

Reversão do Dabigatran: Abordagem Prática

Dabigatran Reversal: A Practical Approach



Luciana RICCA GONÇALVES✉¹, António ROBALO NUNES²

Acta Med Port 2022 May;35(5):394-398 • <https://doi.org/10.20344/amp.17662>

RESUMO

O dabigatran é um anticoagulante oral direto utilizado na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistémica em doentes com fibrilhação auricular. Em situações que implicam a reversão urgente da sua atividade anticoagulante, como em caso de hemorragia grave com risco de vida; cirurgia ou manobra invasiva urgente/ emergente com risco hemorrágico significativo; e necessidade de trombólise em doente com AVC isquémico, podem ser adotadas diversas medidas, nomeadamente o recurso ao seu agente de reversão específico, o idarucizumab. Com base nas orientações de utilização dos agentes de reversão dos anticoagulantes orais e na experiência clínica de reversão do dabigatran, apresenta-se um guia prático de atuação em situações urgentes de necessidade de reversão da anticoagulação do dabigatran, incluindo a utilização de idarucizumab. A adoção deste tipo de protocolos contribui para a otimização terapêutica e, conseqüentemente, uma reversão mais eficaz e uma melhor gestão dos recursos.

Palavras-chave: Antithrombins; Dabigatran; Idarucizumab; Protocolos Clínicos

ABSTRACT

Dabigatran is a direct oral anticoagulant used to prevent stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. In situations that require the urgent reversal of its anticoagulant activity, such as in the case of severe bleeding that is life-threatening; urgent/emergent surgery or invasive procedures with significant bleeding risk; and the need for thrombolysis in a patient with ischemic stroke, several measures can be taken, including the use of its specific reversal agent, idarucizumab. Based on the guidelines for the use of reversal agents for oral anticoagulants, and on the clinical experience of reversal of dabigatran, a practical guide is presented for use in clinical situations where reversal of dabigatran anticoagulation is required, including the use of idarucizumab. The adoption of this type of guideline contributes to therapeutic optimization and, consequently, greater reversal efficiency and a better resource management.

Keywords: Antithrombins; Clinical Protocols; Dabigatran; Idarucizumab

INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais diretos ou não antagonistas da vitamina K (DOAC) são uma terapêutica alternativa aos antagonistas da vitamina K (AVK), na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistémica em doentes com fibrilhação auricular (FA) não valvular e na prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso (TEV).^{1,2} Apresentam uma eficácia semelhante aos AVK, com perfil de segurança superior.^{1,2} Devido às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, são utilizados em dose fixa, de acordo com as situações clínicas e o perfil do doente, não necessitando de monitorização regular da sua atividade anticoagulante.^{1,2}

O dabigatran é um anticoagulante oral direto, que atua por inibição direta e reversível da trombina. Em todos os doentes medicados com anticoagulantes orais, incluindo o dabigatran, podem surgir situações em que a suspensão da atividade anticoagulante é importante, como nos casos em que o doente possa necessitar de manobras invasivas/cirurgias programadas. Essa reversão está facilitada pela sua semivida curta (semivida terminal média de 11 horas em indivíduos idosos e saudáveis).³⁻⁵ Sendo eliminado maioritariamente por via renal, a semivida é influenciada pela função renal do doente. Em doentes com função renal normal, basta suspender o dabigatran para que a atividade anticoagulante desapareça em menos de 48 horas.³⁻⁵

No entanto, há situações clínicas que obrigam a reversão urgente, designadamente situações de hemorragia grave com risco de vida; cirurgia ou manobra invasiva urgente/ emergente com risco hemorrágico significativo; necessidade de trombólise em doente com AVC isquémico.⁶ Nestas situações, podem ser adotadas diversas medidas que diminuem a atividade anticoagulante do dabigatran, nomeadamente, através da redução da absorção do fármaco (suspensão do dabigatran; administração de carvão ativado por via oral caso a última toma tenha ocorrido há menos de duas a quatro horas); do aumento da excreção do dabigatran (aumento da diurese, hemodiálise se a situação clínica o permitir); ou recorrendo ao agente de reversão específico do dabigatran, o idarucizumab.⁷

O idarucizumab é um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal dirigido contra o dabigatran, com alta afinidade, que permite fazer a reversão imediata, completa e sustentada da atividade anticoagulante do dabigatran.^{8,9} Este anticorpo, específico para o dabigatran e sem qualquer efeito na reversão de outros anticoagulantes, está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) desde 2015, para a reversão rápida da atividade anticoagulante do dabigatran em situações de hemorragia grave não controlada ou com risco de vida e quando existe necessidade de cirurgias ou

1. Serviço de Imuno-hemoterapia. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal.

2. Serviço de Imuno-hemoterapia. Hospital das Forças Armadas. Lisboa. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Luciana Ricca Gonçalves. luciana.ricca@gmail.com

Recebido/Received: 07/12/2021 - **Aceite/Accepted:** 28/02/2022 - **Publicado/Published:** 02/05/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



Reversão em cirurgias ou manobras invasivas urgentes / emergentes
(a ser realizada em < 8 horas)

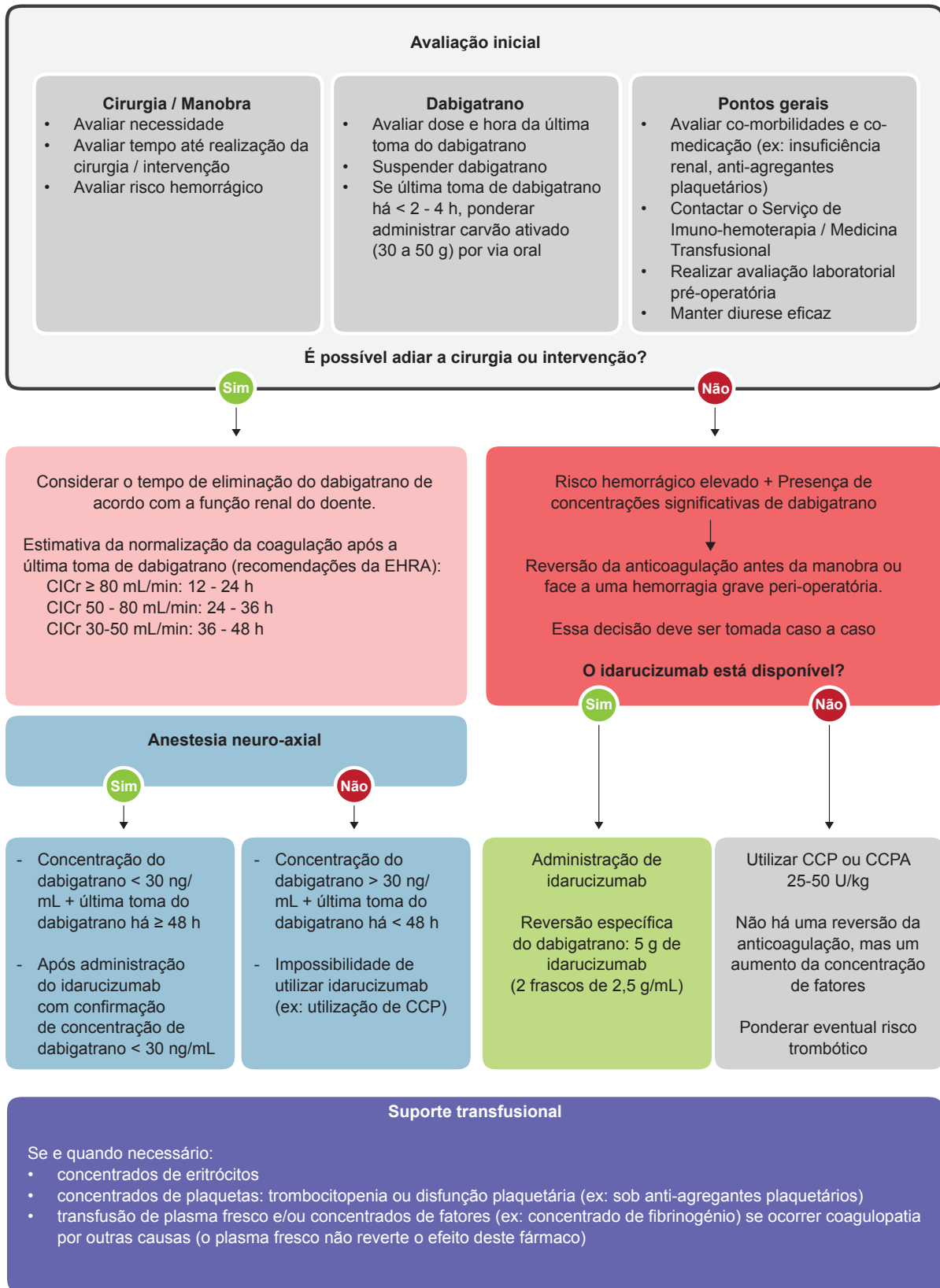


Figura 1 – Reversão em cirurgias de emergência ou intervenções urgentes

CCP: concentrado de complexo protrombínico; CCPA: concentrado de complexo protrombínico ativado; CICr: *clearance* da creatinina; EHRA: European Heart Rhythm Association; g: gramas; h; horas; Hb: hemoglobina; HD: hemodiálise; HIC: hemorragia intracraniana; mL: mililitros; ng/mL: nanogramas por mililitro; U/kg: unidades por quilograma

manobras invasivas em menos de oito horas, com risco hemorrágico elevado.^{8,9} Várias sociedades científicas apontam também, como indicação, o doente com AVC isquémico e necessidade de trombólise.^{10,11}

A dose recomendada de idarucizumab é de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL), por via endovenosa, em bólus ou em duas infusões consecutivas de cinco a 10 minutos, não necessitando de ajuste de dose de acordo com a função renal.^{8,9} Em determinadas circunstâncias pode ser necessário administrar uma segunda dose, quando os doentes mantêm alterações dos tempos da coagulação ou de concentração significativa de dabigatrano, e apresentem recorrência de hemorragia ou necessitem de nova manobra invasiva.

A reversão do efeito anticoagulante deve ser adaptada a cada situação, tendo-se em consideração a urgência e

gravidade da condição clínica. É fundamental que as equipas estejam preparadas para lidar com este tipo de situações e que existam protocolos clínicos e orientações que garantam uma atuação sistemática e uniforme por parte de todos os envolvidos.^{12,13}

Protocolo clínico de reversão do dabigatrano

Com base nas orientações de utilização dos agentes de reversão dos anticoagulantes orais,^{10,11,14-17} e na experiência clínica de reversão do dabigatrano, as Figs 1, 2 e 3 apresentam um guia prático de atuação em situações de necessidade de reversão da anticoagulação do dabigatrano, especificamente em doentes com hemorragia, com necessidade de cirurgias ou manobras invasivas urgentes/emergentes e nas situações de AVC isquémico com

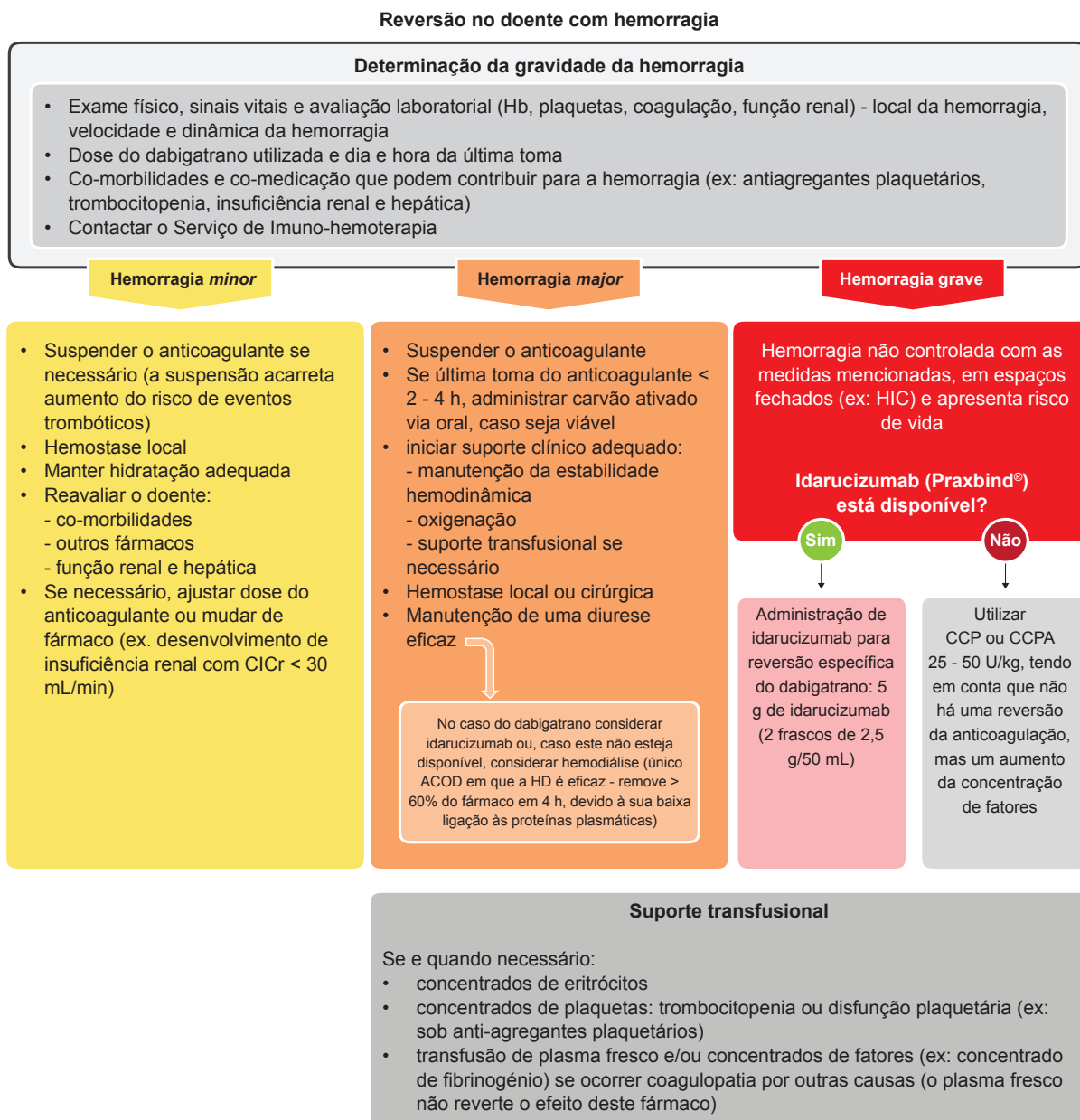


Figura 2 – Reversão no doente com hemorragia

DOAC: anticoagulantes orais de ação direta; CCP: concentrado de complexo protrombínico; CCPA: concentrado de complexo protrombínico ativado; CICr: *clearance* da creatinina; g: gramas; Hb: hemoglobina; HD: hemodiálise; HIC: hemorragia intracraniana; mL: mililitros; U/kg: unidades por quilograma

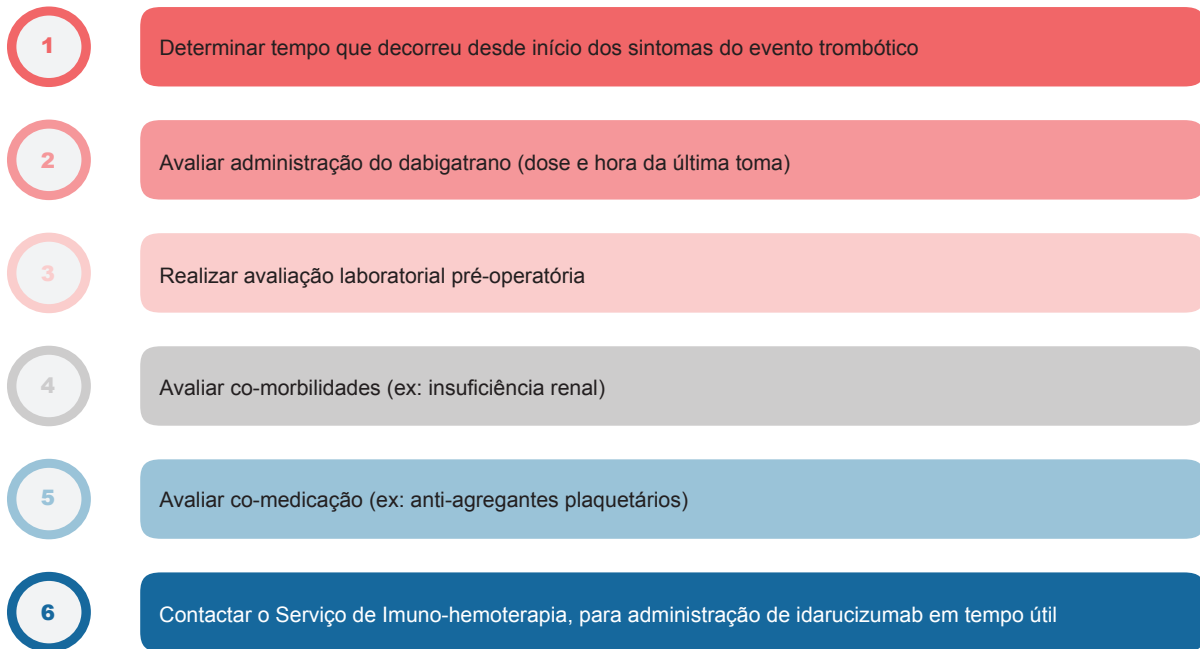
Doente com AVC isquémico e necessidade de trombólise

Figura 3 – Doente com AVC isquémico e necessidade de trombólise

necessidade de trombólise.

Sempre que seja considerada a necessidade de reversão de qualquer terapêutica anti-trombótica, o serviço de Imuno-hemoterapia/ Medicina Transfusional deve ser contactado para decisão conjunta e multidisciplinar.

Em qualquer das situações descritas, deve ser feita a avaliação da administração do dabigatrano, relativamente à hora da última toma, dose administrada (110 mg bid, 150 mg bid, ou outra) e indicação (fibrilhação auricular - FA, tromboembolismo venoso - TEV, prevenção de TEV em ortopedia, trombose venosa - TV - cerebral, ou outra). Adicionalmente, deve ser efetuada a avaliação laboratorial do doente através da realização de hemograma, creatinina sérica para cálculo da *clearance* da creatinina, e estudo da coagulação com determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), tempo de protrombina (TP), fibrinogénio e, se possível, tempo de trombina (TT). Se clinicamente justificável e se disponível no laboratório, deve ser efetuada a determinação da concentração plasmática do dabigatrano, através do tempo de trombina diluída (dT_T) ou ensaio cromogénico da ecarina (ECA).

Sempre que se decide administrar o agente de reversão específico do dabigatrano – idarucizumab – deve ser efetuada a monitorização da sua ação. Esta inclui a avaliação clínica do doente (controlo da hemorragia, hemostase intraoperatória) e a avaliação laboratorial através da realização de um aPTT (eventualmente TT ou mesmo doseamento em situações mais críticas, como na preparação para neurocirurgia), colhido 15 a 30 minutos após administração do idarucizumab.

Em muitas situações, a reversão da terapêutica anti-coagulante tem de ser acompanhada de outras medidas

terapêuticas. Estas medidas incluem a manutenção da estabilidade hemodinâmica com correção da volémia e administração de fármacos inotrópicos, a correção mecânica da hemóstase, suporte transfusional para correção de anemia, trombocitopenia ou disfunção plaquetária e coagulopatia associada, bem como a administração de antifibrinolíticos (ex: doentes politraumatizados e/ou com hemorragias graves).

CONCLUSÃO

A elaboração de um protocolo clínico de reversão do dabigatrano permite uniformizar critérios de utilização de diferentes meios de reversão, incluindo a utilização do agente de reversão específico do dabigatrano, o idarucizumab, de forma a otimizar e racionalizar a sua utilização. Essa otimização permite uma maior eficácia e rapidez da reversão, mas também melhor gestão de recursos diretos ou indiretos, no tratamento dos doentes sob dabigatrano em situações urgentes.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Os autores contribuíram de forma igual para a conceção, desenvolvimento e revisão do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

LRG, ARN: receberam da Boehringer Ingelheim apoio financeiro destinado a Medical Writing pela Prime Focus.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este projeto teve o apoio financeiro da Boehringer Ingelheim para publicação. O conteúdo é da total responsabilidade dos autores.

REFERÊNCIAS

1. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:9–15.
2. Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Direct oral anticoagulants: an update. *Med Clin*. 2018;151:198-206.
3. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:292–303.
4. Bouhajib M, Tayab Z. A pharmacokinetic evaluation of dabigatran etexilate, total dabigatran, and unconjugated dabigatran following the administration of dabigatran etexilate mesylate capsules in healthy male and female subjects. *Drug Res*. 2020;70:33–40.
5. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:386–99.
6. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:273–81.
7. Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol*. 2019;94:697-709.
8. Hutcherson TC, Cieri-Hutcherson NE, Bhatt R. Evidence for idarucizumab (praxbind) in the reversal of the direct thrombin inhibitor dabigatran: review following the re-verse ad full cohort analysis. *P T*. 2017;42:692–8.
9. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431–41.
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 42:373–498.
11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–93.
12. Gulseth MP. Overview of direct oral anticoagulant therapy reversal. *Am J Health Pharm*. 2016;73:s5–13.
13. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55–63.
14. Gibler WB. Management of severe bleeding in patients treated with oral anticoagulants: Proceedings monograph from the emergency medicine cardiac research and education group-international multidisciplinary severe bleeding consensus panel October 20, 2018. *Crit Pathw Cardiol*. 2019;18:150–66.
15. Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2016;44:2251–7.
16. Weitz JI, Pollack CV. Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2015;114:1113-26.
17. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, 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.