doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i5p476-85>

Orientações de manejo perioperatório e no sangramento nos pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos (AOD)

Guidelines for perioperative management and bleeding in patients using direct oral anticoagulants (NOACs)

Giovanna Steffenello-Durigon¹, Camila Arruda Caycedo²,
Francieli Floriano da Luz, Ana Cristina Grumann Burigo⁴

Steffenello-Durigon G, Caycedo CA, da Luz FF, Burigo ACG. Orientações de manejo perioperatório e no sangramento nos pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos (AOD) / Guidelines for perioperative management and bleeding in patients using direct oral anticoagulants (NOACs). Rev Med (São Paulo). 2018 set.-out.;97(5):476-85.

RESUMO: Os anticoagulantes orais diretos (AOD) surgiram como uma nova opção para pacientes que necessitam de anticoagulação para eventos tromboembólicos tanto profiláticos quanto terapêuticos. Inúmeras vantagens os AODs possuem em relação aos anticoagulantes convencionais, nas quais incluem o uso de uma terapia alvo, sem necessidade de controle com exames laboratoriais e sem interferência com o alimento. Também mostraram ser tão ou mais eficazes quando comparados aos anticoagulantes convencionais. Porém, alguns pacientes podem apresentar intercorrência de sangramento, especialmente em subpopulações especiais, como idosos, pacientes com insuficiência renal e/ou hepática e com o uso de certas medicações. Este sangramento, na maioria dos casos, é manejado com medidas de suporte. Entretanto, alguns pacientes podem desenvolver sangramento em algum órgão vital e se tornar uma urgência no diagnóstico e conduta. Sugerimos, de forma simplificada, uma orientação de manejo em pacientes com sangramento em uso de AOD, tanto espontâneo, quanto ao manejo dos pacientes em uso de AOD no perioperatório, a fim de evitar sangramento.

Descritores: Anticoagulantes; Fármacos hematológicos; Hemorragia; Coagulação sanguínea; Assistência perioperatória.

ABSTRACT: Novel direct oral anticoagulants (NOACs) have emerged as a new option for patients requiring anticoagulation for both prophylactic and therapeutic thromboembolic events. Numerous advantages of NOACs are in relation to conventional anticoagulants, which include the use of a target therapy, without the need for control with laboratory tests and without interference with food. They have also been shown to be as or more effective compared to conventional anticoagulants. However, some patients may experience bleeding complications, especially in special sub populations such as the elderly, patients with renal and / or hepatic impairment, and with the use of certain medications. This bleeding, in most cases, is handled with supportive measures. However, some patients may develop bleeding into some vital organ and become urgency in diagnosis and approach. We suggest, in a simplified way, a management orientation in patients with bleeding in the use of NOACs, both spontaneously and in the management of patients using NOACs in the perioperative period, in order to avoid bleeding.

Keywords: Anticoagulants; Hematologic agents; Hemorrhage; Blood coagulation; Perioperative care.

1. Médica Hematologista e Hemoterapeuta, responsável técnica da Agência Transfusional, Hospital da UNIMED Grande Florianópolis. ORCID: 0000-0002-9954-5785. Email: giovanna.steff@gmail.com.
  2. Enfermeira chefe da Agência Transfusional, Hospital da UNIMED Grande Florianópolis. ORCID: 0000-0003-0914-1945. Email: camila.arruda@unimedflorianopolis.com.br.
  3. Técnica da Agência Transfusional, Hospital da UNIMED Grande Florianópolis; ORCID: 0000-0001-6793-8384; francieli.floriano@unimedflorianopolis.com.br.
  4. Médica Intensivista, Hospital UNIMED Grande Florianópolis, ORCID: 0000-0003-3369-4013; anacristinagrumann@gmail.com.
- Endereço para correspondência:** Giovanna Steffenello-Durigon. Hospital da UNIMED Grande Florianópolis. Rua Manoel Loureiro, 1909. Barreiros. São José, SC, Brasil. CEP: 88117-331. Email: giovanna.steff@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A medida que a população mundial envelhece, também aumenta a incidência das doenças crônicas como a fibrilação atrial (FA) e os eventos tromboembólicos¹. Tais patologias frequentemente necessitam do uso de anticoagulantes orais. Os pacientes anticoagulados são mais susceptíveis a sangramentos espontâneos, sangramentos traumáticos e perioperatórios². A warfarina é um antagonista da vitamina K (AVK) que tem sido usado há mais de seis décadas para prevenir e tratar o tromboembolismo arterial e venoso³. Mais recentemente, os anticoagulantes orais diretos (AOD) que tem como alvo os fatores de coagulação-chave da cascata da coagulação sanguínea, tais como o fator X_A e II_A (trombina), foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) como alternativas à warfarina para prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC) resultante da FA não valvar e prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso⁴. Estes são: dabigatran etexilate (*Pradaxa*®, *Boehringer Ingelheim, Alemanha*) aprovada desde 2010; rivaroxabana (*Xarelto*®, *Bayer HealthCare AG, Leverkusen, Alemanha*) aprovada em 2011, apixabana (*Eliquis*®, *Pfizer e Bristol-Myers Squibb, Nova York, EUA*) aprovada em 2012 e edoxabana (*Savaysa*®, *Daiichi Sankyo, Tóquio, Japão*) aprovada em 2015^{2,3}.

Os AOD estão associados com menores ou iguais riscos de AVC, embolia sistêmica, hemorragia grave e morte em comparação com a warfarina para FA. Eles também oferecem uma terapia mais previsível, sendo que não requerem monitoramento sanguíneo de rotina, possuem menos interações medicamentosas e nenhuma restrição ao consumo dietético de alimentos contendo vitamina K. Contudo, a adoção universal dos AOD foi atenuada pela falta de antídotos específicos e ensaios de medição^{2,5-8}.

A frequência de sangramento maior em pacientes com FA tratados com inibidores do Fator X_A ocorreu em uma taxa anual de 2 a 4%⁹. Algumas populações especiais de pacientes possuem um risco aumentado de 15% ao ano^{10,11}. Estes sangramentos foram, na maioria das vezes, gerenciados com medidas de suporte. Existe uma parcela dos pacientes tratados com AOD que apresentarão sangramentos de maior gravidade e deverão ser tratados como uma urgência por risco de lesão em algum órgão vital (Sistema Nervoso Central - SNC, por exemplo)².

Esta revisão analisa a literatura e oferece sugestões

práticas para o manejo de pacientes em uso de AOD que estão sangrando ativamente ou que estão em risco de sangramento no perioperatório.

DISCUSSÃO

Cascata da Coagulação

A cascata da coagulação sanguínea é formada por duas vias, a intrínseca ou de ativação do contato e a extrínseca ou do fator tecidual (FT). No entanto, não há distinção entre as duas, uma vez que atuam de modo altamente interativo *in vivo*. Essas duas vias convergem formando uma via comum, da qual resulta a ativação do fator X. O FX_A interage com o seu cofator V ativado nas superfícies de membranas contendo fosfolípidos (plaquetas), formando o complexo protrombinase e produzindo pequenas quantidades de trombina (II_A), que atua sobre o fibrinogênio para a formação do coágulo de fibrina¹²⁻¹⁵.

Em condições fisiológicas, as reações resultam numa produção equilibrada de quantidades apropriadas de trombina e do coágulo de fibrina¹⁴⁻¹⁵. O início do processo de coagulação depende da exposição do sangue a componentes que surgem devido a danos vasculares ou alterações bioquímicas, como por exemplo, a liberação de citocinas. Este processo resulta num equilíbrio regulado entre a formação de coágulos normais e a dissolução deles. Pode dizer-se que a trombina tem um papel central na produção de trombos. Isto porque a trombina ativa os fatores V, VIII e XI, que estão envolvidos na produção de mais trombina, e assim ativando também o fator XIII¹²⁻¹⁵.

A ação dos fármacos anticoagulantes inibe alguns dos passos da cascata da coagulação sanguínea, ou seja, a sequência de processos metabólicos e as interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores que provoca a transformação do fibrinogênio em fibrina. Ao inibir a formação deste elemento, os fármacos anticoagulantes têm a propriedade de prevenir a trombose ou de impedir a disseminação e facilitar a dissolução dos trombos já formados¹²⁻¹⁵. A Figura 1 demonstra um modelo simplificado da cascata da coagulação e a ação dos AOD.

Anticoagulantes Orais Diretos (AOD)

Os anticoagulantes orais diretos comercialmente disponíveis no mercado são principalmente quatro. Listamos o mecanismo de ação e as propriedades de cada um deles (Tabela 1).

Figura 1: Cascata de coagulação e o mecanismo de ação dos novos anticoagulantes e a warfarina

Tabela 1. Propriedades comparativas da warfarina (anticoagulação convencional) com os AODs

Fármacos	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Alvo	Vit. K	Fator II _A * *inibidor da Trombina	Inibidor FX _A	Inibidor FX _A	Inibidor FX _A
Biodisponibilidade	>95%	3-7%	66% s/ alimentação 100% c/ alimentação	50,00%	62,00%
Ligações proteínas plasmáticas	97%	34-35%	92-95%	87%	55%
Meia-vida T _{1/2} (h)	40	14-17	5-9 (jovens) 11-13 (idosos)	12	10-14
Eliminação	92% renal	80% renal 20% hepática	66% hepática 33% renal	27% renal 63% hepática	50% renal
Monitorização	RNI	Não precisa	Não precisa	Não precisa	Não precisa
Efeito pico (h)	72-96	2	2-4	1-4	1-2
Antídoto	Vit. K Plasma	Idarucizumab Ciraparantag*	Andexanet α* Ciraparantag*	Andexanet α* Ciraparantag*	Andexanet α* Ciraparantag*
Reversão hemodiálise	Não	Sim	Não	Não	Não
Dose	Variável	150mg 2x dia 75 mg 2x dia	20mg 1x dia 15mg 1x dia	5mg 2x dia 2.5mg 2x dia	60mg 1x dia 30mg 1x dia

*em estudos

I. Dabigatran

É uma medicação via oral, inibidor direto da trombina ou fator II, ingerida na forma de pró-fármaco, que é rapidamente convertido no seu composto ativo,

dabigatran, primariamente por esterases plasmáticas e uma pequena proporção sendo convertida no fígado^{2,5,16}. Esse composto ativo se liga, de forma competitiva e reversível, ao sítio ativo da trombina (fator II_A) livre e

ligada ao coágulo, impedindo, assim, a sua atividade pró-coagulante. Seu início de ação ocorre 2 horas (h) após a administração, sua meia vida é de 14-17h, e uma biodisponibilidade cerca de 6,5%. Com 80% da sua eliminação por via renal, o seu uso não é recomendado em pacientes com disfunção renal grave. Também se usa com cautela em pacientes com disfunção hepática, embora existam evidências de que o fármaco possa ser utilizado na disfunção hepática moderada, sem afetar sua farmacocinética. A hemodiálise pode remover 49-57% da medicação dentro de 4h, dado que o fármaco é ligado apenas em 35% a proteínas plasmáticas. A dabigatrana causa dispepsia clinicamente relevante em 5-10% dos casos e não possui interação com a alimentação^{2,5,16-18}.

Em relação às interações medicamentosas, há relatos de pouca interação com os fármacos que envolvem o citocromo P450. Deve-se evitar seu uso em conjunto com a quinidina, verapamil e claritromicina, que aumentam seus níveis séricos ou indutores das glicoproteínas (p-gP), como a rifampicina, que diminuem seus efeitos⁵.

Em casos de sangramento leve e passíveis de controle, apenas a suspensão de uma dose da medicação pode ser suficiente, por conta da sua meia vida de ação curta. Em eventos hemorrágicos de maior gravidade, medidas de suporte, como intervenção cirúrgica, transfusão de hemocomponentes e hemodiálise podem estar indicadas. Já em casos de risco iminente de morte ou quando as medidas de suporte não forem suficientes para o controle do sangramento, estudos pré clínicos sugerem que o uso de fatores específicos de coagulação (fator VII recombinante ativado, concentrado de complexo protrombínico – CCP) podem reverter o efeito anticoagulante. O uso de carvão ativado ou filtro de carvão são opções válidas nos casos de superdosagem ou se o medicamento foi ingerido dentro de 1-2 h, entretanto, deve-se ter cuidado para evitar a aspiração em pacientes com baixo nível de consciência, somado a isso, a êmese induzida pelo carvão poderia ter efeitos deletérios, aumentando a pressão intracraniana em pacientes com hemorragia intracraniana^{2,16-18}.

Idarucizumab (*Boehringer Ingelheim, Germany, Praxbind*), um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado aprovado pelo FDA em 2015 tem sido testado para a reversão rápida dos efeitos anticoagulantes da dabigatrana através da ligação específica e inativação da mesma^{4,19}.

II. Rivaroxabana

Esta medicação é um composto derivado da oxazolidiona, com ação inibidora direta do fator X_A e tem posologia única diária. Atualmente tornou-se o inibidor direto do fator X_A (IDFX_A) mais estudado no mundo. Esta classe de anticoagulante liga-se diretamente ao fator X_A , sem necessidade da participação da antitrombina. A atividade deste agente não possui nenhuma interação ou efeito sobre outros fatores da via extrínseca / intrínseca da

coagulação e sem efeitos indesejáveis, como por exemplo, a trombocitopenia^{2,6,16-18}.

Os IDFX_A têm como principais vantagens a forma de administração via oral, o tamanho das suas moléculas, com baixo peso molecular, e sua capacidade de inativar formas circulantes e ligadas do fator X_A (o complexo protrombinase X_A/V_A). Sua inibição nada mais é que uma molécula do IDFX_A inativa uma molécula do fator X_A , exercendo maior controle sobre a formação e a progressão de trombos, o que lhe confere uma maior eficácia clínica⁶.

Este fármaco possui rápida absorção, o início de sua ação ocorre 2-4h após administração. A biodisponibilidade é maior quando consumida com alimentos (66% sem comida e 100% com alimentação). Recomenda-se, portanto, fazer sua ingesta junto com a alimentação. A eliminação é realizada 66% por via hepática e 33% por via renal. Sua meia vida é de 5-9h para jovens e podendo ser de 11-13 h em idosos, não necessita de ajuste para sexo ou peso. Há interação medicamentosa com fármacos metabolizados via citocromo CYP3A4 (hepático), tais como claritromicina, eritromicina, cetoconazol e ritonavir^{2,6,16-18}.

Não há até o momento para uso comercial um antídoto específico, embora estudos clínicos tenham sido desenvolvidos. Em casos de suspeita de intoxicação pelo fármaco, o uso de carvão ativado até 1-2 h após a ingestão pode ser útil. Por apresentar alta ligação proteica, a rivaroxabana não pode ser removida de modo efetivo por meio de hemodiálise. O uso do concentrado de complexo protrombínico (CCP) total (fatores II, VII, IX e X) tem sido considerado um possível agente de reversão^{12,20}. O uso de plasma fresco congelado (PFC), frequentemente utilizado para reversão inicial dos pacientes anticoagulados, não tem um efeito satisfatório nos IDFX_A e devem ser utilizados em situações de emergência na qual não se dispõe de reversores da anticoagulação mais específicos¹².

III. Apixabana

A Apixabana é um potente IDFX_A e é uma medicação via oral, ingerida na forma de fármaco propriamente dita, com rápida absorção pelo trato gastrointestinal. Apresenta 63% de sua eliminação hepática e 27% de eliminação renal, com biodisponibilidade de 50% e meia vida de aproximadamente 8-15h, com concentração plasmática máxima atingida após sua ingesta em 1-3h. Alimentos não interferem na absorção deste fármaco. Não há efeito dispéptico significativo, nem redução de sua absorção com o uso simultâneo de inibidores de bomba de prótons. A metabolização da apixabana fica a cargo do sistema do citocromo P450 por ação do CYP3A4/5 e tem múltiplas vias de eliminação, sendo as mais significativas a via renal e a via intestinal. Há uma pequena interação medicamentosa com fármacos metabolizados via citocromo CYP3A4 (hepático)^{2,16-18}.

Este fármaco não tem efeito direto sobre a

agregação plaquetária, mas inibe-a, de forma indireta, ao inibir a formação de trombina. É necessário muito cuidado com o uso associado a anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores da agregação plaquetária, dado o aumento significativo de risco de sangramento maior^{2,16-18}.

Por se tratar de uma molécula relativamente recente, a apixabana carece de um antídoto que seja capaz de reverter a sua ação farmacológica nos casos de sobredosagem, embora existam estudos em desenvolvimento com dois antídotos: Andexanet alfa e Ciraparantag (Tabela 1).

A utilização de medidas de suporte como a interrupção do medicamento, a reposição de fluidos, a cessação manual da hemorragia e a utilização de concentrado de complexo protrombínico (CCP) podem ser consideradas²¹. A hemodiálise não tem grande relevância para as situações de sobredosagem¹².

IV. Edoxabana

A edoxabana é um inibidor direto, específico e oral do Fator X_A. Este fármaco ativo é rapidamente absorvido pelo sistema gastrointestinal, com a concentração máxima plasmática ocorrendo em 1-2h

após a administração, retornando aos níveis basais 12 h após o uso. Há uma interação medicamentosa mínima com fármacos metabolizados via citocromo CYP3A4 (hepático). A biodisponibilidade do fármaco é de 62%, e sua absorção é aumentada mais de 50% quando ingerida com alimentos. No entanto, não há recomendação do uso da medicação com a alimentação. Também, não há efeito dispéptico expressivo nem redução de sua absorção com o uso concomitante de inibidores de bomba de prótons. A edoxabana apresenta um mecanismo de eliminação duplo, sendo excretado via renal e intestinal^{2, 16-18}.

Conduta diante de procedimentos e cirurgias eletivas

Os pacientes em uso de AOD devem ser avaliados antecipadamente e de forma global, principalmente se forem submetidos a procedimentos eletivos¹. Nas urgências há uma dificuldade de planejamento, porém deve-se agir precocemente, avaliando conforme a gravidade e o tipo de urgência a fim de evitar possíveis danos⁹. É de extrema importância interromper temporariamente o fármaco, avaliar o risco de hemorragia em relação ao procedimento cirúrgico e avaliar a função renal (Tabelas 2 e 3). Na Tabela 2 listamos as intervenções cirúrgicas de acordo com o possível risco de sangramento.

Tabela 2 - Classificação de intervenções cirúrgicas de acordo com o risco de sangramento

Intervenção não necessariamente exigindo a descontinuação do anticoagulante
Intervenções odontológicas: extração de um a três dentes; cirurgia periodontal; incisão de abscesso; implantes
Oftalmologia: Intervenção em catarata ou glaucoma
Endoscopia
Colonoscopia
Cirurgia de pequeno porte (incisão de abscesso, pequena excisão dermatológica)
Intervenções com menor risco de sangramento
Endoscopia com biópsia
Biópsia de próstata ou bexiga
Estudo eletrofisiológico ou ablação por cateter de radiofrequência para taquicardia supraventricular do lado direito
Angiografia não coronariana
Marca-passo
Intervenções com grande risco de sangramento
Ablação por cateter de taquicardia supraventricular simples do lado esquerdo (e.g. Wolff-Parkinson-White)
Anestesia espinal ou epidural
Punção lombar diagnóstica
Cirurgia torácica
Cirurgia abdominal
Grande cirurgia ortopédica
Biópsia hepática
Ressecção transuretral da próstata
Biópsia renal
Litotripsia por choque extracorpóreo
Cirurgia de grande porte oncológica
Intervenções com maior risco de sangramento e aumento do risco tromboembólico
Ablação complexa do lado esquerdo (ablação por FA)

Tabela 3 - Quando parar AOD antes de uma intervenção cirúrgica programada (a última dose do fármaco antes do procedimento cirúrgico)

Dabigatrana (110 ou 150mg 2x/dia)	Cirurgia de baixo risco de sangramento	Cirurgia de alto risco de sangramento
Função renal normal (CrCl $\geq$ 80 mL/min)	Última dose 24 h	Última dose 48 h
Função renal levemente comprometida (CrCl 50-80 mL/min)	Última dose 24-48 h	Última dose 48-72 h
Função renal moderadamente comprometida (CrCl 30-49 mL/min)	Última dose 48-72 h	Última dose 96 h (4 dias)
(CrCl $<$ 30 mL/min)	Dabigatrana é contra indicado	

Apixabana, Edoxabana e Rivaroxabana	Cirurgia de baixo risco de sangramento	Cirurgia de alto risco de sangramento
Função renal normal/ levemente comprometida (CrCl $>$ 50 mL/min)	Última dose 24 h	Última dose 48 h
Função renal moderadamente comprometida (CrCl 30-50 mL/min)	Última dose 48 h	Última dose 72 h
(CrCl $<$ 30 mL/min)	Última dose 72h e procurar aconselhamento especializado	

Conduta diante de cirurgia de Emergência

Idealmente, a intervenção cirúrgica deve ser adiada para o tempo estimado em que os fármacos perdem os seus efeitos. Nesta situação, pode se fazer necessário o monitoramento da coagulação e, apesar de não se dispor de métodos específicos para determinar o efeito anticoagulante desses fármacos, alguns testes são potencialmente úteis.

Os testes mais sensíveis na avaliação do

efeito anticoagulante do dabigatrana são tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP_A) e o tempo de trombina (TT), porém o TTP_A é menos sensível em altas concentrações plasmáticas da dabigatrana. E um tempo de protrombina (TAP) normal ou ausência de anti fator X_A , de modo semelhante, exclui disfunção hemostática causada pela rivaroxabana ou apixabana (Tabela 4). Como resultado da inibição do fator X_A , a apixabana vai prolongar os testes de coagulação como o TAP e TTP_A .²⁸

Tabela 4 - Efeito dos novos anticoagulantes nos testes de coagulação⁺

Fármaco	TAP	TTP_A	TT*	Testes ideais
Dabigatrana	Normal ou $\uparrow$	$\uparrow^{**}$	$\uparrow^{**}$	Dilute TT ECT*** ECA****
Rivaroxabana	Normal ou $\uparrow$	Normal ou $\uparrow$	-	Anti X_A ***** TAP
Apixabana	Normal ou $\uparrow$	Normal ou $\uparrow$	-	Anti X_A TAP
Edoxabana	Normal ou $\uparrow$	Normal ou $\uparrow$	-	Anti X_A

⁺Resultados variam dependendo do tempo entre a ingestão do anticoagulante e a coleta. Informação qualitativa.

*TT: tempo de trombina; ** normal exclui nível crítico para sangramento; *** ECT: tempo de coagulação da ecarina; **** ECA: ensaio cromogênico da ecarina; ***** Anti X_A : anti fator X_A .

Definindo a gravidade do sangramento

A avaliação da gravidade da hemorragia em pacientes tratados com AOD é crucial para que as decisões do tratamento alcancem a hemostasia e preservem a função do órgão (Tabela 5). Durante a avaliação inicial, deve ser obtida uma história e um exame físico focado, com coleta de sinais vitais e avaliação laboratorial, visando determinar o tempo de início, localização, gravidade do

sangramento e se o sangramento está ativo. A avaliação da instabilidade hemodinâmica deve ser feita prontamente e reavaliada com frequência. Pacientes com grandes hemorragias, com ou sem instabilidade hemodinâmica, exigem um monitoramento rigoroso, idealmente no cenário de cuidados intensivos. Considerações adicionais são importantes como o tempo de ingestão da última dose de anticoagulante e se houve uma overdose intencional ou

não. A falta e o acesso de agentes específicos que reverterem o efeito anticoagulante desses novos fármacos podem complicar a abordagem de eventos hemorrágicos²⁷.

Instabilidade Hemodinâmica

Um aumento da frequência cardíaca pode ser um primeiro sinal de instabilidade hemodinâmica devido à perda de sangue. Além disso, uma pressão arterial sistólica <90 mmHg, uma diminuição na pressão arterial sistólica > 40 mmHg ou alterações na pressão arterial ortostática (queda da pressão arterial sistólica $\geq$ 20 mmHg ou queda da pressão arterial diastólica $\geq$ 10 mmHg ao levantar-se) pode indicar instabilidade hemodinâmica. No entanto, a pressão arterial não invasiva pode nem sempre refletir a pressão intra-arterial. A medida invasiva contínua da pressão arterial média é considerada superior para avaliação, e um valor < 65 mmHg serve como ponto de corte para a instabilidade hemodinâmica.

Além dos sinais clínicos, marcadores substitutos para a perfusão de órgãos (por exemplo, baixo débito urinário)²⁹. Sangramentos que causam queda de hemoglobina $\geq$ 2 g/dL ou necessidade de transfusão de $\geq$ 2U de eritrócitos têm sido associados a um aumento significativo do risco de mortalidade^{30,31}. Pacientes com doença cardiovascular, definida como história de angina, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou doença arterial periférica, têm um risco aumentado de mortalidade associado à queda de hemoglobina durante a hospitalização^{31,32}.

Se um paciente não atender aos critérios para uma hemorragia grave, isto é, o sangramento não está ocorrendo em um local crítico (Tabela 5) o paciente está hemodinamicamente estável e não há sangramento clinicamente evidente que tenha levado a uma diminuição da hemoglobina $\geq$ 2 g/dL ou necessário $\geq$ 2U de hemácias concentradas, classificamos isso como um evento de sangramento não significativo para essa via de decisão.

Tabela 5 - Definindo sítios críticos de sangramento. Se $\geq$ 1 dos seguintes fatores, o sangramento é classificado como maior

Tipo de sangramento	Sinais e sintomas iniciais	Consequências potenciais
- Sangramento intracraniano: intra parenquimatosas, subdurais, epidurais e subaracnóideas	- Cefaleia intensa, êmese; - Sinais neurológicos: perda da consciência, alterações na visão, dormência, fraqueza, afasia, ataxia, vertigem, convulsões	- Estupor ou coma - Déficit neurológico permanente - Morte
- Outros sangramentos do SNC: espinhais intra oculares, intra ou extra axiais	- Intraocular: dor ocular monocular, alterações na visão, cegueira - Espinal: dor nas costas, fraqueza ou dormência nas extremidades bilateral, disfunção intestinal ou da bexiga, insuficiência respiratória	- Intraocular: perda permanente da visão - Espinal: incapacidade permanente, paraplegia, tetraplegia, morte
- Tamponamento pericárdico	- Falta de ar, taquipneia, hipotensão, distensão venosa jugular, taquicardia, sons cardíacos abafados	- Choque cardiogênico - Morte
- Via aérea, incluindo epistaxe posterior	- Via aérea: hemoptise, falta de ar, hipóxia - Epistaxe posterior: epistaxe profusa, hemoptise, hipóxia, falta de ar	- Insuficiência respiratória hipoxêmica - Morte
- Hemotórax, Sangramento intra-abdominal e HRP	- Hemotórax: taquipneia, taquicardia, hipotensão - Intra-abdominal (não gastrointestinal): dor abdominal, distensão, hipotensão, taquicardia - HRP: Dor nas costas / flanco / quadril, taquicardia, hipotensão	- Hemotórax: insuficiência respiratória - HRP: neuropatia femoral - Todos: choque hipovolêmico, morte
- Sangramento de Extremidade (sangramento intramuscular e intra-articular)	- Intramuscular: dor, inchaço, palidez, parestesia, fraqueza, pulso diminuído - Intra-articular: dores nas articulações, inchaço, diminuição da amplitude de movimento	- Intramuscular: síndrome de compartimento, paralisia, perda de membros - Intra-articular: lesão articular irreversível

HRP = hematoma retroperitoneal. Adaptado de: Tomaselli GF, et al., 2017. *ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants*.

Conduta no sangramento

- **Sangramento menor:** como epistaxe e equimoses, pode ser tratado sintomaticamente (cauterização ou tamponamento nasal). A decisão de realizar a próxima dose do medicamento vai depender das comorbidades e avaliação dos riscos de descontinuação do fármaco. Em pacientes com função renal normal, a maior parte do efeito anticoagulante deve se dissipar no prazo de 48 h.

- **Sangramento moderado:** como hemorragia digestiva alta ou mais baixa, pode ser controlada com a retirada do AOD, monitorização clínica, transfusão de sangue, se necessário, e tratamento dirigido para a etiologia.

- **Sangramentos críticos:** são considerados sangramentos que comprometem a função do órgão. A hemorragia intracraniana e outros sangramentos do sistema nervoso central (por exemplo, intraoculares, espinhais) e torácicos, intra-abdominais, retroperitoneais, intra-articulares e intramusculares são considerados críticos, pois podem causar incapacidade grave e exigir procedimentos cirúrgicos para hemostasia. Sangramento gastrointestinal intraluminal (GI) não é considerado um local crítico de sangramento; no entanto, pode resultar em comprometimento hemodinâmico. Eles exigem tratamento agressivo em unidade de terapia intensiva, retirada do AOD, compressão mecânica se acessível, reposição volêmica e transfusão de sangue. Pode ser utilizado as transfusões de concentrado de hemácias, plaquetas e/ou plasma fresco congelado (PFC). Este pode ser útil em casos de depleção de fatores da coagulação, mas não efetivamente inverte a inibição dos mesmos. A lavagem gástrica ou a administração de carvão ativado por via oral (ou, em alguns casos, ambos) pode reduzir a absorção do fármaco ingerido se feita dentro de 1-2 h (alguns relatos de até 6 h). A hemodiálise deve ser considerada, especialmente em pacientes com insuficiência renal, no caso da dabigatrana, tendo em conta que 60% dela podem ser removidas com essa medida. Para a dabigatrana foi aprovado o anticorpo monoclonal específico idarucizumab (Praxbind®). Administrado endovenosamente na dose de 2.5g/50ml em *bolus* dentre 15 minutos (dose máxima de 5g) com $T_{1/2}$ de 45 minutos (podendo usar 2 infusões endovenosas consecutivas de 2,5g cada) que reverte o efeito anticoagulante da dabigatrana em minutos^{4,19}.

Em virtude das suas capacidades pró-coagulantes, os agentes hemostáticos inespecíficos têm sido sugeridos para utilização na reversão de hemorragia grave resultante desses fármacos, tais como:

- **Ácido Tranexâmico:** é um agente antifibrinolítico usado como um adjuvante em casos de sangramento agudo. Possui poucos efeitos colaterais, bem como é relativamente barato e fácil de usar. Não é recomendado em casos de hematúria pelo risco de obstrução urinária.

Na cirurgia ortopédica, o ácido tranexâmico reduziu a necessidade de transfusões de sangue em até 40%. Igualmente importante foi que nenhum desses estudos relatou um aumento de eventos tromboembólicos, sugerindo um bom perfil de segurança. Somente quando o ácido foi administrado em doses mais altas em cirurgias cardíacas, foi observada uma incidência pequena, mas significativamente aumentada, de convulsões^{10,28}.

- **Fator VIIa recombinante - NovoSeven:** ativando o fator X ele inicia a formação de trombina. Em modelos animais ele diminui o tempo de sangramento, mas não reverte o efeito anticoagulante na maioria dos outros testes de coagulação. Não existem estudos controlados, aleatórios, que confirmem o seu benefício nessas situações e é preciso ter em mente os seus potenciais efeitos adversos, incluindo a coagulação intravascular disseminada e trombose sistêmica.

- **Concentrados de complexo protrombínico (CCP) - Beriplex/ CPT_A:FEIBA:** existem duas apresentações comerciais que contêm os fatores dependentes da vitamina K (fatores pró-coagulantes II, VII, IX e X) que estimulam a formação da trombina:

Beriplex. É uma apresentação comercial contendo três fatores inativos (II, IX e X);

CPT_A:FEIBA²¹ três fatores inativos (II, IX e X) e o fator VII ativado.

Estudo randomizado controlado, com CCP (inativo) mostrou normalização do TAP em pacientes com rivaroxabana, mas não conseguiu reverter o TTP_A e TT naqueles pacientes em uso da dabigatrana. Outro estudo demonstrou que o efeito da dabigatrana foi revertido com o fator VII_A recombinante e com o CCP que tem fator VII ativado⁹.

Conduta simplificada conforme o tipo de AOD

Na Figura 2, há uma sugestão de manejo clínico em pacientes em uso de AOD com sangramento^{33,34}.

CONCLUSÕES

Manejar os pacientes em uso de AOD que apresentam sangramentos é um desafio, principalmente em situações de urgência, bem como no período perioperatório.

Realizamos uma revisão com artigos científicos a fim de estabelecer rotinas e obter uma maior taxa de segurança e eficácia frente a uma intercorrência hemorrágica nesses pacientes. Ainda carecem de mais estudos clínicos randomizados para se ter mais segurança e conhecimento acerca dos AOD que são, no geral, muito efetivos e relativamente seguros. Com certas estratégias e protocolos clínicos institucionalizados, as chances de sangramentos fatais podem ser minimizadas.

Figura 2 - Gerenciamento de AOD associado a sangramento

Agradecimentos: Ao Hospital da UNIMED Grande Florianópolis, em especial ao Diretor Técnico da Instituição Dr. Gabriel Gustavo Longo por todo apoio prestado.

REFERÊNCIAS

1. Castro INA, Tiburcio RC, Souki MA. Reversão de urgência da anticoagulação. *Rev Med Minas Gerais*. 2014;24(sup 3):S49-59. doi: 10.5935/2238-3182.2014S016.
2. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al.; American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e604-e633. doi: 10.1161/CIR.0000000000000477.
3. Joppa SA, Saliccioli J., Adamski J., Patel S, Wysokinski W, Bane Mc, Saffar AI, Esser F, Shamoun BHF. A practical review of the emerging direct anticoagulants, laboratory monitoring, and reversal agents. *J Clin Med*. 2018;7(2):pii:E29. doi: 10.3390/jcm7020029.
4. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:287-92. doi: 10.2147/VHRM.S138890.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
9. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahiriak S, Lin Y, Lieberman L, Carrier M, Crowther MA, Ghosh I, Lazo-Langner A, Zondag M. Prothrombin complex concentrate

- for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2018;118(5):842-51. doi: 10.1055/s-0038-1636541.
10. Sauter TC, Eberle B, Willemin WA, Thiele T, Angelillo-Scherrer A, Exadaktylos AK, Erdoes G, Cuker A, Nagler M. How I manage patients with anticoagulation-associated bleeding or urgent surgery. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14598. doi: 10.4414/smww.2018.14598.
11. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace.* 2016;18(7):955-64. doi: 10.1093/europace/euv030.
12. Ramos S, Martins SO. Inovação na terapêutica anticoagulante. *Rev Port Farmacoter.* 2013;5:194-207.
13. Hoffman M, Monroe D. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(1):1-11. doi: 10.1016/j.hoc.2006.11.004.
14. Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2001;34(3/4):229-37. doi: 10.11606/issn.2176-7262.v34i3/4p229-237.
15. Natália C, Oliveira M, Carvalho SLM, Graças M. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):416-21. doi: 10.1590/S1516-84842010000500016.
16. Flato UAP, Buhatem T, Merluzzi T, Bianco ACM. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. *Rev Bras Ter Intens.* 2011;23(1):68-77. doi: 10.1590/S0103-507X2011000100012.
17. Fernandes SCJC, Júnior JLA, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga KI, Souza R. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):146-54. doi: org/10.1590/S1806-37562016042020068.
18. Grillo TA, Miranda RC. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. *Rev Med Minas Gerais.* 2014;24(supl. 8):S87-S95. doi: 10.5935/2238-3182.20140132.
19. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511-20; doi: 10.1056/NEJMoA1502000.
20. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017.
21. Abreu EMF, Oliveira LSG, Menezes PMB, Jorge JC. O concentrado de complexo protrombínico e suas aplicações na sala. *Rev Med Minas Gerais.* 2014;(supl. 3):S37-S48. doi: 10.5935/2238-3182.2014S015.
22. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015;131(1):82-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445.
23. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013;34(27):2094-106. doi: 10.1093/eurheartj/eh134.
24. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Hokusai-VTE investigators Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15. doi: 10.1056/NEJMoA1306638.
25. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, Dishy V, Noveck RJ, Costin JC. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014;371(22):2141-2. doi: 10.1056/NEJMc1411800.
26. Ansell JE, Laulicht BE, Bakhru SH, Hoffman M, Steiner SS, Costin JC. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res.* 2016;146:113-8. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.008.
27. Tomaselli MD, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in a Patients on Oral Anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):3042-67. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1085.
28. Cuker A, Siegel DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the nonvitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11):1128-39. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.065.
29. Sevransky J. Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(3):234-8. doi: 10.1097/MCC.0b013e32832b70e5.
30. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, et al. Association between anemia, bleeding, and transfusion with long-term mortality following noncardiac surgery. *Am J Med.* 2016;129(3):315-23.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.012.
31. Fakhry SM, Fata P. How low is too low Cardiac risks with anemia. *Crit Care.* 2004;8(Suppl 2):S11-4. doi: https://doi.org/10.1186/cc2845.
32. Damluji AA, Macon C, Fox A, et al. The association between in-hospital hemoglobin changes, cardiovascular events, and mortality in acute decompensated heart failure: results from the ESCAPE trial. *Int J Cardiol.* 2016;113(3):504-10. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.032.
33. Tran H, Joseph J, Young L, McRae S, Curnow J, Nandurkar H, Wood P, McLintock C. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and periprocedural/bleeding management. *Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J.* 2014;44(6):525-36. doi: 10.1111/imj.12448.
34. Tran H, Joseph J, Young L, Curnow J, Nandurkar H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) Guidelines, Clinical excellence Commission Updated July 2017.

Submetido em: 17.08.18

Aceito em: 09.11.18