



**bsbm**  
brasíliamedica

ESTUDO DE CASO

## TRATAMENTO DA HEMORRAGIA PULMONAR MACIÇA COM FATOR VII RECOMBINANTE ATIVADO EM PREMATURO DE MUITO BAIXO PESO

ALEXANDRE PEIXOTO SERAFIM,<sup>1</sup> VIVIANA SAMPIETRO SERAFIM,<sup>1</sup> MIRIAN MENA BARRETO<sup>1</sup>  
E DÉBORA NUNES TESSIS<sup>1</sup>

### RESUMO

Neste relato, apresenta-se um caso de prematuro com 33 semanas de idade gestacional e 1.310 gramas, nascido de parto cesariano por retardo de crescimento intrauterino e alterações de fluxo uteroplacentário. Na evolução, apresentou sinais de choque séptico, com hipotensão e necessidade de dopamina e adrenalina contínuas. No sexto dia de vida, observou-se hipoxemia refratária a altos parâmetros de ventilação mecânica. O quadro evoluiu com insuficiência renal, sem diurese após o uso de furosemida contínuo. Teve hemorragia pulmonar maciça, sem resposta às transfusões de plasma e plaquetas convencionais. Respondeu ao tratamento com dose de 120 µg/kg do fator VII recombinante ativado. Após o controle do sangramento, foi instalado cateter para diálise peritoneal contínua, e o recém-nascido recuperou-se gradativamente das disfunções de múltiplos órgãos. Recebeu alta da unidade de terapia intensiva aos 49 dias de vida. Em conclusão, o fator VII recombinante ativado é uma alternativa eficaz de agente pan-hemostático para o controle de hemorragias pulmonares agudas graves no recém-nascido que não responde às manobras ventilatórias e ao uso de concentrados de hemocomponentes.

**Palavras-chave.** Neonato; fator recombinante VII ativado; hemorragia pulmonar; tratamento.

### ABSTRACT

#### TREATMENT OF MASSIVE PULMONARY HEMORRHAGE WITH ACTIVATED RECOMBINANT FACTOR VII IN A VERY LOW BIRTH WEIGHT PREMATURE

*In this report, the authors present the case of a male premature with 33 weeks of gestation and weighing 1,310 grams, born from cesarean section indicated by retarded intrauterine growth and changes in uteroplacental flow. He showed signs of septic shock with hypotension and needed continuous adrenaline and dopamine. On the sixth day of life, hypoxemia refractory to high mechanical ventilation parameters was observed. He developed renal failure, without diuresis after continuous furosemide. There was massive pulmonary hemorrhage unresponsive to transfusions of plasma and platelets. He responded to treatment with a dose of recombinant factor VIIa (120 µg/kg). After control of the bleeding, a catheter for continuous peritoneal dialysis was inserted and the baby gradually recovered from multiple organ dysfunction. He was discharged from the neonatal intensive care unit at 49 days of life. Concluding, the recombinant factor VIIa is an effective pan-hemostatic agent for control of severe acute pulmonary hemorrhage in the newborn that does not respond to ventilatory maneuvers and to the use of conventional blood derivatives.*

**Key words.** Neonate; recombinant activated factor VII; pulmonary hemorrhage; treatment.

### INTRODUÇÃO

A hemorragia pulmonar aguda é uma complicação grave do tratamento de prematuros com muito baixo peso internados em unidades de terapia intensiva neonatal. Ela é caracterizada por deterioração aguda da função pulmonar, por sangramento dos pulmões evidenciado pela aspiração de sangue do tubo endotraqueal, pela instabilidade cardiovascular e pelo aparecimento de novas imagens pulmonares.<sup>1</sup>

A terapia convencional inclui ventilação mecânica e transfusões de plasma fresco congelado e

concentrados de plaquetas.<sup>1</sup> No entanto, a mortalidade permanece alta. O fator VII recombinante ativado é uma nova opção de agente pan-hemostático.<sup>1</sup>

### RELATO DO CASO

Trata-se de recém-nascido de 33 semanas de idade gestacional trigemelar com 1.310 gramas de peso, Apgar 8 e 9 em 1 e 5 minutos respectivamente. Nasceu de parto cesariano por retardo de crescimento intrauterino e alterações de fluxo uteroplacentário. Foi admitido após o nascimento na Unidade

<sup>1</sup> Pediatra, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica, Hospital Anchieta, Taguatinga-DF, Brasil

Correspondência: Alexandre Peixoto Serafim. UTI Neonatal Hospital Anchieta. Área Especial 8, 9 e 10, Setor C Norte, Taguatinga-DF, CEP 72.115-700. Internet: aps7493@hotmail.com

Recebido em 27-2-2011. Aceito em 10-6-2011.

de Terapia Intensiva Neonatal por prematuridade e baixo peso. Apresentou hemoglobina de 18,3 g/dL (valores normais – VNs 11,5 a 17,8) e plaquetas de 229.000/mm<sup>3</sup> (VNs 150.000 a 450.000) ao nascimento. Desenvolveu sinais de insuficiência respiratória precocemente e foi colocado em CPAP nasal.

Foi cateterizada a veia umbilical e iniciada administração de ampicilina e gentamicina. No dia seguinte ao nascimento, sofreu piora da função respiratória e foi intubado e colocado em ventilação mecânica. Recebeu surfactante intratraqueal (Curosurf®). No terceiro dia de vida, o exame com ultrassom transfontanelar não mostrou anormalidades, e o ecocardiograma identificou fechamento do canal arterial. No quinto dia de vida, exames laboratoriais mostraram plaquetopenia (22.000/mm<sup>3</sup>) e aumento da proteína C reativa (27,2 mg/dL; VN < 6,0), sendo mudados os antibióticos em uso para vancomicina e cefepima.

Na evolução, teve sinais de choque séptico, com hipotensão e necessidade de dopamina e adrenalina contínuas. No sexto dia de vida, observou-se hipoxemia refratária a altos parâmetros de ventilação mecânica e foi iniciado óxido nítrico. Teve insuficiência renal, sem diurese após o uso contínuo de furosemida, e hemorragia pulmonar maciça. A hemoglobina caiu para 9,3 g/dL, e o sangue estava incoagulável. Recebeu unidades de plasma fresco concentrado, concentrado de plaquetas e de hemácias, mas manteve a hemorragia.

No sétimo dia de vida, ocorreu hemorragia pulmonar e hematúria dignas de nota. Encontrava-se em uso contínuo de adrenalina, albumina e furosemida, ainda nutrição parenteral total e dieta zero por sonda gástrica. A hemoglobina foi 8,1 g/dL, as plaquetas 126.000/mm<sup>3</sup> após transfusão, TAP de 22% (VNs 70% a 100%), TTPA de 44 segundos (VNs 20 a 35) e proteína C reativa 57 mg/dL. Nesse momento, foi prescrita uma dose de fator VIIa recombinante, 120 µg/kg. A hemorragia cessou após a primeira dose da medicação. Foi instalado um cateter para diálise peritoneal e foram iniciados banhos dialíticos contínuos. Recebeu mais um concentrado de hemácias para correção da anemia. Nos dois dias subsequentes, passou a apresentar melhora clínica, permitindo o desmame do óxido nítrico e redução das doses da adrenalina.

No décimo dia de vida, não havia sangramentos visíveis, a hemoglobina foi 13,3 g/dL e as plaquetas começaram a subir, atingiram 36.700/mm<sup>3</sup> após o nadir de 27.000/mm<sup>3</sup> verificado no dia anterior.

A proteína C reativa foi 5,9 mg/dL. No 12.º dia de vida, foram verificados o TAP (45%), o TTPA (38,7 segundos), o INR (1,68; VNs 1,0 a 1,3) e o fibrinogênio (317 mg/dL; VNs 220 a 496). A hemoglobina foi 12,9 mg/dL e as plaquetas, de 52.000/mm<sup>3</sup>. Iniciou-se a retirada do óxido nítrico e da ventilação mecânica. No 13.º dia de vida, foi reiniciada dieta por sonda gástrica. No 17.º dia de vida, foi suspensa a adrenalina. No dia seguinte, com a melhora da função renal, foi interrompida a diálise peritoneal.

A ultrassonografia transfontanelar de controle mostrou hemorragia periventricular de grau III à direita e II à esquerda. No 23.º dia de vida, foi dosado o d-dímero, que se encontrava elevado (5.838; VNs menos de 500), o que sugeriu trombose profunda. Optou-se por não iniciar anticoagulantes devido às hemorragias recentes e acompanhar conservadoramente. Continuou a mostrar melhora clínica e foi extubado com sucesso no 26.º dia de vida. Os antibióticos foram suspensos três dias depois. As plaquetas se normalizaram completamente no 29.º dia de vida (194.000/mm<sup>3</sup>). Seguiu em acompanhamento na UTI, com sinais de colestase, mas sem outras complicações. Ganhou peso consistente nos dias que se seguiram e recebeu alta da UTI com 49 dias de vida com 1.705 gramas e dieta por via oral.

## DISCUSSÃO

A hemorragia pulmonar grave é uma complicação clínica relevante, que ocorre em recém-nascidos de muito baixo peso cuja mortalidade é de até 50%.<sup>1</sup> A frequência de hemorragia pulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso em tratamento de insuficiência respiratória por membrana hialina varia de 2% a 12%.<sup>1</sup> As causas não estão bem determinadas, mas há relato que sugere forte associação com a persistência do canal arterial.<sup>2</sup>

Por outro lado, o fator VII recombinante ativado foi inicialmente desenvolvido para o tratamento de episódios hemorrágicos em indivíduos hemofílicos com inibidores aos fatores VIII e IX.<sup>3</sup> Em doses farmacológicas, o fator VII recombinante ativado liga-se à superfície de plaquetas ativadas e inicia a formação de trombina, independentemente do fator tecidual, o que leva à formação de coágulos estáveis. Este medicamento também pode aumentar a estabilidade do coágulo por inibição da fibrinólise<sup>4</sup> e tem sido cada vez mais usado como potente agente pró-coagulante.<sup>5</sup>

Embora a experiência com o fator VII recombinante ativado no período neonatal seja limitada, ele foi usado com sucesso no tratamento de hemorragia



intracraniana grave em recém-nascidos de muito baixo peso com deficiência de fator VII,<sup>6</sup> em um caso de coagulopatia e hematoma subdural,<sup>7</sup> em três casos de hemorragia grave com risco de morte<sup>8</sup> e em casos de hemorragia perioperatória em prematuros.<sup>9-11</sup> Duncan e colaboradores<sup>12</sup> administraram o fator VII recombinante ativado em dose única de 80 µg/kg a quatro recém-nascidos de muito baixo peso com vários tipos de complicações hemorrágicas: dois com complicações pulmonares, um de sistema nervoso central e um não especificado. Um recém-nascido com hemorragia pulmonar não respondeu ao procedimento e morreu, apesar da aplicação de uma segunda dose do fator VII recombinante ativado. O segundo, com hemorragia pulmonar, sobreviveu. O neonato com hemorragia intraventricular apresentou resolução do sangramento, mas morreu pela “gravidade da hemorragia”. O quarto doente teve resolução do sangramento e correção dos parâmetros da coagulação e sobreviveu. Olomu e colaboradores<sup>1</sup> descreveram o uso do fator VII recombinante ativado para dois recém-nascidos de muito baixo peso com hemorragia pulmonar refratária a transfusões que sobreviveram.

Cetin e colaboradores<sup>13</sup> descreveram o caso de um recém-nascido com sepse e coagulação intravascular disseminada, com síndrome do desconforto respiratório e que precisou de transfusões repetidas de hemocomponentes devido a sangramento pelo tubo endotraqueal. O sangramento ativo foi interrompido depois da administração de duas doses de 120 µg/kg do fator VII recombinante ativado. Fischer e colaboradores<sup>14</sup> descreveram cinco prematuros com sangramento gastrointestinal secundário a sepse e coagulação vascular disseminada, dos quais três responderam ao tratamento com o fator VII recombinante ativado.

Em um estudo sobre o uso *off-label* do fator VII recombinante ativado em 135 crianças,<sup>15</sup> foi observada redução significativa da administração de hemocomponentes. Os enfermos cirúrgicos obtiveram controle de sangramentos com risco de morte com baixa mortalidade associada. O uso do fator VII recombinante pode estar associado com eventos tromboembólicos em crianças.<sup>15</sup>

Os relatos, ainda escassos, sobre o uso do fator VII recombinante ativado em crianças e recém-nascidos, mostram que o contexto clínico menos favorável a se observar eficácia é o do distúrbio de coagulação disseminado associada ao choque séptico. No entanto, mesmo com o quadro clínico desse

paciente sugerindo essa possibilidade, foi possível observar efeito pronto e eficaz sobre o controle do sangramento.

Outra vantagem da utilização desse medicamento é o pequeno volume da dose infundida. O produto reconstituído tem seiscentos microgramas por mililitro, do que resultou o volume de apenas 0,26 mL da droga administrada a esse doente.

A presença de trombose foi relatada com a utilização do fator VII recombinante ativado.<sup>5</sup> O paciente apresentou d-dímero elevado dias após o uso da droga. Não foi possível localizar eventuais trombos em vasos sanguíneos que explicassem a alteração laboratorial. Nesses casos, é difícil estabelecer se a complicação foi resultante da utilização do fator VII recombinante ativado ou decorrente do processo de coagulação intravascular disseminada ou ainda simplesmente uma trombose neonatal secundária às múltiplas complicações.

Em conclusão, no caso em questão, o fator VII recombinante ativado foi alternativa eficaz de agente pan-hemostático para o controle de hemorragias pulmonares agudas graves no recém-nascido, que não respondeu às manobras ventilatórias e ao uso de concentrados de hemocomponentes habituais.

## CONFLITOS DE INTERESSES

Nada a declarar pelos autores.

---

## REFERÊNCIAS

1. Olomu N, Kulkarni R, Manco-Johnson M. Treatment of severe pulmonary hemorrhage with activated recombinant factor VII (rFVIIa) in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2002;22:672-4.
2. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000;137:68-72.
3. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood.* 2004;104:3858-64.
4. Strauss T, Kenet G, Schushan-Eisen I, Mazkereth R, Kuint J. Rescue recombinant activated factor VII for neonatal subgaleal hemorrhage. *Isr Med Assoc J.* 2009;11:639-40.
5. Mathew P, Young G. Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders--a 2006 review. *Haemophilia.* 2006;12:457-72.
6. Wong WY, Huang WC, Miller R, McGinty K, Whisnant JK. Clinical efficacy and recovery levels of recombinant FVIIa (NovoSeven) in the treatment of intracranial haemorrhage in severe neonatal FVII deficiency. *Haemophilia.* 2000;6:50-4.

7. Altuncu E, Berrak S, Bilgen H, Yurdakul Z, Canpolat C, Ozek E. Use of recombinant factor VIIa in a preterm infant with coagulopathy and subdural hematoma. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:627-9.
8. Hunseler C, Kribs A, Eifinger F, Roth B. Recombinant activated factor seven in acute life-threatening bleeding in neonates: report on three cases and review of literature. *J Perinatol.* 2006;26:706-13.
9. Abdullah F, Hunter C, Hargrove C, Arnold M, Stein J. Recombinant factor VIIa for treatment of massive liver fracture in a premature infant. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1764-7
10. Chuansumrit A, Nuntnarumit P, Okascharoen C, Teeraratkul S, Suwansingh S, Supapannachart S. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding in a preterm infant undergoing exploratory laparotomy. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):169-71.
11. Girisch M, Rauch R, Carbon R, Habash T, Hofbeck M. Refractory bleeding following major surgery of a giant sacro-coccygeal teratoma in a premature infant: successful use of recombinant factor VIIa. *Eur J Pediatr.* 2004;163:118-9.
12. Duncan A, Benson I, Critz A, Abshire T. Neonatal coagulopathy treatment with rFVIIa. *Pediatr Res.* 2001;49:290A.
13. Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Karapinar DY, Kavakli K, Kultursay N. The use of recombinant activated factor VII in the treatment of massive pulmonary hemorrhage in a preterm infant. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17:213-6.
14. Fischer D, Schloesser R, Buxmann H, Veldman A. Recombinant activated Factor VII as a hemostatic agent in very low birth weight preterms with gastrointestinal hemorrhage and disseminated intravascular coagulation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:337-42.
15. Alten JA, Benner K, Green K, Toole B, Tofil NM, Winkler MK. Pediatric off-label use of recombinant factor VIIa. *Pediatrics.* 2009;123:1066-72.

#### COMORBIDADE ASSOCIADA (REDUNDÂNCIA)

O termo associado pode ter dois usos: como participio (verbo) e como adjetivo.

Exemplos:

Como participio: Os medicamentos foram associados para efeito de sinergismo.

Como adjetivo: Os medicamentos associados tiveram efeitos sinérgicos.

Comorbidade associada constitui redundância em frases em que o segundo nome funciona como adjetivo conforme aparece nas seguintes frases:

As comorbidades associadas que ocorreram foram fortes complicações.

A doença costuma cursar com muitas comorbidades associadas

As comorbidades associadas aparecem tardiamente nessa doença

Sabe-se que comorbidade relaciona-se à doença, associa-se a esta. Logo o adjetivo "associadas" sobra. O prefixo co- tem o sentido de associado.

Comorbidade é o mesmo que morbidade associada.

Não há redundância em casos que associadas funciona como verbo na forma de pretérito e com o sentido de reunidas, juntadas, como está nas frases:

As comorbidades, associadas entre si (podem estar separadas sem conexão uma com a outra), trouxeram graves complicações.

Duas ou mais comorbidades, associadas ao quadro de gravidade, podem resultar em óbito.

Sabe-se que as comorbidades podem se juntar ou se associar para agravar o quadro mórbido do paciente. Nesse caso, o pretérito associadas é bem empregado.