



Universidade Franciscana
Área de Ciências da Saúde
Curso de Medicina

PAOLA FRANCESCA LADWIG MURARO

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE SUSPENSÃO DE ANTICOAGULANTES E
ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS NO PERIOPERATÓRIO COM ANESTESIA
DO NEUROEIXO**

FINAL WORK DEGREE

**ASSISTENTIAL PROTOCOL FOR SUSPENSION OF ANTICOAGULANTS AND
PLAQUETARY ANTIAGREGANTS IN THE PERIOPERATORY WITH NEUROAX
ANESTHESIA**

Santa Maria, RS
2021

Paola Francesca Ladwig Muraro

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE SUSPENSÃO DE ANTICOAGULANTES E
ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS NO PERIOPERATÓRIO COM ANESTESIA
DO NEUROEIXO**

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana – UFN, como requisito parcial para a obtenção de grau em Medicina.

Orientador: Bernardo Schepa Leal

Santa Maria, RS
2021

RESUMO

Pacientes cardiopatas com riscos tromboembólicos são cada vez mais frequentes nos ambulatórios médicos para o manejo perioperatório devido ao uso de antitrombóticos, isto é, anticoagulantes orais e antiagregantes plaquetários. Diante dessa realidade, o manejo adequado, em virtude dos riscos da suspensão ou falta dela, é necessário diante de um procedimento com utilização de anestesia neuraxial. Por se mostrar uma dúvida recorrente entre os profissionais da saúde, a ferramenta será um auxílio para suspensão de forma segura de fármacos de alto risco. O objetivo é a elaboração de um protocolo assistencial para suspensão de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários antes de procedimentos que utilizem anestesia de neuroeixo. O trabalho contará com uma revisão bibliográfica nas principais plataformas com base de dados médicos e farmacológicos sobre a utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes e a forma segura para suspensão. As medidas seguras de interrupção antes da realização dos procedimentos serão meticulosamente analisadas e incluídas no protocolo assistencial. Foi elaborado um fluxograma com as principais medidas a serem tomadas pelos profissionais, de maneira sucinta, contendo as recomendações seguras para adequada suspensão dos fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. Os critérios de inclusão para esse protocolo são pacientes adultos e idosos em uso de terapia de anticoagulação ou antiagregação plaquetária que poderão ser submetidos a procedimentos de neuroeixo, sendo critério de exclusão a população pediátrica. Diante disso, acreditamos que essa ferramenta será útil para facilitar o manejo pré-operatório dessa população.

Palavras-chave: Anticoagulantes, Antiagregantes plaquetários, Perioperatório, Bloqueio neuraxial, Anestesia espinhal.

ABSTRACT

Cardiac patients with thromboembolic risks are increasingly frequent in medical clinics for perioperative management due to the use of antithrombotics, that is, oral anticoagulants and antiplatelet agents. Given this reality, proper management due to the risks of suspension or lack of it is necessary in the face of a procedure using neuraxial anesthesia. As it is a recurring doubt among health professionals, the tool will be an aid to safely suspend high-risk drugs. The objective is to develop a care protocol for the suspension of anticoagulants and antiplatelet agents before procedures that use neuraxial anesthesia. The work will feature a literature review on the main platforms with medical and pharmacological databases on the use of platelet antiaggregants and anticoagulants and the safe way to suspend them. Safe interruption measures before performing the procedures will be meticulously analyzed and included in the care protocol. A flowchart was drawn up with the main measures to be taken by professionals, in a succinct manner, containing safe recommendations for the proper suspension of anticoagulant and antiplatelet drugs. The inclusion criteria for this protocol are adult and elderly patients using anticoagulation therapy or antiplatelet therapy who may undergo neuraxial procedures, with the pediatric population being an exclusion criterion. Therefore, we believe that this tool will be useful to facilitate the preoperative management of this population.

Keywords: Anticoagulants, Plaquetary Antiagregants, Perioperative, Neuraxial Block, Neuraxial Block

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Classificação dos procedimentos quanto ao risco de sangramento.....	17
TABELA 2 - Classificação de risco trombótico de acordo com tempo e tipo de intervenção.....	17
TABELA 3 - Recomendações de manejo clínico nos pacientes em uso de anticoagulantes submetidos à bloqueio do neuroeixo.....	21
TABELA 4 - Recomendações de manejo clínico nos pacientes em uso de antiagregantes plaquetários submetidos à bloqueio do neuroeixo.....	22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 JUSTIFICATIVA	7
1.2 OBJETIVOS	8
1.2.1 Objetivo Geral.....	8
1.2.2 Objetivos Específicos	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO	9
3 METODOLOGIA.....	14
3.1 BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA.....	14
3.2 DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL.....	14
4 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE – CID 10	14
5 MANEJO PERIOPERATÓRIO:.....	15
5.1 ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS:.....	15
5.2 ANTICOAGULANTES:	17
6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	20
7 TABELAS.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

1 INTRODUÇÃO

O manejo de pacientes em uso de fármacos antitrombóticos no perioperatório de cirurgias com uso de anestésias do neuroeixo é um desafio diário na prática dos profissionais da saúde, pois demanda conhecimento e cuidado, devido ao risco que uma suspensão inadequada traz ao paciente, como aumentar a incidência de eventos tromboembólicos. Além disso, o oposto, a falta da suspensão desses fármacos, pode trazer riscos perante às técnicas de anestesia epidural e subaracnóidea, pelo aumento de complicações, como hematomas e hemorragias, além do risco de sangramento inerente ao procedimento cirúrgico (DOUKETIS, LIP 2019).

Conforme Fonseca *et al.*, várias patologias cardiovasculares apresentam complicações tromboembólicas, o que torna a terapia antitrombótica cada vez mais frequente na população. A farmacoterapia apresenta duas grandes classes de medicamentos sendo eles: os anticoagulantes orais e os antiagregantes plaquetários.

As diversas classes de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes apresentam particularidades no seu uso terapêutico bem como na sua suspensão devido seu tempo de meia-vida, via de administração, entre outros fatores, fazendo com que seja de suma importância o conhecimento dessas para um manejo adequado e seguro (FONSECA, *et al.* 2020).

1.1 JUSTIFICATIVA

O manejo do perioperatório de cirurgias que utilizam anestesia do neuroeixo necessita de cuidados especiais, como a suspensão de medicamentos antitrombolíticos, para evitar complicações antes, durante e após o procedimento, como, por exemplo, sangramentos excessivos e eventos tromboembólicos. Diante disso, o manejo do paciente é complexo e deve ser individualizado, levando em conta as particularidades patológicas atuais e prévias de cada paciente.

Para isso, o uso de protocolos assistenciais para adequada suspensão da terapia antitrombótica antes de cirurgias e procedimentos invasivos, que farão uso de anestesia do neuroeixo, tende a ser uma ferramenta útil para melhora no sistema de saúde, com maior eficiência no manejo com o paciente e redução de gastos com possíveis complicações. Além disso, a padronização promove maior segurança para os profissionais e para o paciente.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Elaborar, a partir de conhecimento científico atual e respaldado pela literatura, um protocolo assistencial que auxilie os profissionais médicos no manejo para suspensão segura de antitrombóticos no perioperatório com o uso de anestesia neuraxial. Além disso, aprimorar o conhecimento pessoal e acadêmico sobre o assunto.

1.2.2 Objetivos Específicos

Elaborar uma revisão bibliográfica visando estabelecer a melhor estratégia para suspensão segura de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários antes de cirurgias e procedimentos invasivos que utilizarão anestesia de neuroeixo. Comparar métodos de suspensão já vigentes. Introduzir novos conhecimentos para a prática clínica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O manejo de pacientes em uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários no perioperatório é um grande desafio, pois a suspensão temporária desses fármacos aumenta o risco de eventos tromboembólicos. Não obstante, a não suspensão desses fármacos aumenta ainda mais o risco de sangramentos em procedimentos invasivos e cirurgias. (DOUKETIS, LIP 2019).

Os pacientes são classificados em grupos de baixo e alto risco para eventos tromboembólicos, que levam em conta principalmente o risco crônico, e não necessariamente apenas o perioperatório, o que torna a classificação de certa forma arbitrária. Pacientes classificados baixo risco apresentam ausência de história de tromboembolismo, ou tromboembolismo venoso há mais de 3 meses, ou ainda evento tromboembólico arterial há mais de 1 mês, presença de válvulas cardíacas mecânicas sem eventos tromboembólicos prévios, ausência de fator de risco permanente específico, como câncer, trombofilias, imobilizações. Já pacientes classificados de alto risco, apresentam um episódio de tromboembolismo venoso nos últimos 3 meses, ou um episódio de tromboembolismo arterial no último mês, presença de eventos tromboembólicos com válvulas mecânicas, fibrilação atrial e fatores de risco permanentes específicos. (BOMBELI, SPAHN, 2004).

O hematoma espinhal/peridural (HEP), é um sangramento sintomático no interior do canal vertebral, uma complicação rara da técnica de anestésias epidurais ou subaracnóideas, principalmente nos pacientes em uso de anticoagulantes, podendo ocorrer também espontaneamente, nesse caso chamados de HEP idiopáticos. Por não haver um sistema de notificação obrigatória ou um registro centralizado, provavelmente sua prevalência é subestimada. Apesar de ter uma baixa incidência, apresenta uma gravidade clínica em suas consequências e um alto custo ao serviço de saúde, o que faz necessário o desenvolvimento de protocolos e estratégias para o manejo de pacientes anticoagulados durante a anestesia no neuroeixo (FONSECA *et al.* 2020).

A janela perioperatória sem a administração dos fármacos, quando necessária, deve ser a menor possível e o retorno mais breve possível, além de um anticoagulante alternativo para ser usado como terapia ponte. Para essa decisão, o médico deve levar em conta as particularidades do paciente, o tipo de cirurgia e anestesia e se há um histórico de eventos tromboembólicos. (BOMBELI, SPAHN, 2004).

Os antiplaquetários são representados pelo anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), tienopiridínicos, inibidores diretos ADP (P2Y12), inibidores da fosfodiesterase (PDE) e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Os AINEs inibem a produção de prostaglandina H2 por

meio da inibição de enzimas ciclo-oxigenases (COX). O ácido acetilsalicílico, um AINE da classe dos salicilatos, inibe a enzima COX-1 de forma irreversível, bloqueando a produção de tromboxanos A₂ por 7 a 10 dias, inibindo a formação e agregação plaquetária. Outros AINEs também inibem a COX-1, reversível e proporcional a meia vida do fármaco utilizado, na maioria, sendo normalizada entre 12 a 24h após sua suspensão. Os anti-inflamatórios inibidores seletivos de COX-2 não apresentam disfunção plaquetária, visto que essa enzima não é expressa em plaquetas (HORLOCKER, *et al.* 2018).

Já os Tienopiridínicos, são drogas que interferem, através dos receptores P2Y₁₂, na ativação e agregação plaquetária de caráter irreversível, com uma duração maior e mais lenta, ocorrendo normalização após 10 a 14 dias de suspensão do fármaco. Essa classe é representada pelos fármacos: clopidogrel, ticlopidina e prasugrel (FONSECA, *et al.* 2020)

Os inibidores diretos do receptor de ADP, antagonizam de forma não competitiva e reversível os receptores P2Y₁₂ e não necessitam biotransformação hepática. Essa classe é representada pelo ticagrelor, fármaco com perfil de segurança maior, apresenta início de ação rápido e pico em cerca de 2 a 4 horas após administração, seu efeito inibe cerca de 90% da atividade plaquetária e após suspensão leva em torno de 5 dias para normalização (OPREA, POPESCU, 2013). Além dessa droga, há o cangrelor, que é o primeiro inibidor intravenoso direto do receptor P2Y₁₂, tem seu início de ação em cerca de 2 minutos e meia-vida de 3,6 minutos. Seu efeito na inibição da atividade plaquetária é de 95% a 100%, sendo o retorno da atividade após a suspensão normalizado em cerca de 90 minutos, o que torna um bom fármaco para ser utilizado como terapia ponte (SIBLE, NAWARSKAS, 2017).

Os inibidores da fosfodiesterase aumentam o AMP-c e GMP-c intracelular prejudicando a formação de segundos mensageiros no interior das plaquetas fundamentais na atividade plaquetária. Os representantes são dipiridamol, que bloqueia tanto a enzima PDE-3 e PDE-5 e normalmente é associado a AAS para prevenção primária ou secundária de doença vascular cerebral; o Cilostazol inibe somente a PDE-3 e é indicado para doença arterial periférica e claudicação intermitente, tem seu pico de concentração dentro de 2 horas após administração e meia-vida de 10 horas. (NAROUZE, *et al.* 2018)

Por fim, os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa agem na via final comum da agregação plaquetária, sendo disponíveis exclusivamente para uso intravenoso. Seus fármacos representantes são abciximab, tirofiban, eptifabatide. Possuem efeitos colaterais como trombocitopenia e sangramento. (DE LUCA, 2012)

A heparina não-fracionada (HNF) é um anticoagulante que atua devido a presença de um pentassacarídeo em sua estrutura molecular, que se liga à antitrombina III (HORLOCKER, *et al.* 2018). Após ligação com a antitrombina III, catalisa inativação de fatores IIa, Xa e IXa

em maior proporção, além de XIa e XIIa (GREEN, MACHIN, 2010). A HNF apresenta forte ligação com proteínas plasmáticas, células endoteliais, macrófagos e ao Fator Plaquetário 4, resultando em uma baixa biodisponibilidade, farmacocinética inexata e possível trombocitopenia induzida por heparina. O tempo de ação da droga depende da via de administração, sendo na subcutânea o efeito observado após 40 a 60min após administração e eliminado após 4 a 6 horas (HIRSH, *et al.* 2008). Já na via intravenosa a anticoagulação é imediata. Seu efeito é dependente do peso molecular, da dose e da via administrada. (FONSECA, *et al.* 2020).

Diferentemente da HNF, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) tem maior biodisponibilidade, cerca de 90%, e seu efeito é mais previsível em comparação a heparina não-fracionada. A HBPM possui uma meia-vida de 3 a 6 horas após injeção cutânea com pico em torno de 3 a 5 horas após administração, independentemente da dose. Elas possuem excreção renal, sendo assim, possui uma meia-vida maior em pacientes com insuficiência renal, sendo o dobro quando o clearance de creatina estiver abaixo de $30\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Em relação ao seu mecanismo de ação, possui um efeito inibitório maior sobre Fator Xa, mantendo uma atividade antifator Xa de cerca de 50% após 10 a 12 horas de administração. (HIRSH, *et al.* 2008).

A classe dos anticoagulantes cumarínicos incluem fármacos como acenocumarol, femprocumona e as warfarinas, eles atuam inibindo a síntese e gama-carboxilação dos fatores II, VII, IX, X proteínas C e S, todos fatores dependentes de vitamina K, e para que possuam efeito pró-coagulante devem passar pela gama-carboxilação. O efeito terapêutico é dependente das doses dos fatores II ou X, que possuem meia-vida mais longas de 60 a 72 horas e 24 a 36 horas, respectivamente. Sendo o fator II o último a normalizar após suspensão dos fármacos (ANSELL, *et al.* 2008). Essa classe possui antídotos para reverter seu efeito anticoagulantes em casos de necessidades através da administração de vitamina K, plasma fresco congelado ou complexo protrombínico total (composto por fatores II, VII, IX e X) (VANDERMEULEN, 2010).

Os inibidores do fator Xa, são representantes de outra classe muito importante de anticoagulantes, um de seus representantes é o Fondaparinux, seu mecanismo de ação é por meio da inibição seletiva indireta do fator Xa através da antitrombina III (GOGARTEN, *et al.* 2010). Possui uma biodisponibilidade cerca de 100% após a administração subcutânea, com meia-vida de 18 a 21 horas, com excreção predominantemente renal. Em pacientes com clearance $< 50\text{mL}/\text{min}$, o fármaco irá possuir uma meia-vida de 36 a 42 horas, sendo contraindicado em pacientes com clearance $< 30\text{mL}/\text{min}$ (VANDERMEULEN, 2010).

A Rivaroxabana é um inibidor seletivo direto do fator Xa, utilizado via oral para prevenção de eventos tromboembólicos após cirurgias e em pacientes com fibrilação atrial.

Possui meia-vida de 5 a 9 horas, apresentando excreção renal e hepática, com seu pico plasmático de 2 a 4 horas após administração (ERIKSSON, QUINLAN, WEITZ, 2009). Tem aumento da sua meia vida em pacientes com insuficiência renal. (DIAS, *et al.* 2016).

O Apixaban também é um inibidor seletivo direto como a Rivaroxabana. Esse fármaco possui biodisponibilidade de cerca de 60%, não necessitando biotransformação para ativação e não possui interação alimentar, diferentemente dos outros representantes da classe. Apresenta uma meia vida de 12 horas com pico plasmático cerca de 2 horas após administração (EIKELBOOM, WEITZ, 2010). Cerca de 25% são excretados pelos rins e 75% através de excreção biliar e intestinal (FONSECA *et al.*, 2020).

O fármaco Edoxaban é um inibidor seletivo e reversível do Fator Xa, possui pico de concentração plasmática após administração oral de 1 a 2 horas, com uma biodisponibilidade de 62%. Cerca de 50% da dose administrada é excretada por via renal, o restante por excreção biliar e intestinal. A meia-vida dessa droga é de 10 a 14 horas, porém em pacientes com insuficiência renal há o aumento da meia vida (HORLOCKER *et al.*, 2018).

O último fármaco dessa classe é o Betrixaban, inibidor seletivo e reversível do Fator Xa, atinge níveis plasmáticos de 3 a 4 horas após administração oral, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 34% e ligação com proteínas plasmáticas de 60% (CHAN; BHAGIRATH; EIKELBOOM, 2015). Sua excreção ocorre principalmente por via hepatobiliar, com uma eliminação renal mínima, cerca de 5% a 7% da dose administrada via oral. Ademais, possui uma meia-vida terminal longa de 37 horas, com efeito farmacodinâmico de 19 a 27 horas. (SKELLEY; THOMASON; NOLEN, 2018).

Os inibidores da trombina são representados pelo fármaco Dabigatrana e Argatroban. O primeiro é um inibidor reversível da trombina, com administração via oral para pacientes em profilaxia de trombose venosa profunda submetidos a cirurgia de prótese de quadril ou joelho. (FONSECA *et al.*, 2020). Apresenta um pico plasmático após 2 horas da administração, com uma meia-vida de 8 horas após dose única e até 17 horas após múltiplas doses. Sua excreção é predominantemente renal, sendo contraindicada em pacientes com insuficiência renal. (HORLOCKER, 2011). Já o Argatroban, inibidor direto reversível da trombina, é administrado via intravenosa de forma contínua, indicado para pacientes com trombose associada a trombocitopenia induzida por heparina por não haver interação com o fator plaquetário 4. Possui excreção exclusivamente hepática, o que torna uma opção para pacientes com insuficiência renal. Esse fármaco possui uma meia-vida curta de 35 a 45 minutos (FONSECA *et al.*, 2020).

As hirudinas recombinantes, são inibidores da trombina de primeira geração, representadas pela Lepirudina, Desirudina e Bivalirudina, todos com via de administração parenteral (FONSECA *et al.*, 2020). A Bivalirudina, possui uma meia-vida de 25 minutos, com excreção renal predominantemente (80%) e clivagem proteolítica plasmática (20%), em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a depuração desse fármaco reduz cerca de 20%, chegando a 80% em pacientes que realizam hemodiálise (VAN DE CAR; RAO; OHMAN, 2010). A Desirudina apresenta pico máximo após 2 horas de administração, com uma meia vida de 2 a 3 horas, prolongando em pacientes com insuficiência renal, sendo contraindicada se clearance $<30\text{ml/min}$. A Lepirudina possui uma meia-vida de eliminação inicial de 8 a 12 minutos, sendo que apenas 20% da dose administrada permanece no plasma e 80% se encontram no compartimento extravascular (GREINACHER, 2004).

3 METODOLOGIA

3.1 BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura se baseou em artigos encontrados nas plataformas UpToDate, Science Direct, PubMed e Scielo. A pesquisa usou palavras-chave: “anticoagulants”, “perioperatório”, “antiplatelet agents”, “neuraxial block”, “spinal anesthesia”.

Para a seleção dos artigos, primeiramente foram analisados os títulos e por conseguinte os resumos apresentados e estudos de meta-análise. Após aprovação prévia, os artigos entraram na revisão da literatura e confecção do protocolo assistencial.

3.2 DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL

A realização do protocolo se deu após uma revisão bibliográfica sobre a suspensão da terapia antitrombótica baseada em dados e evidências atuais nacionais e internacionais antes da realização de procedimentos que utilizarão anestesia neuraxial. Por fim, foi elaborada uma tabela com os principais pontos clínicos para que ocorra uma suspensão segura.

4 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE – CID 10

Z92.1 – História pessoal de uso de longo prazo (atual) de anticoagulantes.

D68.3 – Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes.

S06.4 – Hemorragia epidural

N19 – Insuficiência Renal não especificada

I82 – Outras embolias e trombozes venosas de veias não especificada

I48 – Flutter e Fibrilação atrial

D69.5 – Trombocitopenia secundária

5 MANEJO PERIOPERATÓRIO:

5.1 ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS:

Segundo a Sociedade Brasileira de Anestesiologia, o uso isolado de AAS e outros AINEs não aumenta o risco de forma significativa para ocorrência de HEP. Entretanto, a combinação com fármacos que atuam na coagulação, como heparina de baixo peso molecular, anticoagulantes orais ou até outros antiplaquetários aumentam o risco de HEP. Já na classe dos tienopiridínicos, recomendam-se suspensão dos fármacos antes dos procedimentos anestésicos conforme a droga do paciente (ticlopidina 10 dias, clopidogrel e prasugrel 5 dias). O inibidor direto do receptor de ADP, o Ticagrelor, deve ser suspenso 5 dias antes de procedimentos anestésicos. Nos pacientes em uso de inibidores da fosfodiesterase, recomenda-se suspensão 2 dias antes do bloqueio do neuroeixo ou da retirada do cateter. Já a última classe, os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, para a realização de anestésias de neuroeixo ou retirada de cateter, deve-se aguardar a recuperação completa da agregação plaquetária. (FONSECA, *et al.* 2020)

A terapia dupla de antiagregação plaquetária (TDAP) é uma realidade entre os pacientes submetidos a intervenções coronarianas percutâneas para reduzir risco de eventos isquêmicos futuros e aterotrombóticos. Normalmente ocorre com a combinação de um antiplaquetário, mais usualmente o AAS, com um inibidor do receptor ADP (P2Y12). Em cirurgias não-cardíacas, deve-se realizar um manejo cuidadoso, pois sua suspensão associa-se a maior risco de IAM, trombose de stent e morte, por outro lado a manutenção da terapia associa-se à maior risco de sangramentos e transfusões de hemoconcentrados (KOENING-OBERHUBER; FILIPOVIC, 2016).

Os riscos de sangramentos são classificados em baixo, intermediário e alto risco (tabela 1). Além disso, é necessária a classificação de risco trombótico de pacientes submetidos a intervenções coronarianas percutâneas de acordo com o tempo e tipo de intervenção (tabela 2), para adequar o manejo diante de situações que necessitem a suspensão ou não da TDAP. Para exemplificar, em casos de urgência de pacientes de alto risco trombótico, mas com baixo risco de sangramento pode-se manter a TDAP. Já em cirurgias eletivas, o manejo da TDAP é feito em comum acordo com o médico cardiologista assistente do paciente (ROSSINI *et al.*, 2014).

TABELA 1 – Classificação dos procedimentos quanto ao risco de sangramento:

BAIXO	INTERMEDIÁRIO	ALTO
Hernioplastia, hérnia incisional, colecistectomia, cirurgia de mama, cirurgias de mão, artroscopia, cistoscopia, ureterosopia, extração dentária, biópsia de próstata, endoscopia digestiva, colonoscopia	Hemorroidectomia, esplenectomia, gastrectomia, gastroplastia, prótese de joelho e ombro, biópsia de próstata, retossigmoidectomia, otorrinolaringologia, orquiectomia.	Neurocirurgia, câmara posterior do olho, cardíaca complexa, aneurisma de aorta toracoabdominal, duodenopancreatectomia, hepatectomia, prostatectomia radical, nefrectomia, ressecção transuretral de próstata, revisão de prótese de quadril.

ADAPTADA DE FONSECA et al; ROSSINI et al.

TABELA 2 – Classificação de risco trombótico de acordo com tempo e tipo de intervenção:

BAIXO	INTERMEDIÁRIO	ALTO
> 4 semanas após angioplastia por balão	> 2 semanas e ≤ 4 semanas após angioplastia por balão	≤ 2 semanas após angioplastia por balão
> 6 meses após implante de <i>stent</i> metálico	> 1 mês e ≤ 6 meses após implante de <i>stent</i> metálico	≤ 1 mês após implante de <i>stent</i> metálico
>12 meses após implante de <i>stent</i> farmacológico	> 6 meses e ≤ 12 meses após <i>stent</i> farmacológico	≤ 6 meses após implante de <i>stent</i> farmacológico
> 6 meses após SCA ou RM	> 12 meses após intervenção complexa com <i>stent</i> farmacológico (<i>stents</i> longos, múltiplos, bifurcações, <i>stent</i> sobreposto, TCE etc.)	≤ 12 meses após intervenção complexa <i>stent</i> farmacológico
		≤ 12 meses após intervenção complexa <i>stent</i> farmacológico

SCA: Síndrome Coronariana Aguda; RM: Revascularização do Miocárdio; TCE: Tronco de Coronária Esquerda

ADAPTADA DE FONSECA et al; ROSSINI et al.

5.2 ANTICOAGULANTES:

Em uma meta-análise realizada por Yong J. *et al.*, foram comparados 25 estudos que incluíam 6 ensaios clínicos randomizados e 16 estudos observacionais, com um total de 35.944 pacientes com idade média de 70,9 anos ($\pm 8,1$ anos), nas quais avaliaram dois grupos, pacientes com uso de ponte de heparina durante a suspensão de anticoagulantes orais no perioperatório de cirurgias eletivas, totalizando 10.313 pacientes, e pacientes que não utilizaram ponte de heparina, 25.631 pacientes. Esse estudo, incluiu o uso de varfarina e dos novos anticoagulantes orais. Os resultados mostraram que a terapia com ponte de heparina aumentou o risco de sangramento maior (OR=3,23, IC de 95%: 2,06 – 5,05 $p < 0,001$), sangramento menor (OR=1,52, IC de 95%: 1,06 – 2,18 $p < 0,001$) e sangramentos gerais (OR=2,83, IC de 95%: 1,86 – 4,30 $p < 0,001$). Porém, não apresentou diferença significativa no risco de eventos tromboembólicos (OR=0,99, IC de 95%: 0,49 – 2,00 $p = 0,973$), acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (OR=1,45, IC de 95%: 0,93 – 2,26 $p = 0,099$), ou mortalidades por todas as causas (OR=0,71, IC de 95%: 0,31 – 1,65 $p = 0,431$).

Em concordância com os achados dos estudos de Yong J. *et al.*, Du *et al* refere em seu trabalho que pacientes em terapia anticoagulante oral crônica submetidos à implante de dispositivos cardíacos, como por exemplo marcapasso e cardiodesfibrilador implantável, quando usada terapia de ponte com heparina apresentaram maior risco de eventos hemorrágicos (RR 3,10 IC95%: 2,02 – 4,76 $p < 0,00001$), principalmente o hematoma de bolso (RR 3,58, IC 95%, 2,17-5,91, $p < 0,00001$); porém, sem diferença significativa no risco de eventos tromboembólicos (RR 1,16, 95% CI, 0,36-3,67, $p = 0,81$) em comparação aos pacientes que não interromperam o tratamento com anticoagulante. Ademais, esse estudo comparou entre interromper ou não os anticoagulantes para esse procedimento, e o observado foi que não houve diferença significativa entre os grupos se tratando de complicações hemorrágicas (RR 0,90, IC 95%, 0,65-1,24, $p = 0,52$) e tromboembólicas (RR 0,57, IC 95%, 0,16-2,01, $p = 0,38$).

Nas drogas cumarínicas, recomenda-se a suspensão 5 dias antes de procedimentos de neuroeixo, com valores de INR dentro da normalidade ($< 1,5$). Se os níveis de INR estiverem acima de 1,5, recomenda-se administrar 1 a 2mg de vitamina K VO. Em casos de urgência, pacientes em uso dos cumarínicos devem receber 2,5 a 5mg de vitamina K VO ou IV para reversão imediata, além de plasma congelado fresco. Se houver alto risco de tromboembolismo, recomenda-se fazer ponte com HBPM SC ou HNF IV. (DOUKETIS *et al*, 2012)

Embora a literatura clássica médica recomende o uso da terapia ponte, como vimos em Douketis *et al.*, as metas-análises acima citadas sugerem com segurança que não há necessidade de uma terapia ponte com heparina na suspensão de anticoagulantes orais.

Recomenda-se a suspensão de heparinas não fracionadas antes de procedimentos envolvendo o neuroeixo, incluindo retirada de cateter peridural, de um período de 4 a 6 horas antes do procedimento. Aconselhando-se evitar procedimentos em pacientes que apresentem outros distúrbios de coagulação. Se tratando de doses até 15000 UI/dia sugere-se suspensão de 4 a 6 horas, já em doses acima desse valor, mas não ultrapassando 20.000 UI/dia sugere-se suspensão de 12 horas, ambas com avaliação do status de coagulação, e por fim, se tratando de doses altas (>20.000UI/dia) sugere-se suspensão de 24 horas (HORLOCKER et al, 2018).

Segundo a Sociedade Brasileira de Anestesiologia, quando paciente faz uso de Heparina de baixo peso molecular (HBPM) de forma profilática no pré-operatório, recomenda-se que o procedimento neuraxial seja 12 horas após a administração da última dose do paciente. Já se tratando de doses terapêuticas, é sugerido um intervalo de 24 horas. Deve-se ficar atento para o esquema terapêutico que utilizem posologias de duas doses/dia, pois esses esquemas apresentam maior risco de desenvolvimento de HEP pois os níveis mínimos de atividade anti-Xa são maiores, demandando maior atenção do médico durante o procedimento. Recomenda-se o retorno da HBPM 24 horas após a cirurgia, postergando para 48 a 72 horas após se houver risco de sangramento. (FONSECA et al, 2020).

Quando se trata da rivaroxabana, inibidor seletivo direto do fator Xa, recomenda-se a suspensão em torno de 72 horas antes de procedimentos que acometam o neuroeixo. Após a colocação do cateter peridural, sugere-se que se aguarde pelo menos 6 horas antes da primeira dose pós-cirúrgica (HORLOCKER *et al*, 2018). Para retirada do cateter, deve-se esperar de 22 a 26 horas após a última dose de rivaroxabana, pois há relatos de hematomas de neuroeixo em casos que o cateter peridural foi retirado antes do tempo previsto. (MADHISETTI *et al*, 2015)

Em relação ao apixaban, seu tempo de suspensão recomendado é o mesmo dos outros inibidores do fator Xa. Para remoção do cateter peridural deve-se esperar de 26 a 30 horas após a última dose. Além desse fármaco, o edoxaban, segue a mesma recomendação dos demais NOACS, sendo apenas alterado o tempo para retirada de cateter epidural em casos que o paciente já recebeu uma dose do anticoagulante, sendo necessário esperar de 20 a 28 horas para remoção. (HORLOCKER *et al*, 2018)

Além disso, Horlocker *et al*. sugeriu a suspensão de bloqueios de neuroeixo em pacientes fazendo uso de betrixaban com um clearance de creatinina menor que 30ml/min, visto a dependência farmacocinética pela função renal.

Por último, da classe dos inibidores do fator Xa, o fondaparinux, um fármaco utilizado no pós-cirúrgico de maneira profilática. O tempo adequado para suspensão é de 36 a 42 horas. A primeira dose deve ser realizada após 12 horas da colocação do cateter peridural. Para

remoção segura do cateter devemos aguardar 36 horas após a última dose de fondaparinux (GORGATEN *et al*, 2010; HORLOCKER *et al*, 2018).

Pacientes com fibrilação atrial em terapia medicamentosa com NOACs, deve-se analisar a pausa desses fármacos antes de procedimentos no neuroeixo, observando algumas particularidades como depuração de creatinina, idade e peso. Além disso, pode-se fazer uso de exames laboratoriais como ferramentas acessórias (tempo de protrombina, atividade anti-Xa, por exemplo). (VOLK; KUBULUS, 2015)

Table 1. Simplified scheme of temporary NOAC withdrawal if neuraxial blocks are performed for surgery

	Stop before insertion	Check before block*	Particular caution
Dabigatran (2 x 150 mg)	3.5-4 days	TT, (aPTT)	CreaCl <50 ml/min, age >75 years
Rivaroxaban (1 x 20 mg)	2-3 days	Anti Xa, PT	CreaCl <30 ml/min
Apixaban (2 x 5 mg)	3-4 days	Anti Xa	CreaCl <30 ml/min, age ≥80 years, body weight ≤60 kg
Edoxaban (1 x 60 mg)	2 days	Anti Xa	CreaCl <50 ml/min, body weight <60 kg

aPTT, activated partial thromboplastin time; NOAC, new oral anticoagulant; PT, prothrombin time; TT, thrombin time.

*Depending on local availability, other tests may be more appropriate. Normal levels of the respective test likely exclude relevant drug levels.

VOLK; KUBULUS, 2015

Sobre os inibidores da trombina, há particularidades de cada representante. A dabigatrana, sugere-se a suspensão cerca de 120 horas antes de um bloqueio neuraxial para pacientes que possuam uma depuração renal de 30 a 49ml/min, 96 horas em pacientes que possuem depuração de 50 a 79 ml/min, 72 horas para pacientes com depuração superior ou igual a 80ml/min. Está contraindicado em pacientes com clearance renal menor que 30ml/min (FONSECA *et al*, 2020).

O bloqueio do neuroeixo é contraindicado se o paciente estiver em uso terapêutico de argatroban por diagnóstico de trombocitopenia induzida por Heparina aguda, devido risco de tromboembolismo se descontinuado o fármaco. Além desse fármaco, a classe das hirundinas também contraindicam o bloqueio (HORLOCKER *et al*, 2018)

6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Estão incluídos neste protocolo aqueles pacientes em tratamento com antitrombóticos que serão submetidos a procedimentos que utilizem anestesia de neuroeixo.

A faixa etária estudada é a de adultos e idosos, excluimos deste protocolo a população pediátrica.

7 TABELAS

TABELA 3 – Recomendações de manejo clínico nos pacientes em uso de anticoagulantes submetidos à bloqueio do neuroeixo

Classe	Medicamento	Intervalo da última dose e bloqueio	Intervalo da última dose e retirada de cateter	Intervalo entre punção e próxima dose	Intervalo entre retirada do cateter e próxima dose
HBPM (heparina de baixo peso molecular)	Dose Profilática	> 12 horas	> 12 horas	> 12 horas	> 4 horas
	Dose Terapêutica	> 24 horas	> 24 horas	> 24 horas se cirurgia de baixo risco > 48 horas se alto risco	> 4 horas
HNF (heparina não-fracionada)	HNF EV	4 - 6 horas Verificar coagulação	4 - 6 horas Verificar coagulação	1 horas	1 hora
	Profilática Baixa Dose 15.000U/dia	SC 4 – 6 horas	SC 4 – 6 horas	1 horas	1 horas
	Profilática 7.500 -10.000U 2x/dia Dose Diária <20.000U	SC 12 horas	SC 12 horas	1 hora	1 hora
	Terapêutica >10.000U por dose Dose Diária > 20.000U	SC 24 horas	SC 24 horas	1 hora	1 hora
Inibidores Fator Xa	Fondaparinux (EV)	36 – 42 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida esperar 2 meia-vidas (36 horas)	12 horas	12 horas
	Rivaroxabana	72 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida esperar 2 meia-vidas (26 - 30 horas)	6 horas	6 horas
	Apixabana	72 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida esperar 2 meia-vidas (22 - 26 horas)	6 horas	6 horas
	Edoxabana	72 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida esperar 2 meia-vidas (20 - 28 horas)	6 horas	6 horas
	Betrixabana	72 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida esperar 2 meia-vidas	5 horas	5 horas
Inibidores da Trombina	Desirudin, Bivalirudin, Argatrobana (EV)	Evitar bloqueio			
	Dabigatran (VO)	CICr < 30ml/min: não realizar bloqueio CICr 30-49ml/min: 5 dias CICr 50-79ml/min: 4 dias CICr > 80ml/min: 3 dias CICr desconhecido: 5 dias	Não instalar cateter Dose inadvertida esperar 2 meia-vidas	6 horas	6 horas
Antagonista vitamina K	Varfarina	5 dias com INR ≤1,5	Retirar se INR < 1,5 Se reintroduzido pode retirar de 12 a 24 horas após Risco desconhecido 48 horas após reintrodução	Logo após punção	Logo após retirada do cateter

TABELA 4 – Recomendações de manejo clínico nos pacientes em uso de antiagregantes plaquetários submetidos à bloqueio do neuroeixo

Classe	Medicamento	Intervalo da última dose e bloqueio	Intervalo da última dose e retirada de cateter	Intervalo entre punção e próxima dose	Intervalo entre retirada do cateter e próxima dose
AINES (Anti-inflamatórios não esteroidais)	Aspirina	Sem restrições	Sem restrições		
	Ibuprofeno	Cautela com uso	Cautela com uso		
	Diclofenaco	concomitante de outros	concomitante de outros		
	Indometacina	medicamentos que afetam a coagulação	medicamentos que afetam a coagulação		
Tienopiridínicos	Ticlopidina	10 dias	Cateter pode ser mantido no máximo 48 horas, desde que não seja realizada dose de ataque	24 horas	24 horas
	Clopidogrel	5 - 7 dias	Cateter pode ser mantido no máximo 48 horas, desde que não seja realizada dose de ataque	24 horas	24 horas
	Prasugrel	7 - 10 dias	Não instalar cateter	24 horas	24 horas
Inibidores ADP	Ticagrelor	5 - 7 dias	Não instalar cateter	24 horas	24 horas
	Cangrelor	3 horas (meia vida curta) *uso como terapia ponte	Retirar cateter antes da reintrodução do cangrelor	8 horas	8 horas
IGP (Antagonistas da GP IIa/IIIa)	Abciximab	24 - 48 horas	24 - 48 horas	Contraindicado por 4 semanas após procedimento cirúrgico Dose inadvertida: 8 - 12 horas	Contraindicado por 4 semanas após procedimento cirúrgico Dose inadvertida: 8 - 12 horas
	Eptifibatid Tirofiban	4 - 8 horas	4 - 8 horas		
Inibidores da Fosfodiesterase	Cilostazol	2 dias	Retirar cateter antes da reintrodução do Cilostazol	6 horas	6 horas
	Dipiridamol	24 horas Maior risco de sangramento se associado com aspirina	Retirar cateter antes da reintrodução do Dipiridamol	6 horas	6 horas
Terapia Herval	Ginkgo biloba Ginseng Alho	Não há risco adicional se uso isolado			

Adaptada: FONSECA *et al*, 2020.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSELL, Jack et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 133, n. 6, p. 160S-198S, 2008.

BOMBELI, T.; SPAHN, D. R. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. **British journal of anaesthesia**, v. 93, n. 2, p. 275-287, 2004.

CHAN, Noel C.; BHAGIRATH, Vinai; EIKELBOOM, John W. Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. **Vascular health and risk management**, v. 11, p. 343, 2015.

DE LUCA, Giuseppe. Glycoprotein IIb-IIIa Inhibitors. **Cardiovascular therapeutics**, v. 30, n. 5, p. e242-e254, 2012.

DIAS, Clapton et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. **American Journal of Nephrology**, v. 43, n. 4, p. 229-236, 2016.

DOUKETIS, James D.; LIP, G. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. **UpToDate**, p. 1-28, 2019.

DOUKETIS, James D; SPYROPOULOS, Alex C; SPENCER, Frederick A; MAYR, Michael; JAFFER, Amir K; ECKMAN, Mark H; DUNN, Andrew S; KUNZ, Regina. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9^o ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, vol 141, p. e326S – e350S. 2012

DU, Ling et al. Manejo de anticoagulação perioperatória em pacientes em terapia anticoagulante oral crônica submetidos a implante de dispositivos cardíacos: uma meta-análise. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, 37 (11), p. 1573-1586, 2014.

EIKELBOOM, John W.; WEITZ, Jeffrey I. New anticoagulants. **Circulation**, v. 121, n. 13, p. 1523-1532, 2010.

ERIKSSON, Bengt I.; QUINLAN, Daniel J.; WEITZ, Jeffrey I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. **Clinical pharmacokinetics**, v. 48, n. 1, p. 1-22, 2009.

FONSECA, Neuber M; PONTES, João P J; PEREZ, Marcelo V; ALVES, Rodrigo R; FONSECA, Gabriel G. Brazilian society of anesthesiology update of the regional anesthesia guideline for using anticoagulants. **Brazilian Journal of Anesthesiology** 2020.

GOGARTEN, Wiebke et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. **European Journal of Anaesthesiology (EJA)**, v. 27, n. 12, p. 999-1015, 2010.

GREEN, Laura; MACHIN, Samuel J. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. **British journal of haematology**, v. 149, n. 2, p. 195-208, 2010.

GREINACHER, Andreas. Lepirudin: a bivalent direct thrombin inhibitor for anticoagulation therapy. **Expert review of cardiovascular therapy**, v. 2, n. 3, p. 339-357, 2004.

GUAY, Joanne et al. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of cochrane systematic reviews. **Anesthesia & Analgesia**, v. 119, n. 3, p. 716-725, 2014.

HIRSH, Jack et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 133, n. 6, p. 141S-159S, 2008.

HORLOCKER, T. Terese. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. **British journal of anaesthesia**, v. 107, n. suppl_1, p. i96-i106, 2011.

HORLOCKER TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition) **Reg Anesthesiology Pain Med**. 2018, pp. 263-309

KOENIG-OBERHUBER V, FILIPOVIC M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. **British Journal of Anaesthesia**. V. 117, Suppl 2, p. ii74-ii84, 2016.

LEUNG, LLK. Mannucci, PM. Tirnauer, JS. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. **UpToDate.**, (2020).

MADHISETTI, Koteshwara Rao et al. Spinal epidural haematoma following rivaroxaban administration after total knee replacement. **Indian journal of anaesthesia**, v. 59, n. 8, p. 519, 2015.

NAROUZE, Samer et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the american society of regional anesthesia and pain medicine, the european society of regional anaesthesia and pain therapy, the american academy of pain medicine, the international neuromodulation society, the north american neuromodulation society, and the world institute of pain. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 43, n. 3, p. 225-262, 2018.

OPREA, A. D.; POPESCU, W. M. Perioperative management of antiplatelet therapy. **British journal of anaesthesia**, v. 111, n. suppl_1, p. i3-i17, 2013.

ROSSINI, Roberta et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. **EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology**, v. 10, n. 1, p. 38-46, 2014.

SIBLE, Alexandra M .; NAWARSKAS, James J. Cangrelor. **Cardiology in Review** , v. 25, n. 3, pág. 133-139, 2017.

SKELLEY, Jessica W.; THOMASON, Angela R.; NOLEN, Jeffery C. Betrixaban (Bevyxxa): A Direct-Acting Oral Anticoagulant Factor Xa Inhibitor. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 43, n. 2, p. 85, 2018.

VAN DE CAR, David A.; RAO, Sunil V.; OHMAN, E. Magnus. Bivalirudin: a review of the pharmacology and clinical application. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 8, n. 12, p. 1673-1681, 2010.

VANDERMEULEN, Erik. Regional anaesthesia and anticoagulation. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 24, n. 1, p. 121-131, 2010.

VOLK, Thomas; KUBULUS, Christine. New oral anticoagulants and neuraxial regional anesthesia. **Current Opinion in Anesthesiology**. V. 28 (5), p. 605-609, 2015.

YONG, Jing Wen et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. **BMC cardiovascular disorders**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 2017.