

O papel do concentrado de complexo protrombrínico no manejo da coagulopatia induzida por trauma: uma revisão integrativa

The role of prothrombrin complex concentrate in the management of trauma-induced coagulopathy: an integrative review

El papel del concentrado de complejo de protrombrina en el tratamiento de la coagulopatía inducida por trauma: una revisión integradora

Recebido: 25/01/2023 | Revisado: 10/02/2023 | Aceitado: 11/02/2023 | Publicado: 17/02/2023

Maria Luiza Vieira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-0423>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: mlv.santos@discente.ufma.br

Hugo Bartolomeu Mesquita da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5082-0742>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: hugo.bms@discente.ufma.br

Ed Carlos Rey Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7752-0683>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: ed.carlos@ufma.br

Francisca Luzia Soares Macieira de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2033-975X>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: francisca.luzia@ufma.br

Caio Márcio Barros de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5068-9067>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: caio.marcio@ufma.br

Plínio da Cunha Leal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1336-8528>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: plinio.cunha@ufma.br

Resumo

Introdução: O trauma é uma doença que vitimiza quase 6 milhões de pessoas todos os anos. O sangramento decorrente do trauma desencadeia uma coagulopatia complexa, que necessita de tratamento imediato para melhorar a sobrevivência do paciente. O tratamento é baseado em remover a fonte de sangramento, utilizar hemoderivados e concentrados de fatores da coagulação, associado com hipotensão permissiva e reposição controlada de fluidos cristalóides. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da utilização dos concentrados de complexo de protrombina no manejo da coagulopatia induzida por trauma no departamento de emergência. **Metodologia:** este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. O mecanismo de busca utilizado dentro das bases de dados foi: (Bleeding OR Hemorrhage OR Hemostasis OR “Blood Coagulation Disorders”) AND (“Prothrombin Complex Concentrates”). Foram incluídos artigos de 2017 a 2022, textos completos disponíveis, em inglês, português e espanhol. Foram excluídos cartas, editoriais e relatos de caso, não correspondentes à temática e os duplicados. **Resultados:** Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 37 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, resultando numa amostra final de 15 artigos para compor esta revisão integrativa, sendo nove artigos da MEDLINE, cinco da SCOPUS e um da SCIENCEDirect. **Conclusão:** O concentrado de complexo de protrombina é um importante adjuvante no manejo da coagulopatia induzida por trauma, devido à capacidade para reduzir a razão normalizada internacional e a mortalidade sem aumentar o risco de eventos tromboembólicos.

Palavras-chave: Transtornos da Coagulação Sanguínea; Sangramento; Protrombina.

Abstract

Introduction: Trauma is a disease that kills almost 6 million people every year. The bleeding resulting from trauma triggers a complex coagulopathy, which requires immediate treatment to improve patient survival. Treatment is based on removing the source of bleeding, using blood products and coagulation factor concentrates, associated with permissive hypotension and controlled replacement of crystalloid fluids. **Objective:** To evaluate the effects of using

prothrombin complex concentrates in the management of trauma-induced coagulopathy in the emergency department. *Methodology*: this study is an integrative literature review. The search mechanism used within the databases was: (Bleeding OR Hemorrhage OR Hemostasis OR "Blood Coagulation Disorders") AND ("Prothrombin Complex Concentrates"). Were included articles from 2017 to 2022, full texts available in English, Portuguese and Spanish. Letters, editorials and case reports, that did not correspond to the theme and duplicates were excluded. *Results*: After applying the inclusion and exclusion criteria, 37 articles were selected for full reading, resulting in a final sample of 15 articles to compose this integrative review, nine from MEDLINE, five from SCOPUS and one from SCIENCEDirect. *Conclusion*: The prothrombin complex concentrate is an important adjuvant in the management of trauma-induced coagulopathy, due to its ability to reduce the international normalized ratio and mortality without increasing the risk of thromboembolic events.

Keywords: Blood Coagulation Disorders; Bleeding; Prothrombin.

Resumen

Introducción: El trauma es una enfermedad que mata a casi 6 millones de personas cada año. El sangrado resultante de un traumatismo desencadena una coagulopatía compleja, que requiere un tratamiento inmediato para mejorar la supervivencia del paciente. El tratamiento se basa en la eliminación del origen del sangrado, utilizando hemoderivados y concentrados de factores de coagulación, asociados a hipotensión permisiva y reposición controlada de líquidos cristaloides. *Objetivo:* Evaluar los efectos del uso de concentrados de complejo de protrombina en el tratamiento de la coagulopatía inducida por traumatismos en el servicio de urgencias. *Metodología:* este estudio es una revisión integrativa de la literatura. El mecanismo de búsqueda utilizado dentro de las bases de datos fue: (Bleeding OR Hemorrhage OR Hemostasis OR "Blood Coagulation Disorders") AND ("Prothrombin Complex Concentrates"). Incluyó artículos de 2017 a 2022, textos completos disponibles en inglés, portugués y español. Se excluyeron cartas, editoriales, relatos de casos y duplicados. *Resultados:* Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 37 artículos para lectura completa, resultando una muestra final de 15 artículos para componer esta revisión integradora, nueve de MEDLINE, cinco de SCOPUS y uno de SCIENCEDirect. *Conclusión:* El concentrado de complejo de protrombina es un coadyuvante importante en el manejo de la coagulopatía inducida por trauma, debido a la capacidad de reducir la razón internacional normalizada y la mortalidad sin aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Palabras clave: Trastornos de la Coagulación Sanguínea; Hemorragia; Protrombina.

1. Introdução

Trauma é definido como um evento nocivo que provém da liberação de formas específicas de energia (mecânica, química, térmica, irradiação e/ou elétrica). Esta quando transferida para outro objeto em contato, gera lesões de gravidade e extensões variadas (PHTLS, 2018). Caracterizando-se como um complexo e crescente problema de saúde pública que atinge a sociedade mundial, a Rede Global de Academias para a Saúde (IAP Health, sigla em inglês) fez um apelo às instituições para declarar o trauma como uma doença (ABC, 2019; OMS, 2020). Uma vez que existe o hospedeiro (o homem), o agente (a energia) e a interação entre os dois em determinado momento. Esta perspectiva atenta não apenas ao controle da doença, mas para formulações de medidas preventivas contra o trauma (PHTLS, 2018; ABC, 2019).

O trauma é uma das principais causas de mortalidade. Anualmente, é responsável por aproximadamente 10% das mortes em todo o mundo, equivalente a cerca de 9 mortes por minuto ou 5,8 milhões de vítimas no total (ATLS, 2018; Černý *et al.*, 2022). No Brasil, em 2018, o trauma representou a quarta principal causa de óbito, precedida apenas por doenças cardiovasculares, neoplasias e doenças respiratórias, e acometeu, em sua maioria, indivíduos entre 20 e 49 anos, parcela economicamente ativa da população (Batista *et al.*, 2021). Eventos traumáticos fatais e não fatais representam um custo econômico anual de aproximadamente 670 bilhões de dólares, representando 18% do custo das doenças do mundo (ATLS, 2018; ABC, 2019).

Tradicionalmente, os óbitos devido ao trauma são divididos por uma distribuição trimodal, em que a morte ocorre em um de três períodos ou picos específicos: imediato (mortes que ocorrem minutos após a lesão), precoce (mortes que acontecem de minutos a várias horas após o trauma) e tardio (mortes que ocorrem dias ou semanas após o trauma). As mortes decorrentes do primeiro período, em geral, são devidas a apneia ou ruptura de coração ou grandes vasos, nestes casos apenas a prevenção pode ser capaz de reduzir este pico de mortalidade, haja vista a gravidade das lesões. Já no segundo pico as lesões estão

associadas a perdas significativas de sangue, que com avaliação e reanimação rápidas podem ser reparadas. No terceiro pico, as mortes, geralmente, são decorrentes de sepse e disfunção múltipla de órgãos, o que pode influenciar nesta fase, ou seja, no prognóstico do paciente, é o atendimento prestado durante cada uma das fases precedentes (ATLS, 2018; Batista *et al.*, 2021).

O sangramento maciço decorrente de lesão traumática representa um problema substancial e é a principal causa de morte evitável em pacientes após trauma (Cannon, 2018; Moore *et al.*, 2021). Trinta por cento das mortes por trauma são atribuíveis à hemorragia, constituindo-se como a grande responsável pelos óbitos ocorridos nas primeiras 24 horas após a lesão. Essa hemorragia em decorrência do trauma depleta os fatores da coagulação plasmáticos, e associada a outros fatores podem levar precocemente à coagulopatia (falência em produzir adequada hemostasia), presente em pelo menos um em cada quatro pacientes graves na admissão hospitalar, na ausência de uso prévio de anticoagulantes (ATLS, 2018; Osama *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da coagulopatia induzida por trauma (CIT) é complexa (Moore *et al.*, 2021). Historicamente, os modelos explicativos para a CIT têm focado na perda de sangue, diluição dos fatores de coagulação devido à reposição volêmica, hipotermia e acidose. Embora esses fatores desempenhem um importante papel no desenvolvimento da CIT, a literatura recente reconhece um quadro mais diferenciado, caracterizando-o como um processo multifacetado, resultante de uma combinação de muitos outros fatores (Gratz *et al.*, 2020). A hipoperfusão/choque decorrente do sangramento gera uma endotelopatia sistêmica, que é considerada o elemento fisiopatológico central, agora (Maegle, 2019).

A lesão endotelial sistêmica gera ativação da chamada via da proteína C. Onde ocorre a formação de um complexo anticoagulante (complexo trombina-trombomodulina) na superfície dessas células endoteliais lesadas, que é responsável pela ativação da proteína C. A proteína C ativada, leva à inativação dos fatores de coagulação V e VIII e em excesso também consome o PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio-1), que pode levar ao aumento do tPA (plasminogênio tecidual) no contexto de trauma grave. Como resultado da ativação aumentada do tPA, ocorre hiperfibrinólise concomitante (Davenport *et al.*, 2017; Kornblith *et al.*, 2019). Estudos mais recentes indicaram que independente da ativação dessa via, há uma liberação sistêmica relacionada ao trauma de ativadores de plasminogênio tecidual (Chapman *et al.*, 2016). Em seguida acontece lesão do glicocálice, onde a heparina subendotelial é liberada sistemicamente realizando heparinização endógena. Outros fatores como disfunção plaquetária, hipofibrinogenemia e inflamação sistêmica também contribuem na fisiopatologia da CIT (Maegle *et al.*, 2017).

A gravidade do distúrbio da coagulação, nesse contexto, é influenciada por fatores ambientais e terapêuticos que resultam em acidemia, hipotermia e diluição devido à reposição volêmica. A administração excessiva de fluidos, na tentativa de manejar o choque hemorrágico, pode desencadear a tríade letal de coagulopatia, hipotermia e acidose. Além disso, a coagulopatia é modificada por fatores relacionados ao trauma, como lesão cerebral, que aumenta os ativadores de plasminogênio tecidual e consumo de fatores da coagulação. E os fatores individuais relacionados ao paciente, que incluem idade, antecedentes genéticos, comorbidades, inflamação e medicações utilizadas antes da ocorrência do trauma, especialmente anticoagulantes orais (Spahn *et al.*, 2019).

Nas últimas décadas, constatou-se que a CIT contribui de forma importante para a exsanguinação, e assim, está associada ao aumento da mortalidade e da necessidade de transfusões. Embora tenha havido progresso na compreensão das causas da CIT, ela continua a apresentar um desafio clínico e diagnóstico significativo (Černý *et al.*, 2022; Balvers *et al.*, 2015). Atualmente, o diagnóstico é baseado nas alterações encontradas na avaliação clínica do doente, assim como nos dados de exames laboratoriais. A evidência clínica da coagulopatia é a presença de sangramento contínuo de forma difusa, proveniente das áreas traumatizadas. E os exames mais utilizados para o diagnóstico desta condição são o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), razão normalizada internacional (INR), a contagem de plaquetas e o nível de fibrinogênio pelo ensaio de Clauss (ATLS, 2018). Mais recentemente, também tem sido sugerida a

utilização dos testes viscoelásticos (tromboelastografia e tromboelastometria) para avaliar a função hemostática e auxiliar no manejo terapêutico (Spahn *et al.*, 2019).

A avaliação da coagulopatia e o controle do sangramento são frequentemente guiados por testes laboratoriais convencionais, incluindo TP, INR, TTPa e teste de fibrinogênio de Clauss. No entanto, a utilidade dos ensaios laboratoriais convencionais na avaliação ou tratamento da coagulopatia tem sido questionada, pois eles fornecem informações limitadas como, tempo de coagulação e contagem de plaquetas, são demorados e tendem a ser omitidos em situações em que é necessário um tratamento rápido, como em sangramento grave (Haas *et al.*, 2015; Hofer *et al.*, 2022). Em contraste, os testes viscoelásticos como a tromboelastometria e tromboelastografia, podem ser usados como testes de monitoramento no local de atendimento e fornecem informações em tempo real sobre as propriedades mecânicas da formação do coágulo, além de informações dinâmicas sobre a velocidade do início da coagulação, cinética do crescimento, firmeza e dissolução dos coágulos (Gonzalez *et al.*, 2016). As diretrizes de trauma atualmente recomendam combinar testes laboratoriais convencionais com os testes viscoelásticos para monitoramento do estado de coagulação e ressuscitação nesses pacientes (Spahn *et al.*, 2019).

Em uma publicação recente, Černý *et al.* (2022) propuseram uma classificação da CIT, que pode ser rápida e facilmente interpretada na prática clínica, especialmente em situações de emergência. O sistema de classificação é composto por três níveis de gravidade. O paciente necessita de 2 critérios obrigatórios: sangramento e choque. Associado a um dos seguintes: CIT estágio 1: nível de fibrinogênio < 1,5 g/L; CIT estágio 2: nível de fibrinogênio < 1,5 g/L e INR > 1,5; CIT estágio 3: nível de fibrinogênio < 1,5 g/L e INR > 1,5 com contagem de plaquetas < 100.000×10^9 /L. Para a medição rápida do INR em pacientes com suspeita de CIT, é sugerido o uso de um coagulômetro portátil em vez de testes laboratoriais convencionais (Černý *et al.*, 2022). Outras condições, mencionadas por Nascimento Júnior *et al.* (2007), estão intimamente relacionadas com o desenvolvimento de um estado gravíssimo de coagulopatia. Estas condições incluem o nível de gravidade do trauma de acordo com o “Injury Severity Score – ISS” (> 25), o nível do pH sanguíneo (< 7.1), a temperatura corporal (< 34° C) e a hipotensão severa (PAS < 70 mmHg).

As prioridades do tratamento são interromper a perda sanguínea e reverter o choque, restaurando o volume de sangue circulante, para prevenir ou reduzir o risco de piora da CIT. Uma série de medidas para otimizar o controle do sangramento podem ser feitas, desde o tratamento pré-hospitalar, e incluem: identificação precoce do paciente com sangramento; interrupção mecânica do sangramento e pressão direta nos locais de sangramento; técnicas hemostáticas com torniquetes, bandagens pélvicas ou curativos hemostáticos; ressuscitação com controle de danos (utilização de volumes de fluidos cristalóides limitados, para evitar hemodiluição), hipotensão permissiva e administração de componentes sanguíneos balanceados em pacientes gravemente feridos para atenuar CIT; monitorização da coagulação por testes viscoelásticos e testes laboratoriais convencionais; administração de ácido tranexâmico para tratar precocemente a hiperfibrinólise; diminuição do tempo para sala de cirurgia e radiologia intervencionista; e ressuscitação dirigida por objetivos com hemoderivados (Spahn *et al.*, 2019).

A fim de gerenciar esses distúrbios de coagulação, a ressuscitação para controle de danos foi desenvolvida. Essa estratégia visa alcançar o controle rápido da origem do sangramento, em combinação com hipotensão permissiva e ressuscitação hemostática. A hipotensão permissiva garante uma pressão de perfusão sistólica adequada, evitando a coagulopatia dilucional (Cannon *et al.*, 2017). A ressuscitação hemostática combina transfusão de hemoderivados e administração de concentrados de fatores da coagulação para corrigir a coagulopatia induzida por trauma. Quando a ressuscitação hemostática é guiada por ensaios hemostáticos viscoelásticos, chama-se de terapia direcionada a objetivos. Porém, em situações de emergência, quando os resultados dos testes laboratoriais padrão ainda não estão disponíveis, o tratamento hemostático pode ser iniciado com protocolos de transfusão maciça baseados em razão fixa. A

literatura recente mostra que o efeito hemostático dessa estratégia é mais favorável com a transfusão de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado (PFC) e plaquetas na proporção de 1:1:1 (Holcomb *et al.*, 2015; Spahn *et al.*, 2019).

As estratégias terapêuticas disponíveis hoje para manejo da CIT são baseadas na correção de gatilhos para desenvolvimento da coagulopatia e na reposição de fatores de coagulação (Spahn *et al.*, 2019). Além da proporção fixa de hemoderivados, medicamentos antifibrinolíticos e pró-coagulantes, incluindo ácido tranexâmico, concentrado de fibrinogênio (CF) e concentrado de complexo de protrombina (CCP), demonstraram reduzir a CIT ou melhorar o resultado do sangramento traumático. Nesse sentido, o concentrado do complexo de protrombina, composto de plasma reunido com múltiplos fatores da coagulação dependentes da vitamina K concentrados, tornou-se assim uma estratégia terapêutica alternativa para CIT, além da terapia baseada em PFC (Curry *et al.*, 2018; Wirtz *et al.*, 2020).

O uso *off-label* dos concentrados de complexo de protrombina cresceu exponencialmente, devido ao crescente interesse no seu uso para tratar sangramento além dos cenários já estabelecidos, como a reversão emergente de terapia anticoagulante (Baskaran *et al.*, 2022). Nesse sentido, este trabalho tem como objetivo geral avaliar os efeitos da utilização dos concentrados de complexo protrombínico no manejo da coagulopatia induzida por trauma especialmente no departamento de emergência, e como objetivos específicos: descrever as composições existentes e as indicações *on-label* e *off-label* dos concentrados de complexo de protrombina; elencar benefícios gerais do uso dos concentrados de complexo de protrombina em detrimento do plasma fresco congelado, como na redução do uso de hemoderivados e custo-efetividade; relatar os efeitos no controle do sangramento e na normalização do INR; discorrer sobre os efeitos dos concentrados de complexo de protrombina na geração de trombina, assim como as recomendações de quando administrar e dose recomendada; e expor os efeitos na taxa de complicações tromboembólicas e na taxa de mortalidade.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão integrativa da literatura, que alicerça-se na síntese de um conjunto de publicações, configurando uma ferramenta importante para proporcionar a interlocução dos diferentes artigos científicos, e consequentemente, das conclusões gerais acerca da área de pesquisa adotada, além de propiciar a soma, combinação e construção de conhecimentos. Para produção da revisão, foram seguidos os seguintes passos, conforme indicado por Mendes *et al.* 2008: Identificação do tema, elaboração da questão norteadora e definição do objetivo; estabelecimento dos critérios de exclusão e inclusão, seleção dos estudos; extração, organização e sumarização das informações obtidas; análise crítica dos estudos selecionados; apresentação dos resultados, discussão e apresentação dos conhecimentos encontrados. A pergunta norteadora desta pesquisa consistiu em: Quais os efeitos da utilização dos concentrados de complexo protrombínico no manejo da coagulopatia induzida por trauma?

As palavras-chave selecionadas para a busca dos artigos basearam-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH), sendo escolhidas, respectivamente: Hemorragia (*Hemorrhage*), Transtornos da Coagulação Sanguínea ("*Blood Coagulation Disorders*") e Hemostasia (*Hemostasis*); Sangramento (*Bleeding*) e Concentrados de Complexo de Protrombina ("*Prothrombin Complex Concentrates*").

Para obtenção do aparato teórico foram eleitas as seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) – via PubMed, SCOPUS e ScienceDirect – ambas via Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/MEC). Durante a pesquisa, os descritores previamente selecionados, foram combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR”. E o mecanismo de busca utilizado foi o mesmo dentro das bases de dados: (Bleeding OR Hemorrhage OR Hemostasis OR “Blood Coagulation Disorders”) AND (“Prothrombin Complex Concentrates”). Além disso, foi feita uma busca adicional na plataforma MEDLINE, com os termos: "Prothrombin Complex Concentrate" AND trauma. Também é válido ressaltar que o acesso aos artigos das bases SCOPUS e ScienceDirect só foi

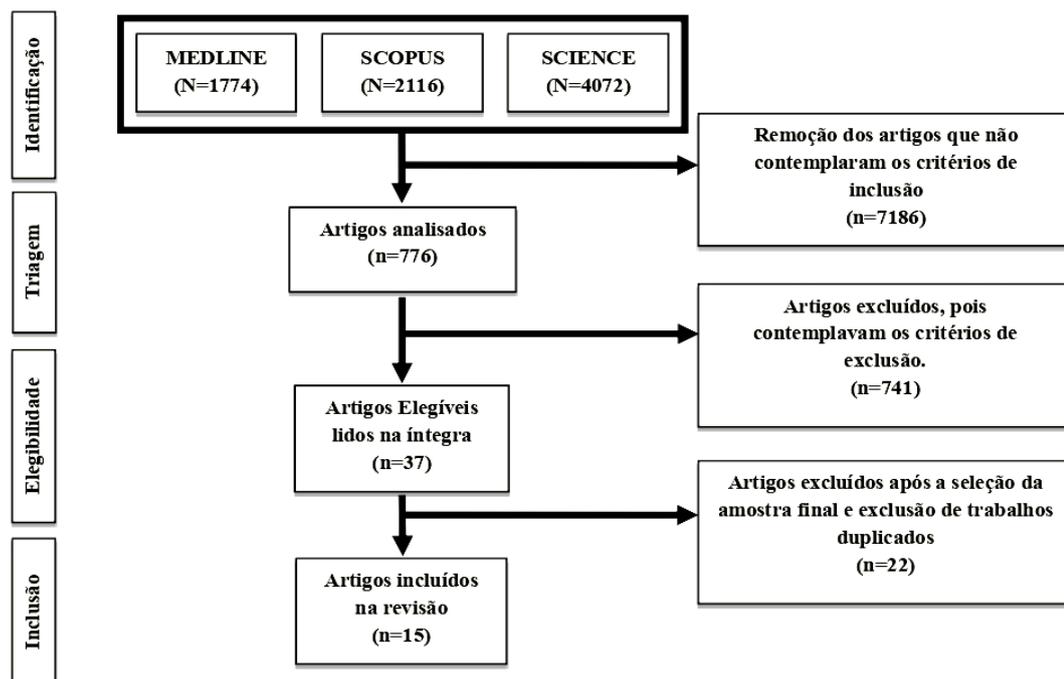
possível através do CAFE (comunidade acadêmica federada) que permite o acesso remoto ao conteúdo assinado do Portal de Periódicos da CAPES disponível pela instituição de ensino Universidade Federal do Maranhão.

Por fim, para selecionar a amostra de estudos, foram aplicados critérios de inclusão e de exclusão. Os de inclusão foram: 1) Artigos publicados no período de 2017 a 2022; 2) Texto completo disponível online; 3) Indexados de acordo com os descritores; e 4) Estudos em inglês, português e espanhol. E os de exclusão: 1) Artigos que não corresponderem à temática; 2) Não contextualizados com base na questão norteadora e objetivo; 3) Relatos de casos, editoriais e cartas; e 4) artigos duplicados.

3. Resultados

A partir da pesquisa de artigos indexados nos descritores mencionados foram encontradas 7.962 publicações, entretanto após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão esse número reduziu significativamente a 37 publicações. Posteriormente, a leitura integral dos 37 artigos selecionados contribuiu para elaboração de uma amostra final de estudos composta de 15 publicações, sendo nove publicações da MEDLINE, cinco da SCOPUS e uma da SCIENCEDirect, vale ressaltar que aqueles estudos duplicados foram excluídos. A descrição detalhada do processo de seleção dos artigos encontra-se demonstrado por meio de fluxograma (Figura 1), seguindo as recomendações do grupo PRISMA (2009).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos da revisão integrativa da Literatura.



Fonte: Autoria própria (2022).

A partir dos 15 artigos selecionados para amostra final, foi elaborado um quadro (Quadro 1), baseado no instrumento de extração de dados construído e validado por Ursi (2005). Neste quadro as variáveis de interesse foram extraídas: dados referentes à identificação do artigo (título, autoria, ano de publicação, idioma, base de dados); e à identificação da pesquisa (objetivo, tipo de estudo, CCP avaliado e principais resultados), com o objetivo de analisar o conteúdo bibliográfico e promover uma síntese dos estudos elegidos. Após a extração dos dados, os artigos selecionados foram analisados criticamente e comparativamente a partir da técnica de análise de conteúdo de Ganong (1987).

Quadro 1 – Caracterização e síntese dos estudos selecionados.

Autores/ Ano	Base de dados/ Idioma	Título da publicação	Objetivo	Tipo de estudo/ CCP avaliado	Principais Resultados
Chowdary et al. (2018)	MEDLINE Inglês	Retrospective Review of a Prothrombin Complex Concentrate (Beriplex P/N) for the Management of Perioperative Bleeding Unrelated to Oral Anticoagulation	Avaliar a eficácia clínica do CCP para profilaxia ou tratamento de sangramento perioperatório em pacientes que não fazem uso de terapia anticoagulante oral.	Observacional CCP-4	Nos pacientes que receberam CCP, a taxa de eventos tromboembólicos foi de 1,9% e o valor da Razão Normalizada Internacional foi significativamente reduzida.
Grottke et al. (2019)	SCOPUS Inglês	Prothrombin Complex Concentrate-induced Disseminated Intravascular Coagulation Can Be Prevented by Coadministering Antithrombin in a Porcine Trauma Model	Avaliar o tratamento combinado com CCP e antitrombina utilizando um modelo de trauma suíno.	Experimental CCP-4	A administração de 50 UI/kg de CCP foi associado a um risco de CIVD e de tromboembolismo. Já a adição de antitrombina pareceu equilibrar os efeitos pró-coagulantes do CCP, reduzindo consequentemente o risco de complicações sem prejudicar a eficácia.
Maegle (2019)	MEDLINE Inglês	The Diagnosis and Treatment of Acute Traumatic Bleeding and Coagulopathy	Resumir os conceitos atuais sobre a fisiopatologia e as recomendações de tratamento atualizadas para o controle do sangramento traumático e coagulopatia.	Descritivo Ø	Medidas para monitorar a função de coagulação são tomadas após a chegada do paciente ao hospital. O gerenciamento moderno da coagulação consiste em terapia individualizada e orientada por objetivos.
Zeeshan et al. (2019a)	SCOPUS Inglês	3-Factor Versus 4-Factor PCC in Coagulopathy of Trauma: Four is Better Than Three	Comparar a eficácia do CCP-3 versus CCP-4 na coagulopatia induzida por trauma.	Observacional CCP-4 e CCP-3	O CCP-4 foi associado com correção rápida do INR, diminuição de concentrado de hemácias e PFC transfundido.
Zeeshan et al. (2019b)	MEDLINE Inglês	Four-factor prothrombin complex concentrate is associated with improved survival in trauma-related hemorrhage: A nationwide propensity-matched analysis	Avaliar os resultados de pacientes com trauma grave que receberam CCP-4 juntamente com PFC em comparação com pacientes que receberam apenas PFC.	Observacional CCP-4	Demonstrou que a estratégia terapêutica usando CCP-4 + PFC está associado a uma melhor sobrevida e redução da necessidade de transfusão na ressuscitação de pacientes traumatizados gravemente feridos.
Osama et al. (2020)	MEDLINE Inglês	Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate: An Indispensable Adjunct in Coagulopathy of Trauma Management - A Comparative Review of the Literature over 2 Decades	Comparar o CCP com outras modalidades de transfusão, como o fator VIIa recombinante, plasma fresco congelado e fibrinogênio com base em vários parâmetros vitais.	Descritivo CCP-4 e CCP-3	O CCP-4 mostrou resultado mais convincentes em comparação com as estratégias transfusionais anteriores.
Gratz et al. (2020)	SCOPUS Inglês	Sufficient Thrombin Generation Despite 95% Hemodilution: An In Vitro Experimental Study	Analisar os efeitos da substituição de fibrinogênio, CCP e uma combinação de ambos em testes convencionais de coagulação, resultados de testes viscoelásticos e testes de geração de trombina.	Experimental CCP-4	A firmeza do coágulo e o potencial de geração de trombina endógena permaneceram em valores relativamente estáveis até um nível de diluição de 95% com a adição do fibrinogênio, já com a adição do CCP levou a um excesso de geração de trombina.
van den Brink et al. (2020)	MEDLINE Inglês	Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis	Avaliar a eficácia da administração de concentrado de complexo de protrombina (CCP) para o tratamento de sangramento em pacientes que não usam anticoagulantes.	Descritivo CCP-4 e CCP-3	A administração de CCP reduziu a mortalidade em pacientes com trauma. Em pacientes com sangramento, o CCP reduziu a necessidade de transfusões de concentrados de hemácias quando comparado com estratégias de tratamento padrão que não envolviam o CCP.
Wirtz et al. (2020)	MEDLINE Inglês	The impact of blood product ratio and procoagulant therapy on the development of thromboembolic events in severely injured hemorrhaging trauma patients	Definir a incidência e o risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos associados às estratégias atuais de transfusão e ressuscitação em pacientes com trauma.	Descritivo Ø	Foram relatados 1.145 eventos tromboembólicos, resultando em uma incidência de 10% destes eventos. O uso de concentrado de complexo de protrombina ou fator VIIa recombinante não foram associados a eventos tromboembólicos.
Zwinkels et al. (2020)	SCIENCE Inglês	The clinical effect of hemostatic resuscitation in traumatic hemorrhage: a before-after study	Avaliar o efeito clínico da ressuscitação hemostática na população traumática.	Observacional Ø	O uso de um protocolo de ressuscitação hemostática não indicaram melhora na mortalidade em 30 dias ou no tempo de internação em terapia intensiva neste centro de pesquisa.

Kao et al. (2021)	MEDLINE Inglês	Prothrombin Complex Concentrate for Trauma Induced Coagulopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisar sistematicamente a literatura atual e realizar uma meta-análise comparando PFC+CCP com PFC sozinho.	Descritivo CCP-4	Ao administrar CCP + PFC, foi observada taxa de mortalidade reduzida. Menor o tempo de correção do INR e menos probabilidade de exigir transfusão de concentrado de hemácias e plasma adicional.
Roberts et al. (2021)	SCOPUS Inglês	Association of four-factor prothrombin complex concentrate with subsequent plasma transfusion: A retrospective cohort study	Avaliar se a administração de CCP-4 estava associado a uma redução clinicamente importante na transfusão de plasma subsequente em 24 horas em comparação com pacientes que receberam apenas PFC.	Observacional CCP-4	Não houve diferença no número de pacientes que receberam plasma adicional entre os pacientes que receberam CCP e os que receberam apenas com plasma na instituição avaliada.
Černý et al. (2022)	MEDLINE Inglês	Variations and obstacles in the use of coagulation factor concentrates for major trauma bleeding across Europe: outcomes from a European expert meeting	Discutir a experiência clínica no manejo do sangramento relacionado ao trauma e as recomendações das diretrizes europeias.	Descritivo ∅	A CIT deve ser tratada imediatamente com ácido tranexâmico e concentrado de hemácias; após, se fibrinogênio ≤ 1,5g/L, sugere-se tratamento com concentrado de fibrinogênio, se o sangramento continuar, pensa-se em CCP.
Hofer et al. (2022)	SCOPUS Inglês	Management of Coagulopathy in Bleeding Patients	Determinar as melhores estratégias de manejo de pacientes com coagulopatias adíqundas.	Descritivo ∅	O precoce reconhecimento da coagulopatia é o ponto crucial para o seu tratamento bem-sucedido e melhores resultados clínicos após extensa hemorragia.
Nesek Adam e Bošan-Kilibarda (2022)	MEDLINE Inglês	PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE IN EMERGENCY DEPARTMENT	Fornecer uma visão geral sobre o uso do CCP, sua indicação, eficácia e segurança em diferentes cenários de sangramento.	Descritivo ∅	Os CCP oferecem uma alternativa atraente em relação ao uso do PFC, incluindo menor volume de infusão, INR rápido normalização, disponibilidade mais rápida e falta de especificidade do grupo sanguíneo.

Legenda: ∅ – CCP não especificado; CCP-3 E CCP-4 – concentrado de complexo de protrombina de 3 e 4 fatores; CIVD - coagulação intravascular disseminada. Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

4. Discussão

Composições existentes e indicações *on-label* e *off-label* dos concentrados de complexo de protrombina

Os CCP são compostos altamente purificados, liofilizados, com fatores inativados, tratados termicamente, nanofiltrados e livres de conservantes. Preparados a partir do sobrenadante do plasma humano. Além dos fatores II, VII, IX e X, contém também albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio, heparina e antitrombina. Duas formas de CCP podem ser obtidas para uso, com 3 ou 4 fatores (Osama *et al.*, 2020). Ambas as formas contêm os fatores da coagulação dependentes da vitamina K, com a diferença de que o CCP de 4 fatores (CCP-4) contém maior quantidade de fator VII além de proteínas anticoagulantes – proteína C, proteína S, antitrombina e heparina (Nesek Adam & Bošan-Kilibarda, 2022).

Concentrações cerca de 25 vezes maiores de fatores da coagulação são encontrados nos CCP em comparação ao PFC, e tanto o CCP-4 quanto o CCP-3 (CCP de 3 fatores) são padronizados quanto à quantidade de fator IX. Devido à alta concentração de fatores da coagulação e à prevenção de sua ativação, a maioria dos CCP contém heparina e antitrombina. A meia-vida dos fatores dependentes da vitamina K nestes compostos é diferente. A meia-vida mediana é de 59,7 h para o fator II; 4,2 h para o fator VII; 16,7 h para o fator IX e 30,7 h para o fator X. Como consequência, doses repetidas levarão ao acúmulo dos fatores II e X e podem suscitar o risco de complicações trombóticas (Chowdary *et al.*, 2018; Osama *et al.*, 2020).

Este derivado do plasma foi aprovado pela primeira vez pela *Food and Drug Administration* (FDA) como uma fonte de fator IX para o tratamento da hemofilia B, porém na década de 1990, com a disponibilidade de fator IX recombinante derivado de plasma de alta pureza, os CCP agora são raramente usados para esta indicação. Mais tarde, em 2013 recebeu a aprovação da FDA para reversão urgente da terapia de anticoagulação induzida por antagonistas da vitamina K (varfarina) em pacientes com sangramento agudo importante ou necessidade de cirurgia ou procedimento invasivo. No entanto, ainda aguardam a aprovação da FDA para seu uso na coagulopatia traumática (Nesek Adam & Bošan-Kilibarda, 2022).

Os concentrados de complexo protrombínico possuem um papel bem estabelecido e investigado por ensaios clínicos randomizados para reversão rápida da anticoagulação com antagonista da vitamina K, com estudos comprovando redução da mortalidade, correção rápida do INR e sem aumento do risco de eventos tromboembólicos (Arachchillage *et al.*, 2019; Margraf *et al.*, 2022). No entanto, seu uso *off-label* aumentou expressivamente, alguns autores relataram até 40% das vezes, já numa

coorte retrospectiva, a utilização *off-label* do CCP de 4 fatores (CCP-4) ocorreu em 76% dos pacientes tratados (Scharman *et al.*, 2018; Roberts *et al.*, 2021). Estas indicações ausentes na bula incluem principalmente a reversão da coagulopatia induzida pelos novos anticoagulantes orais diretos, tratamento ou profilaxia de sangramento de deficiências congênitas dos outros fatores da coagulação dependentes de vitamina K, pré-operatório para diminuir o sangramento em pacientes que não tomam anticoagulantes orais ou em um cenário de trauma com transfusões maciças (Nesek Adam & Bošan-Kilibarda, 2022).

Benefícios gerais dos CCP em comparação ao PFC

O PFC tem sido usado há muito tempo no manejo da hemorragia e da coagulopatia associadas ao trauma devido à sua dupla ação, ou seja, substituição dos fatores de coagulação perdidos durante a hemorragia e expansão do volume sanguíneo, pois esses pacientes apresentam depleção de volume e, na maioria das vezes, estão hemodinamicamente instáveis. Desde o advento dos CCP, as tendências mostram uma inclinação cada vez maior para seu uso sozinho ou em combinação com o PFC no manejo do CIT. O CCP-4 apresenta vantagens em detrimento ao PFC para sua utilização. Não está associado à sobrecarga de volume, pois é administrado em uma única forma injetável e, devido a maior concentração de fatores da coagulação em comparação com o plasma fresco congelado, possui menor volume de infusão. Além disso, os CCP não requerem tipagem sanguínea antes da administração, com biodisponibilidade imediata e compatibilidade com todos os grupos sanguíneos (Osama *et al.*, 2020). Em termos de perfil de segurança, devido ao seu processo de fabricação incluir purificação e várias etapas de inativação viral, diminuiu a 0% as chances de lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI, sigla em inglês), uma das principais causas de morte após recebimento de hemoderivados, isto porque os anticorpos responsáveis por causar a TRALI são classicamente eliminados durante o processo de fabricação do composto (van den Brink *et al.*, 2020). Outra vantagem é que por serem liofilizados, os CCP podem ser armazenados em temperatura ambiente por vários anos, e ao contrário do PFC, não precisam ser descongelados antes da administração e podem ser reconstituídos rapidamente (Nesek Adam & Bošan-Kilibarda, 2022).

Custo-efetividade

Se por um lado, a transfusão de plasma fresco congelado requer compatibilidade do sistema ABO e fator Rh, o seu efeito sobre o INR é lento e grandes volumes são necessários para atingir doses significativas de fatores da coagulação. Além de apresentar o risco de complicações, como sobrecarga circulatória associada à transfusão, TRALI, infecções transmitidas por transfusão, modulação imune relacionada à transfusão e reações alérgicas. Por outro lado, o PFC é mais barato por dose e fornece uma mistura mais fisiológica de fatores de coagulação em comparação com o CCP-4. O CCP-4 elimina os riscos relacionados à transfusão de plasma, entretanto permanece mais caro por dose (Roberts *et al.*, 2020).

Ao realizar uma comparação de custos baseado na média de preço encontrado no Brasil para uma pessoa com 70 kg, considerando a dose do CCP-4 utilizada como 24UI/kg, conforme indicado na bula (CSL Behring, 2018), e valor de cada unidade de CCP-4 sendo 4 reais e 25 centavos (Farmavisa, 2023), uma dose de CCP-4 custaria 7.140 reais em média (70 kg × 24 unidades/kg × R\$ 4,25 reais /unidade). Segundo Costa e Arrais (2018), quando se pensa em uma dose de plasma para um paciente de 70 kg, esta custaria 671 reais (70 kg × 10 mL/kg × 1 unidade/250 mL × R\$ 239,65/unidade). Estes valores são referentes aos preços de mercado, já pela tabela do SUS (2021), a transfusão de uma unidade de plasma fresco congelado seria 8,09 reais, e 500UI de CCP custaria 147,89 reais. E de acordo com Zeeshan *et al.* (2019a), em seu estudo o custo da terapia com CCP foi maior ($P = 0,01$) em pacientes que receberam CCP-4 do que aqueles que receberam CCP-3.

Efeitos na redução do uso de hemoderivados

Segundo van den Brink e colaboradores (2020), o uso do CCP em pacientes com trauma pode reduzir a transfusão de até 3,0 unidades de concentrados de hemácias (CH) em comparação com pacientes que não receberam CCP ($P < 0,00001$). Esse efeito a favor dos CCP, em reduzir a transfusão de hemoderivados foi evidenciado em administrações de doses menores do que 30 UI/kg do CCP, enquanto que dosagens > 30 UI/kg não mostraram o mesmo efeito. Semelhantemente, Zeeshan e colaboradores (2019b) também mostraram redução na necessidade de transfusão de concentrado de hemácias ($p = 0,02$) e PFC ($p = 0,01$) quando os pacientes com trauma foram tratados com CCP-4 e PFC em comparação com os que foram tratados apenas com PFC. Em outro estudo de Zeeshan *et al.* (2019a), uma coorte retrospectiva que avaliou 840 pacientes traumatizados, comparando pacientes tratados com CCP-3 e CCP4, também evidenciou que o CCP-4 diminui a necessidade de transfusão de concentrados de glóbulos vermelhos ($P = 0,04$) e PFC ($P = 0,03$). Kao *et al.* (2021), também mostrou o mesmo efeito dos autores anteriores, a suplementação de glóbulos vermelhos ($p < 0,001$) e reposição de plasma fresco congelado ($p < 0,001$) foi menor no grupo de pacientes que receberam CCP + PFC, e um achado interessante é que a quantidade de concentrado de plaquetas transfundida não foi efetivamente reduzida.

Já numa coorte que avaliou 405 pacientes com sangramento agudo, no grupo tratado com CCP e PFC, os pacientes que receberam doses mais altas de CCP (≥ 20 UI/kg) tiveram a maior utilização de hemoderivados, os autores apontaram para o possível risco de viés de seleção, uma vez que estes pacientes possuíam sangramento mais grave, e nesse mesmo estudo as plaquetas foram as mais comumente administradas após o paciente ter recebido CCP/PFC, seguido do concentrado de hemácias (Chowdary *et al.*, 2018).

Zwinkels *et al.* (2020), mostraram redução na transfusão de concentrado de PFC e aumento do uso de concentrados de plaquetas e de fibrinogênio ao comparar pacientes que corrigiram a coagulopatia traumática através de um protocolo de ressuscitação hemostática, que incluía administração de hemoderivados e concentrados de fatores da coagulação (CF e CCP), com pacientes que não receberam o mesmo protocolo. Roberts *et al.* (2021), não encontraram redução na transfusão de plasma adicional em pacientes que receberam CCP inicialmente, ao avaliar retrospectivamente 180 pacientes atendidos em um único centro, em que metade destes receberam CCP-4 e outra metade PFC, comparando os pacientes com indicações clínicas semelhantes.

Efeitos no controle do sangramento e na normalização do INR

Poucos estudos discorreram sobre a eficácia do CCP no controle de sangramento. No estudo de Chowdary e colaboradores (2018), os autores identificaram que em 45,2% dos pacientes que receberam terapia somente com CCP-4 houve cessação imediata do sangramento e/ou queda rápida do INR para $< 1,6$. Já nos pacientes que receberam CCP e PFC o mesmo ocorreu em 33,3% dos pacientes. Além disso, quando todos os pacientes foram analisados juntos, o tratamento foi relatado como eficaz em 93,0% dos pacientes que receberam apenas CCP-4 e em 78,9% daqueles que receberam CCP-4 e PFC e em 86,3% dos pacientes que receberam apenas PFC.

O CCP-4 já mostrou ser capaz de reduzir significativamente a razão normalizada internacional. Chowdary *et al.*, 2018, encontraram uma redução do INR principalmente nas primeiras 3 horas após a infusão do CCP-4, para valores menores que 1,5. Porém, poucas mudanças foram observadas entre 3 e 24 horas após a administração. Na avaliação de Roberts e colaboradores (2021), os pacientes que receberam CCP-4 tiveram o primeiro INR pós-intervenção menor do que os pacientes que receberam tratamento apenas com plasma ($P < 0,01$).

Zeeshan *et al.* (2019a), afirmaram que o CCP-4 está associado a uma reversão mais rápida do INR, em comparação com o CCP-3. Os pacientes que receberam CCP-4 tiveram um tempo menor para correção do INR ($P = 0,01$) e uma taxa mais alta de correção de INR ($P = 0,01$) em comparação com aqueles que receberam CCP-3. Mas, no geral, 95% de todos os

pacientes incluídos no estudo obtiveram correção do INR ao utilizar o CCP-3 ou CCP-4. Já Kao *et al.* (2021), mostraram uma correção do INR significativamente mais rápida, ou seja, o tempo de correção do INR foi menor em pacientes que receberam CCP-4 e PFC juntos para tratamento da CIT ($p < 0,001$).

Efeitos na geração de trombina

A trombina (fator II ativado) é responsável pela conversão do fibrinogênio em fibrina, promove ativação plaquetária e ativa o fator XIII da coagulação, que por sua vez estabiliza o coágulo de fibrina. Ao conferir a necessária estabilidade mecânica ao coágulo, a trombina é frequentemente considerada como o componente enzimático central no sistema de coagulação sanguíneo e o comprometimento da geração de trombina pode desempenhar um papel significativo na coagulopatia traumática (Hoffbrand & Moss, 2018). Em um modelo de hemodiluição, por Gratz *et al.* (2020), com solução cristalóide *in vitro*, ocorreu suficiente geração endógena de trombina mesmo em níveis de diluição de até 95%, sugerindo que mesmo em pacientes com trauma grave e sangramento, a geração de trombina pode ser suficiente para atingir hemostasia adequada. E ao adicionar o concentrado de complexo de protrombina nesse modelo de hemodiluição, por outro lado, resultou em um aumento excessivo da geração de trombina, a valores além do limite superior detectável. Posto isso, devido aos altos valores de geração de trombina não serem mensuráveis, além do CCP-4 a amostra também recebeu antitrombina (proteína anticoagulante) para manter a atividade da antitrombina em aproximadamente 100%, porém as medições da altura do pico e do potencial endógeno de geração de trombina continuaram significativamente aumentadas até um nível de diluição de 90%. Este resultado foi pontuado por Gratz e colaboradores (2020), como particularmente preocupante em pacientes com trauma que possuam risco tromboembólico aumentado para desenvolvimento de ET pós-trauma.

Estudos anteriores já mostraram que pacientes com trauma exibem maior geração de trombina em comparação com controles saudáveis e a preocupação com um risco tromboembólico elevado associado à geração excessiva de trombina após a administração de concentrado de complexo de protrombina já foi expressa anteriormente (Dunbar & Chandler, 2009; Park *et al.*, 2015; Voils *et al.*, 2016). Dados de um estudo experimental de um modelo de trauma suíno mostraram que a monoterapia com CCP-4 em altas doses para sangramento pode gerar um estado de hipercoagulabilidade e agravar o risco de coagulação intravascular disseminada, nesse estudo foi realizado um tratamento adicional com antitrombina que se mostrou eficaz para mitigar a hipercoagulação induzida pelo CCP, entretanto, a antitrombina não está disponível em todos os centros de trauma, além de serem necessárias investigações através de estudos clínicos para apoiar seu uso nesse cenário (Grottke *et al.*, 2019). Ademais, os estudos experimentais acima citados devem ser observados com cautela, uma vez que os eventos ocorridos *in vitro* podem não representar os efeitos reais *in vivo* no paciente traumatizado, devido aos vários fatores envolvidos na fisiopatologia da CIT, que não estão presentes em modelos controlados experimentalmente.

Em geral, a geração reduzida de trombina não é considerada um problema nos estágios iniciais do tratamento de sangramento relacionado ao trauma, pois os níveis de trombina geralmente aumentam após o trauma. De fato, estudos encontraram maior geração de trombina em pacientes com trauma em comparação com controles saudáveis, e que por outro lado, quando houve geração reduzida de trombina, isto foi associado ao aumento da mortalidade em pacientes com trauma, sugerindo que o tratamento com CCP pode ser benéfico (Dunbar & Chandler, 2009; Cardenas *et al.*, 2014). Além disso, não há teste laboratorial específico para verificar as deficiências absolutas nos fatores de coagulação do complexo de protrombina; assim, a orientação das recentes diretrizes, indicam que outros fatores contribuintes, como hiperfibrinólise e hipofibrinogenemia, devem ser tratados primeiro e a gravidade/risco de sangramento contínuo determinado após isso, para então partir para a administração do CCP (Spahn *et al.*, 2019).

Recomendações para administração dos concentrados de complexo de protrombina na coagulopatia traumática e dose recomendada

As recomendações para administração do CCP no manejo da CIT variam de acordo com cada país. Porém as diretrizes de trauma são concordantes a respeito de que o reconhecimento precoce da coagulopatia é crucial para o seu tratamento imediato e bem-sucedido e melhores resultados clínicos após grande perda sanguínea. Uma variedade de abordagens de gerenciamento hemostático tornou-se disponível e está sendo cada vez mais aplicada na prática diária. Têm-se estimulado a aplicação da terapia dirigida por objetivos, que inclui a utilização de testes no local de atendimento como os testes viscoelásticos (tromboelastometria e tromboelastografia) para elucidar possíveis deficiências hemostáticas e guiar a administração dos concentrados de fatores da coagulação (concentrado de fibrinogênio, concentrado de complexo de protrombina), levando a uma abordagem adaptada às necessidades de cada paciente.

A quinta edição da diretriz europeia de trauma sugere que o CCP seja administrado a pacientes com sangramento com início tardio da coagulação, estando os níveis de fibrinogênio normais (Spahn *et al.*, 2019). Em comunhão, Černý *et al.*, 2022, também sugerem o mesmo roteiro para o manejo hemostático da CIT, inicialmente com a administração de ácido tranexâmico, seguido de concentrado de fibrinogênio (em caso de hipofibrinogenemia) e, por último, em pacientes com nível de fibrinogênio normal (> 1,5 g/L), porém com sangramento contínuo e tempo de coagulação prolongado (por testes viscoelásticos ou testes de coagulação convencionais), administrar o CCP com doses ajustadas ao peso, se possível. Sendo a dose recomendada 1.500 a 2.000UI ou 20 a 40UI/kg. É preciso ressaltar, porém, que a falta de acesso aos testes viscoelásticos em alguns países é uma barreira para uma abordagem de tratamento individualizada (Spahn *et al.*, 2019; Černý *et al.*, 2022; Hofer *et al.*, 2022).

Efeitos sobre os eventos tromboembólicos

Em relação à ocorrência de eventos tromboembólicos (ET), os estudos analisados não demonstraram aumento nestes eventos quando o CCP foi utilizado. van den Brink *et al.* (2020), mostraram que a utilização dos CCP não parece acarretar em aumento das taxas de eventos tromboembólicos quando comparado com pacientes que não receberam CCP. Para Kao *et al.* (2021), não foi detectado aumento significativo da incidência de trombose venosa profunda (TVP) nos grupos que receberam CCP + PFC. No estudo de Chowdary *et al.* (2018), em uma amostra de 405 pacientes, apenas 6 (1,7%) pacientes que receberam o CCP para tratamento de sangramento agudo tiveram eventos tromboembólicos, sendo que todos os ET desse estudo foram arteriais e apenas um caso foi associado à morte do paciente, porém a limitação do estudo foi que os dados sobre os ET foram coletados apenas nas primeiras 24 horas após o tratamento. Para Zeeshan *et al.* (2019a), a administração de CCP-4 não aumenta o risco de complicações tromboembólicas em pacientes com coagulopatia traumática, além de não ter sido encontrada diferença entre CCP-4 e CCP-3 em relação à incidência de eventos tromboembólicos.

De acordo com Wirtz *et al.* (2020), ao analisar um total de 11.074 pacientes traumatizados gravemente feridos e com sangramento a incidência de eventos tromboembólicos encontrada foi de 10% (1.145 ET). Dos mais de onze mil pacientes com trauma analisados, 463 pacientes fizeram uso de CCP como adjuvantes à transfusão de PFC ou como terapia isolada, sendo identificados 18 ET nestes pacientes (13 episódios de TVP e cinco outros eventos não especificados). Desse modo, os autores pontuaram que a administração de CCP em pacientes com trauma que sobreviveram à fase inicial de sangramento não estava associada a um risco aumentado de ocorrência de ET no presente estudo, porém não descartaram absolutamente que os CCP eram um fator de risco para ET.

Efeitos sobre a Mortalidade

Em relação à influência do CCP na taxa de mortalidade, alguns estudos evidenciaram uma melhora na sobrevivência quando o CCP-4 foi utilizado como tratamento em pacientes com CIT. No estudo de van den Brink e colaboradores (2020),

que incluiu 932 pacientes com trauma, os autores constataram uma redução significativa na mortalidade em pacientes que receberam o CCP em comparação com pacientes que não receberam ($P = 0,007$). Esse benefício foi observado quando se utilizou uma estratégia de ressuscitação usando o CCP e a transfusão de PFC concomitantemente em comparação a uma estratégia de ressuscitação envolvendo apenas o PFC. Tal redução na taxa de mortalidade foi observada somente no subgrupo de pacientes com trauma, uma explicação proposta no estudo para essa diferença de efeito entre os grupos analisados foi que o CCP pode desempenhar um papel mais importante em pacientes que sangram mais excessivamente, no caso de pacientes com lesão traumática em comparação com pacientes em outras situações, como: cirurgia cardíaca e hepática, que seria um sangramento possivelmente mais controlado. Em concordância, Kao *et al.* (2021) também demonstraram o achado anterior, ao avaliarem um total de 840 indivíduos com CIT clinicamente confirmados que receberam transfusão de PFC isoladamente ou em combinação com CCP, foi observada taxa de mortalidade reduzida por todas as causas com a administração de CCP-4 em adição ao PFC. Zeeshan *et al.* (2019b) também mostraram redução na mortalidade dos pacientes que receberam CCP-4 mais PFC ($p = 0,01$), ao avaliarem 468 pacientes traumatizados, pareando 234 que foram tratados com CCP-4 mais PFC com outros 234 que receberam somente PFC.

5. Conclusão

Diante do exposto, constata-se que o concentrado de complexo de protrombina é um importante adjuvante no manejo da coagulopatia induzida por trauma. A maioria dos estudos reunidos nesta revisão atestou a eficácia do CCP em diminuir rapidamente a razão normalizada internacional, reduzir a mortalidade quando utilizado como adjunto à terapia com plasma fresco congelado, sem aumentar o risco de eventos tromboembólicos. Em contrapartida, um plano terapêutico que inclua o CCP seria de alto custo.

Apesar de bastante promissora, esta droga precisa ser avaliada melhor através de estudos maiores, prospectivos e randomizados, que visem avaliar diversas variáveis como: a mortalidade, a dose apropriada e seu perfil de segurança com os seus potenciais efeitos colaterais. E assim, identificar ainda mais o papel clínico do CCP na resolução da coagulopatia traumática, para oferecer aos pacientes com trauma grave intervenções seguras e personalizadas.

Referências

- Academia Brasileira de Ciências – ABC. (2019). Trauma é uma doença: um apelo à ação da iap health. <https://www.abc.org.br/2019/04/29/trauma-e-uma-doenca-um-apelo-a-acao-da-iap-health/#:~:text=A%20Rede%20Global%20de%20Academias,o%20trauma%20como%20uma%20doen%C3%A7a%20E2%80%9D>
- American College of Surgeons and The Committee on Trauma. (2018). *Advanced Trauma Life Support for Doctors – ATLS, Student Course Manual* (10a ed.). Chicago, EUA: Library of Congress.
- Arachchillage, D. R. J., Alavian, S., Griffin, J., Gurung, K., Szydlo, R., Karawitage, N., & Laffan, M. (2019). Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *British journal of haematology*, 184(5), 808–816. <https://doi.org/10.1111/bjh.15705>
- Balvers, K., Coppens, M., van Dieren, S., van Rooyen-Schreurs, I. H., Klinkspoor, H. J., Zeerleder, S. S., Baumann, H. M., Goslings, J. C., & Juffermans, N. P. (2015). Effects of a hospital-wide introduction of a massive transfusion protocol on blood product ratio and blood product waste. *Journal of emergencies, trauma, and shock*, 8(4), 199–204. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.166597>
- Baskaran, J., Lopez, R. A., & Cassagnol, M. (2022). Prothrombin Complex Concentrate. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Batista, D. V. de A., Cassiano, C., Oberg, L. M. C. de Q., Gianvecchio, D. M., Sousa, R. M. C. de, & Nogueira, L. de S. (2021). Fatores associados ao tempo da morte de vítimas de trauma: estudo de coorte retrospectivo. *Revista De Enfermagem Da UFSM*, 11, e29. <https://doi.org/10.5902/2179769247475>
- Cannon J. W. (2018). Hemorrhagic Shock. *The New England journal of medicine*, 378(4), 370–379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705649>
- Cannon, J. W., Khan, M. A., Raja, A. S., Cohen, M. J., Como, J. J., Cotton, B. A., Dubose, J. J., Fox, E. E., Inaba, K., Rodriguez, C. J., Holcomb, J. B., & Duchesne, J. C. (2017). Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 82(3), 605–617. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001333>

- Cardenas, J. C., Rahbar, E., Pommerening, M. J., Baer, L. A., Matijevic, N., Cotton, B. A., Holcomb, J. B., & Wade, C. E. (2014). Measuring thrombin generation as a tool for predicting hemostatic potential and transfusion requirements following trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*, 77(6), 839–845. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000348>
- Černý, V., Maegele, M., Agostini, V., Fries, D., Leal-Noval, S. R., Nardai, G., Nardi, G., Östlund, A., & Schöchl, H. (2022). Variations and obstacles in the use of coagulation factor concentrates for major trauma bleeding across Europe: outcomes from a European expert meeting. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*, 48(2), 763–774. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01563-2>
- Chapman, M. P., Moore, E. E., Moore, H. B., Gonzalez, E., Gamboni, F., Chandler, J. G., Mitra, S., Ghasabyan, A., Chin, T. L., Sauaia, A., Banerjee, A., & Silliman, C. C. (2016). Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery*, 80(1), 16–25. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000885>
- Chowdhary, P., Tang, A., Watson, D., Besser, M., Collins, P., Creagh, M. D., Qureshi, H., Rokicka, M., Nokes, T., Diprose, P., & Gill, R. (2018). Retrospective Review of a Prothrombin Complex Concentrate (Beriplex P/N) for the Management of Perioperative Bleeding Unrelated to Oral Anticoagulation. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(7), 1159–1169. <https://doi.org/10.1177/1076029617753537>
- Costa, E. P. S. R., & Arrais, A. R. (2018). Custos da doação de sangue e dos hemocomponentes de um hemocentro público brasileiro: do doador ao receptor. ENCONTRO DA REDE DISTRIAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, 2ed,13 p. Brasília: Fiocruz Brasília. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/39060>
- CSL Behring. (2018). Kcentra: Complete Prescribing Information. Bradley, IL. <https://labeling.cslbehring.com/pi/us/kcentra/en/kcentra-prescribing-information.pdf>
- Curry, N., Foley, C., Wong, H., Mora, A., Cumow, E., Zarankaite, A., Hodge, R., Hopkins, V., Deary, A., Ray, J., Moss, P., Reed, M. J., Kellett, S., Davenport, R., & Stanworth, S. (2018). Early fibrinogen concentrate therapy for major haemorrhage in trauma (E-FIT 1): results from a UK multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Critical care (London, England)*, 22(1), 164. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2086-x>
- Davenport, R. A., Guerreiro, M., Frith, D., Rourke, C., Platton, S., Cohen, M., Pearse, R., Thiemeermann, C., & Brohi, K. (2017). Activated Protein C Drives the Hyperfibrinolysis of Acute Traumatic Coagulopathy. *Anesthesiology*, 126(1), 115–127. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001428>
- Dunbar, N. M., & Chandler, W. L. (2009). Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion*, 49(12), 2652–2660. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02335.x>
- Farmavisa. (2023). Beriplex p/n 500 ui 1fa c/ pó sol iv + 20ml dil + disp. De transf. C/ filtro. <https://www.farmavisa.com.br/beriplex-p-n-500-ui-1fa-c-po-sol-iv-20ml-dil-disp-de-transf-c-filtro>
- Ganong L. H. (1987). Integrative reviews of nursing research. *Research in nursing & health*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/nur.4770100103>
- Giordano, S., Spiezia, L., Campello, E., & Simioni, P. (2017). The current understanding of trauma-induced coagulopathy (TIC): a focused review on pathophysiology. *Internal and emergency medicine*, 12(7), 981–991. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1674-0>
- Gonzalez, E., Moore, E. E., Moore, H. B., Chapman, M. P., Chin, T. L., Ghasabyan, A., Wohlauer, M. V., Barnett, C. C., Bensard, D. D., Biffi, W. L., Burlew, C. C., Johnson, J. L., Pieracci, F. M., Jurkovich, G. J., Banerjee, A., Silliman, C. C., & Sauaia, A. (2016). Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Annals of surgery*, 263(6), 1051–1059. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001608>
- Gratz, J., Schlimp, C. J., Honickel, M., Hochhausen, N., Schöchl, H., & Grottko, O. (2020). Sufficient Thrombin Generation Despite 95% Hemodilution: An In Vitro Experimental Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3805. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9123805>
- Grottko O., Honickel M., Braunschweig T., Reichel A., Schöchl H., & Rossaint R. (2019). Prothrombin Complex Concentrate-induced Disseminated Intravascular Coagulation Can Be Prevented by Coadministering Antithrombin in a Porcine Trauma Model. *Anesthesiology*, 131(3), 543–554. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002797>
- Haas, T., Fries, D., Tanaka, K.A., Asmis, L., Curry, N.S., & Schöchl, H. (2015). Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: Is there any evidence? *Br. J. Anaesth*, 114(2), 217–224. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu303>
- Ho, V. K., Wong, J., Martinez, A., & Winearls, J. (2022). Trauma-induced coagulopathy: Mechanisms and clinical management. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 51(1), 40–48. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2020381>
- Hofer, S., Schlimp, C. J., Casu, S., & Grouzi, E. (2022). Management of Coagulopathy in Bleeding Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 1. <https://doi.org/10.3390/jcm11010001>
- Hoffbrand, A. V., & Moss, P. A.H. (2018). Fundamentos em hematologia de Hoffbrand (7a ed.). Porto Alegre, Brasil: Artmed.
- Holcomb, J. B., Tilley, B. C., Baraniuk, S., Fox, E. E., Wade, C. E., Podbielski, J. M., & PROPPR Study Group. (2015). Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *Jama*, 313(5), 471–482. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12>
- Kornblith, L. Z., Moore, H. B., & Cohen, M. J. (2019). Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 17(6), 852–862. <https://doi.org/10.1111/jth.14450>
- Lyons W.S. (2010). Fresh frozen plasma is not independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *The Journal of trauma*, 68(3), 749. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181e9c4d2>

- Maegele M., Zheng-TaoGu, Qiao-BingHuang, & Yang H. (2017). Updated concepts on the pathophysiology and the clinical management of trauma hemorrhage and coagulopathy. *Chinese Journal of Traumatology*, 20(3), 125-132. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2017.03.004>
- Maegele M. (2019). The Diagnosis and Treatment of Acute Traumatic Bleeding and Coagulopathy. *Deutsches Arzteblatt International*, 116(47), 799–806. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0799>
- Margraf, D. J., Brown, S. J., Blue, H. L., Bezdicek, T. L., Wolfson, J., & Chapman, S. A. (2022). Comparison of 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for emergent warfarin reversal: a systematic review and meta-analysis. *BMC emergency medicine*, 22(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12873-022-00568-x>
- Mendes, K.D.S., Silveira, R.C.C.P., & Galvão, C.M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.*, 17(4), 758-764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., & The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed1000097>
- Moore, E. E., Moore, H. B., Kornblith, L. Z., Neal, M. D., Hoffman, M., Mutch, N. J., Schöchl, H., Hunt, B. J., & Sauaia, A. (2021). Trauma-induced coagulopathy. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>
- Nascimento Júnior, B., Scarpelini, S., & Rizoli, S. (2007). Coagulopatia no trauma. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 40(4), 509-517. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v40i4p509-517>
- National Association Of Emergency Medical Technicians. (2017). *Prehospital Trauma Life Support – PHTLS* (8a ed.). Burlington, Massachusetts, EUA: Jones & Bartlett Learning.
- Nesek Adam, V., & Bošan-Kilibarda, I. (2022). Prothrombin complex concentrate in emergency department. *Acta clinica Croatica*, 61(Suppl 1), 53–58. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.09>
- Osama, M., Syed, S. H., Nasir, H. M. S. A., & Zaidi, S. R. (2020). Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate: An Indispensable Adjunct in Coagulopathy of Trauma Management - A Comparative Review of the Literature over 2 Decades. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*, 61(2-3), 51–61. <https://doi.org/10.1159/000509876>
- Park, M. S., Xue, A., Spears, G. M., Halling, T. M., Ferrara, M. J., Kuntz, M. M., Dhillon, S. K., Jenkins, D. H., Harmsen, W. S., Ballman, K. V., Harrison, P., & Heit, J. A. (2015). Thrombin generation and procoagulant microparticle profiles after acute trauma: A prospective cohort study. *The journal of trauma and acute care surgery*, 79(5), 726–731. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000839>
- Roberts, S.J., Pokrandt, P., Jewell, E., Engoren, M., Berg, M.P., & Maile, M.D. (2021). Association of four-factor prothrombin complex concentrate with subsequent plasma transfusion: A retrospective cohort study. *Transfusion Med.*, 31(1), 69– 75. <https://doi-org.ez14.periodicos.capes.gov.br/10.1111/tme.12716>
- Scharman, C.D., Shatzel, J.J., Kim, E., & DeLoughery, T.G. (2018). Off-label use of 4-factor prothrombin complex concentrate is common despite little known benefit: A retrospective study. *Eur J Haematol*, 101(3), 349–353. <https://doi.org/10.1111/ejh.13105>
- Schoeneberg, C., Schilling, M., Hussmann, B., Schmitz, D., Lendemans, S., & Ruchholtz, S. (2017). Preventable and potentially preventable deaths in severely injured patients: a retrospective analysis including patterns of errors. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*, 43(4), 481–489. <https://doi.org/10.1007/s00068-016-0670-9>
- Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Duranteau, J., Filipescu, D., Hunt, B. J., Komadina, R., Maegele, M., Nardi, G., Riddez, L., Samama, C. M., Vincent, J. L., & Rossaint, R. (2019). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care (London, England)*, 23(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>
- TABELA SUS/CISAMUSEP – 2021. (2021). https://cisamusep.org.br/wp-content/uploads/2021/02/tabela_sus_referencia_set-2020.pdf
- Ursi E.S. (2005). *Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura* (Dissertação de mestrado). Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Brasil.
- van den Brink, D. P., Wirtz, M. R., Neto, A. S., Schöchl, H., Viersen, V., Binnekade, J., & Juffermans, N. P. (2020). Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(10), 2457–2467. <https://doi.org/10.1111/jth.14991>
- Voils, S. A., Lemon, S. J., Jordan, J., Riley, P., & Frye, R. (2016). Early thrombin formation capacity in trauma patients and association with venous thromboembolism. *Thrombosis research*, 147, 13–15. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.09.024>
- Wirtz, M. R., Schalkers, D. V., Goslings, J. C., & Juffermans, N. P. (2020). The impact of blood product ratio and procoagulant therapy on the development of thromboembolic events in severely injured hemorrhaging trauma patients. *Transfusion*, 60(8), 1873–1882. <https://doi.org/10.1111/trf.15917>
- World Health Organization (WHO). (2020). WHO Mortality Database [Internet]. Geneva: WHO. <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>
- Zeeshan, M., Hamidi, M., Kulvatunyou, N., Jehan, F., O’Keeffe, T., Khan, M., Rashdan, L., Tang, A., Zakaria, El-Rasheid., & Joseph, B. (2019a). 3-Factor Versus 4-Factor PCC in Coagulopathy of Trauma: Four is Better Than Three. *SHOCK*, 52(1), 23-28. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001240>
- Zeeshan, M., Hamidi, M., Feinstein, A. J., Gries, L., Jehan, F., Sakran, J., Northcutt, A., O’Keeffe, T., Kulvatunyou, N., & Joseph, B. (2019b). Four-factor prothrombin complex concentrate is associated with improved survival in trauma-related hemorrhage: A nationwide propensity-matched analysis. *The journal of trauma and acute care surgery*, 87(2), 274–281. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002262>
- Zwinkels R. L.J., Endeman H., Hoeks S. E., de Maat M. P.M., den Hartog D., & Stolker R. J. (2020). The clinical effect of hemostatic resuscitation in traumatic hemorrhage; a before-after study. *Journal of Critical Care*, 56, 288-293. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.11.013>