

REVISÃO NARRATIVA

Protocolos clínicos para reversão de anticoagulante oral durante alto risco de sangramento para ambientes cirúrgicos e não cirúrgicos de emergência: uma revisão narrativa

Carlos Galhardo Jr^{a,b}, MD; Luiz Henrique Ide Yamauchi^c, MD; Hugo Dantas^d, MD, PhD; João Carlos de Campos Guerra^e, MD, PhD.

^a. Hospital São Lucas Copacabana, Serviço de Anestesia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^b. Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^c. Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Departamento de Anestesia, Florianópolis, SC, Brasil.

^d. Clínica de Anestesiologia, Departamento de Anestesia, Salvador, BA, Brasil.

^e. Hospital Israelita Albert Einstein, Centro de Oncologia e Hematologia, Setor de Hematologia e Coagulação, Departamento de Patologia Clínica, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 11 de janeiro de 2020; aceito em 13 de março de 2021

PALAVRAS-CHAVE:

Reversão de anticoagulantes orais; Varfarina; Antagonistas não-vitamina K; Anticoagulantes orais diretos; Concentrados de complexo de protrombina; Idarucizumab; Andexanet alfa.

RESUMO:

Justificativa e objetivos: Os anticoagulantes orais previnem eventos tromboembólicos, mas expõem os pacientes a um risco significativo de sangramento devido ao próprio tratamento, após trauma ou durante cirurgia. Qualquer médico que trabalhe no departamento de emergência ou envolvido no cuidado perioperatório de um paciente deve estar ciente da melhor abordagem de reversão de acordo com o tipo de medicamento e a condição clínica do paciente. Este artigo apresenta uma revisão concisa e propõe protocolos clínicos para a reversão de anticoagulantes orais em ambientes de emergência, como sangramento ou cirurgia.

Conteúdo: Os autores buscaram estudos relevantes no PubMed, LILACS e na base de dados da Biblioteca Cochrane e identificaram 82 artigos publicados até setembro de 2020 para gerar uma revisão e algoritmos como protocolos clínicos para uso prático. O estado hemodinâmico e a implementação de medidas gerais de suporte devem ser a primeira abordagem em condições de emergência. O tipo de medicamento, a dose, o tempo da última ingestão e as avaliações laboratoriais da atividade anticoagulante e da função renal fornecem uma estimativa da depuração do medicamento e devem ser levados em consideração. Os agentes de reversão para os antagonistas da vitamina K são o concentrado do complexo de protrombina de 4 fatores e a vitamina K, seguidos por plasma fresco congelado como tratamento de segunda linha. Os anticoagulantes orais diretos têm agentes de reversão específicos, como andexanet alfa e idarucizumab, mas não estão amplamente disponíveis. Outra possibilidade nessa situação, mas com menos evidências, são os concentrados de complexo de protrombina.

Conclusão: Os algoritmos presentes propõem uma ferramenta para ajudar os profissionais de saúde na melhor tomada de decisão para pacientes em condições de emergência.

Autor correspondente:

E-mail: cgalhardo@uol.com.br (C. Galhardo Jr.).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.03.007>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

Os anticoagulantes orais são amplamente utilizados na prevenção de eventos tromboembólicos e acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial e válvulas cardíacas mecânicas, aqueles em tratamento para trombose venosa profunda e pacientes com embolia pulmonar, bem como na prevenção de tromboembolismo venoso em clínicas e ortopédicas pacientes cirúrgicos.^{1,2} Os anticoagulantes orais são usados há mais de 60 anos, e seu uso tende a aumentar em todo o mundo com o envelhecimento da população.

O antagonista da vitamina K (AVK) varfarina foi o fármaco anticoagulante oral pioneiro e ainda tem importância clínica. Sua prescrição aumentou 3,6 vezes em um período de 15 anos.³ A varfarina é um AVK que inibe a síntese dos fatores II, VII, IX, X e das proteínas anticoagulantes C e S.¹ A varfarina tem uma biodisponibilidade muito alta e longa meia-vida, e sua eliminação é quase inteiramente via metabolismo hepático^{4,5} (Tabela I).

Mais recentemente, anticoagulantes orais diretos (DOACs) tornaram-se disponíveis como uma alternativa à varfarina. Eles fornecem inibição direta, seletiva e reversível dos fatores de coagulação mostrando eficácia semelhante e um perfil de sangramento mais seguro com um início de ação mais rápido, menor duração após a descontinuação, menos interações com alimentos e medicamentos, administração mais fácil com uma dose fixa e sem necessidade de monitoramento laboratorial de rotina do efeito anticoagulante.^{6,9} Os medicamentos disponíveis são inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, betrixabana e edoxabana) e inibidores diretos da trombina (dabigatran). Rivaroxabana, apixabana e edoxabana têm alta biodisponibilidade, meia-vida curta e alta capacidade de ligação às proteínas plasmáticas (54-95%).¹⁰⁻¹² O inibidor direto da trombina dabigatran é rapidamente absorvido após administração oral e tem baixa biodisponibi-

lidade, meia-vida mais longa do que os inibidores Xa e baixa capacidade de ligação às proteínas¹³ (Tabela 1).

No entanto, a varfarina continua a ser o anticoagulante mais comumente usado no mundo porque os DOACs não são globalmente acessíveis, são caros e ainda não foram amplamente estudados em relação ao seu uso para todas as indicações de AVK¹⁴.

Os pacientes que tomam anticoagulantes orais podem enfrentar situações em que a reversão aguda da terapia é necessária, como sangramento com risco de vida devido ao tratamento ou lesão aguda, antes de procedimentos invasivos ou outras circunstâncias de emergência com alto risco de sangramento. Substituição do fator de coagulação com concentrados de complexo de protrombina (PCCs), que consistem em PCC de 3 fatores (II, IX e X), PCC de 4 fatores (II, VII, IX e X) e PCC ativado (aPCC) com quatro fatores de coagulação (nas formas inativa e ativada), bem como plasma fresco congelado (FFP), são agentes de reversão inespecíficos bem conhecidos para anticoagulantes orais.¹⁵ Recentemente, agentes de reversão específicos para DOACs foram aprovados, incluindo andexanet alfa para a reversão de apixaban e rivaroxaban e idarucizumab para dabigatran¹⁶.

Os médicos e cirurgiões que trabalham em serviços de emergência ou envolvidos no cuidado perioperatório de um paciente em uso de anticoagulante oral devem saber a melhor abordagem para a reversão rápida da atividade anticoagulante e devem escolher o protocolo mais seguro e eficiente de acordo com o tipo de medicamento, seu perfil farmacocinético, e o histórico médico e condição clínica do paciente. Este artigo fornece uma revisão narrativa concisa sobre a reversão de anticoagulantes e recomenda algoritmos clínicos para pacientes em uso de anticoagulantes orais que precisam de reversão urgente da terapia. Esses protocolos incluem cenários cirúrgicos e não cirúrgicos de emergência e fornecem algoritmos para reversão de AVK e DOAC.

Tabela 1 Propriedades farmacológicas dos anticoagulantes orais

	Varfarina ^{4,5}	Rivaroxaban ¹⁰	Apixaban ¹¹	Edoxaban ¹²	Dabigatran ¹³
Alvo	Fatores dependentes de vitamina K	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa	Trombina
Prodrug	Não	Não	Não	Não	Sim
Biodisponibilidade (%)	79-100	63-79	66	50	3-7
T. máx (hrs)	3-9	2-4	1-2	1-2	1-3
T1/2 (hrs)	36-42	7-13	8-15	9-11	12-17
Ligação de proteínas (%)	99	95	87	54	35
Díálise	Não	Não	13%	Não	50-60%
Eliminação renal (%)	80	33	25	35	80
Agentes de reversão	Vitamina K PCC FFP	Andexanet alfa PCC	Andexanet alfa PCC	Andexanet alfa PCC	Idarucizumabe PCC
Laboratorial	RNI TP	Anti-fator Xa	Anti-fator Xa	Anti-fator Xa	ECT DTT

Tmax, tempo para a concentração plasmática máxima; T½, meia-vida; PCC, concentrado de complexo de protrombina; FFP, plasma fresco congelado; RNI, Razão Normalizada Internacional; TP tempo de protrombina; ECT, tempo de coagulação da ecarina; DTT, tempo de trombina diluída.

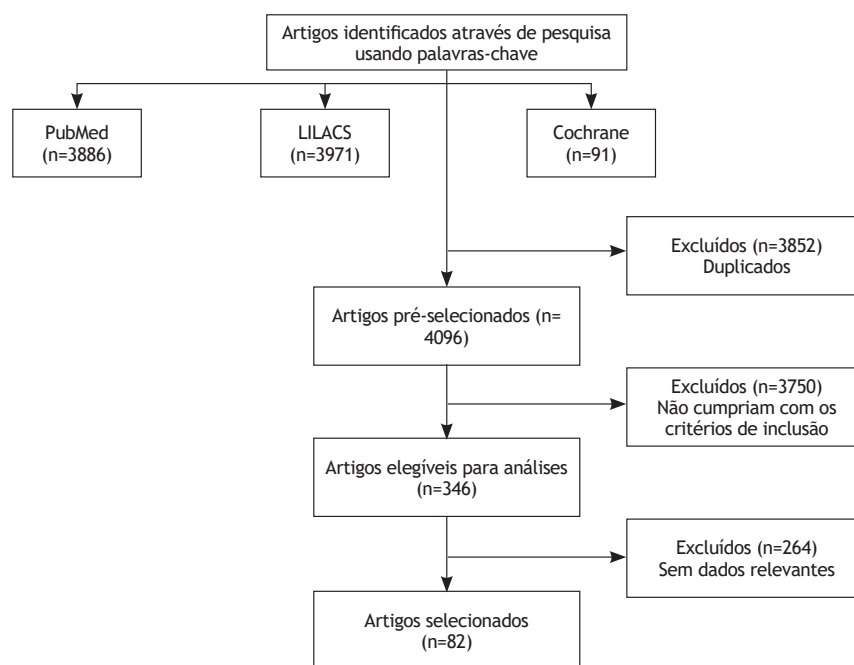


Figura 1 Processo de seleção de estudos.

Metodologia

Nesta revisão, os autores pesquisaram a literatura nacional e internacional para identificar os dados atualmente disponíveis sobre os principais pontos do manejo da reversão do anticoagulante oral para o desenvolvimento deste protocolo clínico.

Os autores incluíram revisões sistemáticas e não sistemáticas da literatura, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos com ou sem um grupo de controle, relatos de casos, séries de casos e diretrizes que abordam a reversão da anticoagulação oral em humanos em circunstâncias de emergência. Os estudos foram redigidos em português ou inglês e publicados nos últimos 12 anos até setembro de 2020. Excluíram-se as investigações *in vitro*, bem como os estudos com animais.

As bases de dados PubMed, LILACS e Cochrane Library foram utilizadas com os seguintes termos de pesquisa (palavras-chave e delimitadores): anticoagulante oral e reversão, varfarina e reversão, antagonistas não-vitamina K, anticoagulantes orais diretos e reversão, concentrados de complexo de protrombina, idarucizumabe e andexanet alfa.

Resultados

Os autores escolheram 82 artigos em conjunto de acordo com sua relevância, com total concordância entre os revisores. A Tabela 2 resume as evidências mais relevantes identificadas sobre a reversão de anticoagulantes: ensaios clínicos, revisões sistemáticas, coortes e estudos de série de casos. Um fluxograma documentando o processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

Reversão de anticoagulação de emergência: considerações gerais

Em um cenário de emergência, a estratégia de reversão do anticoagulante oral depende do tipo de medicamento; a presença, localização e nível de sangramento; e a necessidade e tipo de procedimento invasivo.

Pacientes que tomam anticoagulantes orais têm maior risco de sangramento espontâneo devido ao tratamento ou trauma. Atenção deve ser dada aos ferimentos na cabeça; a maioria dos pacientes anticoagulados são idosos, com alto risco de hemorragia intracerebral (HIC)¹⁷.

A primeira abordagem em uma situação de sangramento em pacientes anticoagulados é a identificação da fonte de sangramento e da gravidade do sangramento (Figura 2). A avaliação do estado hemodinâmico do paciente deve ser realizada e monitorada de perto.

Medidas gerais de cuidados de suporte com procedimentos hemostáticos (compressão mecânica, uso de pinças hemostáticas tópicos, suturas, clipagem de vasos, etc.), reposição de volume e / ou transfusões devem ser estabelecidas, com uma avaliação da necessidade de um procedimento invasivo como tratamento (cirurgia / embolização) e o risco de sangramento devido ao procedimento isoladamente versus o risco trombótico devido à suspensão do anticoagulante.

Os medicamentos concomitantes, como a terapia antiplaquetária, podem interferir na atividade anticoagulante. Pacientes em uso de varfarina devem ser questionados sobre o uso de antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais, paracetamol, metronidazol, amiodarona, medicamentos antiepiléticos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina e ingestão de alimentos que prolongam a razão normalizada internacional (RNI).¹ Pacientes em uso Os DOACs têm menos interações medicamentosas, mas um estudo farma-

Tabela 2 Evidências resumidas sobre a reversão da varfarina e dos DOACs

Referências	Tipo de estudo	População	Agentes de reversão	Resultados
Warfarin studies Steiner, 2016 ⁴⁰	Estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto e cego de ponto final	50 pacientes AVK-HIC	4F-PCC vs FFP	4F-PCC vs FFP 67% do grupo PCC vs 9% do grupo FFP, p = 0,0003
Goldstein, 2015 ³⁰	Estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto	181 pacientes tratados com AVK que precisaram de procedimentos cirúrgicos ou invasivos urgentes	4F-PCC vs FFP	90% do grupo PCC vs 75% do grupo FFP
Kerebel, 2012 ³⁷	Estudo prospectivo, randomizado, aberto	59 pacientes com hemorragia intracraniana associada a AVK	4F-PCC	Redução rápida do RNI em 55% do grupo PCC vs 10% do grupo 40 IU.kg-1 de 4F-PCCs diminuiu significativamente o RNI em comparação com o grupo de 25IU.kg-1 (p = 0,001).
Demeyere, 2010 ³⁵	Estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto	40 pacientes de cirurgia cardíaca	4F-PCC vs FFP	RNI alvo mais rápido com PCC (p = 0,007) e menos dose adicional (p <0,001)
Burburry, 2011 ³³	Estudo clínico prospectivo de braço único	178 pacientes pré-cirúrgicos em uso de varfarina	vitamina K	94% com níveis de RNI 1,5 ou aula no dia da cirurgia
Chausson, 2018 ⁴¹	Estudo clínico piloto	26 pacientes com AVC isquêmico agudo	4F-PCC e vitamina K	Nenhum evento sintomático ortombótico ou de HIC
Pautas, 2011 ³⁴	Estudo prospectivo, observacional	239 pacientes idosos hospitalizados com anticoagulação excessiva	vitamina K	Diminuição dos níveis de RNI, atingindo 2,7 ± 1,3 no Dia 1 (p <0,0001)
Bhatia, 2010 ³²	Estudo prospectivo, observacional	45 pacientes com fratura de quadril proximal	vitamina K	Os níveis de RNI diminuíram para 1,5 ou menos em 2 dias (média, 38 h; variação, 15-64 h)
Rimsans, 2018 ⁴²	Estudo prospectivo, observacional	37 pacientes com dispositivo de assistência ventricular esquerdo de fluxo contínuo	4F-PCC	Reversão eficiente, nenhum caso de tromboembolismo, RNI médio de 2,9 a 1,7 (p <0,0001)
Yank, 2011 ³⁸	Revisão sistemática	64 estudos incluídos	rFVIIa vs. Placebo ou cuidado usual	Sem redução da mortalidade. Aumento do risco de tromboembolismo
Dentalli, 2011 ³⁸	Revisão sistemática	27 estudos incluídos	3F-PCC e 4F-PCC	Incidência de complicações tromboembólicas: 1,8% (IC 95% 1,0-3,0) com 4F-PCC e 0,7% (IC 95% 0,0-2,4) com 3F-PCC
Matino 2015 ⁶³	Revisão sistemática	2 estudos com 69 pacientes	rFVIIa vs aPCC	Efeito hemostático semelhante
Chai-Adisaksopha, 2016 ³⁵	Revisão sistemática	13 estudos incluídos	PCC vs FFP	Sem aumento no risco tromboembólico PCC: redução significativa na mortalidade, redução RNI mais rápida, menos sobrecarga de volume. Nenhuma diferença estatisticamente significativa no risco de TEV

Tabela 2 Continua

Referências	Tipo de estudo	População	Agentes de reversão	Resultados
Milling, 2016 ³⁹	Análise post hoc de dados agrupados	2 ensaios clínicos randomizados, com 388 pacientes	4F-PCC vs FFP	Incidência de complicações tromboembólicas: 7,3% no grupo 4F-PCC e 7,1% no grupo FFP Diferença de risco 0,2%; IC de 95% -5,5% a 6,0%
Barton, 2018 ⁶⁰	Estudo coorte retrospectivo	195 pacientes com sangramento com risco de vida	4F-PCC vs 3F-PCC e rFVIIa	Duração da reversão mais rápida e longa com 4F-PCC (p <0,01) Maior mortalidade e TEV com 3F-PCC e rFVIIa (p <0,01)
Rowe, 2016 ⁵¹	Estudo coorte retrospectivo	158 pacientes com hemorragia associada à varfarina	aPCC vs 4F-PCC	Nenhuma diferença na eficácia e segurança entre os tratamentos
Holt, 2018 ⁴⁸	Estudo coorte retrospectivo	134 pacientes com sangramento associado à varfarina	4F-PCC vs 3F-PCC	Normalização RNI: 84,2% com 4F-PCC vs. 51,9% com 3F-PCC, p = 0,0001
Mattisson, 2018 ⁴⁴	Estudo retrospectivo de controle de casos	Pacientes com fraturas de quadril: 99 tomando varfarina e 99 controles	4F-PCC e vitamina K	Sem diferenças significativas na perda de sangue, eventos adversos ou mortalidade
Hedges, 2015 ⁴⁹	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	193 pacientes tomando varfarina e DOACs	PCC, 4F-PCC	65,8% atingiram a meta de RNI em 8,03h (IQR 3,38-34,07) 4,1% com TEV agudo
Voils, 2015 ⁴⁹	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	165 pacientes que precisaram reversão de emergência	4F-PCC vs 3F-PCC	Nenhuma diferença nos eventos de TEV. Maior mortalidade no grupo 3F-PCC (p <0,01)
Mehring, 2018 ⁶¹	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	129 pacientes de cirurgia cardíaca com sangramento significativo	rFVIIa vs 4F-PCC	Nenhuma diferença no sangramento, eventos tromboembólicos ou reexploração
Chapman, 2014 ⁵⁸	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	06 pacientes que precisam de reversão de emergência	3F-PCC vs dose baixa de rFVIIa	71,9% dos pacientes rFVIIa atingiram RNI alvo vs. 33,8% 3F-PCC, p = 0,001 Nenhuma diferença no risco de TEV
Carothers, 2018 ⁵⁰	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	89 pacientes com HIC traumático	aPCC vs FFP	Reversão alcançada em 90,3% com aPCC vs 69,7% com FFP, p = 0,029 Reversão mais rápida com aPCC, p = 0,003. Sem diferença na mortalidade e risco de TEV
Woo, 2014 ⁵⁷	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	63 pacientes AVK-HIC	FFP vs rFVIIa vs PCC	PCC e rFVIIa atingiram RNI alvo mais rápido do que FFP (p <0,05). Mais rebote com FFP e rFVIIa (p = 0,001)
Sarode, 2012 ⁵⁹	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	46 pacientes AVK-HIC	3F-PCC e rFVIIa	Reversão rápida e eficaz
Astrup, 2018 ⁴⁷	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	37 pacientes com reversão urgente	Dose única fixa de 15000IU de 4F-PCC	75% alcançou RNI ≤ 1,5. 100% alcançou RNI ≤ 2

Tabela 2 Continua

Referências	Tipo de estudo	População	Agentes de reversão	Resultados
Maciukaitené, 2018 ⁴³	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	35 AVK-HIC exigindo procedimentos neurocirúrgicos urgentes	4F-PCC e vitamina K	Diminuição da RNI(p <0,01), PT (p <0,01) e PTT (p = 0,02), sem efeito adverso
Scott, 2018 ⁴⁶	Estudo coorte retrospectivo	31 pacientes AVK-HIC	4F-PCC	Nenhuma diferença significativa entre as doses fixas e com base no peso de 4F-PCC
Estudos DOACs Pollack, 2017 ⁹¹	Estudo aberto, prospectivo, multicentro	503 pacientes em uso de dabigatrana com sangramento ou intervenção cirúrgica urgente	Idarucizumabe	100% da reversão percentual máxima mediana
Siegal, 2015 ⁶⁸	Estudo prospectivo randomizado, duplo cego, controlado por placebo	101 voluntários idosos saudáveis tomando inibidores de Xa	Andexanet alpha	Reversão eficiente dentro de minutos após a administração
Connolly, 2019 ⁶⁹	Estudo prospectivo randomizado, aberto de grupo único	352 pacientes que tiveram sangramento grave agudo dentro de 18 horas após a administração de um inibidor do fator Xa	Andexanet alpha	Redução de 92% na atividade anti-fator Xa.
Eerenberg, 2011 ⁷¹	Estudo prospectivo randomizado, duplo cego, controlado por placebo	12 voluntários saudáveis tomando rivaroxabana ou dabigatrana	4F-PCC	Reversão imediata e completa da atividade de anticoagulação da rivaroxabana (p = 0,0001)
Da Luz, 2017 ⁷²	Revisão sistemática e meta-análise	12 estudos incluíram rev ersão de DOAC	PCC Andexanet alpha	Nenhum efeito sobre dabigatr e PCC reverteu a protrombintima e o potencial de trombina endógena (p <0,01) Andexanet alfa, idarucizumabe: reversão completa foi alcançada
Piran, 2019 ⁸⁰	Revisão sistemática e meta-análise	série de 10 casos com 340 pacientes apresentando sangramento importante relacionado ao inibidor direto Xa	Idarucizumabe 4F-PCC	Controle eficaz de sangramento: 0,69 (IC 95% 0,61-0,76). Mortalidade: 0,16 (IC 95%: 0,07-0,26), TEV: 0,04 (IC 95%: 0,01-0,08)
Majeed, 2017 ⁷⁴	Estudo coorte prospectivo	84 pacientes em uso de inibidores Xa apresentando eventos hemorrágicos importantes	4F-PCC	Eficácia em 69,1% dos pacientes
Dybdahl, 2019 ⁷⁹	Estudo coorte prospectivo	62 pacientes tomando inibidores do fator Xa com HIC traumático	4F-PCC vs não reversão	Sem diferenças na mortalidade, recuperação funcional, tempo de hospitalização ou eventos tromboembólicos. 83,8% atingiram hemostase
Allison, 2018 ³⁶	Estudo retrospectivo observacional	33 pacientes em uso de inibidores Xa com sangramento importante, exigindo reversão emergencial	4F-PCC	83,8% atingiram hemostase Sem eventos de TEV

Tabela 2 Continua

Referências	Tipo de estudo	População	Agentes de reversão	Resultados
Green, 2019 ⁸²	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	421 pacientes com sangramento importante relacionado ao DOAC	4F-PCC	Baixa dose de PCC: mortalidade mais baixa (razão de risco: 0,5; 95% CI: 0,02 - 1,19; p= 0,07)
Piran, 2018 ⁷³	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	247 pacientes com inibidores de Xa submetidos a cirurgia de emergência ou procedimento invasivo	4F-PCC	85,7% alcançaram boa hemostasia. Nenhum evento TEV ocorreu
Dager, 2019 ⁸¹	Análise retrospectiva	64 pacientes com sangramento relacionado ao DOAC	aPCC	Complicações tromboembólicas: 8%
Tao, 2018 ⁷⁶	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	43 pacientes em uso de inibidores Xa que precisam de reversão de emergência	4F-PCC	TEV: 2,1%, IC 95%: 0,1-12,3
Harrison, 2018 ⁷⁶	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	42 anticoagulante inibidor do fator Xa e AVK-HIC	4F-PCC	Nenhuma diferença na mortalidade, taxas de expansão hemorrágica, TEV, entre inibidores de Xa e pacientes com AVK recebendo 4F-PCC
Engelbart, 2019 ⁸⁴	Estudo retrospectivo de uma série de casos	42 pacientes com reversão emergente de DOAC para hemorragia com risco de vida ou intervenções cirúrgicas urgentes	aPCC	Eventos trombóticos: 10%; progressão da hemorragia: 10%; mortalidade: 29%
Sheikh-Taha, 2019 ⁷⁵	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	29 pacientes tomando inibidores do fator Xa com sangramento importante	4F-PCC	72,4% dos pacientes alcançaram hemostasia clínica
Grandhi, 2015 ⁷⁸	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	18 pacientes com inibidores Xa-HIC	4F-PCC	Sem complicações hemorrágicas após a cirurgia. Um evento de TEV
Senger, 2016 ⁸¹	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	17 pacientes sob dabigatrana ou rivaroxabana com HIC	4F-PCC	Dos 6 pacientes submetidos à cirurgia imediata, 50% apresentaram hemorragia intraoperatória grave
Senger, 2016 ⁸¹	Estudo retrospectivo de revisão de gráficos	17 pacientes sob dabigatrana ou rivaroxabana com HIC	4F-PCC	Dos 6 pacientes submetidos à cirurgia imediata, 50% apresentaram hemorragia intraoperatória grave
Dibu, 2016 ⁸⁷	Estudo prospectivo observacional	127 pacientes com HIC espontânea sob DOAC: 5 pacientes recebendo aPCC	aPCC	Sem expansão de HIC, complicações hemorrágicas ou trombóticas
Schulman, 2014 ⁹²	Série de casos	4 pacientes em DOAC com episódio de sangramento importante	aPCC	Recuperação, nenhum efeito no parâmetro hemostático

AVK, antagonista da vitamina K; HIC, hemorragia intracerebral; RNI, razão normalizada internacional; TIV, trombólise intravenosa; DOACs, anticoagulantes orais diretos; TEV, tromboembolismo venoso; IC, intervalo de confiança.

cocinético mostrou que antimicóticos azólicos, inibidores da protease do HIV, fenitoína, rifampicina e amiodarona podem interferir na atividade do medicamento¹⁸⁻²⁰.

As avaliações laboratoriais auxiliam na orientação do manejo do paciente durante as emergências por meio da detecção e quantificação da atividade anticoagulante remanescente, sendo essenciais para a avaliação da hemostasia antes da cirurgia. Essas avaliações devem incluir o estado de coagulação, contagem de células sanguíneas, grupo sanguíneo e função hepática e renal. As funções renais e hepáticas anormais afetam o metabolismo e a eliminação do medicamento. A perfusão renal e o débito urinário devem ser mantidos para ajudar a eliminar os medicamentos anticoagulantes. A avaliação laboratorial da atividade de anticoagulação será discutida posteriormente neste artigo.

O tipo, a dosagem e o tempo da última ingestão de um anticoagulante oral fornecem o tempo para eliminação de acordo com sua meia-vida e a função renal do paciente. O medicamento deve ser suspenso imediatamente após um episódio de sangramento. No momento da reintrodução do medicamento, deve-se avaliar a necessidade de ajuste da dose nos casos de sangramento espontâneo.

O anticoagulante não deve ser suspenso em casos de um pequeno procedimento invasivo com risco mínimo de sangramento, como exames de sangue, extração dentária, biópsias dermatológicas e procedimentos endoscópicos gastrointestinais sem risco de sangramento.²¹ No entanto, em casos de sangramento moderado a grande ou na indicação cirúrgica, deve-se considerar o equilíbrio entre o risco de sangramento e o risco de evento tromboembólico, e a retirada do medicamento é recomendada em casos de cenário de alto risco como a HIC, anestesia neuroaxial e operações abdominais, cardiotorácicas, intracranianas e ortopédicas.²²⁻²⁴ A possibilidade de postergação da cirurgia deve ser avaliada, com retardo longo o suficiente para promover a eliminação do fármaco. A cirurgia com alto risco de sangramento deve ser adiada o máximo possível. Em pacientes em uso de AVKs, a retirada do medicamento é necessária por pelo menos 5 dias antes da cirurgia para a eliminação do medicamento.²⁴ A retirada dos DOACs irá variar de acordo com o risco de sangramento e é recomendado 2 dias antes de um procedimento de alto risco e 1 dia antes de um procedimento de baixo risco.²⁵ Para pacientes em uso de dabigatrana com depuração de creatinina inferior a 50 mL / min, a retirada é 4 dias antes da cirurgia com alto risco de sangramento e 2 dias para procedimentos de baixo risco.²⁵

Um agente de reversão deve ser usado em casos de sangramento que não responde às medidas de suporte, sangramento não controlado, grande, com risco de vida, sangramento localizado em órgãos críticos (sistema nervoso central, abdominal, torácico), trauma ou cirurgia urgente²⁶. A cirurgia de urgência requer reversão imediata, suplementos de fator de coagulação (fornecidos por PCCs) e suporte de terapia intensiva²⁶.

O uso de ácido tranexâmico (TXA) como agente hemostático reduz significativamente a mortalidade em pacientes com sangramento traumático,²⁷ e é barato e com

poucos efeitos colaterais.²⁸ O TXA pode ser usado em casos de sangramento maior em pacientes em uso de anticoagulantes orais e / ou pacientes com trauma dentro de 3 horas. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição competitiva da ativação do plasminogênio em plasmina, evitando a lise do coágulo.

A reversão da varfarina

A reversão da varfarina é baseada no cenário clínico e na avaliação do RNI, com faixa terapêutica de 2 a 3. Para esses pacientes, o tempo de protrombina (TP) e o RNI fornecem o estado de atividade do AVK²⁹. A reversão da varfarina é realizada com a administração de PCCs, preferencialmente PCC de 4 fatores e vitamina K.³⁰ Se não estiverem disponíveis, plasma fresco congelado (FFP), 3-PCC ou aPCC também podem ser usados (Figura 3).

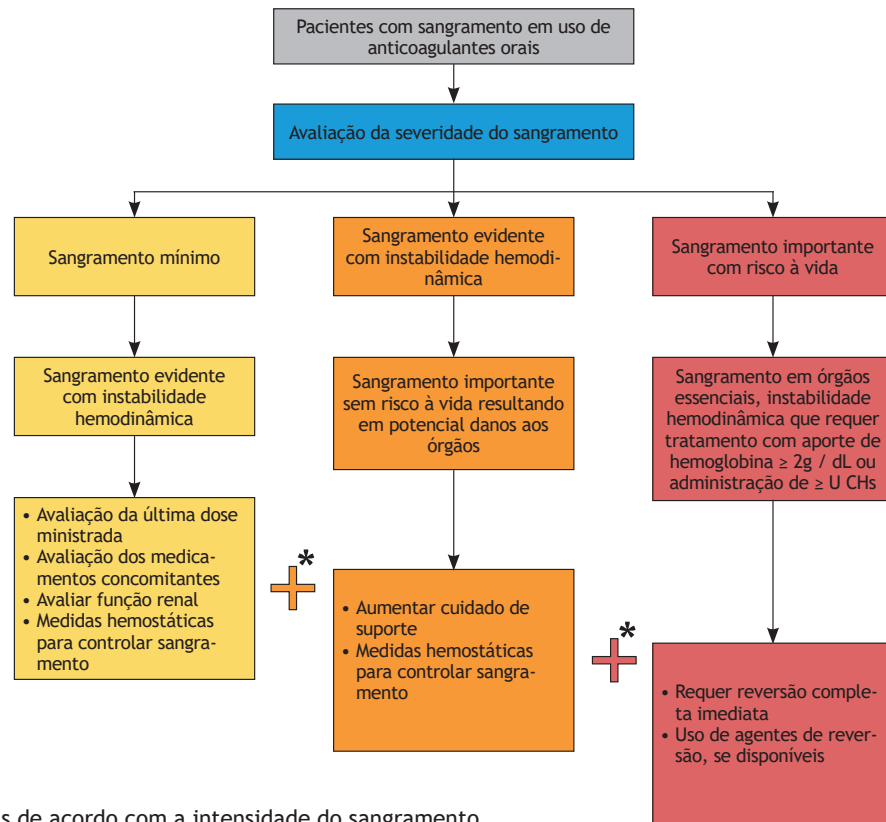
Pacientes com risco muito alto de um evento tromboembólico devem usar heparina de baixo peso molecular (HBPM) após a interrupção da varfarina como uma estratégia de anticoagulação de ponte.²⁴

A vitamina K não é um agente hemostático direto, mas sim um cofator para a ativação dos fatores II, VII, IX, X e das proteínas anticoagulantes C e S.³¹ A dose usual de vitamina K varia de 5 a 10 mg ou uma dose ainda menor dose (1 a 3 mg) por via intravenosa, devendo ser combinada com a administração do fator de coagulação em ambiente de emergência, pois, isoladamente, pode levar de 4 a 24 horas para normalizar a coagulação³²⁻³⁴.

PCCs são considerados o tratamento de escolha para reversão de AVK em ambientes de emergência, como em pacientes com sangramento significativo.³⁵ PCC de quatro fatores é um produto derivado do plasma que reabastece as proteínas dependentes da vitamina K, fatores II, VII, IX, X e proteínas C e S. É usado para reversão da varfarina e mostra eficácia na reversão do inibidor do fator Xa, mas evidência limitada para reversão do inibidor da trombina³⁶.

A administração de PCC de 4 fatores é realizada por via intravenosa com infusão rápida e baixo volume, promovendo a reversão da varfarina em 10 minutos.³⁷ O risco envolvido no uso de PCC é principalmente reações alérgicas, trombocitopenia induzida por heparina (HIT, para preparações contendo heparina) e complicações tromboembólicas;^{38,39} entretanto, as proteínas C e S no PCC de 4 fatores podem melhorar seu perfil de segurança por serem inibidores da coagulação, diminuindo o risco de eventos tromboembólicos após a reversão.

Ensaio clínico prospectivos randomizados mostram a eficácia clínica do PCC de 4 fatores na reversão da varfarina como sendo superior à do FFP em pacientes que apresentam HIC⁴⁰ relacionada a AVK e alcançando homeostase mais rápida em pacientes que precisam de reversão para intervenções cirúrgicas.³⁰ Um estudo observacional retrospectivo demonstraram a eficácia e segurança da reversão da varfarina usando PCC de 4 fatores e vitamina K em pacientes com AVC isquêmico agudo antes de serem submetidos à trombólise intravenosa;⁴¹ em pacientes com dispositivos de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo apresentando sangramento ou necessidade de cirurgia urgen-



* Todas as medidas são somadas de acordo com a intensidade do sangramento.

Figura 2 Avaliação do sangramento em pacientes em uso de anticoagulantes orais.

te, sem evento tromboembólico observado;⁴² em pacientes com sangramento intracraniano que requerem intervenção neurocirúrgica urgente;⁴³ e em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica precoce (dentro de 24 horas) devido a fraturas de quadril.⁴⁴ Em um estudo observacional de 143 pacientes em uso de varfarina, o uso de PCC de 4 fatores foi seguro como agente de reversão principalmente para sangramento e antes da cirurgia, com 5 casos de complicações tromboembólicas.⁴⁵ Evidências relativas a doses fixas de 1000 unidades e 1500 unidades de PCC de 4 fatores mostraram uma eficácia semelhante em comparação com a dosagem baseada no peso.^{46,47}

O PCC de quatro fatores é preferível ao PCC de três fatores porque o PCC de quatro fatores leva a uma redução mais significativa no RNI⁴⁸ e a taxa de sobrevivência é maior.⁴⁹ O PCC provou ser mais eficaz e mais rápido do que o FFP para reversão de varfarina em pacientes com HIC traumática,^{50,51} mas não é indicado para todos os pacientes, pois pode apresentar maior risco trombótico em comparação ao 4-PCC devido ao alto teor de protrombina e trombina; no entanto, nenhum estudo comparativo de segurança foi identificado.

Embora o FFP seja muito menos caro do que o 4-PCC, as diretrizes atuais recomendam o uso do PCC de 4 fatores em vez do FFP.^{52-54,70} O PCC de quatro fatores tem um perfil mais seguro e ação mais rápida do que o FFP em pacientes submetidos à cirurgia de circulação extracorpórea.⁵⁵ Uma revisão sistemática e meta-análise de 13 estudos mostrou

que o PCC reduz significativamente a mortalidade por todas as causas, reduz o RNI mais rapidamente e é eficaz em volumes menores em comparação com o FFP, sem um risco aumentado de eventos tromboembólicos.³⁵ O FFP é um produto humano que contém todos os fatores de coagulação, incluindo fibrinogênio, e deve ser administrado com vitamina K.³¹ Para usar o FFP, é essencial verificar a compatibilidade ABO. É necessário um volume infundido maior (15 mL / kg), aumentando o risco de sobrecarga circulatória associada à transfusão e piora da função renal em pacientes com insuficiência renal.³⁵ Todas as características do FFP, incluindo longo tempo de degelo e longo tempo de infusão, mostram que não é uma terapia ideal para ambientes de urgência ou emergência. Além disso, o uso de FFP requer consideração do risco de tromboembolismo venoso, reações alérgicas, reações anafiláticas, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI), hemólise e infecções.⁵⁶

O fator VII ativado recombinante (rFVIIa) é um agente hemostático que aumenta a geração de trombina ao ativar o fator X no local da lesão vascular. Não deve ser usado como um único agente de reversão porque geralmente não é capaz de restaurar a hemostasia. A recomendação real é não usar rFVIIa para reversão da varfarina, a menos que nenhuma outra opção esteja disponível, ou em caso de falha com tratamentos anteriores. Uma revisão de 63 pacientes com varfarina-HIC mostrou que tanto rFVIIa quanto PCC, além da vitamina K, são mais eficazes com reversão mais rápida

do que FFP, mas estão associados a mais rebote de RNI com rFVIIa.⁵⁷ rFVIIa parece superior ao PCC de 3 fatores para a reversão da varfarina⁵⁸ e sua administração conjunta podem ser uma opção porque o PCC de três fatores não contém níveis adequados de fator VII; no entanto, sua eficácia permanece inferior ao PCC de 4 fatores sozinho.^{59,60} rFVIIa é

mais caro do que os PCCs e tem uma ação de ação rápida, mas curta. Dados de uma revisão da literatura mostram que o uso de rFVIIa como agente protrombótico pode resultar em um risco aumentado de eventos tromboembólicos, especialmente em pacientes idosos e quando usado para indicações off-label, como a reversão de agentes anticoagulantes.⁶¹⁻⁶⁴

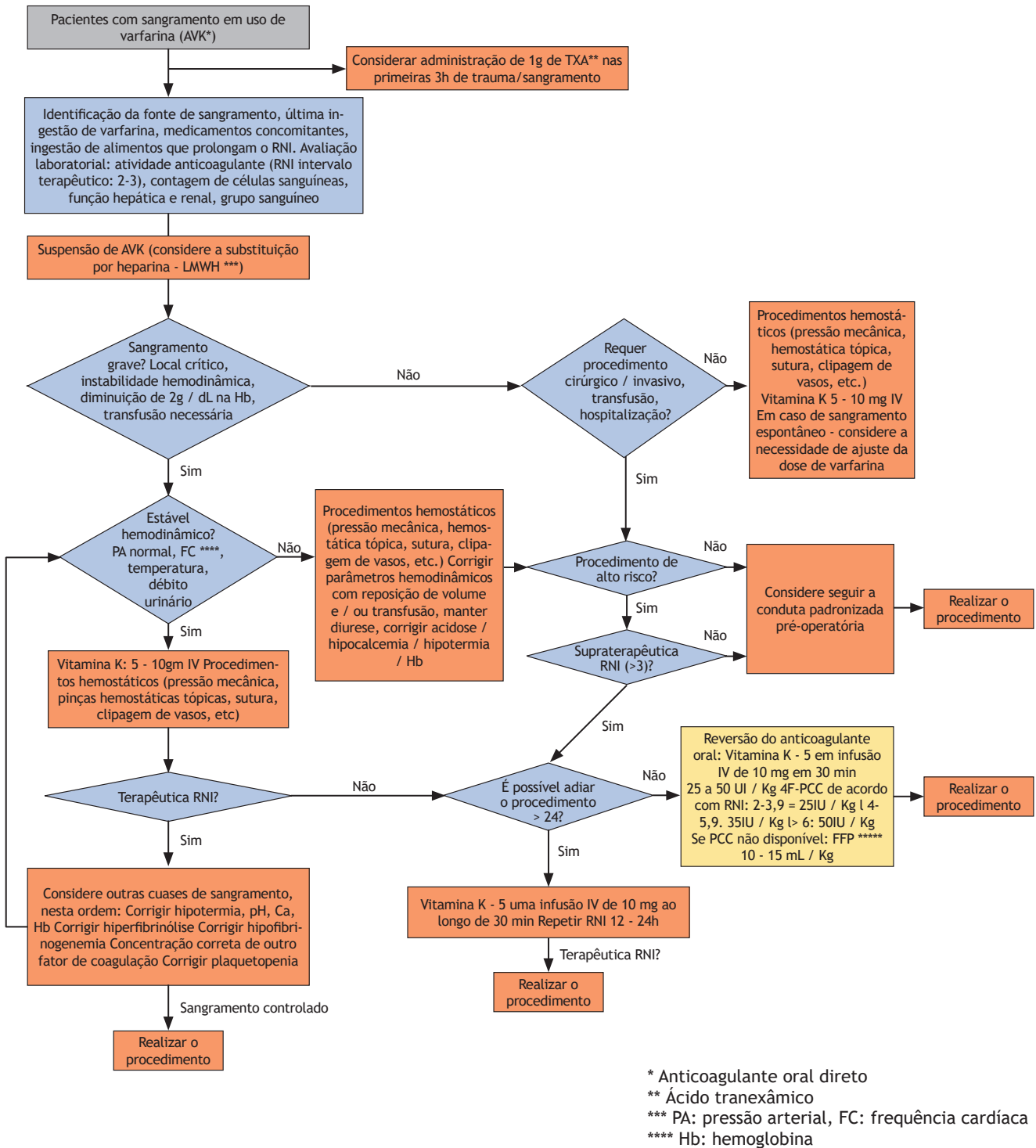


Figura 3 Reversão por sangramento após trauma, por sangramento espontâneo e / ou antes da cirurgia em pacientes em uso de varfarina.

nistração é realizada por via intravenosa, em bolus e por infusão, e o efeito é observado 5 minutos após a administração intravenosa, até 2 horas após a administração do bolus e 1 a 2 horas após uma infusão de 2 horas⁶⁸. A eficácia de andexanet alfa em relação à reversão de rivaroxabana e apixabana foi avaliada pela primeira vez em 101 voluntários saudáveis, mostrando pelo menos 80% de reversão da atividade do antifator Xa.⁶⁸ Esse efeito começou 2 a 5 minutos após o bolus e durou 2 horas após o bolus. Em pacientes recebendo inibidores de Xa (n = 352) apresentando sangramento agudo maior (principalmente gastrointestinal ou intracraniano), o tratamento com andexanet alfa em bolus seguido por uma infusão de 2 horas mostrou que a hemostasia efetiva foi alcançada em 82% dos pacientes após 12 horas de administração reversa, e 10% dos pacientes apresentaram eventos tromboembólicos em 30 dias.⁶⁹

O alto custo, a disponibilidade limitada e a falta de experiência clínica limitam o uso de andexanet alfa e outros agentes de reversão específicos. O anti-fator Xa está quase todo ligado a proteínas; portanto, não é possível removê-lo por diálise. O PCC de quatro fatores é o agente inespecífico mais comumente usado para reversão e as diretrizes apóiam seu uso, apesar do baixo nível de evidência.^{22,70,71} Os dados sobre o uso do PCC para o antifator Xa ainda são limitados. Um único bolus de 50 UI / kg de PCC de 4 fatores reverteu completamente o efeito da rivaroxabana em 12 indivíduos saudáveis, com TP normal em $12,8 \pm 1,0$ segundos e manteve esse efeito por 24 horas.⁷² Em uma meta-análise, os PCCs reverteram de forma eficiente os inibidores do fator Xa, representados por uma diminuição significativa do PT e aumento do potencial de trombina endógena.⁷³ O PCC de quatro fatores promoveu hemostasia sem qualquer evento tromboembólico em pacientes com trauma (n = 33) apresentando sangramento importante usando inibidores diretos do fator Xa, principalmente rivaroxabana,³⁶ e em 21 pacientes submetidos a cirurgias / procedimentos de emergência.⁷⁴ O uso de uma dose fixa de 2.000 UI (aproximadamente 25 UI / kg) de PCC de 4 fatores em 84 pacientes com sangramento importante, principalmente HIC e sangramento gastrointestinal, foi eficaz em 69,1% dos pacientes para a reversão da rivaroxabana e apixabana, com uma baixa incidência de eventos tromboembólicos e morte (3 acidentes vasculares cerebrais isquêmicos levando à morte).⁷⁵ Em uma coorte prospectiva de 66 pacientes em rivaroxabana ou apixabana com sangramento maior, 65% alcançaram boa hemostasia com 2.000 IU de PCC de 4 fatores, mas 8% apresentaram eventos tromboembólicos.⁷⁶ Uma dose baseada no peso de 50 IU / kg até um máximo de 5.000 IU de PCC de 4 fatores foi avaliada na reversão da ação de apixabana e rivaroxabana em 29 pacientes com sangramento (a maioria deles exibindo HIC e sangramento gastrointestinal)⁷⁷ e 14 pacientes com HIC,⁷⁸ sem eventos tromboembólicos observados. Quarenta e três pacientes receberam 25 a 50 UI / kg de PCC de 4 fatores para a reversão de rivaroxabana ou apixabana devido a sangramento importante

ou procedimentos invasivos de emergência, com apenas um evento tromboembólico.⁷⁹ A eficácia e segurança de PCC de 4 fatores para a reversão de inibidores de Xa foram demonstrados em 18 pacientes apresentando HIC traumático, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia subaracnoide e hemorragia tumoral, com um evento tromboembólico.⁸⁰ Em uma coorte retrospectiva, a reversão de inibidores diretos do fator Xa com PCC de 4 fatores não aumentou a mortalidade ou eventos tromboembólicos em pacientes com HIC traumática.⁸¹ Uma meta-análise com dez séries de casos, incluindo 340 pacientes recebendo PCC de 4 fatores, mostrou que era seguro e eficaz para a reversão do inibidor do fator Xa em pacientes com sangramento importante. No entanto, os autores classificaram esta meta-análise como evidência de baixa qualidade porque não identificaram estudos comparativos.⁸² O uso de PCCs para reversão de inibidores do fator Xa antes da neurocirurgia imediata foi relatado em seis casos, mas 50% dos casos apresentados sangramento grave durante a operação, com três mortes devido a sangramento.⁸³ Na observação da reversão de DOACs usando PCC para controlar o sangramento, a dose de 25 UI / kg pareceu resultar em um resultado melhor do que uma dose mais alta.⁸⁴ Preferência deve ser dada ao PCC não ativado por apresentar mais dados disponíveis na literatura e provavelmente apresentar menor atividade protrombótica. Relatos de estudos de série de casos e análises retrospectivas mostram que aPCC foi eficaz para a reversão da rivaroxabana em um paciente com hematoma subdural⁸⁵ e no cenário de hemorragia ou necessidade de procedimentos cirúrgicos urgentes.⁸⁶⁻⁸⁹

O inibidor de trombina

O tempo de trombina diluída (DTT) e o tempo de coagulação da ecarina (ECT) são os ensaios adequados para quantificação de dabigatrana.^{66,67,90} O teste de ECT fornece uma medida direta consistente da atividade do inibidor de trombina, mas não está amplamente disponível. Pacientes em uso de dabigatrana podem apresentar aPTT e TT normais ou aumentados. Uma faixa normal desses parâmetros não exclui o efeito de anticoagulação, e uma faixa aumentada pode não indicar um risco de sangramento mais iminente.⁹⁰

A remoção por diálise é possível, levando pelo menos 4 horas para eliminar cerca de 60 a 70% do medicamento.^{91,92} Portanto, pacientes hemodinamicamente instáveis devido ao sangramento não são candidatos à diálise.

A reversão do dabigatrano é conseguida com idarucizumab. Se este medicamento não estiver disponível, evidências limitadas apóiam o uso de aPCC ou PCC a 50 UI / kg (dose máxima de 4000 unidades) (Figura 4). Idarucizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao dabigatrano e atua como um agente de reversão específico em casos de cirurgia de emergência ou procedimentos urgentes, ou sangramento importante, sangramento com risco de vida ou sangramento descontrolado.⁹³ Demora 2,5 horas para cessar o sangramento após a administração intravenosa administração de 5 g 24 horas para reversão completa.⁹³ No entanto, alguns

pacientes, especialmente aqueles com insuficiência renal comórbida, podem se recuperar e precisar de uma dose repetida.⁹³ O idarucizumabe foi avaliado para a reversão do dabigatran em um estudo clínico com 461 pacientes apresentando não-controlados sangramento ou apresentação antes de um procedimento de urgência.⁹³ Os resultados mostraram 100% da reversão percentual máxima mediana, avaliada por DTT ou ECT. Dos 203 pacientes avaliados para sangramento, 67,7% confirmaram a cessação do sangramento em 24 horas e a hemostasia periprocedimento foi normal em 93,4%.

A literatura mostra resultados controversos para o uso de PCCs como agente de reversão para dabigatran. Evidências limitadas de eficácia foram observadas em séries de casos relatados em que aPCC reverteu dabigatran, sangramento controlado, sem eventos tromboembólicos.^{94,95} Foi relatado que um paciente teve uma resposta rápida após a administração de aPCC durante a ablação cardíaca,⁹⁶ e um paciente respondeu para PCCs e FFP.⁹⁷ Outros casos relatados mostraram a ineficácia de PCCs e aFVII.^{72,98}

Conclusão

Situações de emergência, como trauma, sangramento e cirurgia urgente, envolvem a reversão de anticoagulantes. A reversão é alcançada pela administração de hemoderivados, como PCCs e FFP, e agentes específicos para DOACs. PCCs e vitamina K têm a maior relação risco-benefício para a reversão da varfarina em ambientes de emergência; a escolha preferida é o PCC de 4 fatores. Os pacientes que tomam DOACs devem receber agentes de reversão específicos (andexanet alfa, idarucizumabe). Em casos de indisponibilidade de agentes de reversão específicos, PCC ou aPCC pode ser considerado com base em evidências limitadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a assistência na redação e edição de Mariana Matos M.D., redatora médica, em nome da Springer Healthcare. O financiamento para apoiar a preparação deste manuscrito foi fornecido por CSL Behring e não influenciou o conteúdo desta publicação.

Referências bibliográficas

- Tadros R, Shakib S. Warfarin indications, risks and drug interactions. *Aus Fam Phys* 2010; 39:476-79.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S.
- Huhtakangas J, Tetri S, Juvels S, et al. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke* 2011;42:2431-5.
- Kelly JG, O'Malley K. Clinical Pharmacokinetics of Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4:1-15.
- O'Reilly RA. Vitamin K and other oral anticoagulant drugs. *Annu Rev Med* 1976; 27:245-261.
- Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open* 2014; 4:e004301-e004312.
- Jun M, Lix LM, Durand M, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicenter, population based, observational study. *BMJ* 2017;359:j4323.
- Senoo K, Kondo Y, Miyazawa K, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants over warfarin in Japanese patients with acute venous thromboembolism: A meta-analysis. *J Cardiol* 2017;69:763-8.
- Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, et al. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol* 2015; 179:279-87.
- Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675-86.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74-81.
- Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-53.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. 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.
- Burn J, Pirmohamed M. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old?. *Open Heart* 2018;5:e000712.
- Thigpen JL, Limdi NA. Reversal of oral anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2013;33:1199-213.
- Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:287-92.
- Schols AM, Schreuder FH, van Raak EP, et al. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the Netherlands. *Stroke* 2014;45:268-70.
- Kustos SA, Fasinu PS. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents—An Update. *Medicines (Basel)* 2019;6: E103.
- Mueck W, Kubitz D, Becka M. Coadministration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-66.
- Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association between use of nonvitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA*. 2017;318:1250-59.
- Zullo A, Hassan C, Radaelli F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol* 2017;30:7-14.
- Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: Executive Summary. A Statement for Healthcare Professionals From the Neurocritical Care Society and the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2016;44:2251-57.
- Kaatz S, Mahan CE, Nakhle A, et al. Management of Elective Surgery and Emergent Bleeding with Direct Oral Anticoagulants. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:124-34.
- McIlmoyle K, Tran H. Perioperative management of oral anticoagulation. *BJA Education* 2018; 18:259-64.

25. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019;179:1469-78.
26. Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D, et al. Bleeding Effectuated by Direct Oral Anticoagulants (BLED-AC) Study Group. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest.* 2017;152:81-91.
27. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23-32.
28. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, et al. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129:303-16.
29. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
30. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, noninferiority, randomised trial. *Lancet* 2015;385(9982):2077-87.
31. Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion* 2012;52:455-555.
32. Bhatia M, Talawadekar G, Parihar S, Smith A. An audit of the role of vitamin K in the reversal of International Normalised Ratio (INR) in patients undergoing surgery for hip fracture. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:473-76.
33. Burbury KL, Milner A, Snooks B, et al. Short-term warfarin reversal for elective surgery--using low-dose intravenous vitamin K: safe, reliable and convenient. *Br J Haematol* 2011;154:626-34.
34. Pautas E, Peyron I, Bouhadiba S, et al. Reversal of over anticoagulation in very elderly hospitalized patients with an INR above 5.0: 24-hour INR response after vitamin K administration. *Am J Med* 2011;124:527-33.
35. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016;116:879-90.
36. Allison TA, Lin PJ, Gass JA, et al. Evaluation of the Use of Low-Dose 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in the Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Bleeding Patients. *J Intensive Care Med* 2020;35:903-8.
37. Kerebel D, Joly LM, Honnart D, et al. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care* 2013;17:R4.
38. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106:429-38.
39. Milling TJ Jr, Refaai MA, Goldstein JN, et al. Thromboembolic Events After Vitamin K Antagonist Reversal With 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate: Exploratory Analyses of Two Randomized, Plasma-Controlled Studies. *Ann Emerg Med* 2016;67:96-105.e5.
40. Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016;15:566-73.
41. Chausson N, Soumah D, Aghasaryan M, et al. Reversal of Vitamin K Antagonist Therapy Before Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018;49:2526-28.
42. Rimsans J, Levesque A, Lyons E, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal in patients with left ventricular assist devices. *J Thromb Thrombolysis* 2018;46:180-5.
43. Mačiukaitienė J, Bilskienė D, Tamašauskas A, Bunevičius A. Prothrombin Complex Concentrate for Warfarin-Associated Intracranial Bleeding in Neurosurgical Patients: A Single-Center Experience. *Medicina* 2018;54:22-31.
44. Mattisson L, Lapidus LJ, Enocson A. Is fast reversal and early surgery (within 24 h) in patients on warfarin medication with trochanteric hip fractures safe? A case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19:203-10.
45. Hedges A, Coons JC, Saul M, Smith RE. Clinical effectiveness and safety outcomes associated with prothrombin complex concentrates. *J Thromb Thrombolysis* 2015;42:1-5.
46. Scott R, Kersten B, Basior J, Nadler M. Evaluation of Fixed-Dose Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Emergent Warfarin Reversal in Patients with Intracranial Hemorrhage. *J Emerg Med* 2018;54:861-6.
47. Astrup G, Sarangarm P, Burnett A. Fixed dose 4-factor prothrombin complex concentrate for the emergent reversal of warfarin: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45:300-5.
48. Holt T, Taylor S, Abraham P, et al. Three- versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of warfarin-induced bleeding. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2018;8:36-40.
49. Voils SA, Holder MC, Premraj S, et al. Comparative effectiveness of 3- versus 4-factor prothrombin complex concentrate for emergent warfarin reversal. *Thromb Res* 2015;136:595-8.
50. Carothers C, Giancarelli A, Ibrahim J, et al. Activated prothrombin complex concentrate for warfarin reversal in traumatic intracranial hemorrhage. *J Surg Res* 2018;223:183-7.
51. Rowe AS, Mahbubani PS, Bucklin MH, et al. Activated Prothrombin Complex Concentrate versus Plasma for Reversal of Warfarin-Associated Hemorrhage. *Pharmacotherapy* 2016;36:1132-7.
52. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH). An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust.* 2013;198:198-9.
53. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019;23:98.
54. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46:2032-60.
55. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PFW. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang* 2010;99:251-60.
56. Choi S, Casias M, Tompkins D, et al. Blood, blood components, plasma, and plasma products. *Side Effects of Drugs Annual* 2019;41:373-86.
57. Woo CH, Patel N, Conel C et al. Rapid warfarin reversal in the setting of intracranial hemorrhage: a comparison of plasma, recombinant activated factor VII and prothrombin complex concentrate. *World Neurosurg* 2014;81:110-5.
58. Chapman SA, Irwin ED, Abou-Karam NM, et al. Comparison of 3-Factor Prothrombin Complex Concentrate and Low-Dose Recombinant Factor VIIa for Warfarin Reversal. *World J Emerg Surg* 2014;9:27-34.
59. Sarode R, Matevosyan K, Bhagat R, et al. Rapid warfarin reversal: a 3-factor prothrombin complex concentrate and

- recombinant factor VIIa cocktail for intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2012;116:491-7.
60. Barton CA, Hom M, Johnson NB, et al. Protocolized warfarin reversal with 4-factor prothrombin complex concentrate versus 3-factor prothrombin complex concentrate with recombinant factor VIIa. *Am J Surg.* 2018;215:775-9.
 61. Mehringer SL, Klick Z, Bain J, et al. Activated Factor 7 Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Critical Bleeding Post-Cardiac Surgery. *Ann Pharmacother* 2018;52:533-7.
 62. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, et al. Systematic Review: Benefits and Harms of In-Hospital Use of Recombinant Factor VIIa for Off-Label Indications. *Ann Intern Med* 2011;154:529-40.
 63. Matino D, Makris M, Dwan K, et al. Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004449.
 64. OConnell KA, Wood JJ, Wise RP, et al. Thromboembolic Adverse Events After Use of Recombinant Human Coagulation Factor VIIa. *JAMA* 2006;295:293-8.
 65. Exner T, Ahuja M, Ellwood L. Effect of an activated charcoal product (DOAC Stop™) intended for extracting DOACs on various other APTT-prolonging anticoagulants. *Clin Chem Lab Med.* 2019; 24:57:690-6.
 66. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the nonvitamin K oral anticoagulants *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1128-39.
 67. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, et al. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy* 2017; 37:236-48.
 68. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373:2413-24.
 69. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-35.
 70. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:594-622.
 71. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol.* 2019;94:697-709.
 72. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
 73. da Luz LT, Marchand M, Nascimento B, et al. Efficacy and safety of the drugs used to reverse direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2017;57:1834-46.
 74. Piran S, Gabriel C, Schulman S. Prothrombin complex concentrate for reversal of direct factor Xa inhibitors prior to emergency surgery or invasive procedure: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45:486-95.
 75. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrate: a cohort study. *Blood* 2017; 130:1706-12.
 76. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors: a prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2018;118:842-51.
 77. Sheikh-Taha M. Treatment of apixaban- and rivaroxaban-associated major bleeding using 4-factor prothrombin complex concentrate. *Intern Emerg Med* 2019;14:265-9.
 78. Harrison SK, Garrett JS, Kohman KN, et al. Comparison of outcomes in patients with intracranial hemorrhage on factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists treated with 4-factor prothrombin complex concentrate. *BUMC Proc* 2018;31:153-6.
 79. Tao J, Bukanova EN, Akhtar S. Safety of 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for emergent reversal of factor Xa inhibitors. *J Intensive Care* 2018;6:34-40.
 80. Grandhi R, Newman WC, Zhang X, et al. Administration of 4-factor prothrombin complex concentrate as an antidote for intracranial bleeding in patients taking direct factor Xa inhibitors. *World Neurosurg* 2015;84:1956-61.
 81. Dybdahl D, Walliser G, Chance Spalding M, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of factor Xa inhibitors for traumatic intracranial hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2019; 37(10):1907-11.
 82. Piran S, Khatib R, Schulman S, et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* 2019;3:158-67.
 83. Senger S, Keiner D, Hendrix P, et al. New target-specific oral anticoagulants and intracranial bleeding: management and outcome in a single-center case series. *World Neurosurg* 2016;88:132-9.
 84. Green L, Tan J, Antoniou S, et al. Haematological management of major bleeding associated with direct oral anticoagulants - UK experience. *Br J Haematol* 2019;185:514-22.
 85. Maurice-Szamburski A, Graillon T, Bruder N. Favorable outcome after a subdural hematoma treated with FEIBA in a 77-year-old patient treated by rivaroxaban. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014; 26:183.
 86. Engelbart JM, Zepeski A, Galet C, et al. Safety and effectiveness of Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity for direct oral anticoagulant-related hemorrhage reversal. *Am J Emerg Med* 2019;37:214-9.
 87. Dager WE, Roberts AJ, Nishijima DK. Effect of low and moderate dose FEIBA to reverse major bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2019;173:71-6.
 88. Schultz NH, Lundblad R, Holme PA. Activated prothrombin complex concentrate to reverse the factor Xa inhibitor (apixaban) effect before emergency surgery: a case series. *J Med Case Rep* 2018;12:138.
 89. Dibu JR, Weimer JM, Ahrens C, et al. The Role of FEIBA in Reversing Novel Oral Anticoagulants in Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016; 24:413-20.
 90. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S 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.
 91. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-center study. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:259-68.
 92. Khadzynov D, Wagner F, Formella S, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-center study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;109:596-605.
 93. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
 94. Schulman S, Ritchie B, Goy JK, et al. Activated prothrombin complex concentrate for dabigatran associated bleeding. *Br J Haematol* 2014;164:308-10.
 95. Schulman S, Ritchie B, Nahiriak S, et al. Reversal of dabigatran associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: a prospective cohort study. *Thromb Res.* 2017;152:44-48.

96. Dager WE, Gosselin RC, Roberts AJ. Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity. *Crit Care Med* 2013; 41:e42-e46.
97. Dumkow LE, Voss JR, Peters M, et al. Reversal of dabigatran-induced bleeding with a prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69:1646-50.
98. Lillo-Le Louët A, Wolf M, Soufir L, et al. Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran: implications for emergency surgery and resuscitation. *Thromb Haemost* 2012;108:583-5.