

Revisão Integrativa Sobre O Uso De Anticoagulantes Orais Diretos Em Casos De Embolia Pulmonar Aguda

Isabella Paraguassu de Almeida Guedes¹, Alicia de Alencar Carvalho², Giovana Santos Viana³, Louise Gomide Freitas⁴, Tiago Albuquerque Ferreira Pinto Bandeira⁵, João de Sousa Pinheiro Barbosa⁶

¹ Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; isabella.paraguassu@sempreceub.com

² Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; alicia.alencar@sempreceub.com

³ Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; giovana.viana@sempreceub.com

⁴ Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; lousegfreitas@sempreceub.com

⁵ Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; tiagobandeira@sempreceub.com

⁶ Docente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; joao.barbosa@ceub.edu.br

Citação: GUEDES, Isabella *et al.* Avanços da Cirurgia Robótica no Tratamento Oncológico. Primeira edição da Revista de Acadêmicos e Egressos da Medicina - RaMED. Brasília: EDITORA, 2023.

Editor Acadêmico: Dr. PhD João de Sousa Pinheiro Barbosa e Dr. PhD Neulânio Francisco de Oliveira

Recebido: 21/07/2023

Revisado: 30/08/2023

Aceito: 16/11/2023

Publicado: 15/12/2023

Resumo: A embolia pulmonar (EP) consiste na obstrução da artéria pulmonar, causando oclusão vascular, sua etiologia está relacionada, principalmente, ao tromboembolismo venoso (TEV), mas outras causas também podem estar associadas. As estratégias de tratamento para EP incluem anticoagulação sistêmica, fibrinólise por cateter, fibrinólise sistêmica e embolectomia pulmonar cirúrgica. No entanto, a base do tratamento continua sendo a anticoagulação. Nesse sentido, foi realizada uma revisão integrativa da literatura para compreender a escolha do anticoagulante no tratamento dessa condição. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Com isso, observou-se que a heparina é o anticoagulante oral mais utilizado atualmente, enquanto os antagonistas de vitamina K (VKAs), principalmente a varfarina, apresentam maior interação com alimentos, medicamentos, álcool e mais riscos de hemorragia. Portanto, há um aumento no uso dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) devido aos seus efeitos benéficos, como a diminuição de hemorragias e a não necessidade do monitoramento da Razão Normalizada Internacional (INR), porém nem sempre são a melhor opção devido ao alto custo e dificuldade de escolha do antídoto. Logo, é essencial a realização do diagnóstico e da intervenção precocemente, pois a maioria das mortes ocorrem nas primeiras horas a dias, associado a isso deve-se individualizar o tratamento, analisando a situação do paciente.

Palavras-chave: Embolia pulmonar; Trombose; Anticoagulantes Orais de Ação Direta; Inibidores do Fator Xa; Heparina.

1. Introdução

A embolia pulmonar (EP) é uma condição comum, que consiste na obstrução da artéria pulmonar e é responsável por elevada morbidade e mortalidade, causando algum grau de oclusão vascular. Nesse sentido, a depender do tamanho do êmbolo, a EP pode causar desde a obstrução de artérias segmentares ou subsegmentares até a obstrução de quase todo o trato de saída pulmonar. Pode ser categorizada como embolia pulmonar aguda (EPA), quando o êmbolo é oriundo majoritariamente de veias profundas – como é o caso da trombose venosa profunda (TVP) – ou crônica, quando o acúmulo de pequenos coágulos acontece nas artérias pulmonares ao longo dos anos. Além disso, pode ser classificada em submaciça e maciça, caracterizadas pela presença de tensão cardíaca direita e instabilidade hemodinâmica, respectivamente (DOHERTY S, 2017; GIORDANO NJ, *et al.*, 2017).

Muitas vezes o termo “embolia pulmonar aguda” é usado erroneamente como sinônimo de “tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo”, descartando todas as causas não trombóticas de EPA. Atualmente, sua causa mais comum é o tromboembolismo venoso (TEV), principalmente por trombos advindos das extremidades inferiores, sendo nomeada como EP trombótica aguda ou tromboembolismo pulmonar agudo. Apesar de ser a causa mais frequente, existem outras etiologias envolvidas, como o acúmulo de gordura ou a presença de um tumor, ou de ar, obstruindo os vasos sanguíneos (PALM V, *et al.*, 2020; GIORDANO NJ, *et al.*, 2017)

Alguns autores relatam uma alta mortalidade relacionada à embolia pulmonar. Com mais de 100.000 mortes somente em 2018, é considerada a terceira causa mais comum de morte cardiovascular, somente atrás de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Diante disso, o diagnóstico e a intervenção precoce são fundamentais, pois a maioria das mortes por EP aguda ocorrem nas primeiras horas a dias, sendo que mais de 70% das mortes ocorrem na primeira hora (LICHA CRM, *et al.*, 2020).

Os sintomas mais comumente apresentados são dispneia e dor torácica de natureza pleurítica. Associado a isso, tosse, hemoptise, sintomas concomitantes de trombose venosa profunda (TVP) e sinais de taquipneia, taquicardia e hipóxia também podem ser considerados indícios de embolia pulmonar aguda. A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada é considerada o método padrão-ouro para diagnosticar a EPA. No entanto, como envolve radiação ionizante, não é apropriado para uso em todos os casos e, por este motivo, escores de probabilidade clínica e testes de d-dímero são usados para filtrar aqueles com baixa probabilidade de EPA (DOHERTY S, 2017; LICHA CRM, *et al.*, 2020; HOWARD L, 2019).

As estratégias de tratamento atualmente disponíveis para EPA incluem anticoagulação sistêmica, fibrinólise baseada em cateter, fibrinólise sistêmica e

embolectomia pulmonar cirúrgica, no entanto, a base do tratamento ainda é a anticoagulação. Recentemente, houve mudanças quanto ao anticoagulante a ser utilizado, sendo o padrão de tratamento a heparina de baixo peso molecular (HBPM) seguida pela varfarina. Entretanto, com essas alterações, estes medicamentos foram substituídos pelos anticoagulantes orais diretos (DOACs), que são equivalentes em eficácia e parecem ter menor risco de sangramento (LICHA CRM, *et al.*, 2020; HOWARD L, 2019).

Essa classe de medicamentos é composta pela apixabana, dabigatrana, edoxabana e rivaroxabana. Remédios utilizados em diversas doenças tromboembólicas, com dose fixa, administração uma ou duas vezes ao dia e dosagem determinada principalmente por indicação, idade e/ou depuração de creatinina, peso corporal e uso de drogas concomitantes. O propósito do tratamento com essas drogas é diminuir a mortalidade pela prevenção da extensão do trombo, embolização e/ou formação de novos trombos (DOUXFILS J, *et al.*, 2017; LEENTJENS J, *et al.*, 2017).

O uso de anticoagulantes orais diretos tem como objetivo principal interromper a progressão dos fenômenos trombóticos. Em sua maioria, são prescritos por, pelo menos, três meses após o evento agudo, com o intuito de prevenir a recorrência a longo prazo. A farmacodinâmica desses medicamentos envolve a inibição direta do fator II ou Xa (ambos proteases de serina), impedindo a conversão ativada pela trombina do fibrinogênio em fibrina (BARRIONUEVO B, *et al.*, 2022; LEENTJENS J, *et al.*, 2017).

Nessa perspectiva, o objetivo desta revisão será analisar, na literatura, o uso de anticoagulantes orais diretos, comparando seus benefícios e malefícios com os anticoagulantes utilizados no tratamento padrão da embolia pulmonar aguda, como a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a varfarina.

2. Método

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura acerca dos benefícios e malefícios do uso de anticoagulantes orais diretos em casos de embolia pulmonar aguda. As bases de dados utilizadas foram PubMed, SciELO e Google Acadêmico, por meio dos descritores "embolismo pulmonar agudo", "etiologia", "tratamento", "comparação", "anticoagulantes orais diretos", e "prescrição precoce", tanto em português quanto em inglês, associados ao operador booleano AND. Os critérios de seleção dos artigos foram: idiomas português, inglês e espanhol, publicações no período de 2017 a 2022, e abordagem da temática proposta para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram artigos que não abordavam diretamente a temática investigada e que não atendiam aos critérios de inclusão. Posteriormente à

Revista Acadêmica de Medicina

associação dos descritores utilizados nas bases de pesquisa e à leitura criteriosa dos artigos selecionados, 15 artigos foram utilizados na composição do estudo.

3. Resultados e Discussão

Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados juntamente com a associação dos descritores utilizados e a leitura criteriosa dos artigos, foram selecionados 15 artigos para a composição do estudo, dispostos no quadro 1.

Quadro 1: Descrição dos artigos selecionados para revisão integrativa.

Bases de Dados	Autor/Ano/Periódico	Título	Tipo de Estudo	Principais Achados
Google Acadêmico	ASSIS, Davi de., 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.	Anticoagulantes orais: aspectos farmacológicos e monitorização terapêutica	Artigo de Revisão	Os dados dos ensaios clínicos publicados até à atualidade sugerem que os novos anticoagulantes orais demonstraram serem eficazes e seguros a curto e longo prazo, não necessitando de monitorização laboratorial frequente. No entanto, ainda muito está por explorar, nomeadamente a segurança destes novos fármacos a longo-prazo e qual deles será o melhor para as variadas doenças e circunstâncias. Faltando ainda muitos estudos comparativos entre eles.
Pubmed	ALTIOK, Ertunc; MARX, Nikolaus., 2018. Deutsches Ärzteblatt International , v. 115, n. 46, p. 776.	Anticoagulação oral: atualização sobre anticoagulação com antagonistas da vitamina K e anticoagulantes orais não dependentes da vitamina K	Artigo de Revisão	As principais indicações para anticoagulação oral são fibrilação atrial, tromboembolismo venoso e status pós-substituição da válvula cardíaca. Em pacientes com fibrilação atrial e sem doença cardíaca valvar, a anticoagulação é recomendada para homens com pontuação CHA2DS2-VASc = 1 e para mulheres com pontuação = 2. O NOAC para esta indicação está associado a uma taxa marginalmente menor de acidente vascular cerebral do que o VKA (3,5% vs. 3,8%, número necessário para tratar [NNT] = 333), bem como uma taxa menor de hemorragia maior (5,1% vs. 6,2%, NNT = 91). O NOAC é contra-indicado para pacientes com válvulas cardíacas mecânicas. A anticoagulação com VKA pode ser previsivelmente antagonizada. Entre os vários tipos de NOAC, o efeito anticoagulante do dabigatran pode ser antagonizado com segurança com um antídoto; nenhum antídoto específico ainda está disponível para apixaban, rivaroxaban ou edoxaban.
Pubmed	BARRIONUEVO, B. et al., 2022. v. 92, n. 4, p. 454–460.	Preditores do uso de anticoagulantes orais diretos na embolia pulmonar aguda	Estudo Observacional	Foram analisados 579 pacientes que receberam anticoagulação na alta hospitalar: 60% receberam AVK, 21% heparinas e 19% ACOD (dos quais 49% rivaroxabán, 34% apixabán e 17% dabigatran). Os pacientes que receberam ACOD tinham TEP de menor gravidade, menor risco de hemorragia e menos complicações intra-hospitalares. No acompanhamento de 30 dias não houve diferenças na mortalidade por todas as causas ou sangramento. A cobertura de saúde por um seguro social (odds ratio [OR] 7.45; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 1.74-31.9; p < 0.01) ou por cobertura privada

Revista Acadêmica de Medicina

				(OR 10.5; IC 95%: 2.4-45.9; $p < 0.01$) foram preditores independentes da prescrição de ACOD na alta, e o histórico de insuficiência cardíaca (OR 0.19; IC 95%: 0.04-0.84; $p = 0.028$) e de doença oncológica (OR 0.49; IC 95%: 0.27-0.89; $p = 0.02$) foram preditores de não prescrever.
Pubmed	DE JONG, L.A. et al. The Netherlands journal of medicine , v. 76, n. 10, p. 426-430, 2018.	Tendências no uso direto de anticoagulantes orais (DOAC): benefícios para a saúde e preferência do paciente	Artigo de Revisão	Os DOACs são agora alternativas bem estabelecidas aos AVK para tratamento anticoagulante em pacientes com NVAf e TEV. No entanto, a utilização de DOAC nos Países Baixos é relativamente baixa em comparação com vários países vizinhos, como a Alemanha e a Bélgica. Atualmente, o número de prescrições está a aumentar, mas são necessários mais dados de apoio sobre a eficácia, segurança e adesão no mundo real em populações de pacientes mais específicas para ajudar a aumentar ainda mais este número. Calculamos que o aumento do uso de DOACs na Holanda até os níveis alemão e belga de 2014 poderia ter levado a 50.242 (+ 14,3%) ou 163.376 (+ 46,5%) usuários adicionais de DOAC, correspondendo a 13.876 a 45.121 QALYs ganhos, respectivamente.
Pubmed	DI MINNO, Alessandro et al. Blood reviews , v. 31, n. 4, p. 193-203, 2017.	Antigos e novos anticoagulantes orais: alimentos, fitoterápicos e interações medicamentosas	Artigo de Revisão	Múltiplas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com alimentos, ervas, medicamentos de venda livre e outros podem influenciar a eficácia e a segurança dos antagonistas da vitamina K (VKAs) e dos anticoagulantes orais diretos (DOACs). Os distúrbios hemorrágicos associados às interações com VKAs têm sido frequentemente descritos como graves, com risco de vida e até fatais, enquanto aqueles associados às interações com DOACs parecem ser menos relevantes. As interações com os VKAs foram amplamente investigadas; aquelas que envolvem DOACs foram muito menos estudadas.
Pubmed	DOHERTY, S. Australian family physician , v. 46, n. 11, p. 816-820, 2017.	Embolia pulmonar: uma atualização	Artigo de Revisão	Várias regras e algoritmos de decisão clínica estão disponíveis para auxiliar no diagnóstico de embolia pulmonar, e a pontuação de Wells e a regra de Critérios de Regra de Exclusão de Embolia Pulmonar são apresentados neste artigo. A utilidade do

Revista Acadêmica de Medicina

				teste de D-dímero e o papel da imagem para confirmar o diagnóstico também são discutidos. As opções de tratamento assim que a embolia pulmonar for confirmada são apresentadas.
Pubmed	DOUXFILS, J. et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis , v. 16, n. 2, p. 209–219, 2017.	Testes laboratoriais em pacientes tratados com anticoagulantes orais diretos: um guia prático para médicos	Artigo de Revisão	Uma riqueza de conhecimento surgiu nos últimos 5 anos sobre o teste dos níveis DOAC. Embora a avaliação de rotina da intensidade da anticoagulação não seja necessária com esses medicamentos, várias situações podem exigir o uso de <u>testes de coagulação</u> 49. As recomendações de diretrizes e documentos de consenso sobre testes laboratoriais dos DOACs são geralmente consistentes e fornecem orientações claras para os médicos 8., 50., 51.. Testes específicos surgiram como a solução mais adequada para a determinação das concentrações plasmáticas do DOAC e podem ser usados em situações de emergência com um tempo de resposta de cerca de 30 minutos. Estudos estão em andamento para reduzir ainda mais esse tempo de resposta ou para implementar testes no ponto de atendimento 52. O custo desses testes específicos também foi questionado. Eles são mais caros do que o PT/APTT, mas se considerarmos que seu uso será restrito a situações especiais, é provável que a carga para <u>os sistemas de saúde</u> seja menor do que a atualmente incorrida no gerenciamento de pacientes com <u>VKAs</u> .
PubMed	GIORDANO, N. J. et al. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. Techniques in Vascular and Interventional Radiology , v. 20, n. 3, p. 135–140, 2017.	Epidemiologia, Fisiopatologia, Estratificação e História Natural da Embolia Pulmonar	Artigo de Revisão	Existem fatores que aumentam o risco de embolia pulmonar (EP), que são categorizados como herdados e adquiridos. Os fatores de risco adquiridos podem ser subdivididos em natureza provocativa ou não provocativa. Estas distinções têm implicações tanto para o risco como para o tratamento de EP. Os pacientes com suspeita de EP devem ser avaliados de forma eficiente para diagnosticar e administrar a terapia o mais rápido possível, mas a apresentação da EP é variável e inespecífica, portanto o diagnóstico é um desafio. Assim, a estratificação de risco é crítica tanto para o prognóstico como para o tratamento da EP aguda.
Pubmed	HOWARD, L. Clinical Medicine , v. 19, n. 3, p. 243–247, 2019.	Embolia pulmonar aguda	Artigo de Revisão	Os algoritmos e técnicas de diagnóstico permaneceram relativamente inalterados nos últimos 10 anos, com a angiografia pulmonar (PA) por tomografia computadorizada (TC) sendo a principal ferramenta (Fig.

				<p>(Fig1).</p> <p>1). Como envolve radiação ionizante, não é apropriado usar CTPA em todos os casos de suspeita de PE, portanto, os escores de probabilidade clínica e os testes de d-dímero são usados para filtrar aqueles com baixa probabilidade de PE. Embora existam vários escores de probabilidade clínica, o escore de Wells (Tabela (Tabela1)</p> <p>1) continua sendo a pontuação predominante nos algoritmos de diretrizes internacionais. Onde a probabilidade clínica de EP é baixa, um dímero normal tem um alto valor preditivo negativo para excluir a EP, no entanto, onde o dímero d é elevado ou a probabilidade clínica de EP é alta, o diagnóstico por imagem deve ser realizado. O interesse está aumentando no uso de d-dímeros ajustados por idade, no entanto, as evidências ainda não atingiram o significado para serem consideradas parte da prática de rotina. Em certas circunstâncias, em particular a gravidez, d-dímero, inflamação e câncer não podem ser usados para fazer a triagem de pacientes para imagens.</p>
PubMed	<p>LEENTJENS, J. et al. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? British Journal of Clinical Pharmacology, v. 83, n. 11, p. 2356–2366, 2017.</p>	<p>Anticoagulação inicial em pacientes com embolia pulmonar: trombólise, heparina não fracionada, HBPM, fondaparinux ou DOACs?</p>	<p>Artigo de Revisão</p>	<p>Como os DOACs são igualmente eficazes como outros regimes anticoagulantes, apresentam menores riscos hemorrágicos, não necessitam de monitorização rotineira e são administrados por via oral, tornaram-se recentemente os agentes de escolha no tratamento agudo e crônico da EP. Em pacientes com contra-indicação aos DOACs, a HBPM/fondaparinux é geralmente preferida à terapia com HNF devido a um efeito terapêutico melhor e mais previsível. No entanto, com base nas propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e relevantes fora do alvo, ainda existem várias indicações para a terapêutica com HNF no tratamento inicial da EP, por exemplo, em doentes com EP de risco intermédio.</p>
Pubmed	<p>MARTINEZ LICHA, C. R. et al. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, v. 26, n. 2, p. 65–71, 2020.</p>	<p>Manejo atual da embolia pulmonar aguda</p>	<p>Artigo de Revisão</p>	<p>A EP aguda continua sendo uma condição altamente mórbida que requer diagnóstico e tratamento imediatos. Várias modalidades de tratamento estão disponíveis, desde anticoagulação sistêmica em pacientes que não têm sinais de disfunção cardíaca direita até trombólise sistêmica, terapia dirigida por cateter e embolectomia cirúrgica em pacientes com EP submassiva e massiva. As abordagens não cirúrgicas permanecem a terapia de primeira linha para a maioria dos casos de EP, embora subgrupos de</p>

Revista Acadêmica de Medicina

				<p>pacientes selecionados devam ser encaminhados antecipadamente para intervenção cirúrgica como tratamento primário. Os resultados cirúrgicos melhoraram substancialmente nas últimas décadas e agora oferecem uma opção de tratamento segura e apropriada que pode reduzir a mortalidade e a morbidade associadas à EP aguda.</p>
Pubmed	<p>MILLING JR, Truman J.; ZIEBELL, Christopher M. Trends in cardiovascular medicine, v. 30, n. 2, p. 86-90, 2020.</p>	<p>Uma revisão dos anticoagulantes orais, antigos e novos, em sangramento grave e a necessidade de cirurgia urgente</p>	<p>Artigo de Revisão</p>	<p>O idarucizumab deve ser usado em pacientes em dabigatrana (e apenas dabigatran) com sangramento grave ou que precisam de cirurgia urgente. Para a reversão da varfarina, há pouco papel restante para o plasma, exceto talvez em pacientes relativamente estáveis que podem sustentar a carga de volume, ou seja, aqueles sem insuficiência cardíaca congestiva ou função renal comprometida. O PCC 4F, juntamente com a Vitamina K, deve ser usado para a maioria dos pacientes em uso de varfarina que requer reversão rápida para cirurgia ou hemorragia grave, incluindo toda a hemorragia intracraniana e qualquer paciente com risco iminente de morte hemorrágica. Para sangramento grave em FXaIs, o exanet alfa tem mais evidências de reversão eficaz e segura. O uso off-label de PCCs para reversão FXaI se baseia em menos evidências, mas pode ser razoável se o andexanet não estiver disponível. Nenhum deles tem uma base de evidências prospectivas em cirurgia de urgência. Ciraparantag seria um agente de reversão versátil, mas não foi testado em pacientes com sangramento.</p>
PubMed	<p>ONISHI, Akihiro et al. Heparin and anticoagulation. Frontiers in Bioscience-Landmark, v. 21, n. 7, p. 1372-1392, 2016.</p>	<p>Heparina e anticoagulação</p>	<p>Artigo de Revisão</p>	<p>Os anticoagulantes à base de heparina são essenciais componentes da medicina moderna e as perspectivas para seu uso futuro são muito boas. Os anticoagulantes mais recentes, introduzidos para certas aplicações especializadas, não substituíram significativamente a heparina e os anticoagulantes mais recentes à base de heparina na maioria dos procedimentos médicos. Algumas melhorias dos medicamentos à base de heparina terapêutica ainda são necessárias e sem dúvida acontecerão na próxima década. Uma preocupação mais imediata está atendendo às necessidades mundiais de segurança, alta qualidade e fontes relativamente baratas deste recurso crítico para salvar vidas medicamento.</p>

Revista Acadêmica de Medicina

Pubmed	PALM, V. et al. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren , v. 192, n. 01, p. 38–49, 2019.	Embolia pulmonar aguda: técnicas de imagem, achados, tratamento endovascular e diagnósticos diferenciais	Artigo de Revisão	A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (CTPA) é o padrão de referência atual para o diagnóstico de EP aguda. A varredura de ventilação e perfusão (VQ) ou - em centros com experiência adequada - ressonância magnética (MRI) é indicada em pacientes grávidas ou jovens e pacientes com contra-indicações ao contraste iodado. A angiografia invasiva é reservada para pacientes com tratamento endovascular pretendido. Artefatos, EP aguda não trombótica, EP crônica e doenças não embolias da artéria pulmonar devem sempre ser considerados como diagnósticos diferenciais.
PubMed	POLLACK JR, Charles V. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. New England Journal of Medicine , v. 377, n. 5, p. 431-441, 2017.	Idarucizumabe para reversão de dabigatrana	Estudo de Coorte Prospectivo	Um total de 503 pacientes foram inscritos: 301 no grupo A e 202 no grupo B. A reversão percentual máxima mediana do dabigatrano foi de 100% (intervalo de confiança de 95%, 100 a 100), com base no tempo de trombina diluída ou no tempo de coagulação da ecarina. No grupo A, 137 pacientes (45,5%) apresentaram sangramento gastrointestinal e 98 (32,6%) apresentaram hemorragia intracraniana; entre os pacientes que puderam ser avaliados, o tempo médio até a cessação do sangramento foi de 2,5 horas. No grupo B, o tempo mediano até o início do procedimento pretendido foi de 1,6 horas; a hemostasia periproceural foi avaliada como normal em 93,4% dos pacientes, ligeiramente anormal em 5,1% e moderadamente anormal em 1,5%. Aos 90 dias, eventos trombóticos ocorreram em 6,3% dos pacientes do grupo A e em 7,4% no grupo B, e a taxa de mortalidade foi de 18,8% e 18,9%, respectivamente. Não houve sinais de segurança adversos graves. Em situações de emergência, o idarucizumab reverteu com rapidez, durabilidade e segurança o efeito anticoagulante do dabigatrano.

Fonte: Autoria própria, 2023.

A embolia pulmonar é uma condição grave em que um coágulo de sangue se forma em uma veia profunda e se desloca para os pulmões, bloqueando uma artéria pulmonar. A formação desses coágulos sanguíneos ocorre devido a uma combinação de fatores conhecida como a tríade de Virchow, a qual é composta por alterações na coagulação, estase sanguínea e lesão endotelial. Essa obstrução pode levar a complicações potencialmente fatais, como insuficiência cardíaca e danos pulmonares (DOHERTY, 2017).

A estratificação da embolia pulmonar é essencial para determinar a gravidade da condição e guiar o tratamento adequado. Vários escores de estratificação, como o escore de gravidade da embolia pulmonar (PESI) e o escore de risco de mortalidade precoce (sPESI), são utilizados para avaliar a estabilidade hemodinâmica do paciente e prever o risco de mortalidade (GIORDANO, 2017).

Até recentemente, os antagonistas vitaminas K e a heparina eram os únicos anticoagulantes orais disponíveis para o tratamento da embolia pulmonar, mas com o surgimento dos novos anticoagulantes orais, os pacientes apresentaram resultados mais estáveis e previsíveis (DI MINNO et al., 2017).

A heparina é o anticoagulante mais utilizado no mundo e está a mais de 90 anos em uso, sendo a heparina de baixo peso molecular a mais utilizada no tratamento de trombose venosa e embolia pulmonar. É principalmente utilizada em pacientes gestantes e oncológicos, casos em que os antagonistas de vitamina K não são recomendados. Apresentam menor eficácia em pacientes obesos e/ou com insuficiência renal, casos em que os anticoagulantes inibidores do fator Xa são preferidos (ONISHI et al., 2016; LEENTJENS et al., 2017).

Os antagonistas vitamínicos K (VKAs) estão entre os primeiros anticoagulantes criados e os mais usados atualmente para o tratamento, sendo seu principal exemplo a varfarina. Porém, quando comparados com os anticoagulantes orais diretos, é perceptível que os VKAs apresentam maior risco de hemorragia e maior interação com alimentos, produtos de ervanária e diversos tipos de medicamentos, os quais alteram sua eficácia (DI MINNO et al., 2017; ALTIOK et al., 2018).

A varfarina é um anticoagulante oral antagonista da vitamina K, é o principal anticoagulante oral usado no tratamento e na profilaxia de eventos tromboembólicos por décadas. Entretanto, esse medicamento está envolvido com eventos adversos graves devido a sua interação com alimentos e medicamentos, além do risco de hemorragia. Fatores como idade avançada, uso de álcool, ingestão de alimentos ricos em vitamina K, uso de antibióticos e ingestão de chás afetam a eficácia da varfarina. Esses fatores mostraram a necessidade da criação de novos anticoagulantes com maior equilíbrio entre eficácia e efeitos adversos (ASSIS et al., 2022).

Os anticoagulantes orais diretos (DOACs) são uma nova classe de anticoagulantes orais que simplificam o tratamento inicial, a profilaxia e o manejo a longo termo da embolia pulmonar. Eles podem ser inibidores de trombina, como o etexilato de dabigatrana, ou inibidores do fator Xa, como a rivaroxabana, o apixabana e a edoxabana. Nota-se uma tendência crescente no uso de DOACs devido aos benefícios para a saúde e à preferência dos pacientes (LEENTJENS et al., 2017).

Os DOACs possuem efeitos benéficos no sangramento intracraniano, diminuindo a hemorragia, e, devido a sua farmacodinâmica mais previsível, não necessitam do monitoramento da Razão Normalizada Internacional (INR), que explicita o tempo necessário para o sangue coagular. Outro benefício é a menor quantidade de interações alimentares e medicamentosas, o que torna os anticoagulantes orais diretos uma opção de tratamento mais favorável. Alguns autores ainda pontuam ressalvas em relação ao uso dos DOACs devido à falta de um antídoto, à falta de monitoramento em caso de overdose e ao aumento do impacto orçamentário na introdução destas substâncias (DE JONG LA, et al., 2018).

Entretanto, outros autores descrevem a aquisição de agentes para reversão dos DOACs como um feito recente. Dessa forma, duas medicações são utilizadas como antídotos: o Idaracizumabe para o inibidor do Fator IIa (Dabigatrana) e o Andexanet alfa para os inibidores do Fator Xa (Rivaroxabana, Apixabana e Edoxabana). (POLLACK, 2017; MILLING JR, 2020)

O Idaracizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal que se liga à dabigatrana, revertendo a sua atividade anticoagulante. Ele normalmente é indicado para pacientes que apresentam sangramento descontrolado ou a necessidade de cirurgia de urgência (POLLACK, 2017). Enquanto isso, o Andexanet alfa é uma proteína recombinante de um Fator Xa modificado. As alterações laboratoriais tornaram tal proteína capaz de se ligar com os inibidores do fator Xa, atraindo tais moléculas e permitindo a formação do complexo entre Fator Xa e Fator Va nativos, mantendo a funcionalidade da cascata de coagulação (MILLING JR, 2020).

Características clínicas e demográficas dos pacientes desempenham um papel importante na seleção do tipo de anticoagulante. Entre os principais preditores para o uso de DOACs estão a faixa etária mais jovem, menor gravidade da embolia pulmonar, ausência de comorbidades significativas e níveis estáveis de função renal. (BARRIONUEVO, 2022).

4. Conclusão

A embolia pulmonar aguda é uma condição comum e potencialmente ameaçadora à vida, e por esse motivo, as condutas médicas para tratamento devem

ser cuidadosamente definidas, podendo ser indicadas abordagens físicas, como as fibrinólises (sistêmica ou baseada em catéter) ou embolectomia. De maneira alternativa, existe a terapia química e medicamentosa para a anticoagulação, com o uso dos DOACs e VKAs que fazem anticoagulação sistêmica.

A escolha pelos anticoagulantes orais diretos (DOACs) é respaldada pelos benefícios clínicos apresentados, em relação às práticas de intervenção anteriores. Vantagens como maior estabilidade, facilidade de titulação, e benefício em relação ao sangramento intracraniano, se contrapõem ao alto custo e à dificuldade de escolha do antídoto. Nesse diapasão, tanto o uso da varfarina, quanto da heparina não estão proscritos e existem casos cuja escolha terapêutica desses anticoagulantes é preferível. Desse modo, é premente que o tratamento seja individualizado, levando em conta os benefícios e riscos terapêuticos de cada droga.

Financiamento: Esta pesquisa não recebeu financiamento de nenhuma agência externa.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Não se aplica.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesses.

Referências

ASSIS, Davi Gomes de. Anticoagulantes orais: aspectos farmacológicos e monitorização terapêutica. 2022. **Trabalho de Conclusão de Curso**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

ALTIOK, Ertunc; MARX, Nikolaus. Oral Anticoagulation: Update on Anticoagulation With Vitamin K Antagonists and Non-Vitamin K-Dependent Oral Anticoagulants. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 115, n. 46, p. 776, 2018.

BARRIONUEVO, B. et al. Predictors of use of direct oral anticoagulants in acute pulmonary embolism. v. 92, n. 4, p. 454-460, 2022.

DE JONG, L.A. et al. Trends in direct oral anticoagulant (DOAC) use: health benefits and patient preference. **The Netherlands journal of medicine**, v. 76, n. 10, p. 426-430, 2018.

DI MINNO, Alessandro et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions. **Blood reviews**, v. 31, n. 4, p. 193-203, 2017.

DOHERTY, S. Pulmonary embolism An update. **Australian family physician**, v. 46, n. 11, p. 816-820, 2017.

DOUXFILS, J. et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 16, n. 2, p. 209-219, 2017.

Revista Acadêmica de Medicina

GIORDANO, N. J. et al. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. **Techniques in Vascular and Interventional Radiology**, v. 20, n. 3, p. 135–140, 2017.

HOWARD, L. Acute pulmonary embolism. **Clinical Medicine**, v. 19, n. 3, p. 243–247, 2019.

LEENTJENS, J. et al. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 11, p. 2356–2366, 2017.

MARTINEZ LICHA, C. R. et al. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. **Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 26, n. 2, p. 65–71, 2020.

MILLING JR, Truman J.; ZIEBELL, Christopher M. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 30, n. 2, p. 86-90, 2020.

ONISHI, Akihiro et al. Heparin and anticoagulation. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 21, n. 7, p. 1372-1392, 2016.

PALM, V. et al. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. **RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren**, v. 192, n. 01, p. 38–49, 2019.

POLLACK JR, Charles V. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 5, p. 431-441, 2017.