

Recomendações Médicas

O Fator de coagulação XIII – FIBROGAMMIN P®



O Fator de coagulação XIII – FIBROGAMMIN P®

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO:

- Coordenação da Unidade: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo.

GRUPO DE ESTUDOS:

- Responsável técnico: Dr Vitor André Romão e Dra. Claudia Cantanheda

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Hematologia e Cirurgia Geral.

CID ENVOLVIDOS:

- D68.2 Deficiência hereditária de outros fatores de coagulação Afibrinogenemia congênita; Deficiência de: globulina AC, pró-acelerina. Deficiência do fator: I [fibrinogênio] II [protrombina], V [lábil], VII [estável] X [Stuart-Prower], XII [Hageman], XIII [estabilizador da fibrina], Disfibrinogenemia [congenita], Doença de Owren, Hipoproconvertinemia

QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: Existe eficácia comprovada que suporte a indicação de Fibrogammin P® no tratamento dos pacientes com coagulopatia secundária a cirurgias?

ENFOQUE: Tratamento e Prognóstico

Introdução

Na sua maioria os fatores de coagulação são proteínas com síntese hepática circulando sob forma inativa. O plasma humano fracionado é a única fonte natural de obtenção conhecida, já a recombinação genética possibilita a obtenção de quantidades ilimitadas de qualquer hemoderivado com risco ínfimo de transmissão de infecções. Há dinâmica inter-relação de reações coordenadas e cálcio-dependentes, quando zimogênios são convertidos em proteínas séricas até uma via final na qual a trombina é formada. Conceitualmente, hoje a ativação da cascata de coagulação é orientada para uma única via dependente do FT (Fator Tecidual), diferente da idéia antiga na qual a ativação era dividida em via extrínseca, intrínseca e comum. Idealizado em 1964, o antigo modelo da cascata não justifica adequadamente.

A coagulação sanguínea é iniciada quando o FT exposto no sangue forma um complexo FT/ Fator VII ativado, reação crítica que faz a clivagem da proenzima Fator X em Fator X ativado (Xa). O Fator Xa forma o complexo protrombinase (FXa/FVa) e converte protrombina em trombina. Ao clivar Fibrinogênio e ativar o Fator XI, a trombina ativa também o Fator XIII, o Fator V, o Fator VIII e plaquetas. A Trombina ativa o fator XIII (Fator estabilizador da Fibrina) tornando o "plug" fibrina/plaqueta estável, pois no sítio da lesão vascular a fibrina inicialmente é instável . A coagulação é continuada pela geração de Fator IXa catalizada pelo complexo FT/ FVIIa, a partir do Fator IX e por pequenas quantidades de Trombina gerada pela reação inicial. Uma série de proteínas anticoagulantes medeiam o desfecho da atividade. O inibidor do Fator da via Tissular liga-se com os fatores VIIa e Xa. A Antitrombina III (AT III) inativa a Trombina, a Calicreína e o Fator Xa, agindo sobre a maioria das enzimas ativadas (VIIa, IXa, Xa e XIa), e limita o processo de coagulação aos sítios da lesão vascular. As proteínas C e S inativam os fatores Va e VIIIa . São reações entre a matriz subendotelial, as plaquetas e as proteínas de coagulação, em resposta à lesão vascular, que definem o processo hemostático. Quando ocorre dano a integridade do subendotélio, as plaquetas aderem-se inicialmente e sofrem ativação, depois o "plug" plaquetário atua como alvo de recrutamento e "gatilho" para fatores de coagulação (Figura 1).



Características do material em estudo

FIBROGAMMIN P®

Composição:

Cada frasco contém: substância liofilizada 68-135 mg; fator de coagulação XIII 250 U (1 U é equivalente à atividade de Fator XIII de 1 ml de plasma humano fresco citratado, proveniente de doadores sadios), total de proteínas 24-64 mg. Outros constituintes: albumina humana 24-40 mg; glicose 16-24 mg; cloreto de sódio 30-36 mg. Cada frasco-ampola de Fibrogammin P 250 U vem acompanhado de uma ampola de diluente, contendo 4 ml de água para injetáveis.

Posologia e Administração:

1 ml de solução é equivalente a 62,5 U ou 100 U são equivalentes a 1,6 ml. Para deficiência congênita de Fator XIII: profilaxia de hemorragias: administrar aproximadamente 10 U/kg de peso corpóreo em intervalos de 4 semanas. O intervalo pode ser encurtado se hemorragias espontâneas se desenvolverem. Profilaxia antes de cirurgias: adultos devem receber até 35 U/kg de peso corpóreo imediatamente antes da cirurgia e aproximadamente 10 U/kg de peso corpóreo uma vez ao dia, durante 5 dias após a cirurgia ou até a cicatrização completa da ferida cirúrgica. Terapia: em caso de hemorragias severas e hematomas extensos, administrar 10 a 20 U/kg de peso corpóreo diariamente até que o sangramento cesse. Para deficiência adquirida do Fator XIII: para tratar pacientes com diáteses hemorrágicas, administrar pelo menos 15 a 20 U/kg de peso corpóreo diariamente até que o sangramento cesse; em casos agudos de leucoses, continuar com esta dose até remissão do quadro. Para promover a cicatrização de feridas cirúrgicas: administrar 8 a 12 U/kg de peso corpóreo no dia da cirurgia e, da mesma forma, no primeiro até o terceiro dia após a cirurgia. No caso dos pacientes de risco, administrar 15 a 20 U/kg de peso corpóreo no dia da cirurgia e, igualmente, no primeiro e terceiro dia após a cirurgia. Para promover a regeneração de ossos: administrar 15 a 20 U/kg de peso corpóreo diariamente, por um período de 10 a 14 dias. Devido à patogênese diferente de deficiência de Fator XIII, as meias-vidas diferem consideravelmente. Desta forma, recomenda-se a monitoração do aumento na atividade do Fator XIII com um método específico de avaliação. No caso de cirurgias adicionais de grande porte e hemorragias, o objetivo é manter os valores normais. A quantidade a ser administrada e a frequência da administração devem ser sempre orientadas tendo em vista a eficácia clínica em cada caso individual.

Precauções:

Não se tem conhecimento até o momento de eventos adversos com o uso de Fibrogammin P durante a gravidez e amamentação. Em casos de trombose recente, cuidados devem ser tomados em relação

ao efeito estabilizador de fibrina do Fator XIII. Em pacientes com tendência conhecida a alergias, anti-histamínicos e corticosteróides devem ser administrados profilaticamente. Em casos muito raros, pode ocorrer o desenvolvimento de inibidores do Fator XIII. Reações de adversas: em casos raros foram observadas reações alérgicas e elevação da temperatura corporal. A necessidade de tratamento depende da natureza e da severidade do efeito adverso. Se reações anafiláticas/alérgicas ocorrerem, a injeção/infusão deve ser primeiramente descontinuada. Se necessário, o tratamento deve ser dado como se segue: reações leves: administrar corticosteróides e anti-histamínicos. Reações severas (choque anafilático): parar a infusão e, dependendo da severidade, injetar imediatamente adrenalina (lentamente por via intravenosa), doses mais altas de corticosteróides (lentamente por via intravenosa), reposição de volume e oxigênio. No caso de pacientes predispostos a fenômenos alérgicos, deve-se administrar anti-histamínicos e corticosteróides profilaticamente.

Indicação:

Deficiência congênita de Fator XIII

Apresentação:

líofilo injetável apresentado em embalagens com: 1 frasco-ampola com 250 U + diluente de 4 ml.

Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: Pubmed, TRIP DATA BASE, UP TO DATE, Cochrane, DARE, MESH database, Nice, National Guideline ClearingHouse.
2. Descritores utilizados: (((“humans”[TIAB] NOT Medline[SB]) OR “humans”[MeSH Terms] OR Human[Text Word]) AND (“plasma”[MeSH Terms] OR plasma[Text Word]) AND ((“factor xiii”[TIAB] NOT Medline[SB]) OR “factor xiii”[MeSH Terms] OR coagulation factor XIII[Text Word])) AND ((prognos[Title/Abstract]ORprognose[Title/Abstract]ORprognosed[Title/Abstract]ORprognoses[Title/Abstract] OR prognosi[Title/Abstract] OR prognosic[Title/Abstract] OR prognosies[Title/Abstract]
3. Desenhos dos estudos procurados: Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados e Metanálise, Estudos Randomizados.
4. População Incluída: Pacientes secundária a cirurgias.
5. Período pesquisado: 1999 até 2007.
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): 1 ensaio randomizado.

Revisão da Bibliografia

ESTUDOS RANDOMIZADOS

Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation.

Gödje O, Gallmeier U, Schelian M, Grünewald M, Mair H – 2006. Department of Cardiac Surgery, University Hospital, University of Ulm, Germany.

Objetivo: avaliar a incidência de sangramento no pósoperatório com a administração de fator XIII.

Delineamento: Estudo randomizado, duplo cego controlado com administração de 2500 unidades no grupo I, 1250 unidades no grupo II de fator XIII e placebo imediatamente após a administração de protamina, nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.

Resultados: Após a administração do fator XIII ocorreu diminuição de sangramento no grupo I em relação ao grupo II e ao placebo com diferença significativa ($p < 0.05$), porém não ocorreu diferença na incidência de transfusão sanguínea. Os pacientes que tiveram o maior benefício foram aqueles que apresentavam nível de fator XIII baixo no plasma.

Conclusão: A administração de fator XIII nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea diminui a taxa de incidência de sangramentos no pós-operatório, porém os pacientes com melhores resultados são aqueles que apresentavam no pré-operatório o nível de fator XIII baixo.

Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade da Unimed-RJ recomenda a incorporação da medicação FIBROGAMMIN P® para os seguintes casos:

- a. Na deficiência congênita – Em pacientes com níveis baixos de F XIII que apresentem sangramento anormal ou sob alto risco de hemorragia durante procedimento cirúrgico.
- b. Na deficiência adquirida – Observou-se melhora qualitativa do coágulo e diminuição da hemorragia no pós-operatório com a correção dos níveis diminuídos de F XIII durante CEC.

Nas cirurgias cardíacas com duração maior que 120 minutos há recomendação de dose única de 20U/Kg, administração feita 1 a 2 horas após o final da cirurgia.

Referências Bibliográficas

1. Chavakis E, Dimmeler S. Regulation of endothelial cell survival and apoptosis during angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 887–93.
2. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–76.
3. Takahashi T, Shibuya M. The 230 kDa mature form of KDR/Flk-1 (VEGF receptor-2) activates the PLC-gamma pathway and partially induces mitotic signals in NIH3T3 fibroblasts. *Oncogene* 1997; 14: 2079–89.
4. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE* 2001; 2001 (1–12): RE21.
5. Mechtcheriakova D, Schabbauer G, Lucerna M, Clauss M, De Martin R, Binder BR, Hofer E. Specificity, diversity, and convergence in VEGF and TNF-alpha signaling events leading to tissue factor up-regulation via EGR-1 in endothelial cells. *FASEB J* 2001; 15: 230–42.
6. Varner JA, Brooks PC, Cheresh DA. REVIEW: the integrin alpha V beta 3: angiogenesis and apoptosis. *Cell Adhes Commun* 1995; 3: 367–74.
7. Eliceiri BP, Cheresh DA. Role of alpha v integrins during angiogenesis. *Cancer J* 2000; 6: S245–9.
8. Vuori K, Ruoslahti E. Association of insulin receptor substrate-1 with integrins. *Science* 1994; 266: 1576–8.
9. Borges E, Jan Y, Ruoslahti E. Platelet-derived growth factor receptor beta and vascular endothelial growth factor receptor 2 bind to the beta 3 integrin through its extracellular domain. *J Biol Chem* 2000; 275: 39867–73.
10. Soldi R, Mitola S, Strasly M, Defilippi P, Tarone G, Bussolino F. Role of alphavbeta3 integrin in the activation of vascular endothelial growth factor receptor-2. *EMBO J* 1999; 18: 882–92.
11. Masson-Gadais B, Houle F, Laferriere J, Huot J. Integrin alphavbeta3, requirement for VEGFR2-mediated activation of SAPK2/p38 and for Hsp90-dependent phosphorylation of focal adhesion kinase in endothelial cells activated by VEGF. *Cell Stress Chaperones* 2003; 8: 37–52.
12. Reynolds LE, Wyder L, Lively JC, Taverna D, Robinson SD, Huang X, Sheppard D, Hynes RO, Hodivala-Dilke KM. Enhanced pathological angiogenesis in mice lacking beta3 integrin or beta3 and beta5 integrins. *Nat Med* 2002; 8: 27–34.

13. Browder T, Folkman J, Pirie-Shepherd S. The hemostatic system as a regulator of angiogenesis. *J Biol Chem* 2000; 275: 1521–4.
14. Mohle R, Green D, Moore MAS, Nachman RL, Rafii S. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 663–8.
15. Wartiovaara U, Salven P, Mikkola H, Lassila R, Kaukonen J, Joukov V, Orpana A, Ristimäki A, Heikkinheimo M, Joensuu H, Aitalo K, Palotie A. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 171–5.
16. Brunne G, Nguyen H, Gabrilove J, Rifkin DB, Wilson, EL. Basic fibroblast growth factor expression in human bone marrow and peripheral blood cells. *Blood* 1993; 81: 631–8.
17. Nakamura T, Teramoto H, Ichihara A. Purification and characterization of a growth factor from rat platelets for mature parenchymal hepatocytes in primary culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6489–93.
18. Kaley KP, Marquardt H, Sirbasku DA. Human platelet-derived mitogens. I. Identification of insulin-like growth factors I and II by purification and N-terminal amino acid sequence analysis. *Blood* 1989; 74: 1084–92.
19. Ben-Ezra J, Sheibani K, Hwang DL, Lev-Ran A. Megakaryocyte synthesis is the source of epidermal growth factor in human platelets. *Am J Pathol* 1990; 137: 755–9.
20. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists. Task Force on Perioperative Blood transfusion and Adjuvant therapies. *Anesthesiology*, 2006; 105(1): 198-208.
21. Auler Jr JOC, Oliveira SA et al. Pós-operatório de Cirurgia torácica e cardiovascular. *Porto Alegre. Artmed*, 2004; 83-96.
22. Welsby IJ, Monroe DM, Lawson JH, Hoffman M – Recombinant activated factor VII and the anaesthetist. *Anaesthesia*, 2005; 60(12):1203-1212.
23. Svartholm E, Annerhagen V, Lanne T – Use of Recombinant Activated Factor VII in Patients with Severe Coagulopathy and bleeding: In Reply: [Correspondence] *Anesthesiology*, 2003; 98(4):1207.
24. Romagnoli S, Bevilacqua S, Gelsomino S et al – Small dose Recombinant Activated Factor VII (Novoseven®) in Cardiac Surgery. *Anesth Analg*, 2006; 102(5):1320-1326.
25. Gibbs NM – The place of Recombinant Activated Factor VII in liver transplantation. *International Anesthesiology Clinics*. 2006; 44(3):99-110.

26. Jae-Woo L – von Willebrand Disease, Hemophilia A and B, and other Factor Deficiencies. International Anesthesiology Clinics, 2004; 42(3):59-76.
27. Martinowitz U, Michaelsen M – Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rF VIIa) in Uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rF VIIa Task Force. J Thromb Haemost, 2005; 3(4): 640-648.
28. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL et al. Low Levels of Protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. Chest 2001; 120: 915-922.
29. BarRS, Boes M, Booth BA, Dake BL, Henley S, Hart MN. The effects of platelet-derived growth factor in cultured microvessel endothelial cells. Endocrinology 1989; 124: 1841–8.
30. Lee OH, Kim YM, Lee YM, Moon EJ, Lee DJ, Kim JH, Kim KW, Kwon YG. Sphingosine 1-phosphate induces angiogenesis: its angiogenic action and signaling mechanism in human umbilical vein endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1999; 264: 743–50.
31. Good DJ, Polverini PJ, Rastinejad F, Beau MML, Lemons RS, Frazier WA, Bouck NP. A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable