

Oncologia e Hematologia

Capítulo 27

Edição XIX

ANTICOAGULAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA: INDICAÇÕES, RISCOS E MANEJO DE COMPLICAÇÕES

AMANDA CECCHIN TONDELLO¹
BÁRBARA DE LIMA BREITEMBACH¹
BIANCA BRANCO¹
CLARA SALLES BIAVASCHI¹
DÉBORA RIBAS LONGHI¹
EDUARDO THOMÉ¹
GABRIEL AUGUSTO ZANDONÁ¹
GABRIEL WIRTTI BALBINOTTI¹
GABRIELE HENDGES DURANTE¹
ISADORA MAGON GIACOMELLO¹
LEONARDO PIZZOLO¹
LUIZA BONDAN MIORANDO¹
MANUELA GREGOLETTO MOSSMANN¹
SOFIA WEHR FAVARETTO¹
VITOR GIUSEPPE BORGIO¹

¹Discente – Universidade de Caxias do Sul

Palavras-Chave: Anticoagulação; Tromboembolismo Venoso; Hemorragia.

DOI

10.59290/6450002020

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A anticoagulação constitui uma das intervenções terapêuticas mais utilizadas na prática clínica, empregada tanto na prevenção quanto no tratamento de eventos tromboembólicos. Suas indicações abrangem um espectro amplo de condições, incluindo fibrilação atrial, tromboembolismo venoso, próteses valvares mecânicas, síndrome antifosfolípide (SFA) e trombose associada ao câncer, refletindo a diversidade de contextos clínicos em que o equilíbrio entre trombose e hemorragia precisa ser individualmente ponderado (ORTEL *et al.*, 2020). Epidemiologicamente, estima-se que a fibrilação atrial (FA) acometa cerca de 4% da população adulta mundial, enquanto tromboembolismo venoso apresenta uma incidência anual de 1 a 2 casos por 1.000 habitantes, tornando a anticoagulação uma intervenção de relevância populacional significativa (VAN GELDER *et al.*, 2024).

Nas últimas duas décadas, a introdução dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) modificou substancialmente o panorama terapêutico, oferecendo alternativas com menor necessidade de monitorização laboratorial em relação aos antagonistas da vitamina K, por exemplo. Essa diversidade farmacológica determina diferenças relevantes quanto à farmacocinética, necessidade de ajuste renal, potencial de interação e disponibilidade de antídotos específicos, aspectos que influenciam diretamente a escolha terapêutica individualizada (STEVENS *et al.*, 2021).

Apesar dos evidentes benefícios na redução de eventos tromboembólicos, a terapia anticoagulante carrega risco hemorrágico intrínseco, que pode variar conforme o agente escolhido, dose, patologias prévias do paciente e interações medicamentosas.

Dessa forma a decisão de anticoagular exige, portanto, ponderação individualizada entre o risco trombótico e o risco hemorrágico, apoiada em escores de estratificação validados. Historicamente, o risco de acidente vascular cerebral na fibrilação atrial tem sido estimado pelo CHA₂DS₂-VA (LIP *et al.*, 2010). Já o risco hemorrágico continua sendo avaliado principalmente pelo escore HAS-BLED (PISTERS *et al.*, 2010), embora estudos recentes tenham comparado seu desempenho ao de escores mais específicos para pacientes em uso de DOACs, sem que isso tenha, até o momento, resultado em substituição formal nas diretrizes vigentes (MEI *et al.*, 2024).

Dessa forma, este capítulo foi elaborado com objetivo de revisar, de forma sistematizada, as principais indicações clínicas da anticoagulação, os riscos associados ao seu uso, com ênfase nas complicações hemorrágicas e as estratégias atuais de manejo dessas complicações, incluindo protocolos de reversão farmacológica.

MÉTODOS

Este capítulo foi elaborado por meio de uma revisão narrativa da literatura científica realizada no período de junho a julho de 2026, com o objetivo de sintetizar evidências atuais sobre indicações, riscos e manejo de complicações da anticoagulação. A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e *Web of Science*, priorizando publicações recentes e de alto impacto na área da hematologia.

Foram incluídos principalmente artigos publicados nos últimos dez anos, com ênfase em revisões sistemática, metanálises, ensaios clínicos e diretrizes internacionais. Também foram consultados livros-texto de referência em hematologia, além de recomendações de sociedades científicas reconhecidas como a *European*

Society of Cardiology (ESC), American Society of Hematology (ASH) e o American College of Chest Physicians.

Após a seleção das fontes, as evidências foram organizadas em tópicos, permitindo reunir informações atualizadas e relevantes para a compreensão das indicações e dos desafios clínicos relacionados ao uso de anticoagulantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiologia da coagulação

A coagulação sanguínea constitui um dos principais mecanismos da hemostasia secundária, sendo responsável pela formação de um coágulo de fibrina capaz de interromper o sangramento e preservar a integridade do vaso. Esse processo ocorre por meio de reações enzimáticas envolvendo fatores de coagulação, tradicionalmente separados em via extrínseca, via intrínseca e via comum. A via extrínseca é iniciada pela exposição do fator tecidual (Fator III), que se associa ao fator VII, promovendo a ativação do fator X. Já a via intrínseca, é desencadeada pelo contato do sangue com superfícies lesadas, envolvendo a ativação sequencial dos fatores XII, XI, IX e VIII, resultando também na ativação do fator X.

Ambas as vias convergem para a via comum, na qual o fator Xa converte a protrombina (Fator II) em trombina (Fator IIa). A trombina, considerada a principal enzima da coagulação, converte o fibrinogênio em fibrina e ativa o fator XIII, responsável pela estabilização do coágulo. Além disso, exerce importante efeito de feedback positivo ao ativar plaquetas e outros fatores de coagulação, amplificando o processo hemostático (HALL; HALL, 2021).

A manutenção do equilíbrio entre coagulação e anticoagulação depende da ação de mecanismos fisiológicos reguladores. A antitrombina atua inibindo principalmente a trombina e o fator Xa, enquanto o sistema proteína C/pro-

teína S promove a inativação dos fatores Va e VIIIa, restringindo a formação do trombo ao local da lesão vascular e evitando eventos trombóticos sistêmicos (HALL; HALL, 2021).

PRINCIPAIS ANTICOAGULANTES E SUAS CARACTERÍSTICAS

Heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular

A heparina não fracionada (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) constituem os principais anticoagulantes parenterais utilizados na prática clínica, atuando por meio da potencialização da antitrombina e consequente inibição dos fatores da coagulação, especialmente a trombina (IIa) e o fator Xa.

A HNF apresenta início e término de ação rápidos, podendo ser administrada por via intravenosa ou subcutânea, com grande flexibilidade para ajuste de dose e interrupção do tratamento em situações como procedimentos invasivos ou sangramentos. Além disso, pode ser utilizada em pacientes com insuficiência renal significativa e tem seu efeito anticoagulante rapidamente revertido pelo sulfato de protamina.

Entretanto, sua farmacocinética é variável, exigindo monitorização frequente por meio do tempo de tromboplastina parcial ativada (TT PA) ou da atividade anti-fator Xa, o que torna difícil alcançar e manter níveis terapêuticos adequados. Outras limitações incluem a ausência de formulação oral, a necessidade frequente de infusão contínua devido à curta meia-vida, maior risco de trombocitopenia induzida por heparina (TIH), osteoporose associada ao uso prolongado e potencial aumento do risco hemorrágico em comparação às HBPM.

Por sua vez, as HBPM, como enoxaparina, dalteparina e tinzaparina, apresentam maior biodisponibilidade, resposta mais previsível e meia-vida mais prolongada, permitindo admi-

nistração subcutânea uma ou duas vezes ao dia e, na maioria dos casos, sem necessidade de monitorização laboratorial rotineira. Esses agentes também estão associados a menor incidência de TIH e osteoporose. São considerados os anticoagulantes de escolha durante a gestação. Contudo, possuem algumas desvantagens, como a dependência predominante da excreção renal, com risco de acúmulo para doentes renais, especialmente com a enoxaparina. A reversão pelo sulfato de protamina é apenas parcial; e, quando a monitorização é necessária, geralmente utiliza-se a atividade anti-fator Xa, cuja disponibilidade pode ser limitada em alguns serviços.

Dessa forma, a escolha entre HNF e HBPM deve considerar o contexto clínico, a função renal, o risco de sangramento, a necessidade de rápida reversão da anticoagulação e a disponibilidade de monitorização laboratorial (GARCIA; BURNETT, 2026).

Varfarina

A varfarina é o anticoagulante antagonista da vitamina K mais utilizado mundialmente, atuando na inibição da síntese dos fatores de coagulação dependentes dessa vitamina (Fatores II, VII, IX e X). Destaca-se por ser o tratamento padrão-ouro para pacientes com próteses valvares cardíacas mecânicas e SFA.

Entre suas principais vantagens, incluem-se o baixíssimo custo, a ampla disponibilidade e a existência de antídotos estabelecidos e com alta eficácia, (como a vitamina K, plasma fresco congelado - PFC - e complexo protrombínico - CCP) e uma flexibilidade de titulação que permite alvos exatos de coagulação.

A principal desvantagem são alterações secundárias à dieta (especialmente na ingestão de alimentos ricos em vitamina K), doenças agudas e interações medicamentosas - assim, a medicação apresenta um risco maior de complica-

ções hemorrágicas graves. Para o paciente, a necessidade de realizar controle laboratorial para ajuste gera dificuldades na adesão.

O controle da terapia com varfarina é feito por meio do Tempo de Protrombina, expresso pela Razão Normalizada Internacional (TP/RNI). O início do tratamento exige cautela, recomendando-se doses iniciais baixas (geralmente até 5 mg ao dia) sem doses de ataque, com monitoramento diário do RNI. Uma vez que há estabilidade terapêutica, os exames passam a ser realizados a cada duas ou quatro semanas. Para minimizar o impacto na rotina, pacientes devidamente capacitados podem se beneficiar do uso de dispositivos portáteis de automonitoramento do RNI em casa (GARCIA, 2026).

Anticoagulantes Orais Diretos (DAOCS)

Os DAOCS representam um avanço significativo no manejo e na prevenção de distúrbios tromboembólicos. Diferentemente dos antagonistas da vitamina K, atuam bloqueando diretamente fatores específicos da cascata de coagulação, primariamente a trombina ou o Fator Xa. O controle prévio ao início da medicação segue o padrão dos inibidores do fator Xa: avaliação da função renal, hepática e perfil de coagulação basal (TP, TTPA e plaquetas).

Destacam-se por sua ação previsível, segurança e conveniência, sem necessidade de controle alimentar ou laboratorial. Mas, são contraindicados na gestação e em pacientes com próteses valvares cardíacas mecânicas. Também devem ser evitados em pacientes com disfunção renal grave ou insuficiência hepática severa. Além apresentarem uma vulnerabilidade devido à sua meia-vida curta (LEUNG, 2026)

A dabigatrana é, atualmente, o único inibidor direto da trombina (Fator IIa) oral disponível para uso clínico. Um benefício crucial é a disponibilidade de um antídoto específico, o

idarucizumabe. A dispepsia é um efeito adverso bastante comum. O ajuste posológico é dependente da função renal do paciente. O tempo de coagulação da ecarina é o ensaio mais preciso para avaliar a atividade do fármaco, visto que TP/RNI não reflete de maneira confiável a atividade, não devendo ser utilizado como parâmetro de controle (LEUNG, 2026).

A rivaroxabana é um inibidor oral direto do fator Xa. Para o manejo a longo prazo do tromboembolismo venoso (TEV), a medicação oferece a flexibilidade de redução de dose na prevenção secundária, o que representa um avanço clínico significativo. Apesar de sua versatilidade, a terapia apresenta limitações importantes: deve obrigatoriamente ser ingerida com alimentos e não deve ser utilizada em indivíduos com Clearance de Creatinina (CrCl) inferior a 15 mL/minuto. Além disso, sofre forte interação com inibidores duplos potentes do CYP-3A4 e da glicoproteína P (como cetoconazol e ritonavir). Em cenários de urgência, a atividade do fármaco deve ser mensurada por meio de um ensaio anti-fator Xa especificamente calibrado para a rivaroxabana, visto que exames convencionais não oferecem resultados confiáveis (LEUNG, 2026).

A apixabana é um inibidor oral direto do fator Xa. Uma de suas principais características e vantagens é a menor dependência de depuração renal entre os medicamentos de sua classe. Deve ser feito ajuste posológico conforme idade, creatinina sérica e peso corporal. Interações medicamentosas com inibidores moderados do CYP-3A4 (como o fluconazol sistêmico) pode aumentar o risco de sangramentos. O valiação da atividade do fármaco é feita por medição laboratorial da atividade anti-fator Xa. A interrupção abrupta da apixabana sem cobertura adequada traz um risco acentuado de eventos trombóticos (LEUNG, 2026).

A edoxabana é um inibidor oral direto do fator Xa. No contexto de TEP requer que o paciente tenha recebido de 5 a 10 dias de anticoagulação parenteral prévia. Sua principal vantagem reside na simplicidade posológica de dose única diária. A principal limitação é a função renal do paciente, sendo o uso contraindicado em pacientes com disfunção renal grave, exigindo redução de dose (LEUNG, 2026).

Indicações clínicas da anticoagulação

A anticoagulação constitui uma das principais estratégias terapêuticas para prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos, buscando prevenir complicações potencialmente fatais como acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo pulmonar (TEP) e embolias sistêmicas. Entretanto, a decisão de iniciar a terapia anticoagulante deve ser individualizada, considerando o equilíbrio entre o risco trombótico e o risco de sangramento (VAN GELDER *et al.*, 2024; STEVENS *et al.*, 2021).

A FA é a principal indicação para anticoagulação oral crônica. Está associada à perda da contração atrial efetiva, favorecendo a estase sanguínea, principalmente no apêndice atrial esquerdo, e aumentando significativamente o risco de formação de trombos. Como consequência, pacientes apresentam maior probabilidade de desenvolver AVC isquêmico e embolias sistêmicas quando comparados à população geral (VAN GELDER *et al.*, 2024).

A avaliação do risco tromboembólico nesses pacientes é realizada por meio do escore CHA₂DS₂-VA. O escore atribui pontos para insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, idade igual ou superior a 75 anos (dois pontos), diabetes mellitus, AVC, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica prévios (dois pontos), doença vascular e idade entre 65 e 74 anos. Diferentemente do antigo CHA₂DS₂-VASc, o sexo feminino deixou de ser considerado fator

de risco isolado para indicação de anticoagulação. Quanto maior a pontuação, maior o risco anual de eventos tromboembólicos e, consequentemente, maior o benefício esperado da terapia anticoagulante (VAN GELDER *et al.*, 2024).

Nos indivíduos elegíveis, os DAOCs constituem a primeira escolha por apresentarem eficácia semelhante ou superior à varfarina na prevenção de AVC, com menor incidência de hemorragia intracraniana e ausência da necessidade de monitorização. Entretanto, pacientes portadores de próteses valvares mecânicas ou de estenose mitral reumática moderada a importante devem utilizar varfarina, uma vez que os DAOCs não demonstraram segurança e eficácia nesses grupos. Em pacientes com próteses biológicas, a necessidade de anticoagulação deve ser avaliada conforme o período pós-operatório e a presença de outras indicações clínicas (VAN GELDER *et al.*, 2024).

Outra importante indicação para anticoagulação é o TEV, que engloba a trombose venosa profunda (TVP) e o TEP. Essas condições resultam da formação de trombos no sistema venoso profundo, podendo ocorrer migração do coágulo para a circulação pulmonar, configurando o TEP. A anticoagulação deve ser instituída imediatamente após o diagnóstico, com o objetivo de impedir a progressão do trombo, reduzir o risco de embolização, prevenir recorrências e minimizar complicações tardias, como síndrome pós-trombótica e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Após o tratamento inicial, a duração da anticoagulação depende da presença de fatores desencadeantes transitórios, da recorrência dos episódios tromboembólicos e da persistência de fatores de risco, sendo necessária reavaliação periódica do risco de recorrência e de sangramento para definir a manutenção ou suspensão da terapia (STEVENS *et al.*, 2021).

As síndromes trombofílicas representam um importante contexto clínico na avaliação da necessidade de anticoagulação. Em pacientes com TEV prévio, a decisão sobre a duração do tratamento deve ser individualizada (STEVENS *et al.*, 2021).

Além do tratamento de doenças estabelecidas, a anticoagulação desempenha papel fundamental na profilaxia do TEV em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, especialmente ortopédicas e oncológicas, bem como naqueles com imobilização prolongada. Nessas situações, a avaliação do risco trombótico permite selecionar os pacientes, reduzindo significativamente a incidência de TVP e TEP durante o período de vulnerabilidade. A escolha do anticoagulante e o tempo de profilaxia é variável (STEVENS *et al.*, 2021).

Por fim, em relação à doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), a anticoagulação plena não é recomendada rotineiramente. Entretanto, pacientes com DAOP sintomática apresentam benefícios com estratégias antitrombóticas específicas. Sendo recomendada a associação de rivaroxabana em baixa dose (2,5 mg por via oral, duas vezes ao dia) ao ácido acetilsalicílico (75–100 mg/dia) para reduzir a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores e eventos adversos maiores relacionados aos membros inferiores (GORNIK *et al.*, 2024).

A correta identificação das indicações clínicas, associada à estratificação do risco por instrumentos como o CHA₂DS₂-VA na FA e à avaliação individualizada do risco hemorrágico, permite instituir um tratamento seguro e eficaz.

Efeitos colaterais e possíveis riscos

A terapia anticoagulante está associada ao risco de complicações hemorrágicas, seu principal efeito colateral. Os sangramentos são classificados clinicamente em maiores e menores. O sangramento maior é caracterizado por desfe-

cho fatal, ocorrência em sítios anatômicos críticos (como áreas intracraniana, intraespinhal, intraocular ou pericárdica), ou por causar queda nos níveis de hemoglobina igual ou superior a 2 g/dL ou da necessidade transfusional de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias. Por outro lado, os sangramentos menores, ou clinicamente não maiores, não preenchem tais critérios, mas frequentemente exigem avaliação médica e podem impactar de forma negativa a adesão (LIP; CROWTHER, 2026).

A suscetibilidade a esses eventos adversos é diretamente influenciada por fatores de risco intrínsecos, como idade avançada, superior a 65 anos, é um preditor independente de risco hemorrágico, assim como comorbidades prévias, incluindo hipertensão arterial sistêmica não controlada, histórico de AVC e predisposição a afecções gastrintestinais. Além disso, a função orgânica exerce um papel crítico na farmacocinética dos anticoagulantes, especialmente DAOCs. A insuficiência renal afeta a depuração e exige ajuste de dose, havendo contraindicação formal em casos de disfunção renal severa. De maneira análoga, a insuficiência hepática compromete a metabolização do fármaco e a síntese endógena de fatores de coagulação, elevando o risco de toxicidade medicamentosa e hemorragia (PISTERS *et al.*, 2010).

As interações medicamentosas constituem outro pilar de risco substancial durante o manejo da anticoagulação. A coadministração com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e antiagregantes plaquetários exacerba a probabilidade de sangramento sem necessariamente agregar benefício antitrombótico proporcional. Ademais, fármacos que modulam o sistema enzimático citocromo P450 e a glicoproteína-P, como amiodarona, verapamil, antifúngicos azólicos e rifampicina, podem alterar drasticamente a concentração plasmática dos anticoagu-

lantes orais, demandando monitoramento. (LIP; CROWTHER, 2026).

Para objetivar a avaliação do risco hemorrágico e guiar a tomada de decisão, recomenda-se a aplicação de escores validados, sendo o HAS-BLED amplamente utilizado. O acrônimo engloba os principais fatores de risco: hipertensão não controlada (H), função renal ou hepática anormal (A), histórico de AVC (S), histórico de sangramento prévio (B), labilidade do RNI (L, aplicável aos antagonistas da vitamina K), idade superior a 65 anos (E, do inglês *elderly*) e uso concomitante de drogas predisponentes a sangramento ou consumo abusivo de álcool (D). Uma pontuação igual ou superior a três indica alto risco de sangramento. Contudo, e um escore HAS-BLED elevado não contraindica a anticoagulação de forma absoluta, mas atua, primariamente, como sinalizador para a necessidade de acompanhamento clínico mais frequente e para a intervenção proativa sobre os fatores de risco modificáveis (PISTERS *et al.*, 2010).

Manejo das complicações

Nos casos de hemorragias graves ou potencialmente fatais, a reversão do efeito anticoagulante constitui uma etapa essencial do tratamento (BEKKA; LIAKONI, 2025).

Entre os pacientes em uso de antagonistas da vitamina K (AVK), como a varfarina, a fitomenadiona (vitamina K₁) é o agente específico para reversão da anticoagulação. Seu mecanismo consiste em restabelecer a produção hepática dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Entretanto, devido ao início de ação lento, seu uso isolado não é suficiente em situações de emergência. Nesses casos, recomenda-se a administração concomitante de CCP, permitindo correção mais rápida da coagulopatia (BEKKA; LIAKONI, 2025).

Já os DOACs atuam por meio da inibição direta da trombina, como a dabigatrana, ou do fator Xa, como rivaroxabana, apixabana e edoxabana (RUFF; GIUGLIANO; ANTMAN, 2016). Embora apresentem um perfil de segurança mais favorável que os AVK, o risco de complicações hemorrágicas não é eliminado. A prevenção desses eventos depende da seleção adequada da dose e da avaliação individualizada, especialmente da função renal. Também é recomendável evitar, quando possível, a associação com medicamentos que potencializam o risco de sangramento, como antiagregantes plaquetários e AINEs (RUFF; GIUGLIANO; ANTMAN, 2016).

Quando ocorre um episódio hemorrágico, a primeira conduta consiste na interrupção temporária do anticoagulante, seguida da avaliação da gravidade clínica e da instituição de medidas gerais de suporte. Em sangramentos de menor intensidade, a simples suspensão do medicamento costuma ser suficiente, considerando a curta meia-vida dos DOACs. Já nos casos moderados ou graves, podem ser necessários o controle da hemorragia, reposição volêmica, transfusão de hemocomponentes e reversão farmacológica. Em situações específicas, como ingestão recente do fármaco ou uso de dabigatrana associado à insuficiência renal, medidas adicionais podem ser consideradas, como a hemodíalise, estratégia complementar para remoção do medicamento, diferentemente dos inibidores do fator Xa, cuja elevada ligação às proteínas plasmáticas limita a eficácia desse procedimento (RUFF; GIUGLIANO; ANTMAN, 2016).

Na ausência de agentes específicos, os CCP representam a principal alternativa para reversão da anticoagulação. Em situações selecionadas, também podem ser utilizados os concentrados de complexo protrombínico ativado (CCPa) e o fator VIIa recombinante. Por outro

lado, o plasma fresco congelado (PFC) apresenta benefício limitado na reversão dos DOACs (BEKKA; LIAKONI, 2025; RUFF; GIUGLIANO; ANTMAN, 2016).

Para os pacientes tratados com inibidores do fator Xa, como rivaroxabana, apixabana e edoxabana, o principal agente reversor específico é o *andexanet alfa*. Esse medicamento consiste em uma proteína recombinante modificada que atua como um fator Xa "isca", ligando-se aos anticoagulantes circulantes e impedindo sua interação com o fator Xa fisiológico. Como consequência, ocorre a restauração da geração de trombina e a recuperação da hemostasia, tornando essa uma importante opção no tratamento das hemorragias graves relacionadas a esses fármacos (RUFF; GIUGLIANO; ANTMAN, 2016).

No caso da dabigatrana, o agente reversor específico disponível é o idarucizumabe. Trata-se de um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que apresenta elevada afinidade pelo fármaco, neutralizando rapidamente seu efeito anticoagulante. Sua eliminação ocorre predominantemente pelos rins, razão pela qual pacientes com comprometimento da função renal podem apresentar maior exposição ao medicamento (RUFF; GIUGLIANO; ANTMAN, 2016).

A reversão da anticoagulação com HNF é realizada por meio da protamina, que forma complexos estáveis com a heparina e neutraliza rapidamente sua atividade. O benefício é maior quando administrada logo após a exposição ao anticoagulante. Nas HBPM, entretanto, sua eficácia é parcial, uma vez que neutraliza predominantemente a atividade anti-IIa, exercendo menor efeito sobre a atividade anti-Xa. A dose deve ser ajustada conforme a quantidade e o tempo transcorrido desde a última aplicação, sempre considerando o risco de eventos adver-

sos, como hipotensão, bradicardia e reações anafiláticas (BEKKA; LIAKONI, 2025).

Além dos agentes já incorporados à prática clínica, novas alternativas para reversão da anticoagulação vêm sendo estudadas. Entre elas, destaca-se o ciraparantag, uma molécula sintética com potencial para atuar como reversor universal de diferentes classes de anticoagulantes, incluindo heparinas e DOACs. Apesar dos resultados promissores, sua utilização permanece restrita ao contexto de pesquisa (RUFF; GIUGLIANO; ANTMAN, 2016).

A disponibilidade de agentes específicos, como vitamina K, protamina, idarucizumabe e andexanet alfa, tornou o tratamento mais seguro e ampliou as opções terapêuticas (BEKKA; LIAKONI, 2025; RUFF; GIUGLIANO; ANTMAN, 2016).

Situações especiais

O manejo da anticoagulação exige personalização rigorosa quando o paciente apresenta fatores que alteram a farmacocinética ou modificam drasticamente o balanço entre o risco trombótico e o risco hemorrágico.

O perioperatório impõe o desafio constante de mitigar o risco de sangramento cirúrgico sem expor o paciente a eventos tromboembólicos potencialmente fatais. A decisão de suspender e o momento para fazê-lo baseiam-se na meia-vida do anticoagulante utilizado, na função renal do indivíduo e no risco hemorrágico intrínseco do procedimento (STEVENS *et al.*, 2021).

Para pacientes em uso de varfarina que serão submetidos a procedimentos de moderado a alto risco de sangramento, o medicamento deve ser suspenso cerca de cinco dias antes da intervenção. A instituição da chamada "terapia de ponte" com HBPM ou HNF não deve ser adotada indiscriminadamente, estando indicada estritamente para pacientes classificados como de alto risco tromboembólico, tais como porta-

dores de válvulas cardíacas mecânicas, indivíduos com FA e escore CHA₂DS₂-VA elevado ou TEV recente (STEVENS *et al.*, 2021).

Por outro lado, os DOACs dispensam a necessidade de terapia de ponte na maioria dos casos. A suspensão programada desses fármacos geralmente ocorre de 24 a 48 horas antes do procedimento cirúrgico. Esse intervalo pode se estender para 72 horas em cirurgias de altíssimo risco ou em pacientes que apresentem insuficiência renal, uma atenção que deve ser redobrada especialmente com a dabigatrana (STEVENS *et al.*, 2021).

A gestação representa um estado pró-trombótico marcante, porém a escolha do agente anticoagulante ideal sofre severas restrições devido à permeabilidade placentária e aos riscos de toxicidade e teratogenicidade fetal. Nesse contexto, a HBPM é considerada o padrão-ouro durante toda a gestação. A HNF assume papel de destaque no parto imediato, beneficiando-se de sua meia-vida curta e da possibilidade de reversão rápida. Em contrapartida, os AVK, como a varfarina, atravessam livremente a placenta e estão associados à síndrome varfarínica fetal, sendo contraindicados, em especial durante o primeiro trimestre gestacional, assim como os DOACs, contraindicados tanto na gestação quanto no período de lactação (STEVENS *et al.*, 2021).

A presença de neoplasia maligna ativa não apenas eleva em até seis vezes o risco de desenvolvimento de TEV, como também as próprias terapias antineoplásicas predis põem a eventos trombóticos e à plaquetopenia severa, estreitando a margem de segurança. Historicamente, a HBPM administrada em monoterapia foi considerada o padrão-ouro indiscutível para essa população. Na prática contemporânea, no entanto, os DOACs surgem como alternativas de primeira linha, oferecendo equivalência em eficácia e uma comodidade posológica signifi-

cativamente maior pela dispensa de injeções diárias (LYMAN *et al.*, 2021). Apesar dessa evolução, o sítio anatômico do tumor primário exige avaliação minuciosa. Os DOACs demonstraram aumento na incidência de sangramentos mucosos em ensaios clínicos. Assim, em pacientes acometidos por tumores do trato gastrointestinal ou do trato geniturinário intactos, a HBPM permanece como a terapia de escolha (LYMAN *et al.*, 2021).

O envelhecimento populacional impõe desafios farmacológicos. Na população idosa, os DOACs mostraram-se preferíveis em relação à varfarina, destacando-se fundamentalmente pela redução expressiva e consistente no risco de sangramentos intracranianos, sendo que o risco isolado de quedas esporádicas raramente justifica a privação do benefício da anticoagulação (STEVENS *et al.*, 2021). O manejo seguro nessa faixa etária exige monitoramento rigoroso e periódico da função renal, calculada obrigatoriamente por meio da fórmula de Cockcroft-Gault para fins de ajuste dos DOACs. É imperativo aplicar estritamente os critérios formais de redução de dose estabelecidos para cada fármaco específico, como a redução da apixabana de 5 mg para 2,5 mg a cada 12 horas caso o paciente preencha simultaneamente critérios de idade, peso ou creatinina sérica elevada (STEVENS *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A terapia anticoagulante representa um dos pilares na prevenção e no tratamento das doen-

ças tromboembólicas, contribuindo de forma significativa para a redução da morbimortalidade associada a condições como fibrilação atrial, tromboembolismo venoso e outras situações de elevado risco trombótico. A escolha do anticoagulante deve ser individualizada, considerando as características clínicas do paciente, as indicações específicas, as contraindicações, a função renal e hepática, o potencial de interações medicamentosas e o risco de complicações hemorrágicas.

O desenvolvimento dos anticoagulantes orais diretos ampliou as opções terapêuticas, oferecendo eficácia semelhante ou superior à varfarina em diversas indicações, com maior previsibilidade farmacocinética e menor necessidade de monitorização laboratorial. Entretanto, os antagonistas da vitamina K e as heparinas permanecem fundamentais em situações clínicas específicas, reforçando a importância do conhecimento das indicações, limitações e particularidades de cada classe farmacológica.

Além da seleção adequada do tratamento, o manejo seguro da anticoagulação exige monitoramento contínuo, reconhecimento precoce das complicações hemorrágicas, conhecimento das estratégias de reversão e adaptação da terapia em situações especiais, como gestação, perioperatório, neoplasias e população idosa. Dessa forma, a compreensão dos mecanismos de ação, das indicações clínicas, dos riscos e das estratégias de manejo permite uma utilização mais racional e segura dos anticoagulantes, contribuindo para melhores desfechos clínicos e maior segurança do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEKKA, E.; LIAKONI, E. Anticoagulation reversal (vitamin K, prothrombin complex concentrates, idarucizumab, andexanet- α , protamine). *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 91, n. 3, p. 604–614, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.16142>.

GARCIA, D. A.; BURNETT, A. E. Heparin and LMW heparin: dosing and adverse effects. UpToDate, Waltham, MA, 2026.

GORNIK, H. L. *et al.* 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VES Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, Dallas, v. 149, n. 24, p. e1313–e1410, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001251>.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

LEUNG, L. L. K. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: dosing and adverse effects. UpToDate, Waltham, MA, 2026.

LIP, G. Y. H.; CROWTHER, M. Risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. UpToDate, Waltham, MA, 2026.

LIP, G. Y. H. *et al.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*, Chicago, v. 137, n. 2, p. 263–272, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>.

LYMAN, G. H. *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, v. 39, n. 12, p. 1325–1345, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03408>.

MEI, D. A.; IMBERTI, J. F.; BONINI, N. *et al.* Performance of HAS-BLED and DOAC scores to predict major bleeding events in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants: a report from a prospective European observational registry. *European Journal of Internal Medicine*, Amsterdam, v. 128, p. 63–70, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.06.022>.

ORTEL, T. L.; NEUMANN, I.; AGENO, W. *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances*, Washington, v. 4, n. 19, p. 4693–4738, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.

PISTERS, R. *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, Chicago, v. 138, n. 5, p. 1093–1100, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>.

RUFF, C. T.; GIUGLIANO, R. P.; ANTMAN, E. M. Management of bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the era of specific reversal agents. *Circulation*, Dallas, v. 134, n. 3, p. 248–261, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021831>.

STEVENS, S. M. *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, Chicago, v. 160, n. 6, p. e545–e608, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>.

VAN GELDER, I. C.; RIENSTRA, M.; BUNTING, K. V. *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, Oxford, v. 45, n. 36, p. 3314–3414, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>.