dispara a coagulação do sangue.<sup>7-10</sup> Por motivo de clareza, algumas etapas igualmente importantes no processo da hemostasia, como a adesão e a agregação plaquetárias, foram omitidas proposadamente.

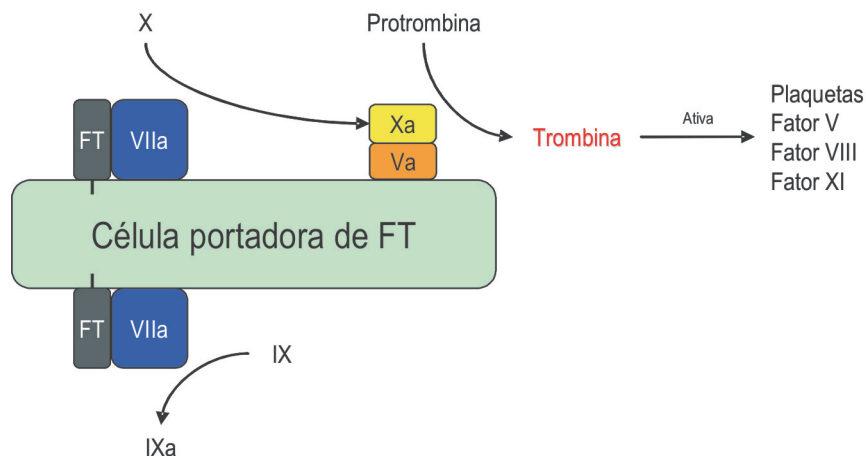
**Iniciação.** O objetivo primordial da hemostasia é produzir uma rede de fibrina insolúvel capaz de interromper a perda sangüínea existente no local de uma injúria vascular. Esse processo é iniciado quando células portadoras do Fator Tecidual (FT) são expostas à circulação sangüínea. O complexo formado pelo fator VIIa\* e FT no local da injúria vascular é responsável por duas reações: as ativações dos fatores X e IX. Os fatores X e IX ativados na vizinhança da célula portadora do FT têm funções distintas no processo da hemostasia.

O fator Xa juntamente com seu co-fator, o fator Va, é capaz de gerar apenas uma pequena quantidade de trombina. A pouca trombina produzida nessa etapa é incapaz de iniciar a formação de fibrina, já que a formação do fator Xa é rapidamente interrompida quando o TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) se liga ao fator Xa e inativa o complexo fator VIIa/FT.

\* As formas ativadas dos fatores da coagulação são expressos pela letra ‘a’ após o número romano que identifica cada fator. Por exemplo, Xa = fator X ativado.

**Amplificação.** A pequena quantidade de trombina produzida na etapa de iniciação, entretanto, tem várias funções, dentre elas promover um grau de ativação plaquetária mais intenso que aquele obtido durante a adesão das plaquetas ao local da injúria vascular. Além disso, a trombina também é capaz de ativar o fator V liberado das plaquetas quando da sua ativação, ativar o fator VIII dissociando-o do fator de von Willebrand, além de ativar o fator XI na superfície das plaquetas. Ao fim dessa etapa, tem-se um cenário propício à produção de trombina em larga escala necessária à produção de fibrina (figura I).

**Figura I** - O complexo fator VIIa/FT na célula portadora do FT ativa os fatores IX e X. O fator Xa produzirá uma pequena quantidade de trombina necessária à fase de amplificação.

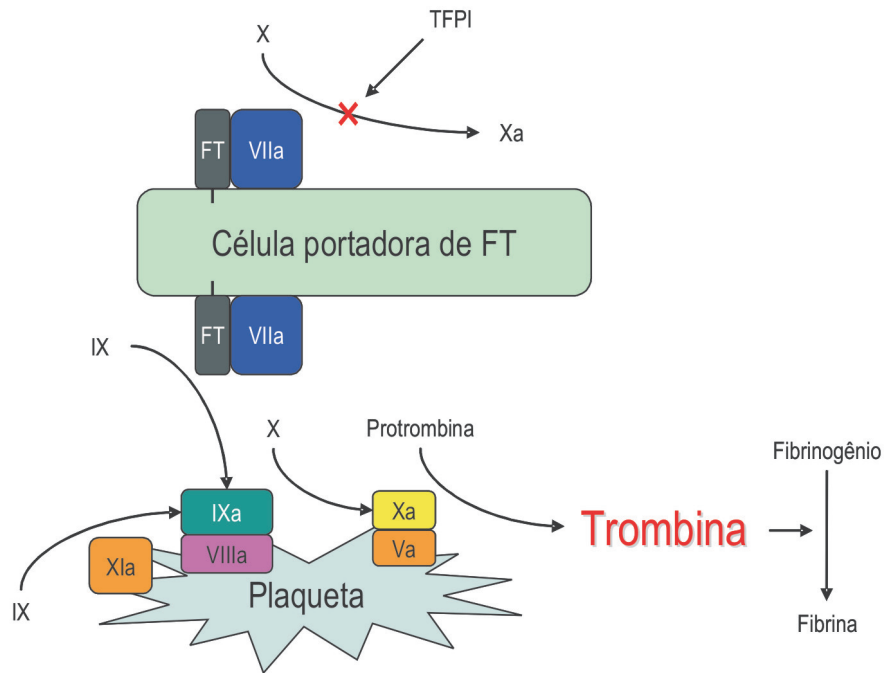


**Propagação.** Ao contrário do fator Xa, o fator IXa produzido na proximidade das células produtoras do FT não é inibido pelo TFPI e é inibido lentamente pela antitrombina III. Assim, o fator IXa alcança a superfície plaquetária onde se liga ao fator VIIIa e ativa o fator X numa reação 50 vezes mais eficiente que aquela catalizada pelo complexo fator VIIa/FT. Agora sim o fator Xa juntamente com o fator Va presente na superfície das plaquetas ativadas, protegido da ação do TFPI e da antitrombina III, é capaz de causar uma explosão na produção de trombina suficiente para: (1) retroalimentação da fase de amplificação, (2) quebra do fibrinogênio em fibrina, (3) ativação do TAFI (*Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor*) e (4) produção do fator XIIIa que interliga os monômeros de fibrina, estabiliza o coágulo e deixa-o impermeável. O fator XIa produzido na fase de amplificação, ao ativar mais fator IX, tem papel fundamental na manutenção da atividade do fator IXa na superfície plaquetária para produção adequada fator Xa e de trombina (figura II).

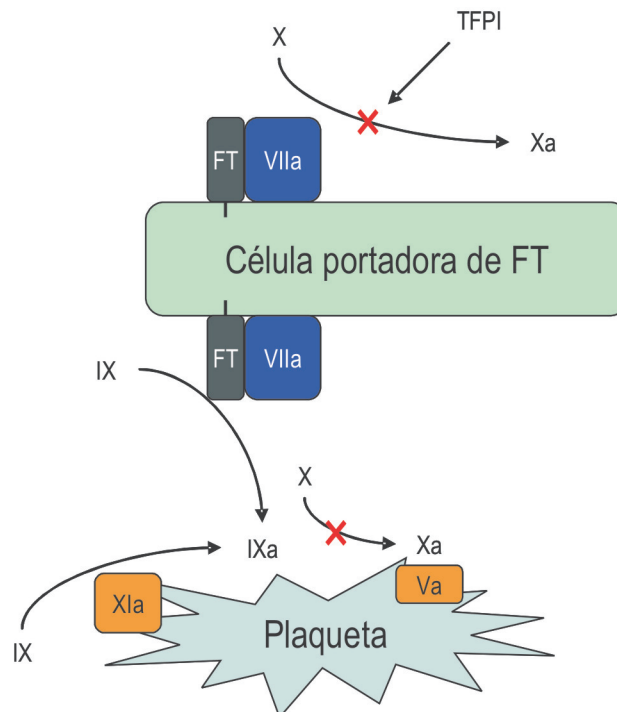
Sugere-se que as deficiências de fatores VIII e IX características das hemofilias A e B, respectivamente, limitam a produção de trombina às etapas iniciais de iniciação e propagação.<sup>10</sup> Nessa situação, uma pequena quantidade de trombina é produzida na proximidade das células portadoras do FT, mas muito pouca trombina é produzida na superfície das plaquetas (figura III). Para que ocorra ativação plaquetária adequada, a trombina tem que se difundir da célula portadora de FT até a superfície das plaquetas. Porém, essa mínima quantidade de trombina é rapidamente inibida pela antitrombina III e pelo TFPI, abortando a fase de propagação.<sup>9,10</sup> Como conseqüência, o coágulo produzido nessas situações é mais poroso e mais susceptível à fibrinólise. Alterações quantitativamente semelhantes na produção de trombina também são encontradas em distúrbios quantitativos e qualitativos das plaquetas, na deficiência de fator VII e nas deficiências de múltiplos fatores da coagulação (p.ex. uso de anticoagulantes orais, disfunção hepática e transfusões maciças).<sup>10</sup>



**Figura II** - Produção de trombina em larga escala na superfície das plaquetas ativadas. Repare que a atividade dos fatores VIIa e Xa na célula portadora do FT foi interrompida pelo TFPI.



**Figura III** - Hemofilia A. Após inibição dos fatores VIIa e Xa pelo TFPI, não existe produção de trombina em larga escala na superfície das plaquetas ativadas devido à falta do fator VIIIa necessário à atividade do fator IXa.



## Fator VII ativado endógeno

À semelhança dos fatores II, IX e X, o fator VII é um zimogênio inerte sintetizado no fígado que sofre  $\gamma$ -carboxilação dependente da vitamina K de alguns dos seus resíduos de ácido glutâmico. Após ativação enzimática, o fator VIIa adquire atividade proteolítica característica das serino-proteases, família de peptidases caracterizada pela tríade catalítica formada pelos resíduos dos aminoácidos serina, histidina e ácido aspártico em posições específicas. Porém, ao contrário de outras proteases dessa família (p.ex. tripsina), o fator VIIa apresenta grande especificidade por seus substratos, os fatores IX e X.

Para que o fator VIIa apresente plena atividade proteolítica, ele precisa formar um complexo com seu co-fator, o fator tecidual. O FT é uma proteína transmembrana presente amplamente nas células extravasculares (p.ex. adventícia de vasos sanguíneos, células epidérmicas, estromais e da glia). A expressão do FT também pode ser induzida em monócitos, macrófagos teciduais e células endoteliais expostas a produtos bacterianos e citocinas inflamatórias ou em leucócitos expostos ao colágeno extravascular. A ligação do fator VIIa com o FT é extremamente ávida ( $K_d = 20\text{-}80\text{ pM}$ ) e capaz de aumentar a atividade proteolítica do fator VIIa em cerca de  $10^7$  vezes.<sup>9,11</sup>

O fator VII possui uma meia-vida biológica de 3 a 6 horas, a menor meia-vida entre os fatores da coagulação.<sup>12</sup> Embora o fígado seja o principal responsável pelo seu catabolismo, detalhes sobre as vias de eliminação dos fatores da coagulação de uma forma geral ainda são escassos. A concentração plasmática do fator VII varia em torno de  $0,5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , podendo oscilar de acordo com a ingestão de gorduras.<sup>12</sup> Alguns estudos prospectivos propuseram que nível plasmático elevado de fator VII seria um fator de risco independente para eventos cardiovasculares isquêmicos.<sup>13-15</sup>

O plasma de indivíduos normais tem pequena quantidade de fator VIIa (cerca de 1% do fator VII).<sup>9,12</sup> Admite-se que parte do fator VII deixa o espaço intravascular e difunde-se pelos tecidos. Ao ligar-se ao FT extravascular, por mecanismos ainda não completamente compreendidos, o fator VII é rapidamente convertido em fator VIIa e retorna à circulação pelos vasos linfáticos.<sup>16</sup> A meia-vida da forma ativa do fator VII é 2,4 horas, surpreendentemente maior que a das formas ativas dos outros fatores da coagulação.<sup>9,12</sup>

## Fator VII ativado recombinante

O rFVIIa é obtido a partir de células renais de hamster que receberam o gene do fator VII humano. Após secreção no meio de cultura sob a forma de zimogênio, o fator VII recombinante sofre auto-ativação proteolítica, purificação por cromatografia de troca iônica e tratamento com agentes detergentes para inativação de vírus com envelope. O produto final é estruturalmente idêntico ao fator VIIa derivado do plasma humano, exceto por diferenças irrelevantes no conteúdo de carboidratos.<sup>17</sup>

À semelhança da proteína endógena, em adultos, o rFVIIa apresenta uma meia-vida curta (aproximadamente 2,7 horas) que é independente da dose administrada.<sup>11,17</sup> Em crianças e durante episódios hemorrágicos, a meia-vida do rFVIIa é ainda mais curta.<sup>18</sup> Conseqüentemente, o tratamento da maioria dos distúrbios hemorrágicos requer, pelo menos inicialmente, a administração do rFVIIa em intervalos de 2 a 3 horas. Sua alta atividade específica ( $50\text{ U}\cdot\text{mg}^{-1}$ ) permite que a dose desejada de rFVIIa seja reconstituída em pequenos volumes e administrada rapidamente (característica importante tendo em vista o intervalo curto entre as doses).<sup>17</sup>

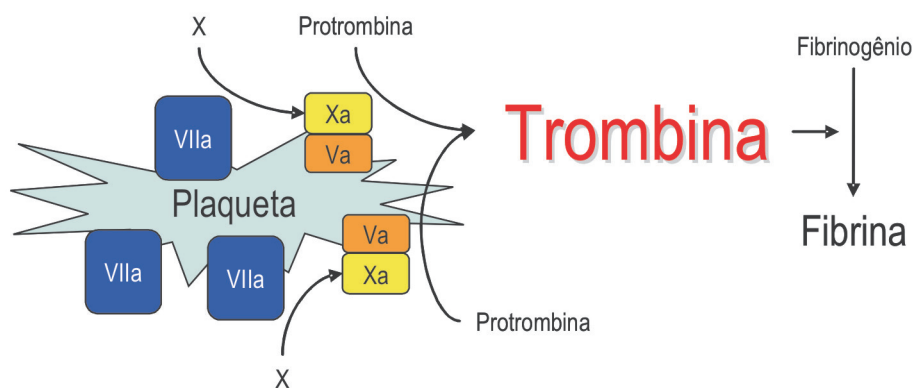


## Mecanismo de ação

Postula-se que o rFVIIa tem um duplo mecanismo de ação. Sabe-se que a administração do rFVIIa acarreta um grande aumento dos níveis de fator VIIa comparado ao que é encontrado em condições normais. Essa grande quantidade de fator VIIa, ao ligar-se ao FT, causa uma explosão na produção de trombina suficiente para desencadear a conversão do fibrinogênio em fibrina.<sup>11,18</sup> Além disso, nas concentrações suprafisiológicas encontradas após a administração do rFVIIa, o fator VIIa também se liga aos fosfolípidos presentes na membrana das plaquetas ativadas e ativa os fatores IX e X de forma independente do FT, causando uma enorme produção de trombina.<sup>11,18</sup>

Nos casos de hemofilia (com ou sem inibidores), ao ligar-se à superfície das plaquetas ativadas de forma independente do FT, o rFVIIa torna-se o principal responsável pela ativação do fator X (figura IV). Altas doses de rFVIIa podem, portanto, compensar a falta dos fatores VIII ou IX e produzir grande quantidade de trombina na superfície plaquetária.<sup>18</sup>

**Figura IV** - Concentrações suprafisiológicas de fator VIIa permitem que ele se ligue a fosfolípidos na superfície das plaquetas ativadas e ative diretamente o fator Xa para que haja produção de trombina em grande quantidade.



A análise *in vitro* dos coágulos formados na presença de altas concentrações de trombina (semelhantes às encontradas após o uso do rFVIIa) mostrou que tais coágulos são mais fortes e mais resistentes à degradação pelas enzimas fibrinolíticas que os coágulos normais.<sup>19</sup> Isso pode ser explicado em parte pela maior ativação do TAFI que ocorre na presença de grande quantidade de trombina.

## Aplicações do fator VII ativado recombinante

O rFVIIa foi originalmente concebido para o tratamento dos distúrbios hemorrágicos refratários em paciente portadores de hemofilias A e B complicadas pela presença de inibidores. Estimulado pelos excelentes resultados obtidos nesse grupo de pacientes, aliado a um antigo desejo de encontrar-se um fármaco universalmente capaz de controlar sangramentos de diferentes naturezas, o rFVIIa passou a ser utilizado em praticamente qualquer situação complicada por hemorragia de difícil controle.

Contudo, grande parte da evidência que sugere o uso mais liberal do rFVIIa vem de alguns relatos de casos e de poucos ensaios clínicos, muitos deles com um número reduzido de pacientes. Por tratar-se de um recurso terapêutico cuja utilização ainda tem um custo muito elevado, se faz necessária a busca por evidências científicas mais consistentes que permitam ampliar o número de situações onde o rFVIIa pode ser aplicado.

Atualmente, nos EUA, o rFVIIa está aprovado para uso apenas em pacientes portadores hemofilia com inibidores. Já na Europa, as indicações para uso do rFVIIa já compreendem alguns distúrbios plaquetários, deficiências congênitas de alguns fatores da coagulação, bem como o sangramento perioperatório de difícil controle.

#### *Hemofilia A e B com inibidores.*

Inibidores são aloanticorpos produzidos em resposta à exposição crônica aos fatores VIII e IX utilizados ao longo da vida dos pacientes portadores de hemofilia A e B, respectivamente. Tais anticorpos neutralizam os fatores presentes nos concentrados de fator VIII e IX, tornando o tratamento dos episódios hemorrágicos extremamente difícil. A falta de alternativas terapêuticas era tal que cirurgias eletivas eram contra-indicadas nesses pacientes devido ao risco de hemorragia descontrolada, apesar da reposição generosa dos fatores específicos.

Estudos foram realizados avaliando a resposta hemostática obtida com doses de 35, 70, 90 e 120  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de rFVIIa a cada 2 horas.<sup>20-22</sup> Houve controle do sangramento em 90% dos casos, com nítida relação entre a precocidade do início do tratamento e eficácia no controle do sangramento.<sup>21</sup> Nos pacientes hemofílicos com inibidores, o tratamento preconizado consiste numa dose inicial de 90  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de rFVIIa seguida de doses adicionais a cada 2 horas até que o sangramento tenha sido controlado.<sup>23</sup>

O rFVIIa já foi utilizado para se obter hemostasia durante cirurgias complexas (p.ex. ortopédicas e abdominais) em pacientes hemofílicos com inibidores.<sup>24-26</sup> Recomenda-se que, antes de qualquer cirurgia ou procedimento invasivo, os pacientes recebam uma dose de 90 a 120  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de rFVIIa repetida a cada 2 ou 3 horas durante as primeiras 48 ou 72 horas. A partir de então, o intervalo entre as doses aumentaria gradativamente até completar 7 dias de tratamento.<sup>23</sup>

#### *Deficiências congênitas de outros fatores da coagulação.*

O rFVIIa já foi utilizado em pacientes com deficiência de fator VII, substituindo com sucesso o plasma fresco congelado e os concentrados de complexo protrombínico ativado. Os episódios de sangramento respondem a doses baixas de rFVIIa que variam de 15 a 20  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  a cada 2 ou 3 horas.<sup>27,28</sup> Cirurgias complexas também já foram realizadas com a cobertura do rFVIIa, sem intercorrências.

Existem relatos do uso profilático de rFVIIa em cirurgias de pacientes portadores de deficiências de fatores II, V, XI e fibrinogênio.<sup>17</sup> Foram utilizadas doses de 90 a 120  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  a cada 2 ou 3 horas, mas a posologia ótima ainda não foi estabelecida.

#### *Distúrbios plaquetários.*

A maioria dos episódios hemorrágicos em pacientes portadores de distúrbios congênitos das plaquetas (Trombastenia de Glanzmann, síndrome de Bernard-Soulier, entre outros) é tratada com a transfusão de concentrados de plaquetas associada a fármacos antifibrinolíticos. Em longo prazo, muitos pacientes tornam-se refratários às transfusões de plaquetas por terem desenvolvido aloanticorpos à glicoproteína IIb/IIIa ou a antígenos do sistema HLA. Vários protocolos foram propostos para o tratamento dos episódios de sangramento utilizando rFVIIa em infusões contínuas ou doses intermitentes (70 a 100  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  a cada 2 ou 3 horas), todos com excelentes resultados.<sup>29,30</sup>



Os distúrbios adquiridos das plaquetas, ao contrário dos congênitos, são bastante comuns. Eles estão frequentemente associados ao uso de fármacos com ação antiagregante plaquetária (p.ex. aspirina, clopidogrel, abciximab, tirofiban) durante o tratamento da síndrome coronariana aguda. Nesse contexto, o rFVIIa já foi utilizado para controlar hemorragias digestiva e pulmonar.<sup>31</sup> Contudo, o uso do rFVIIa em pacientes com insuficiência coronariana não deve ser encorajado pelo grande risco de trombose coronariana.

Os distúrbios quantitativos das plaquetas interferem na coagulação ao reduzir a velocidade de ativação plaquetária e ao limitar a quantidade de trombina que é produzida ao longo do tempo. Ao ligar-se às plaquetas por um mecanismo independente do FT, o rFVIIa é capaz de produzir mais trombina por plaqueta do que é produzido em condições normais. Alguns relatos de casos apontaram a eficácia do rFVIIa no controle de sangramento em pacientes trombocitopênicos (com contagem de plaquetas tão baixa quanto  $5.000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ). Entretanto, a dose ótima nesses casos ainda não foi determinada.<sup>32,33</sup>

### *Hemorragia intracraniana.*

A hemorragia intracraniana é uma importante causa de morbidade e de mortalidade, notadamente pelas dificuldades que circundam seu tratamento. Metade dos pacientes apresenta expansão do hematoma até 6 horas após a hemorragia inicial o que determina piora neurológica precoce.<sup>11,18</sup> Sugeriu-se que a interrupção do crescimento do hematoma intracraniano com o uso do rFVIIa poderia limitar as seqüelas desses pacientes.

Nos pacientes com hemofilia, o rFVIIa mostrou-se eficaz e seguro no tratamento de acidentes vasculares hemorrágicos.<sup>34</sup> Mayer e cols., num estudo randomizado com 400 pacientes sem hemofilia, verificaram que a administração de rFVIIa resultou na redução do tamanho dos hematomas e na queda da mortalidade dos pacientes.<sup>35</sup> Apesar dos resultados preliminares favoráveis, outros estudos ainda são necessários para se estabelecer o real benefício dessa nova terapia nesse grupo de pacientes.

### *Reversão da anticoagulação oral.*

Os anticoagulantes orais exercem seus efeitos ao interferirem na  $\gamma$ -carboxilação dependente da vitamina K necessária à síntese normal dos fatores II, VII, IX e X. De todos os fatores, o fator VII é o mais sensível aos efeitos dos anticoagulantes orais.<sup>12,23</sup>

A terapia com anticoagulantes orais apresenta um índice terapêutico bastante reduzido, uma vez que a farmacocinética das drogas sofre várias influências que causam grandes flutuações na intensidade da anticoagulação. Não é de se estranhar, portanto, que a principal complicação do uso dos anticoagulantes orais seja o sangramento anormal.<sup>36</sup> Cerca de 10 a 20% dos pacientes em uso de anticoagulantes orais apresentam algum tipo de sangramento espontâneo, sendo que 50% deles apresentam INR fora da faixa terapêutica.<sup>23</sup>

Os sangramentos ameaçadores à vida (p.ex. hemorragia intracraniana) necessitam rápida reversão da anticoagulação. Da mesma forma, a necessidade de submeter um paciente anticoagulado a procedimentos invasivos ou a cirurgias em caráter de urgência também exige a normalização da hemostasia sem demora.

Deveras e cols., em estudo prospectivo, avaliaram a eficácia do rFVIIa no controle de hemorragias em pacientes em uso de warfarin.<sup>37</sup> O primeiro paciente recebeu uma dose única de  $90 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Os pacientes subseqüentes, porém, receberam doses menores a medida que ficou



evidente que doses de 15 a 20  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  eram suficientes para se obter hemostasia adequada. Em 4 pacientes, os níveis dos fatores dependentes da vitamina K foram avaliados 1 hora antes e 1 hora após a administração do rFVIIa. Como esperado, os níveis dos fatores II, IX e X não aumentaram consideravelmente após o tratamento com rFVIIa. Contudo, a atividade do fator VIIa aumentou dramaticamente (mais de 500%).

Outros trabalhos também constataram a eficácia do rFVIIa na normalização do INR de pacientes com hemorragia intracraniana espontânea durante o uso de warfarin.<sup>38,39</sup> A normalização do INR foi rápida (<2 horas) e duradoura (>12 horas) o que permitiu a pronta realização de neurocirurgia nos casos pertinentes. Entretanto, alguns trabalhos não conseguiram demonstrar que o tratamento com rFVIIa tem impacto favorável na evolução clínica dos pacientes de maneira consistente.<sup>40</sup>

Especula-se o mecanismo pelo qual o rFVIIa é capaz de reverter os efeitos dos anticoagulante orais já que, em última análise, seus efeitos são dependentes dos fatores IIa (trombina) e Xa. Por isso, alguns autores sugerem que o tratamento com rFVIIa deve sempre ser acompanhado do uso de plasma fresco congelado ou de vitamina K.<sup>23</sup>

#### *Hemorragia por doença hepática.*

O distúrbio da coagulação presente em pacientes portadores de doença hepática é multifatorial. Alterações quantitativas e qualitativas das plaquetas, redução da síntese de fatores da coagulação e acúmulo de componentes do sistema fibrinolítico são encontrados em graus variáveis. Nos casos de hepatopatia avançada, a administração de plasma fresco congelado e vitamina K raramente consegue normalizar o tempo de protrombina e corrigir a discrasia sangüínea. Adicionalmente, a administração de grandes volumes de plasma fresco congelado implica um risco de hipervolemia iatrogênica.

Um estudo preliminar em indivíduos com doença hepática avançada sem manifestações hemorrágicas demonstrou que o rFVIIa pode normalizar temporariamente o tempo de protrombina.<sup>41</sup> Então, o uso do rFVIIa poderia ser útil no tratamento de hemorragias em indivíduos com doença hepática avançada.

Bosch e cols. avaliaram a eficácia do rFVIIa no controle de hemorragia digestiva alta em 245 indivíduos portadores de cirrose hepática.<sup>42</sup> Os pacientes eram randomizados para receber 100  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de rFVIIa ou placebo juntamente com tratamento endoscópico. Os resultados do estudo foram inconclusivos. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à mortalidade ou à taxa de sucesso no controle da hemorragia digestiva. Contudo, análise *post hoc* sugeriu que o uso do rFVIIa pode facilitar o controle da hemorragia no subgrupo de indivíduos com cirrose Child-Pugh B e C.

#### *Sangramento pós-parto.*

Não existem estudos randomizados e controlados avaliando a eficácia do rFVIIa no controle da hemorragia pós-parto. Entretanto, alguns relatos de casos propõem que o uso do rFVIIa é eficaz no controle da hemorragia.<sup>43,44</sup> Bouwmeester e cols. relataram o caso de uma paciente que apresentava sangramento descontrolado no puerpério apesar de ter sido submetida a ligadura das artérias ilíacas internas, histerectomia subtotal e tamponamento pélvico com compressas cirúrgicas.<sup>45</sup> Após 60  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de rFVIIa, houve drástica redução do sangramento e da transfusão de hemocomponentes. O quadro clínico evoluiu satisfatoriamente e permitiu que a paciente fosse reoperada sem intercorrências.



## *Sangramento descontrolado no paciente politraumatizado*

A hemorragia é a primeira causa de óbito nas primeiras 48 horas de internação hospitalar e a segunda causa de óbito pré-hospitalar das vítimas de trauma, sejam elas civis ou militares. No paciente politraumatizado, a incidência de distúrbios da coagulação correlaciona-se com a gravidade do trauma, sendo que até 36% dos pacientes admitidos no setor de emergência apresentam alguma evidência de coagulopatia.<sup>46</sup>

No trauma, os distúrbios da coagulação são decorrentes de hemodiluição, hipotermia, acidose, hiperfibrinólise e consumo dos fatores da coagulação e das plaquetas. A coagulopatia, a acidose e a hipotermia, quando presentes simultaneamente, tornam sombrio o prognóstico dos pacientes. Por isso, o controle da hemorragia e a correção da coagulopatia devem ser almejados o mais breve possível.

Desde que Martinowitz e cols. descreveram o uso do rFVIIa numa vítima com ferimentos por projétil de arma de fogo,<sup>47</sup> outros relatos surgiram com o uso do rFVIIa como medida heróica para controlar hemorragias graves. Em uma série de 81 pacientes que apresentavam sangramento decorrente de coagulopatia, o rFVIIa em doses de 40 a 150  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  interrompeu o sangramento em 75% dos pacientes.<sup>48</sup> Numa série de pacientes em Israel, o rFVIIa em doses entre 100 e 140  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  conseguiu interromper o sangramento em 72% dos pacientes, embora doses adicionais fossem necessárias.<sup>46</sup>

Recentemente, um estudo multicêntrico randomizado duplo-cego controlado por placebo avaliou os efeitos do uso do rFVIIa em vítimas de trauma fechado e penetrante.<sup>49</sup> Os pacientes, após receberem 8 concentrados de hemácias, eram randomizados para receber rFVIIa (em doses de 200, 100 e 100  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) ou placebo. A segunda e a terceira dose da medicação era administrada 1 hora e 3 horas após a primeira dose. O tratamento com rFVIIa causou uma redução significativa nas necessidades de concentrados de hemácias e na incidência de transfusões maciças nas vítimas de trauma fechado. Além disso, a incidência da síndrome do desconforto respiratório agudo foi significativamente menor nas vítimas de trauma fechado que receberam rFVIIa.

Nas vítimas de trauma penetrante, foi possível encontrar apenas uma tendência à redução nas transfusões de concentrados de hemácias.<sup>49</sup> Devido ao reparo cirúrgico mais fácil das lesões existentes no trauma penetrante, o sangramento nessa situação tende a ser de menor magnitude. Este viés talvez tenha limitado a capacidade do estudo em detectar a eficácia do rFVIIa.

Devido ao alto custo do tratamento com rFVIIa, a identificação dos pacientes com baixa probabilidade de sucesso terapêutico poderia contribuir para o uso mais racional do rFVIIa. Num estudo com 46 vítimas de trauma, Stein e cols. tentaram determinar que fatores estariam relacionados à falha do tratamento com rFVIIa.<sup>50</sup> Foi observado que o tempo de protrombina, o índice de trauma revisado (*Revised Trauma Score, RTS*),<sup>51</sup> e a concentração sérica de lactato eram fatores preditores de falha terapêutica. Tal observação confirma os achados de que as vítimas de trauma grave que apresentam hemorragia intensa complicada por coagulopatia e acidose têm poucas chances de sobrevivência apesar das intervenções terapêuticas.

### *Controle do sangramento perioperatório*

Alguns relatos de caso documentaram o controle da hemorragia após o uso do rFVIIa em doses que variam de 80 a 120  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ .<sup>52,53</sup> Entretanto, não foram realizados estudos randomizados prospectivos que avaliassem o uso do rFVIIa para controle de hemorragia incoercível perioperatória. Mesmo assim, entende-se que o uso do rFVIIa deve ser considerado quando a hemorragia não foi controlada por outros meios.<sup>52</sup>

A cirurgia cardíaca, em particular, tem vários aspectos que a tornam susceptível à ocorrência de sangramento abundante. O sangramento excessivo pós-operatório ocorre em 3 a 7% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. A re-operação é necessária em até 9% desses pacientes e aumenta em 3 vezes a mortalidade dos pacientes.<sup>54</sup> Muitos fatores são responsáveis pelo surgimento de um complexo distúrbio da coagulação: hipotermia, hemodiluição, ativação da coagulação, do sistema fibrinolítico e da resposta inflamatória. Alguns aspectos técnicos também influenciam no surgimento de hemorragia pós-operatória: duração da circulação extracorpórea, complexidade da cirurgia e o uso de fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

Ainda não foram realizados estudos randomizados controlados por placebo que avaliassem a eficácia do rFVIIa em cirurgia cardíaca.<sup>52</sup> Contudo, relatos de casos e de séries de pacientes relataram o uso do rFVIIa com sucesso.<sup>11,52,54</sup> Um estudo piloto randomizado controlado por placebo mostrou um menor consumo de hemocomponentes nos pacientes que receberam rFVIIa.<sup>55</sup>

Por outro lado, Dietrich e Spannagl sugerem que o rFVIIa seja usada com muita cautela em cirurgia cardíaca onde existe uma grande ativação dos componentes plasmáticos e celulares da hemostasia.<sup>56</sup> Devido à circulação extracorpórea, monócitos ativados podem expressar o FT na sua superfície e desencadear fenômenos trombóticos. Por isso, novos estudos são necessários para se estabelecer a dosagem, a eficácia e a segurança do rFVIIa durante cirurgia cardíaca.

### *Profilaxia do sangramento perioperatório*

Em um estudo randomizado controlado duplo-cego em 36 pacientes submetidos à prostatectomia retropúbica, a administração de 20 ou 40  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de rFVIIa no período inicial da cirurgia reduziu a perda sangüínea perioperatória, com menos pacientes recebendo hemotransusão.<sup>57</sup> Já Raobaikady e cols, num estudo randomizado controlado duplo-cego em pacientes submetidos à correção cirúrgica de fraturas da pelve, verificaram que o uso do rFVIIa na dose de 90  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  no momento da incisão cutânea não reduziu de maneira significativa a perda sangüínea per-operatória dos pacientes.<sup>58</sup> Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os pacientes que receberam rFVIIa e os que receberam placebo na quantidade de hemocomponentes administrados. O tipo de cirurgia e o momento em que o rFVIIa foi administrado aos pacientes poderiam explicar as diferenças nos resultados dos trabalhos acima. Mesmo assim, a análise das evidências sugere que o rFVIIa não seja usado profilaticamente para reduzir a perda sangüínea perioratória.

A perda sangüínea que pode ocorrer durante cirurgias hepáticas é sempre motivo de grande preocupação na equipe cirúrgica. Embora um estudo tivesse demonstrado que o uso de rFVIIa reduziu o número de hemotransfusões durante transplante hepático ortotópico,<sup>59</sup> outros trabalhos não conseguiram demonstrar nenhum efeito significativo do uso do rFVIIa sobre a perda sangüínea ou sobre a quantidade de hemocomponentes administrada aos pacientes submetidos ao transplante hepático ortotópico se comparados aos que receberam placebo.<sup>60,61</sup>

### **Monitoração dos efeitos do fator VII ativado recombinante**

Um problema que dificulta a análise dos estudos existentes é a falta de testes laboratoriais específicos que indiquem a necessidade do uso do rFVIIa e que monitorem sua eficácia. Os métodos laboratoriais disponíveis não refletem acuradamente o estado da hemostasia dos pacientes em algumas situações. Por exemplo, as amostras de sangue são aquecidas a 37°C ou tamponadas com soluções e, assim, não avaliam corretamente a eficiência da coagulação nos pacientes com acidose ou hipotermia.



O tempo de protrombina tem sido utilizado para monitorizar a eficácia do rFVIIa. Devido a sua grande sensibilidade, entretanto, o tempo de protrombina frequentemente superestima os efeitos do rFVIIa.<sup>52</sup> O tromboelastograma tem sido alvo de alguns estudos, mas os resultados ainda são controversos.<sup>11,17</sup>

Por isso, a maneira mais eficaz de monitorar os efeitos do rVIIa é avaliar visualmente o sangramento. A melhora do estado hemodinâmico e do perfil metabólico dos pacientes juntamente com a redução do uso de hemocomponentes também indicam que o tratamento com o rFVIIa foi eficaz.

## Complicações e segurança

Sempre houve muita inquietação a respeito da possibilidade do rFVIIa causar complicações tromboembólicas por causa de suas propriedades pró-coagulantes. As informações contidas na embalagem do produto alertam que existe um maior risco de eventos tromboembólicos nos pacientes com coagulação intravascular disseminada (CIVD), doença aterosclerótica avançada, trauma por esmagamento, sepse ou naqueles em uso de complexo protrombínico ativado.<sup>62</sup>

Felizmente, a incidência de eventos tromboembólicos é baixa.<sup>11,17,18,23,53</sup> Acredita-se que o excelente perfil de segurança do rFVIIa está relacionado ao seu mecanismo de ação que restringe a formação do coágulo ao sítio de lesão vascular, apesar do rFVIIa aumentar os níveis de fator VIIa em mais de 1.000 vezes. Porém, condições clínicas onde o fator tecidual é expresso em células em contato com a corrente sanguínea trazem consigo um risco maior de reações trombóticas. Por exemplo, o FT é expresso no interior do núcleo lipídico das placas ateroscleróticas e torna-se exposto quando a placa se rompe. A administração de rFVIIa nessa situação pode causar trombose aguda e infarto do miocárdio ou infarto cerebral.

Até 2004, mais de 700.000 doses de rFVIIa haviam sido administradas a milhares de pacientes com hemofilia, com uma incidência de reações adversas graves de aproximadamente 1%.<sup>53</sup> Considerando todas as outras indicações para uso do rFVIIa, estima-se que a incidência de eventos trombóticos é menor que 1,9%. Quando os resultados dos estudos em andamento estiverem disponíveis, acredita-se que a incidência de efeitos adversos será ainda menor.

O'Connell e cols., ao analisar a base de dados conhecida como *MedWatch*, verificaram que os principais eventos trombóticos relatados são o acidente vascular encefálico isquêmico, o infarto do miocárdio, a trombose venosa, a embolia pulmonar e o tromboembolismo arterial periférico.<sup>63</sup> Cerca de 52% dos eventos trombóticos aconteceram nas primeiras 24 horas de uso do rFVIIa, com 20% deles ocorrendo nas primeiras 2 horas. A CIVD parece ser uma complicação infrequente do tratamento com rFVIIa.<sup>53,63</sup> Na verdade, a maior parte dos relatos de CIVD está relacionada a pacientes que já apresentavam evidências de CIVD ou que tinham grande risco para o seu surgimento (e.g. sepse).

Embora a maioria dos estudos tenha relatado uma baixa incidência de complicações trombóticas, um aumento não significativo nos casos de infarto do miocárdio e de infarto cerebral foi observado num estudo com pacientes com hemorragia cerebral após o uso de 160  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de rFVIIa.<sup>35</sup> Outro estudo sobre o papel do rFVIIa na prevenção de novos episódios hemorrágicos em pacientes com hemorragia subaracnóide foi interrompido depois que um paciente desenvolveu trombose da artéria cerebral média contralateral ao aneurisma.<sup>64</sup> Uma vez que pacientes com hemorragia intracraniana apresentam uma velocidade de sangramento mais baixa que a dos pacientes com sangramento por trauma, por exemplo, é provável que a administração de altas doses de rFVIIa resulte em concentrações muitíssimo elevadas de fator VIIa e, por isso, em maior risco de trombose.

Relatos de reações alérgicas são escassos. Mesmo assim, o rFVIIa não deve ser administrado a pacientes alérgicos a proteínas bovinas ou murinas já que o produto final contém traços dessas proteínas em decorrência do processo de fabricação.<sup>17,62</sup>

Não se sabe se o rFVIIa pode causar dano fetal quando administrado durante a gestação. Também não se sabe se o rFVIIa é excretado no leite materno. A administração de rFVIIa, nessas situações, deve ser feita com extrema cautela.<sup>62</sup>

## Conclusões e perspectivas

O rFVIIa é um agente hemostático promissor que pode ser utilizado em pacientes com distúrbios da coagulação graves ou complexos como parte do tratamento ou da prevenção do sangramento. Nos pacientes portadores de hemofilias A ou B com inibidores, em particular, já é considerado o tratamento de primeira escolha uma vez que as evidências indicam que o uso do rFVIIa é eficaz e pode apresentar menos efeitos adversos que as estratégias terapêuticas atuais. Por isso, o rFVIIa já faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME – do Ministério da Saúde desde 1999.

Embora as evidências ainda sejam limitadas, tudo indica que o conjunto de indicações do rFVIIa poderá ser ampliado a outras condições clínicas dominadas pela perda sangüínea grave. Ainda não está bem definido em que momento o rFVIIa deve ser utilizado nesse contexto, nem qual deve ser a dose utilizada. Até que novos estudos controlados randomizados possam ser realizados, a maneira mais segura de utilizar o rFVIIa parece ser reservá-lo às situações onde todas as outras possibilidades terapêuticas já foram esgotadas.

Uma última observação diz respeito ao custo do rFVIIa. Uma única dose de 90 µg·kg<sup>-1</sup> a um paciente de 80 kg custava, em 2005, cerca de US\$ 4.500. Muitos pacientes necessitam de doses repetidas, o que onera sobremaneira seu tratamento. No momento, é impossível tomar decisões quanto ao uso do rFVIIa sem levar em consideração a relação custo-benefício do tratamento.

## Referências bibliográficas

1. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, et al - Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg*, 2002; 68:566-572.
2. Moore FA, Moore EE, Sauaia A - Blood transfusion: an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg*, 1997; 132:620-624.
3. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, et al - Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma*, 2003; 54:898-905.
4. Mahdy AM, Webster NR - Perioperative systemic haemostatic agents. *B J Anaesth*, 2004; 93:842-858.
5. Kovesi T, Royston D - Pharmacological approaches to reducing allogeneic blood exposure. *Vox Sang*, 2003, 84:2-10.
6. Davie EW, Ratnoff OD - Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*, 1964; 164:1310-1312.
7. Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M - Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system. *Br J Haematol*, 1994; 88:364-371.
8. Hoffman M, Monroe DM - A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 2001; 85:958-965
9. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M - Molecular Biology and Biochemistry of the Coagulation Factors and Pathways of Hemostasis, em: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al - *Williams Hematology*. 6a Ed. New York. McGraw-Hill, 2001; 1409-1434.
10. Monroe DM, Hoffman M - What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006; 26:41-48.



11. Ghorashian S, Hunt BJ - "Off-license" Use of Recombinant Activated Factor VII. *Blood Reviews*, 2004; 18:245-259.
12. Greenberg CS, Orthner CL - Blood coagulation and fibrinolysis, em: Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al – Wintrobe's Clinical Hematology. 10a Ed. Baltimore. Williams & Wilkins, 1999; 684-764.
13. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti PR, et al - Haemostatic function and ischaemic heart disease. Principal results of the Northwick Park heart study. *Lancet*, 1986; 2:533-537.
14. Ruddock V, Meade TW - Factor VII activity and ischaemic heart disease: fatal and non-fatal events. *Q J Med*, 1994; 87:403-406.
15. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, et al - Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb*, 1994; 14:54-59.
16. Miller GJ, Howarth DJ, Attfield JC, et al - Haemostatic factors in human peripheral afferent lymph. *Thromb Haemost*, 2000; 83:427-432.
17. Kessler CM - Antidotes to haemorrhage: recombinant factor VIIa. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004; 17(1):183-97
18. Roberts HR, Monroe DM, White GC - The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood*, 2004; 104(13):3858-3864.
19. Blomback B, Carlsson K, Fatah K, et al - Fibrin in human plasma: gel architectures governed by rate and nature of fibrinogen activation. *Thromb Res*, 1994; 75:521-38.
20. Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, et al - A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. *Haemophilia*, 1998; 4:790-798.
21. Hedner U - Recombinant factor VIIa (Novoseven) as a hemostatic agent. *Semin Hematol*, 2001; 38:43-47.
22. Hedner U - Dosing with recombinant factor VIIa based on current evidence. *Semin Hematol*, 2004; 41:35-39.
23. Goodnough LT, Lubin DM, Zhang L, et al - Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. *Transfusion*, 2004; 44:1325-1331.
24. Ingerslev J, Freidman D, Gastineau D, et al - Major surgery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. *Haemostasis*, 1996; 26(suppl 1):118-123.
25. Hedner U, Ingerslev J - Clinical use of recombinant FVIIa (rFVIIa). *Transfus Sci*, 1998; 19:163-76.
26. Ingerslev J - Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost*, 2000; 26:425-432.
27. Bauer KA - Treatment of factor VII deficiency with recombinant factor VIIa. *Haemostasis*, 1996; 26(suppl 1):155-158.
28. Mariani G, Testa MG, Di Paolantonio T, et al - Use of recombinant, activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. *Vox Sang*, 1999; 77:131-136.
29. Peters M, Heijboer H - Treatment of a patient with Bernard-Soulier syndrome and recurrent nosebleeds with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost*, 1998; 80:352.
30. Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, et al - Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost*, 2004; 2:1096-1103.
31. Stepinska J, Banaeszewski M, Konopka A, et al - Activated recombinant factor VIIa (rFVIIa) in bleeding management after therapy with IIb/IIIa-inhibitor Tirofiban. *Thromb Haemost*, 2002; 87:355-6.
32. Vidarsson B, Onundarson PT - Recombinant factor VIIa for bleeding in refractory thrombocytopenia. *Thromb Haemost*, 2000; 83:634-635.
33. Goodnough LT - Experiences with recombinant human factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Semin Hematol*, 2004; 41:25-29.
34. Rice KM, Savidge GF - Novoseven (recombinant factor VIIa) in central nervous system bleeds. *Haemostasis*, 1996; 26(suppl 1):131-134.
35. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al - Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage.

- N Engl J Med, 2005; 352(8):777-785.
36. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, et al - Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med*, 2000; 160:1612–1617.
  37. Deveras RA, Kessler CM - Reversal of warfarin-induced excessive anti-coagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Int Med*, 2002; 137(11):884–888.
  38. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, et al - The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg*, 2003; 98:737-40.
  39. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL, et al - Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(5):469-477
  40. Freeman WD, Brott TG Barrett KM, et al - Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc*, 2004; 79(12):1495-500.
  41. Bernstein DE, Jeffers L, Erhardsten E, et al - Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: a preliminary study. *Gastroenterology*, 1997; 113:1930–1937.
  42. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al - Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*, 2004; 127:1123-1130.
  43. Segal S, Shemesh IY, Blumenthal R, et al - Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Arch Gynecol Obstet*, 2003; 268:266-267.
  44. Boehlen F, Morales MA, Fontana P, et al - Prolonged treatment of massive postpartum haemorrhage with recombinant factor VIIa: case report and review of the literature. *BJOG*, 2004; 111:284-287.
  45. Bouwmeester FW, Jonkhoff AR, Verheijen RH, et al - Successful treatment of life-threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet Gynecol*, 2003; 101:1174-1176.
  46. Martinowitz U, Michaelson M - Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost*, 2005; 3:640-648.
  47. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, et al - Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma*, 2001; 51:431–439.
  48. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, et al - Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma*, 2004; 57:709-718.
  49. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al - Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients. Two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*, 2005; 59:8-15.
  50. Stein DM, Dutton RP, O'Connor J, et al. Determinants of futility of administration of recombinant factor VIIa in trauma. *J Trauma*, 2005; 59(3):609-615.
  51. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, et al. A revision of the trauma score. *J Trauma*, 1989; 29(5):623-629.
  52. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al - Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. *Critical Care*, 2006; 10:R120.
  53. Levi M, Peters M, Büller HR - Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit Care Med*, 2005; 33(4):883-890.
  54. Steiner ME, Key NS, Levy JH - Activated recombinant factor VII in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2005; 18:89–92.
  55. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, et al - Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth*, 2005; 95:596-602.
  56. Dietrich W, Spannagl M - Caveat against the use of activated recombinant factor VII for intractable bleeding in cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2002; 94:1369-1370.
  57. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, et al - Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised



- trial. *Lancet*, 2003; 361:201-205.
58. Raobaikady R, Redman J, Ball JA, et al - Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis or pelvis and acetabulum: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*, 2005; 94:586-591.
  59. Hendriks HGD, Meijer K, de Wolf JTM, et al - Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation*, 2001; 71:402-405.
  60. Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, et al - Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl*, 2005; 11:895-900.
  61. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al - Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl*, 2005; 11:973-979.
  62. Novo Nordisk Brasil. Disponível em : <<http://www.novocare.com.br/bulas/>> . Acesso verificado em: 31 ago 2006.
  63. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, et al - Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*, 2006; 295:293-298
  64. Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Melsen T, et al. Potential role of Novoseven in the prevention of rebleeding following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Blood Coag Fibrinol*, 2000; 11(suppl 1):S117-120.