

Reversão de urgência da anticoagulação

Urgent reversal of anticoagulation

Igor Neves Afonso Castro¹, Rafael Coelho Tibúrcio², Marcel Andrade Souki³

DOI: 10.5935/2238-3182.2014S016

RESUMO

Com o envelhecimento da população e as consequentes comorbidades associadas, o uso de anticoagulantes tem se tornado cada vez mais prevalente. Os anesthesiologistas devem estar preparados para o manejo do sangramento e dos riscos associados a esses medicamentos. Esta revisão tem o intuito de nortear a reversão de urgência da anticoagulação e estabelecer as opções disponíveis para este fim.

Palavras-chave: Anticoagulantes; Antifibrinolíticos; Anestesiologia; Emergências.

¹ Médico Anesthesiologista. Título Superior em Anesthesiologia – TSA pela Sociedade Brasileira de Anesthesiologia – SBA, corresponsável do Centro de Ensino e Treinamento – CET da Santa Casa de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médico Especializando do 3º ano do CET da Santa Casa de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Anesthesiologista do CET da Santa Casa de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

ABSTRACT

The use of anticoagulants has become increasingly prevalent with the aging of the populations and the consequent comorbidities associated with it. Anesthesiologists should be prepared for the management of bleeding and the risks associated with these medications. This review is intended to guide the urgent reversion of anticoagulation and establish options available for this purpose.

Key words: Anticoagulants; Antifibrinolytic Agents; Anesthesiology; Emergencies.

INTRODUÇÃO

É prática atual para muitos médicos interromper a terapia antitrombótica antes da cirurgia para reduzir o sangramento. No entanto, a interrupção de tratamento antitrombótico nesses pacientes pode levar a eventos tromboembólicos com consequências graves.¹ A reversão da anticoagulação em urgência é uma situação incomum, porém desafiadora. Os pacientes que se apresentam para a cirurgia de urgência anticoagulados são normalmente aqueles que têm altos riscos de eventos adversos no período perioperatório, não apenas pela cirurgia emergencial, mas também pela doença motivadora da anticoagulação.

A reversão da anticoagulação representa um delicado equilíbrio entre o aumento do risco da formação de coágulos e a diminuição do risco de perda sanguínea perioperatória.²

A identificação, quando possível, da medicação anticoagulante é muito importante para orientar o tratamento eficaz e seguro. A decisão de submeter ou não o paciente aos riscos da reversão da anticoagulação deve ser conjunta com a equipe cirúrgica e informada ao paciente ou ao responsável.

A literatura publicada sobre este tema mostra que a suspensão do antiagregante plaquetário ou tratamento anticoagulante conduz a substancial aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos ou arteriais e complicações relacionadas (especialmente em pacientes com fibrilação atrial, próteses valvulares cardíacas ou

Instituição:

Centro de Ensino e Treinamento da Santa Casa de Belo Horizonte
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:

Marcel Andrade Souki
E-mail: mandradesouki@yahoo.com

implante de *stent* coronariano recente). Esse risco parece ser nitidamente mais alto do que o risco de hemorragia significativa.¹ Portanto, sempre que possível deve-se manter o paciente anticoagulado.

Os princípios gerais de manejo dos pacientes apresentando sangramento, em uso de anticoagulantes, são: suspender nova dose de anticoagulante, considerar antídotos, implementar medidas de suporte (reposição volêmica e inotrópicos, se necessário), medidas hemostáticas cirúrgicas ou sistêmicas (ácido aminocaproico, ácido tranexâmico e complexo protrombínico), transfusões, se necessário, e investigação de sítios de sangramento.³

AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

Durante a avaliação pré-anestésica, devem ser identificadas as medicações anticoagulantes e antiagregantes plaquetários em uso, data e hora da última dose administrada. A indicação de uma cirurgia em caráter de urgência ou emergência fica a cargo da equipe cirúrgica. Os riscos e benefícios devem ser avaliados, discutidos e expostos ao paciente ou acompanhante responsável.

História de sangramento espontâneo, hematomas, sangramento gengival à escovação, equimoses, sangramento de difícil controle, com ou sem o uso de medicações anticoagulantes e antiagregantes plaquetários também devem ser interrogados. Além, obviamente, do motivo do uso dessas medicações.

A INTERRUPÇÃO DA TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA E RISCO TROMBÓTICO

Medicamentos antiagregantes plaquetários são a pedra angular da terapia para pacientes com doença vascular aterosclerótica, incluindo doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.

A duração da terapia antiplaquetária dupla é geralmente de 30 dias após o implante de *stents* metálicos em angina estável e 12 meses após o *stent* farmacológico.⁴ Alguns pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos podem ter benefício da terapia antiplaquetária dupla prolongada para além de um ano. Interrupção da terapêutica antiplaquetária pode levar a grandes eventos cardiovasculares, incluindo trombose do *stent*, infarto do miocárdio, acidente

vascular cerebral não fatal e morte.¹ Por essas razões, as diretrizes americanas e europeias recomendam a continuação da aspirina no perioperatório, salvo risco de sangramento claramente superior ao risco de eventos cardiovasculares.⁵ Quando necessário, é suficiente suspender a aspirina três dias antes do procedimento invasivo. Para outras terapias antiagregantes plaquetárias, clopidogrel e ticagrelor devem ser interrompidos por cinco dias e prasugrel durante sete dias.

A INTERRUPÇÃO DA TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA E RISCO TROMBÓTICO

Anticoagulação, em longo prazo, se justifica em três grandes situações clínicas: fibrilação atrial, doença cardíaca valvular e profilaxia do tromboembolismo venoso. Os agentes anticoagulantes também são indicados para um período mais curto para tratar oclusão arterial aguda ou eventos tromboembólicos venosos. A interrupção da terapia antitrombótica expõe os pacientes a aumentado risco de eventos tromboembólicos, que pode ter consequências catastróficas (acidente vascular cerebral, trombose da válvula cardíaca, embolia pulmonar e morte, por exemplo). Eventos tromboembólicos venosos recentes e pacientes com trombofilia grave correm alto risco de complicações tromboembólicas perioperatórias. Em relação à fibrilação atrial, o escore CHADS₂ (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥75 anos, diabetes e acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório) ajuda a quantificar o risco de acidente vascular cerebral e na escolha da terapia mais adequada antitrombótica.⁶ O risco absoluto de acidente vascular cerebral isquêmico é de cerca de 4,5% ao ano em doentes sem tratamento antagonista de vitamina K e diminui para 1,4% ao ano em pacientes em tratamento com antagonista da vitamina K.

As recomendações recentes para o período perioperatório são: continuar anticoagulantes orais para pequenos procedimentos e suspender o uso de anticoagulantes orais para outros procedimentos invasivos.⁷ A escolha de substituir a terapia de anticoagulação ou a interrupção de anticoagulação oral tem de levar em conta o risco trombótico com base em fatores relacionados ao paciente e relacionados à cirurgia. No entanto, deve-se ter em mente que a terapia de “ponte” não impede totalmente complicações trombóticas.⁸ Em pacientes com alto risco de trombo-

embolismo, a terapia ponte, mesmo com uma dose terapêutica com heparina de baixo peso molecular apresenta incidência de eventos arteriais tromboembólicos de cerca de 1 a 2%. E quando heparina não fracionada é usada, a incidência de eventos tromboembólicos varia entre 0 e 5%. Eventos tromboembólicos ocorrem mais frequentemente após a alta e durante o período de retorno ao tratamento oral.⁹

PROPOSTAS PARA A GESTÃO DA TERAPIA ANTITROMBÓTICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA

Ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, prasugrel e ticagrelor

Baixas doses de aspirina (150 mg/dia) têm meia-vida de ação do medicamento de cerca de 2,0-4,5 horas, *overdose* (mais de 4.000 mg) prolongam a meia-vida até 15-30 horas. Clopidogrel, prasugrel e ticagrelor têm meia-vida de 7-10 horas. Ressalta-se que apenas o ticagrelor é um inibidor reversível da agregação plaquetária, todos os demais antiagregantes plaquetários inibem as plaquetas até que novas plaquetas sejam sintetizadas (7-10 dias).³ Esses medicamentos, quando em circulação na corrente sanguínea e sendo realizada transfusão plaquetária, têm a capacidade de inibir a atividade das plaquetas transfundidas. Dessa forma, a reversão de urgência desses medicamentos está diretamente associada ao tempo desde a última dose e quantidade de medicamento ingerida. Mesmo assim, havendo sangramento significativo, faz-se necessária a transfusão de plaquetas.

Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) é uma mistura heterogênea de glicosaminoglicanos de diversos tamanhos e pesos moleculares. Seu peso molecular médio é de 15.000 daltons, podendo variar de 3.000-30.000 daltons. Uma sequência pentassacarídea específica que se liga à antitrombina III (ATIII) está presente em aproximadamente 30% das moléculas de heparina.¹⁰ Essa ligação potencializa a ação da ATIII em cerca de 1.000 vezes, permitindo à heparina inibir, fortemente, a trombina e o fator Xa e também os fatores IXa,

XIa e XIIa. Assim, inibe as vias comum e intrínseca da coagulação, alargando especialmente o tempo de protrombina parcial ativada (PTT_a). Para que haja inibição da trombina, a molécula de heparina precisa envolver todo o complexo antitrombina III – trombina, sendo necessário, portanto, um tamanho acima de 6.000 Da. Por outro lado, para inativar o fator Xa, basta que a heparina se ligue à ATIII, sem a necessidade de envolver todo o complexo.¹¹ A heparina de baixo peso molecular (HBPM) tem peso médio de 4.000-5.000 Da. Por isso, essa forma de heparina inibe fortemente o fator Xa e fracamente a trombina. Pela fraca inibição antitrombina, a HBPM frequentemente não alarga o PTT_a. A HNF apresenta meia-vida de cerca de 70-100 minutos quando administrada por via venosa. No caso de administração subcutânea, o aparecimento da anticoagulação é retardada por cerca de uma hora e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em três horas.¹⁰ É eliminada pelos rins ou pelo sistema reticuloendotelial. Reversão rápida e eficaz da HNF pode ser alcançada a partir da protamina endovenosa (1 mg de protamina neutraliza 100 unidades de HNF).¹² No entanto, a dose da protamina varia de acordo com o tempo desde a última dose da HNF. Para uma dose de HNF realizada há 30 minutos, recomenda-se a reversão de 1 mg de protamina para 100 U de HNF. Uma dose de HNF realizada há 30 minutos-duas horas, a dose de protamina seria de 0,5 mg para 100 U de HNF. E para doses de HNF realizadas há mais de duas horas a dose seria de 0,25 mg de protamina para cada 100 U de HNF.¹³ Na infusão contínua de HNF a dose de protamina recomendada deve ser calculada baseada na dose anterior de HNF realizada há 2-3 horas. Nos casos de sangramento grave associado à HNF administrada por via subcutânea e insensível à dose de 1 mg de protamina para 100 U de HNF, recomenda-se a infusão contínua de protamina, sendo a dose orientada pelo PTT_a.

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

As HBPM apresentam peso molecular menor em relação às HNF, de aproximadamente 5.000 Da. Exercem seu efeito a partir da ligação com a ATIII, potencializando seu efeito. No entanto, como sua cadeia é mais curta, a maioria das HBPMs é insuficiente para envolver todo o complexo antitrombina III – trombina inibindo fortemente o fator Xa e fracamente a trombina.¹⁴

HBPM inclui dalteparina, enoxaparina, nadroparina, bemiparin, certoparin, reviparina e tinzaparina.

Esses produtos diferem no peso molecular, farmacocinética, atividade antiF-IIa/antiF-Xa e indicações clínicas, mas as recomendações de reversão de anticoagulação se aplicam igualmente entre eles.¹⁵

A meia-vida das HBPMs variam de duas a cinco horas, dependendo da HBPM usada. A biodisponibilidade após administração subcutânea de injeção é de aproximadamente 90% e tem seu pico de concentrações atingido em uma a cinco horas.¹⁶

A monitorização da anticoagulação é frequentemente desnecessária, mas pode ser avaliada a partir da atividade antiFXa (em casos especiais como obesidade, gravidez e insuficiência renal).¹⁷

A reversão do efeito das HBPMs pode ser feita pela protamina, sendo que todo o efeito anti-IIa (anti-trombina) é neutralizado, mas apenas 60% do efeito antiXa. Isso se deve à cadeia mais curta da HBPM. A dose de protamina depende do tempo decorrido da última aplicação da HBPM, assim como seu subtipo.¹⁴

No caso da enoxaparina (Clexane[®]), se o tempo da última aplicação for < 8 horas, recomenda-se usar 1 mg de protamina para cada 1 mg de enoxaparina. Se o tempo de aplicação for de 8-12 horas, a dose de protamina seria de 0,5 mg para cada 1 mg de enoxaparina. E se > 12 horas de aplicação da enoxaparina, o uso de protamina não seria benéfico.¹³

Fondaparinux

Diferentemente da HNF e das HBPMs, que são produtos biológicos derivados de tecidos animais, o fondaparinux é um pentassacarídeo sintético, com peso molecular de 1.500 Da, que se liga à antitrombina para inibir seletivamente o Fator Xa, mas sem afetar a atividade da trombina.¹⁸

Apresenta meia-vida de cerca de 18 horas, sendo administrado por via subcutânea geralmente em dose única. Mesmo em doses terapêuticas, não altera o PTTa e o tempo de protrombina (TP). Desse modo, monitorização de rotina não é indicada, sendo reservada a dosagem de fator antiXa para ocasiões especiais, como no caso de insuficiência renal.¹⁹

As moléculas muito pequenas de fondaparinux não se ligam à protamina, sendo esta contraindicada para reversão da anticoagulação.²⁰ Atualmente, não há antídoto eficaz para o fondaparinux e, apesar de ter sido proposto o uso de fator VIIa (90 mcg/kg) para controle de hemorragias graves, não há evidências que suportem seu uso.²¹

Antagonistas da vitamina K

O varfarin (Marevan[®]) constitui o principal anticoagulante oral utilizado em nosso meio. Trata-se de uma opção prática e barata, capaz de garantir um anticoagulação plena a longo prazo.²² Age a partir da inibição da síntese hepática dos fatores II, VII, IX e X (dependentes da vitamina K). Sua monitorização se faz por meio do RNI, sendo mantido entre 2,0 e 3,0 para a maioria das suas indicações.

Hemorragia é a complicação mais comum do varfarin.²³ Os pacientes idosos (> 65 anos) são geralmente mais sensíveis à medicação, sendo necessária uma dose diária menor. O sangramento tende a ocorrer com mais frequência nos primeiros três meses de terapia. Drogas que alteram o metabolismo do varfarin incluem antibióticos, amiodarona, estatinas, anticonvulsivantes e até mesmo algumas plantas, como a erva de São João. O consumo de álcool em pequena a média quantidade parece não afetar seu metabolismo. No entanto, o consumo excessivo de álcool e seus fatores relacionados, como aumento do risco de queda, alimentação inadequada e uso inadequado da medicação, favorecem o aumento do risco de sangramento. Comorbidades associadas, como hipertensão, doenças hepáticas, insuficiência renal, AVC, história ou predisposição a sangramento e RNI lábil, ajudam a identificar os pacientes que estão mais propensos a sangramento e, com isso, otimizar sua terapêutica.^{24,25}

O grau de anticoagulação prévia do paciente, os níveis de vitamina K existentes no organismo e a capacidade hepática de síntese dos fatores de coagulação irão determinar a facilidade da reversão da anticoagulação.

Para pacientes com quadro de sangramento, independentemente do RNI, em que o objetivo é normalizar o RNI, vitamina K₁ é o tratamento de escolha. Nesse caso, doses de 3 mg são ineficazes, sendo indicado o uso de 5-10 mg.²⁶⁻²⁸ O uso de plasma fresco congelado (PFC) também pode ser usado na dose de 10-20 mL/kg. No entanto, atualmente recomenda-se a reversão a partir do complexo protrombínico (CPP). Estudos clínicos comparando CPP e o PFC demonstram a correção do RNI mais rapidamente pelo CPP (média de 30 min para o CPP; e o PFC, em média, 2 horas, pela necessidade de ser aquecido, tipado e transportado do banco de sangue, além da quantidade de volume aumentada).²⁹ A dose pode ser guiada de acordo com RNI. RNI: 1,5-3,9: 25 UI/kg; RNI: 4,0-6,0: 35 UI/kg; RNI > 6,0: 50 UI/kg.

Em pacientes com RNI aumentado e que não apresentam sangramentos devemos orientar nossa condu-

ta baseado no valor do RNI. Para um RNI abaixo de 4,5, deve-se diminuir a próxima dose da medicação ou omiti-la. RNI de 4,5-10,0 devemos parar com a medicação e tentar encontrar motivos que levaram ao seu aumento. O uso de vitamina K₁ 1,0-2,0 mg por via oral ou 5-10 mg por via endovenosa deve ser considerada. Para os paciente com RNI > 10,0, que não apresentam sangramentos nem fatores de risco, a utilização de vitamina K₁ não diminuiu o risco de sangramento em relação ao placebo. No entanto, se o paciente exibe fatores de risco como sangramento nas últimas quatro semanas, cirurgia nas últimas duas semanas, plaquetas < 50 x 10⁹ /L, doença hepática ou terapia antiplaquetária associada, deve-se usar vitamina K na dose de 2,5 mg VO ou 1-2 mg EV. O uso de CPP deve ser considerado.³⁰

Ao deparar com um paciente em uso de varfarin que necessita de procedimento cirúrgico, é necessário avaliar se o risco de trombose é mais alto que o sangramento peroperatório. Nesse caso, a estratificação do paciente em relação ao risco de desenvolver trombose, assim como o tipo de cirurgia a ser realizada, torna-se de grande importância. Um RNI < 1,5 é considerado seguro para realização da cirurgia. O risco de sangramento é alto em cirurgias cardíacas, neurocirurgia, procedimentos ortopédico e urológicos, cirurgia em pacientes oncológicos e polipectomias. Consideram-se pacientes de alto risco aqueles com CHADS₂ 5-6, AVC ou AIT recente (<3 meses), doença valvar reumática, TVP recente (<3 meses) e qualquer válvula mecânica cardíaca. Nesse casos, a terapia de ponte com substituição para heparina deve ser avaliada.³¹

Pacientes com baixo risco (CHADS₂ <2 e pacientes tratados por mais de três meses sem episódios recorrentes de TVP), mas que necessitam de RNI <1,5, a terapia de ponte não é indicada, sendo suficiente apenas a suspensão da medicação. A avaliação do RNI deve ser feita próximo do dia da cirurgia e se esse for >1,5, administrar 5 mg de vitamina K₁ por via oral.³²

Para procedimentos com baixo risco de sangramento, como procedimentos dermatológicos, odontológicos, outros procedimentos orais e endoscopia (mesmo que haja biópsia, mas não polipectomia), o uso de varfarin deve ser continuado.³⁰

Novos anticoagulantes orais

Os novos anticoagulantes orais (NACOs) incluem os inibidores diretos do fator Xa (rivaroxaban e apixaban) e os inibidores diretos da trombina (dabiga-

tran). Apresentam algumas vantagens como início de ação relativamente rápido e ação anticoagulante mais previsível, não sendo necessária a monitorização de rotina do seu efeito anticoagulante. Estão sendo cada vez mais utilizados em substituição aos antagonistas da vitamina K. Assim, o anestesiológico está cada vez mais suscetível a se defrontar com pacientes que fazem uso desses novos anticoagulantes e que serão expostos a diferentes situações clínicas que requerem intervenção (sangramento espontâneo ou pós-operatório, overdose, trauma e procedimentos cirúrgicos eletivos ou de urgência). A maioria das questões pertinentes ao manejo desses anticoagulantes nessas situações ainda não apresenta respostas claras e estudos estão sendo realizados para tentar elucidar essas questões e orientar nossas condutas.

Inibidores diretos do fator Xa

Seus principais representantes são: rivaroxaban e apixaban.

- **rivaroxaban:** é um inibidor oral direto do fator Xa que apresenta boa biodisponibilidade (80%) e pouca interação medicamentosa. Sua meia-vida plasmática é de 5-9 horas, podendo ser de 11-13 horas no idoso. Não há, até o momento, antídoto específico.³³ Em casos de qualquer sangramento significativo, deve-se avaliar reposição volêmica adequada, assim como hemotransfusão, e identificar o local do sangramento e sua hemostasia.³⁴ Parece aceitável, se possível, aguardar duas meias-vidas (14-26h) para que se alcance um nível plasmático adequado para realização do procedimento. Em casos de suspeita de intoxicação pela droga, o uso de carvão ativado até 1-2 horas após a ingestão da mesma pode ser útil. Por apresentar alta ligação proteica, rivaroxaban não pode ser removido de modo efetivo por meio de hemodiálise.³⁵ O uso de PFC, frequentemente utilizado para reversão inicial dos pacientes anticoagulados, ainda não foi estudado para reversão dos novos anticoagulantes em humanos, não sendo recomendado para essa finalidade.³⁶ Fator VIIa recombinado vem sendo cada vez mais utilizado de forma "off-label" como um hemostático universal. No entanto, também não foi estudado em humanos para reversão dos NACOs. A relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avalia-

da, uma vez que seu uso está relacionado a alto risco de trombose arterial em idosos.³⁷⁻³⁹

- ao contrário dos outros agentes procoagulantes, o complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X) tem sido considerado potencial agente de reversão em humanos. Pequeno estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com 12 homens saudáveis demonstrou que o CPP reverteria tanto o prolongamento do tempo de protrombina quanto a inibição da trombina endógena.⁴⁰ Apesar de promissor, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia do CPP. A *Washington University* sugere, para reversão de urgência do rivaroxaban, o CPP na dose de 50 U/kg (dose máxima de 5.000 U).¹³ Alguns autores recomendam, em caso de sangramento muito importante, avaliar o uso de fator VIIa recombinante 90 mcg/kg.⁴¹ A monitorização da atividade anticoagulante pode ser feita com base na dosagem da atividade antifator Xa. Importante lembrar que o CPP, apesar de corrigir parcialmente o PTTa e o TP, não afeta o fator antiXa, assim como a depuração da droga. E a correlação entre diminuição do TP e PTTa e diminuição do sangramento ainda não foi estabelecida.¹³
- **apixaban**: é um inibidor direto do fator Xa que também apresenta boa biodisponibilidade (51-85%), meia-vida de 10-15h, com concentração plasmática máxima atingida após sua ingestão em 1-3h. Sua eliminação é tanto hepática/biliar (75%), quanto renal (25%). Também não necessita de monitorização; e em condições que são necessárias pode-se usar a dosagem dos níveis antifator Xa.⁴² Em relação à reversão de urgência do apixaban, devem-se seguir os mesmos conceitos citados para o rivaroxaban, exceto por sua meia-vida mais longa, aguardando-se duas meias-vidas (20-30h), se possível, para atingir níveis plasmáticos aceitáveis para a realização do procedimento.¹⁷

Inibidores direto da trombina

A trombina exerce papel central na homeostase, tornando-se um atraente alvo para drogas anticoagulantes. Quando a trombina é ativada a partir da protrombina, ela converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel; ativa os fatores de coagulação V, VIII, XI (que geram mais trombina) e ativa as plaquetas.

O dabigatran é um inibidor direto reversível da trombina, que inibe a trombina livre e a ligada à fibrina,

sem a necessidade da antitrombina. O pico de concentração plasmática é alcançado 1,25-3,0 horas após sua administração e tem meia-vida de 12-14 horas em indivíduos saudáveis. Cerca de 80% do fármaco são eliminados por via renal. Seu efeito anticoagulante acumula-se no quadro de insuficiência renal e tal bioacumulação correlaciona-se bem com o grau de disfunção renal. Ao contrário dos NACOs, que possuem alta ligação proteica, o dabigatran tem baixa ligação, permitindo sua eliminação através de hemodiálise.^{42,43}

Embora não seja necessária monitorização laboratorial de rotina nos casos em que há hemorragia aguda, suspeita de overdose ou cirurgia de emergência, essa monitorização torna-se interessante.⁴⁴ O dabigatran prolonga o PTTa de forma curvilínea em relação à sua concentração, que resulta em diminuição na sua precisão. No entanto, o PTTa parece ser uma alternativa razoável se outros testes não estão disponíveis. O PTTa normal provavelmente irá indicar ausência de efeito anticoagulante clinicamente importante.⁴⁵ Outro modo de monitorização seria por meio do Hemoclot (teste que avalia a inibição da trombina), que provavelmente é hoje o método mais confiável para avaliar sua atividade.^{46, 47}

A reversão de urgência segue os mesmos conceitos dos outros NACOs. No entanto, o dabigatran possibilita a hemodiálise para sua eliminação.⁴² Em estudo, seis voluntários com doença renal em estágio terminal receberam 50 mg de dabigatran antes da hemodiálise. Média de 62% do dabigatran foi removida depois de duas horas e 68% após quatro horas.⁴⁸ Infelizmente, a hemodiálise em paciente com distúrbio de coagulação e sangramento ativo pode não ser possível. Como citado anteriormente, o PFC para reversão dos NACOs ainda não é recomendado. Em pesquisa com camundongos foi administrado dabigatran (4,5 mg/kg ou 9,0 mg/kg) antes da indução da hemorragia intracraniana. A administração de PFC conseguiu limitar a expansão do hematoma no grupo de baixa dose, mas não teve algum efeito no grupo de altas doses e não diminuiu significativamente a mortalidade.^{36,49}

Em vários modelos animais, o fator VIIa reverte o sangramento prolongado associado ao dabigatran, mas não corrige a coagulopatia subjacente, tal como sugerido por outros marcadores laboratoriais.⁴⁹ Apesar de ser uma conduta *“off-label”*, alguns autores recomendam o uso de fator VIIa na dose de 60-90 mcg/kg EV.⁴¹

O CPP vem sendo estudado em humanos para reversão dos NACOs e segue o mesmo princípio para os outros NACOs (CPP 50 U/kg).⁴⁹⁻⁵¹

Van Ryn *et al.* avaliaram a neutralização do dabigatran a partir de um anticorpo seletivo, sendo aguardados os dados clínicos.⁵²

É aconselhável, se possível, aguardar duas meias-vidas (34h) para que a concentração de dabigatran se torne aceitável e o procedimento proposto seja realizado.¹⁷

Inibidores direto da trombina parenteral

Os inibidores diretos da trombina parenterais (IDTP) ligam-se de forma bivalente à trombina (centro ativo e exossítio), diferentemente dos NACOs, que se ligam de forma univalente à trombina somente em seu sítio ativo.

Os representantes desse grupo são: argotraban, bivalirudina, lepirudina e desirudina. Eles não apresentam antídotos específicos. Na ocorrência de sangramentos, é necessário interromper a infusão do anticoagulante. A monitorização da anticoagulação é feita por meio do PTTa, mas pode alargar também o RNI.⁵³

Argotraban apresenta meia-vida de eliminação de 40-50 minutos e pode ser monitorizado por meio do PTTa.^{54,55} A bivalirudina tem meia-vida muito curta, de 25 minutos, sendo metabolizada predominantemente por proteólise. No entanto, 20% dela são excretados pelos rins, o que requer ajuste de dose na insuficiência renal.⁵⁶ A meia-vida da lepirudina é de cerca de 80 minutos, tem eliminação renal e recomenda-se o mo-

nitramento do PTTa.⁵⁷⁻⁶⁰ A desirudina possui meia-vida de cerca de 120 minutos, tem eliminação renal e a monitorização pelo PTTa é indicada nos casos de seu uso na insuficiência renal.⁵⁸⁻⁶²

Apesar de não haver antídotos específicos, o uso do DDAVP em modelos animais reduziu o efeito anti-coagulante da lepirudina. O DDAVP pode ser usado na dose de 3 mcg/kg, podendo-se repetir após 8-12h. Não é indicado mais de duas doses.⁶²⁻⁶⁴ Ácido tranexâmico e ácido aminocaproico também podem ser considerados em casos de sangramentos pelos IDTPs (ácido tranexâmico na dose de 10 mg/kg IV de 6-8h e ácido aminocaproico na dose de 0,1-0,15 g/kg IV durante 30 minutos seguido de infusão contínua de 0,5-1 g/kg/h).⁶⁵

RESUMO

Os princípios da reversão da anticoagulação são:

- suspender doses subsequentes do anticoagulante;
- considerar o antídoto apropriado;
- tratamento de suporte: reposição volêmica, inotrópicos, conforme necessário;
- medidas locais ou cirúrgicas de hemostasia: agentes tópicos (ácido tranexâmico e ácido aminocaproico);
- transfusão (concentrado de hemácias, plaquetas, plasma fresco congelado, fator VIIa, CPP, como indicado);
- identificar a fonte do sangramento.

Tabela 1 - Sumário dos agentes reversores

Agente	Dose	Comentários
Vitamina K	1-10 mg IV/VO Não administrar SC/IM	<ul style="list-style-type: none"> • reações à infusão são raras: administrar em 20-30 min • 6 (IV) a 24 (VO) horas para reversão do varfarin • doses excessivas podem causar resistência ao reiniciar a medicação
Sulfato de protamina	12,5-50 mg IV	<ul style="list-style-type: none"> • reversão total da heparina não fracionada • 60-80% de reversão da heparina de baixo peso molecular • não reverte fondaparinux
Plaquetas	1 unidade de aferese 5-8 unidades plaquetárias	<ul style="list-style-type: none"> • aumenta a contagem de plaquetas em aproximadamente 30.000/mm³ • <i>goal</i>: 50-100 x 10³/mm³
Plasma fresco congelado	10-30 mL/kg (1 unidade = 250 mL)	<ul style="list-style-type: none"> • substitui todos os fatores da coagulação, mas não corrige totalmente • pode ser necessário repetir a dose após seis horas • volume alto, horas para descongelar e infundir
Concentrado de complexo protrombínico	20-50 Unidades/kg	<ul style="list-style-type: none"> • correção rápida do RNI em pacientes em uso de varfarin • volume reduzido de infusão em curto espaço de tempo (10-30 min) <ul style="list-style-type: none"> • risco de trombose = 1,4% • contraindicado quando há história de plaquetopenia induzida por heparina • pode ser necessário repetir a dose após seis horas
Fator recombinante VIIa (rFVIIa)	15-90 Unidades/kg	<ul style="list-style-type: none"> • infusão rápida e volume pequeno • correção rápida do RNI em pacientes em uso de varfarin pode não corrigir o sangramento porque contém apenas rFVIIa • contraindicado quando há história de plaquetopenia induzida por heparina <ul style="list-style-type: none"> • risco de trombose 5-10% • pode ser necessário repetir a dose após duas horas

Fonte: 2011 Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults.

Tabela 2 - Sumário dos anticoagulantes

Agente	Meia-vida de eliminação	Eliminação por diálise	Sumário da reversão emergencial do sangramento potencialmente fatal
Apixaban (eliquis)	12 horas (aumentada se houver alteração da função renal)	Não	<ul style="list-style-type: none"> • se administrado há menos de duas horas: carvão ativado 1 g/kg máximo 50 g • administrar concentrado de complexo protrombínico 50 UI/kg em 10 minutos <ul style="list-style-type: none"> • considerar fator VIIa 60-90 mcg/kg • monitorizar RNI e fator Xa para confirmar a reversão
Argatroban	40-50 minutos	20%	<ul style="list-style-type: none"> • Suspende a infusão • considerar DDAVP: 3 mcg/kg Se necessário, repetir após 8-12h • considerar ácido tranexâmico 10 mg/kg EV de 6-8h ou ácido aminocaproico 0,1-0,15 g//kg EV em 30 minutos seguido de infusão contínua 0,5-1 g/kg/h <ul style="list-style-type: none"> • Considerar crioprecipitado • monitorizar PTTa para confirmar o clearance
Bivalirudin (angiomas)	25 minutos (até 1 hora se houver alteração da função renal)	25%	<ul style="list-style-type: none"> • suspender a infusão • considerar DDAVP: 3 mcg/kg. Se necessário, repetir após 8-12h. • considerar ácido tranexâmico 10 mg/kg EV de 6-8h ou ácido aminocaproico 0,1-0,15 g//kg EV em 30 minutos seguido de infusão contínua 0,5-1 g/kg/h. <ul style="list-style-type: none"> • considerar crioprecipitado • monitorizar PTTa para confirmar o clearance
Dabigatran (pradaxa)	14 horas (até 34 horas se houver alteração da função renal)	62-68%	<ul style="list-style-type: none"> • se administrado há menos de duas horas: carvão ativado 1 g/kg máximo 50 g • administrar concentrado de complexo protrombínico 50 UI/kg em 10 minutos <ul style="list-style-type: none"> • considerar fator VIIa 60-90 mcg/kg • TTPa pode ser usado para monitorizar a reversão
Enoxaparina (clexane)	3-5 horas (aumentada se houver alteração da função renal)	20%	<ul style="list-style-type: none"> • protamina reverte parcialmente o efeito (aproximadamente 60%) <ul style="list-style-type: none"> • administrar protamina: (taxa 5 mg/min, máximo 50 mg) • se a última dose < 8 horas: para cada 1 mg de enoxaparina, administrar 1 mg de protamina • se última dose 8-12 horas: para cada 1 mg de enoxaparina, administrar 0,5 mg de protamina • se última dose >12 horas: não há benefício com a protamina • se sangramento refratário ou potencialmente fatal: administrar duas unidades de plasma fresco congelado; concentrado de complexo protrombínico 50 UI/kg em 10 minutos; monitorar antifator Xa para confirmar a reversão
Fondaparinux (arixtra)	17-21 horas (muito aumentada se houver alteração da função renal)	Não	<ul style="list-style-type: none"> • não há antídoto eficaz • considerar fator VIIa 90 mcg/kg • monitorização por meio da atividade fator antiXa
Heparina	30-90 minutos Dose-dependente	Parcial	<ul style="list-style-type: none"> • protamina neutraliza a heparina • tempo última dose heparina: <ul style="list-style-type: none"> - imediato: 1 mg de protamina para 100 UI - 30 min-2h: 0,5 mg para 100 UI de heparina - > 2h: 0,25 mg para 100 UI de heparina • não exceder a taxa de 5 mg/minuto e dose máxima de 50 mg
Rivaroxaban (xarelto)	5-9 horas Idosos: 11-13 horas (aumentada se houver alteração da função renal)	Não	<ul style="list-style-type: none"> • se administrado há menos de duas horas: carvão ativado 1 g/kg máximo 50g • administrar concentrado de complexo protrombínico 50 UI/kg em 10 minutos <ul style="list-style-type: none"> • considerar fator VIIa 60-90 mcg/kg • Monitorizar RNle e fator Xa para confirmar a reversão
Varfarin (marevan)			<p>RNI Cenário Opções Terapêuticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <4.5 sem sangramento – suspender administração até RNI em níveis terapêuticos <ul style="list-style-type: none"> • reversão rápida necessária – suspender varfarin <ul style="list-style-type: none"> • Vitamina K 2,5 mg VO. • 4.5-10 sem sangramento – suspender administração até RNI em níveis terapêuticos <ul style="list-style-type: none"> • considerar vitamina K 1,0 – 2,0 mg VO ou 5-10 mg EV. • reversão rápida necessária – suspender varfarin <ul style="list-style-type: none"> • vitamina K 2,5-5 mg VO. • >10 sem sangramento – suspender administração até RNI em níveis terapêuticos <ul style="list-style-type: none"> • avaliar fatores de risco: vitamina K 2,5 mg VO. • reversão rápida necessária – suspender varfarin <ul style="list-style-type: none"> • vitamina K 2 mg IV • considerar o uso de CCP. • qualquer RNI – sangramento potencialmente fatal suspender varfarin <ul style="list-style-type: none"> • vitamina K 10 mg IV em 30 minutos • concentrado de complexo protrombínico: <ul style="list-style-type: none"> -RNI 1,5-3,9: 25 UI/kg -RNI 4,0-6,0: 35 UI/kg -RNI > 6,0: 50 UI/kg • avaliar plasma fresco congelado 10-20 mL/kg

Fonte: 2011 Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults.

REFERÊNCIAS

- Bonhomme F, Hafezi F, Boehlen F, Habre W. Management of antithrombotic therapies in patients scheduled for eye surgery of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30:449-54.
- Koutrouvelis A, Abouleish A, Indrikovs A, Alperin J. Case Scenario: emergency reversal of oral anticoagulation. *Anesthesiology.* 2010; 113:1192-7.
- Cushman M, Lim W. Clinical practice guide on anticoagulant dosing and management of anticoagulant-associated bleeding complications in adults. Washington-DC: American Society of Hematology; 2011
- Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)1; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, *et al.* Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010 Oct; 31(20):2501-55.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary – a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2009; 30:2769-812.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001; 285:2864-70.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, *et al.* Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl.):e326S-e350S.
- Dunn AS, Turpie AGG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003; 163:901-8.
- Carrel TP, Klingenmann W, Mohacsi PJ, Berdat P, Althaus U. Perioperative bleeding and thromboembolic risk during noncardiac surgery in patients with mechanical prosthetic heart valves: an institutional review. *J Heart Valve Dis.* 1999; 8:392-8.
- Johnson EA, Mulloy B. The molecular-weight range of mucosal-heparin preparations. *Carbohydr Res.* 1976; 51:119-27.
- Shore-Lesserson L, Gravlee GP. Anticoagulation for cardiopulmonary by-pass. In: Gravlee GP, Davis RF, Korusz M, *et al.*, (editors). *Cardiopulmonary bypass: principles and practice.* 2.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 435-72, 2000.
- Heres EK, Speight K, Benckart D, Marquez J, Gravlee GP. The clinical onset of heparin is rapid. *Anesth Analg.* 2001 Jun; 92(6):1391-5.
- University of Washington. Antithrombotic reversal guidelines. 2013. [Cited 2014 Mar 10]. Available from: http://uwmcacc.org/pdf/Antithrombotic_reversal_guidelines.pdf.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl.):e24S-43S.
- Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-Maghit M, Bruder N, Doublet JD, *et al.* Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23:95-116.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular weight heparin: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep; 126(3 Suppl):188S-203S.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, *et al.* Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30:270-382
- Boneu B1, Necciari J, Cariou R, Sié P, Gabaig AM, Kieffer G, *et al.* Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/Org31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thromb Haemost.* 1995; 74:1468-73.
- Weitz D, Weitz J. Update on heparin: what do we need to do? *J Thromb Thrombol.* 2010; 29:199-207.
- Nagler M, Haslauer M, Wuillemin W. Fondaparinux: data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res.* 2012; 129(4):407-17.
- Gerotziafas GT, Depasse F, Chakroun T, Samama MM, Elalamy I. Recombinant factor VIIa partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood. *Thromb Haemost.* 2004; 91:531-7.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e419S-94S.
- Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based. Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e576S-600S.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Colonna P, Ernst S, Rutten FH, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31:2369-429.
- Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med.* 1997; 126:133-6.
- Soedirman JR, De Bruijn EA, Maes RA, Hanck A, Grüter J. Pharmacokinetics and tolerance of intravenous and intramuscular phyloquinone (vitamin K1) mixed micelles formulation. *Br J Clin Pharmacol.* 1996; 41:517-23.
- Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, *et al.* British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol.* 2011; 154:311-24.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence Based

- ClinicalPractice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133 (6 Suppl):160S-98S.
29. Pabinger I, Tiede A, Kalina U, Knaub S, Germann R, Ostermann H, *et al.* Anticoagulation Reversal Study Group: Impact of infusion speed on the safety and effectiveness of prothrombin complex concentrate: A prospective clinical trial of emergency anticoagulation reversal. *Ann Hematol.* 2010; 89:309.
 30. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust.* 2014 Feb 3; 200(2):82.
 31. Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood.* 2011; 117:5044-9.
 32. Douketis J, Berger P, Dunn A, Spyropoulos A, Becker R, Ansell J, *et al.* The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl):299S-339S.
 33. Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: Implications in the perioperative setting. *Anesthesiology.* 2010; 113:726-45.
 34. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, *et al.* Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* Nov 2010; 70(5):703-12.
 35. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48:1-22.
 36. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, *et al.* Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010; 103:1116-27.
 37. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, *et al.* Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol.* 2012; 87:S141-5.
 38. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD005011.
 39. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010; 363:1791-800.
 40. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens 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; 124:1573-9.
 41. Rajasekhar A, Beyth R, Crowther MA. Newer Anticoagulants in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin.* 2012 Jul; 28(3):427-51.
 42. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48:1-22.
 43. Weitz JI. Factor Xa or thrombin: Is thrombin a better target? *J Thromb Haemost.* 2007; 5:65-7.
 44. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; 115:15-20.
 45. Van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med.* 2012; 125:417-20.
 46. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012; 23:138-43.
 47. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64:292-303.
 48. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, *et al.* Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010; 103:815-25.
 49. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, *et al.* Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol.* 2012; 87:S141-5.
 50. Van Ryn J, Schurer J, Knk-Elband M, Clemens A. The successful reversal of dabigatran induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat tail bleeding model do not correlate with ex vivo markers of anticoagulation. *Blood* 2011; 118: Abst 2318.
 51. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, *et al.* Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007; 146:25-33.
 52. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E, *et al.* Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2011; 106:429-38.
 53. Van Ryn J, Litzenburger T, Waterman A, Canada K, Huel N, Sarko C, *et al.* Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to Dabigatran in in vitro and in vivo models. *JACC.* 2011; 57:E1130.
 54. Garcia D, Baglin T, Weitz J, Samama M. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl):e245-43S.
 55. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular weight heparin: the seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004 Sep; 126(3 Suppl):188S-203S.
 56. Beiderlinden M, Treschan T, Gorlinger K, Peters J, *et al.* Argatroban anticoagulants in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2007; 41:749-54.
 57. US Department of Health and Human Services. US Food and Drug Administration. [Cited 2014 Feb 13]. Disponível em: <http://www.fda.gov>.
 58. Lee C, Ansell J. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72:4, 581-92.
 59. Lewis B, Hursting M. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T, Greinacher A, editors. Heparin-induced thrombocytopenia. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 437-74.
 60. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A. New anticoagulant agents: direct thrombin inhibitors. *Cardiol Clin.* 2008; 26:169-87, v-vi.
 61. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost.* 2008; 99:819-29.

62. Nafziger AN, Bertino JS Jr. Desirudin dosing and monitoring in moderate renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50:614–22.
 63. Ibbotson SH, Grant PJ, Kerry R, Findlay V. The influence of infusions of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in vivo on the anticoagulant effect of recombinant hirudin (CGP39393) in vitro. *Thromb Haemost.* 1991; 65:64–6.
 64. Bove CM, Casey B, Marder VJ. DDAVP reduces bleeding during continued hirudin administration in the rabbit. *Thromb Haemost.* 1996; 75:471-5.
 65. Amin DM, Mant TG, Walker SM. Effect of a 15-minute infusion of DDAVP on the pharmacodynamics of REVASC during a four-hour intravenous infusion in healthy male volunteers. *Thromb Haemost.* 1997; 77:127–32.
 66. Crowther M, Warkentin T. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood.* 2008; 111:4871-9.
-