

FERRAMENTAS SPA
GUIDELINES DE CONDUITA CLÍNICA
Conselhos da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia

**RECOMENDAÇÕES DA SPA
PARA MANUSEIO
PERIOPERATÓRIO
DOS DOENTES MEDICADOS
COM ANTICOAGULANTES
E ANTIAGREGANTES
PLAQUETÁRIOS**

ELABORADAS
POR GRUPO MULTIDISCIPLINAR
DE CONSENSOS EM 2014

MANUSEIO PERI-OPERATÓRIO DOS DOENTES MEDICADOS COM ANTICOAGULANTES E ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS: RESULTADO DA 3ª REUNIÃO DE CONSENSO DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE ANESTESIOLOGIA

CRISTIANA FONSECA¹, JOANA ALVES², FERNANDO ARAÚJO³



Palavras-chave:

- Administração Oral;
- Anestesia Regional;
- Antiagregantes Plaquetários;
- Anticoagulantes;
- Apixabano;
- Consenso;
- Cuidados Peri-Operatórios;
- Dabigatran;
- Hemorragia;
- Rivaroxabano

Resumo

O manuseio peri-operatório do doente medicado cronicamente com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, comum na prática clínica, não deixa de ser um problema, como também um desafio para todas as especialidades que lidam com o doente no peri-operatório. As recomendações de sociedades científicas com vários níveis de evidência e artigos de revisão, fornecem indicações sobre a sua abordagem. Contudo, a falta de evidência de estudos randomizados e controlados nesta área determina que muitas das recomendações e orientações sejam o resultado de reuniões multidisciplinares, onde a revisão da literatura e experiência dos centros clínicos são fatores determinantes para a elaboração de propostas de atuação no manuseio peri-operatório destes doentes. Assim, esta reunião de consenso, envolvendo peritos nacionais e internacionais de várias especialidades nomeadamente de Anestesiologia, Imuno-Hemoterapia, Cardiologia, Medicina Interna, Cirurgia Geral, Cirurgia Vascular e Cardiorácica, teve por objetivo a elaboração de recomendações para o manuseio peri-operatório do doente medicado com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. Com a introdução dos anticoagulantes orais diretos na prática clínica, novas questões foram avaliadas no que se refere ao seu manuseio. Apesar de serem fármacos com uma farmacocinética previsível, a falta de experiência e dados na literatura dificultam o manuseio peri-operatório destes doentes, sendo determinantes o equilíbrio entre os fatores de risco tromboembólico associado ao doente e os fatores de risco hemorrágico associado ao procedimento cirúrgico. Pretende-se, desta forma, divulgar, em relação a estes fármacos, não só os tempos de suspensão que ditam o peri-operatório, como a necessidade ou não de *bridging*, bem como as características da monitorização laboratorial e atuação em caso de hemorragia. Nesta reunião foram também abordados, igualmente, em contexto peri-operatório e hemorrágico, outros fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários.

PERI-OPERATIVE MANAGEMENT OF ANTITHROMBOTIC AGENTS: RESULTS OF THE 3RD CONSENSUS MEETING OF THE PORTUGUESE SOCIETY OF ANESTHESIOLOGY

CRISTIANA FONSECA¹, JOANA ALVES², FERNANDO ARAÚJO³

Keywords:

- Administration, Oral;
- Anesthesia, Conduction;
- Anticoagulants;
- Apixaban;
- Blood Loss;
- Consensus;
- Dabigatran;
- Perioperative Care;
- Platelet Aggregation Inhibitors;
- Rivaroxaban

Abstract

The perioperative management of patients chronically medicated with anticoagulants and antiplatelet agents is a clinical problem, but also a challenge for all specialties dealing with the patient in the perioperative period. The recommendations of the scientific societies with different levels of evidence and review of articles provide indications of their approach. However, the lack of evidence from randomized controlled studies in this area determines that many of the recommendations and guidelines are the result of multidisciplinary meetings, where the literature and experience of the clinical centers are determining factors for the development strategies in the peri-operative management for these patients. Thus, this consensus meeting, involving national and international experts from various specialties including Anesthesiology, Immunohemotherapy, Cardiology, Internal Medicine, General Surgery, Vascular and Cardiothoracic Surgery aimed to develop recommendations for the perioperative management of the patient receiving anticoagulants and antiplatelets agents. With the direct introduction of oral anticoagulants in clinical practice, new issues have been evaluated. Although they are drugs with predictable pharmacokinetics, lack of experience and data in the literature interfere in the perioperative management of these patients. Determine the balance between thromboembolic risk factors associated with patients and the risk of bleeding associated with the surgical procedure is fundamental. It is intended disclose the

time of suspension that dictate the perioperative period, the need of bridging with short time drugs and the laboratory monitoring in case of bleeding. This meeting also addressed other anticoagulants and antiplatelet agents in perioperative and hemorrhagic context.

¹ Assistente Hospitalar Anestesiologia - Centro Hospitalar Alto Ave, Portugal; ² Assistente Hospitalar Anestesiologia - Centro Hospitalar Alto Ave, Portugal

³ Diretor do Serviço de Imuno-Hemoterapia - Centro Hospitalar São João, EPE, Porto; Professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

COMPOSIÇÃO DO GRUPO DE TRABALHO

ANESTESIOLOGIA

Alexandre Carrilho⁴, Alexandre Figueiredo², Ana Isabel Cardoso⁴, Ana Marcos¹, Ana Maria Ferreira², Andreia Sousa⁴, Armando Cordeiro¹, Carlos Bento¹, Clara Lobo⁴, Clarinda Loureiro², Cláudia Pereira⁴, Cristiana Fonseca⁴, Cristina Amaral¹, Cristina Carmona¹, Cristina Ramos⁴, Edgar Lopes³, Elena Segura⁴, Fernanda Barros¹, Fernando Moura², Filomena Martins², Glória Tareco¹, Humberto Machado², Irene Castro⁴, Isabel Fernandes², Isabel Flores², Isabel Fragata², Isabel Pascoal², Isabel Pita², Joana Alves⁴, João Moreira², Joana Magalhães⁴, Jorge Reis¹, José Manuel Caseiro², José Miguel Silva Pinto¹, José Pedro Assunção², José Peralta², Laurinda Lemos², Lucindo Ormonde², Luísa Elisiário², Madalena Sales², Manuela Ramos⁴, Margarida Pereira¹, Maria do Carmo Rocha², Maria Clara Sarmento², Maria Fernanda Curado², Maria Goretti Rodrigues², Maria Graça Afonso³, Nídia Mulas³, Paula Fonseca², Paulo Figueiredo², Paulo Fragoso⁴, Rita Ferreira⁴, Sandra Borges⁴, Sandra Carvalho⁴, Sandra Gestosa⁴, Sara Fonseca⁴, Sara Gamelas⁴, Susana Cadilha⁴, Susana Carvalho⁴, Vera Moura⁴, Vítor Carvalho⁴, Vicente Vieira⁴.

¹ Assistente Hospitalar Graduado; ² Diretor(a) de Serviço de Anestesiologia; ³ Chefe de Serviço; ⁴ Assistente Hospitalar

ANESTESIOLOGIA // ESPANHA

Juan Llau - Serviço de Anestesiologia, Reanimação e Tratamento da Dor, Hospital Clínico Universitário de Valencia, Professor na Universidade Católica "San Vicente Mártir", Valencia; Espanha

IMUNO-HEMOTERAPIA

Fernando Araújo - Diretor do Serviço de Imuno-Hemoterapia, Centro Hospitalar São João/EPE, Porto; Professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Membro do Colégio da Especialidade de Imuno-Hemoterapia da Ordem dos Médicos, Portugal

Dialina Brilhante - Chefe de Serviço, Serviço de Imuno-Hemoterapia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa, Portugal

Manuel Campos - Chefe de Serviço, Serviço de Hematologia Clínica, Unidade de Trombose e Hemostase, Centro Hospitalar do Porto, EPE; Professor Auxiliar Instituto de Ciências e Biomédicas de Abel Salazar, Portugal

Laurentina Queirós - Diretora do Serviço de Imuno-Hemoterapia, Centro Hospitalar do Alto Ave, Portugal

MEDICINA INTERNA

Pedro Marques da Silva - Especialista em Medicina Interna e Farmacologia Clínica, Hospital de Santa Marta, Lisboa

CARDIOLOGIA

Jorge Ferreira - Cardiologia, Hospital Santa Cruz, Coordenador médico da UNICOR - Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal

Daniel Ferreira - Cardiologia, Hospital da Luz; vogal do Grupo de Estudos de Trombose e Plaquetas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Portugal

Pedro Monteiro - Assistente Hospitalar de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Cristina Gavina - Cardiologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

Carlos Aguiar - Cardiologia Hospital Santa Cruz, Portugal; Coordenador do Grupo de Estudos de Trombose e Plaquetas da Sociedade Portuguesa de Cardiologia

CIRURGIA GERAL

Carlos Magalhães - Centro Hospitalar do Porto, EPE, Presidente da Associação Portuguesa de Cirurgia de Ambulatório (APCA)

A. INTRODUÇÃO

Doentes medicados com fármacos que interferem na hemostase são cada vez mais frequentes, à medida que aumenta a idade da população e a incidência de patologia, como a fibrilhação auricular.¹ O objetivo no manuseamento peri-operatório dos doentes medicados com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários consiste no equilíbrio entre o risco de fenómenos tromboembólicos, em caso de interrupção dos fármacos e o risco hemorrágico durante o procedimento cirúrgico, em caso da sua manutenção.^{1,2} Cada vez mais deparamo-nos com novos e mais potentes anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, muitas vezes usados em associações, pelo que as reuniões multidisciplinares são fundamentais para o desenvolvimento de recomendações que sejam transversais às várias especialidades, estandardizem as práticas e melhorem o desempenho clínico.

B. METODOLOGIA

A 3ª Reunião de Consenso sobre "Manuseio peri-operatório do doente medicado com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários", que decorreu em março de 2014 no Porto, integrou peritos de várias especialidades, nomeadamente de Anestesiologia, Imuno-Hemoterapia, Cardiologia e Medicina Interna. Teve por objetivo o debate sobre o manuseio peri-operatório da anticoagulação e antiagregação plaquetária na prática clínica, através da discussão da literatura mais recente, e experiência de peritos nacionais e internacionais. Com o propósito de divulgar e colocar à discussão pública, estas recomendações estiveram disponíveis no site da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (SPA) durante um período de um mês. O carácter multidisciplinar desta reunião e a necessidade de existirem recomendações transversais às diferentes especialidades, ditou o endosso das mesmas às Sociedades

Científicas, das quais, até ao momento desta publicação, foi obtido o parecer concordante da Associação Portuguesa de Imuno-Hemoterapia (APIH), Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI), Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Torácica e Vasculuar (SPCCTV), Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vasculuar (SPACV), Associação Portuguesa de Cirurgia de Ambulatório (APCA), Grupo de Estudos de Cancro e Trombose (GESCAT) e Clube de Anestesia Regional (CAR).

C. ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

Os anticoagulantes orais de que dispúnhamos na prática clínica, até há bem pouco tempo, eram constituídos pelos inibidores da vitamina K, fármacos caracterizados por uma estreita janela terapêutica, numerosas interações medicamentosas e alimentares e exigência de monitorização laboratorial periódica com limitações práticas no seu uso diário.¹ O aparecimento dos Anticoagulantes Oraís Diretos (AOD), fármacos que atuam diretamente na trombina ou no Factor Xa, permitiu resolver alguns problemas dos inibidores da vitamina K. Neste momento, estão disponíveis em Portugal o dabigatrano etexilato, o rivaroxabano e o apixabano nas indicações aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency - EMA) para a tromboprofilaxia da artroplastia da anca e do joelho, prevenção primária do acidente vascular cerebral (AVC) em doentes com fibrilhação auricular de etiologia não valvular, tratamento e profilaxia secundária de doentes com diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV) (Tabela 1). Os AOD têm vindo a substituir os inibidores da vitamina K em algumas das suas indicações.

Tabela 1 - Características, indicações e doses dos Anticoagulantes Oraís Diretos

	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	
Mecanismo de Ação	Inibidor direto da Trombina	Inibidor direto do FXa	Inibidor direto do FXa	
Semivida	14-17h	7-9h 11-13h (>75 anos)	10-15 h (12h)	
Tmax	2h	2-4h	1-2h	
Eliminação renal	80%	66% (1/3 eliminado inalterado)	25%	
Indicações e Doses	Tromboprofilaxia Prótese Total de Anca 28 a 35 dias	• 10mg od (ClCr > 15 mL/min)	• 2,5mg bid	
	Tromboprofilaxia Prótese Total de Joelho 10 a 14 dias			• 220mg od (2*110mg) • 150mg od (nos doentes com insuficiência renal moderada - ClCr 30 a 50mL/min, idade superior a 75 anos ou a receber amiodarona)
	Tratamento do TEV e prevenção secundária	1 - 21 dias: • 150mg bid (Tratamento com HNF ou HBPM durante pelo menos 5 dias)	• 15mg bid	1ª semana: • 10mg bid (ClCr > 15 mL/min)
		>21 dias: • 150mg bid • 110 mg bid (baseada em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos)*	• 20mg od • 15 mg od se ClCr 15-49 mL/min	> 1ª semana a 6 meses • 5 mg bid (ClCr > 15 mL/min) > 6 meses • 2,5 - 5 mg bid (ClCr > 15 mL/min)
Prevenção de AVC nos doentes com FA não valvular	• 150 mg bid • 110 mg bid*	• 20mg od • 15 mg od se ClCr 15-49 mL/min	• 5mg bid • 2,5 mg bid, se duas de três condições: idade ≥ 80 anos; peso corporal ≤ 60 kg; creatinina ≥ 1,5 mg/dL (133 micromol/L)	

FA - fibrilhação auricular; Tmax - Tempo que o fármaco atinge concentração máxima; FXa - factor Xa; PTA - prótese total da anca; PTJ - prótese total do joelho; ClCr - clearance da creatinina; bid - administração duas vezes ao dia; od - administração 1 vez ao dia; * Doentes com idade superior ou igual a 80 anos, doentes a tomar concomitantemente verapamil; numa avaliação individual do risco tromboembólico e do risco de hemorragia em: doentes com idade entre os 75 e 80 anos; doentes com compromisso renal moderado; doentes com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico; doentes a realizar antiagregantes plaquetários; outros doentes com risco aumentado de hemorragia

1. FUNDAMENTAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES

Pelo facto de existir pouca experiência com estes novos fármacos, os tempos de suspensão devem ser baseados em modelos farmacocinéticos e na experiência dos centros, traduzidos em recomendações já publicadas.²⁻⁵ Verifica-se que existe uma variedade de normas para o manuseio de doentes medicados com AOD submetidos a procedimentos cirúrgicos, diferenciando-se não só pelos tempos de segurança, mas também em relação à indicação ou não de *bridging* com heparinas de baixo peso molecular (HBPM),^{2,4-7} pelo que só com reuniões multidisciplinares se conseguem promover recomendações transversais às especialidades.

A literatura é consensual quanto à ponderação das variáveis relevantes para a determinação dos tempos de suspensão dos AOD. Estes caracterizam-se por:

• Modelo Farmacocinético

O modelo farmacocinético apresentado por Rosencher, aborda a necessidade de suspender 2 vezes a semivida do fármaco antes de manobras invasivas, nomeadamente da abordagem do neuroeixo por técnicas anestésicas.² Contudo, esse modelo aplica-se a doses profiláticas dos AOD. Assim, para doses terapêuticas, tempos de suspensão mais alargados devem ser considerados, com 3 a 5 vezes a semivida do fármaco, de forma a obter uma atividade anticoagulante inferior a 12 %.^{5,8}

• **Risco Cirúrgico Hemorrágico**

A necessidade de avaliar o risco cirúrgico hemorrágico é fundamental, uma vez que, em função da complexidade cirúrgica, é determinado um tempo de suspensão mais ou menos alargado. Estabelecendo um paralelismo com os inibidores da vitamina K, para determinados procedimentos de muito baixo risco hemorrágico, como por exemplo extrações dentárias, pequenas cirurgias dermatológicas e cirurgia a cataratas, não é necessário a suspensão dos anticoagulantes orais (ACO).⁶

Por outro lado, a anestesia do neuroeixo é considerada de risco hemorrágico alto, pelo facto de qualquer hemorragia em espaço fechado poder ter consequências graves.^{2,4,5,9} Assim, a maior parte das recomendações na literatura para o manuseio peri-operatório dos doentes medicados com AOD definem a diferenciação do procedimento cirúrgico em risco baixo, elevado, e procedimentos sem necessidade de suspensão de anticoagulante (Tabela 2).^{5,9,10}

Tabela 2 - Avaliação do risco cirúrgico hemorrágico (alguns exemplos de procedimentos invasivos/cirúrgicos)

Intervenções que não necessitam de interrupção dos Anticoagulantes Oraís	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos dentários incluindo extrações dentárias • Cirurgia de catarata • Procedimentos endoscópicos gástricos e colonoscópicos com ou sem biópsia • Pequena cirurgia dermatológica
Risco Cirúrgico Hemorrágico Baixo	<p>Tipos de cirurgia que permitam uma adequada hemostase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia plástica periférica • Cirurgia ortopédica menor • Implantação de pacemaker ou CDI • Herniorrafia • Correção cirúrgica de varizes
Risco Cirúrgico Hemorrágico Alto	<p>Cirurgias e procedimentos associados a um alto risco hemorrágico ou em que a hemorragia esteja associada a lesão grave, em doentes medicados com anticoagulantes/antiagregantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia urológica - recessão transuretral prostática, nefrectomia, biópsia renal; • Colonoscopias com polipectomia, principalmente de pólipos sésseis com mais de 1-2cm; • Cirurgia a órgãos altamente vascularizados, tais como rim, baço, fígado; • Cirurgia de recessão intestinal com possível local hemorrágico nas anastomoses intestinais • Cirurgia ortopédica major • Cirurgia tumoral • Cirurgia cardíaca • Neurocirurgia e procedimentos medulares • Cirurgia da câmara posterior do olho • Anestesia do neuroeixo

• **Risco Hemorrágico Associado ao Doente**

Providenciar um esquema de estratificação cirúrgica baseado no risco hemorrágico associado ao doente medicado com anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários, pode ser complicado, dado que a evidência deste risco é baseada apenas na descrição de casos clínicos isolados ou em série de casos, para determinado procedimento cirúrgico.⁹ Os 4 parâmetros referidos no sistema de avaliação BleedMap, que contempla história de hemorragia, localização mitral da

válvula mecânica, presença de doença neoplásica ativa e trombocitopenia, correlacionam-se com um aumento do risco hemorrágico peri-operatório.⁶ O HAS-BLED, desenvolvido inicialmente para contexto não operatório, integra os fatores de risco HTA, disfunção renal e hepática, AVC prévio, idade superior a 65 anos, INR lábil, história de hemorragias major, consumo de álcool e de fármacos (ex.: antiagregantes plaquetários). Este sistema evidenciou aumento de risco hemorrágico nos doentes sob anticoagulação crónica submetidos a *bridging* no peri-operatório.⁶ Estes *scores*, elaborados para a estratificação dos doentes em função do risco hemorrágico, não estão validados no contexto peri-operatório.^{6,9}

• **Risco Tromboembólico do Doente**

A avaliação do risco tromboembólico do doente durante a suspensão do tratamento anticoagulante depende das características específicas relacionadas com a indicação da anticoagulação e dos fatores de risco tromboembólicos inerentes ao doente.^{2,6,9} Baron *et al* refere que, para os doentes com fibrilhação auricular, são determinantes do risco para AVC os fatores contemplados na tabela de risco CHADS₂ e, mais recentemente, na escala de risco CHA₂DS₂-VASc. Esta escala inclui a doença aterosclerótica, idade entre os 65 e 74 anos e sexo feminino como fatores adicionais à insuficiência cardíaca (IC), hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), idade superior a 75 anos e antecedentes de AVC, presentes na primeira escala.² Em relação aos doentes medicados com AOD por TEV, são considerados fatores de risco o período de tempo desde que ocorreu o episódio trombótico, a sua recorrência, bem como a presença de fatores trombofilicos, genéticos e/ou adquiridos (Tabela 3).² A estratificação do risco tromboembólico do doente no período peri-operatório recomendada neste consenso encontra-se descrita na Tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação do risco tromboembólico

	Fibrilhação auricular não valvular		Tromboembolismo venoso (TEV)
	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ VASC	
Risco baixo (< 5%)	0-2	0 e 1	TEV > 12 meses sem factores de risco adicional
Risco moderado (5-10 %)	3-4	2 e 3	TEV há 3-12 meses, TEV recorrente;
Risco elevado (> 10%)	5-6	≥ 4	TEV recente (<3 meses) Trombofilia grave

• **Risco Renal**

Pelo facto de alguns AOD terem uma eliminação renal considerável, a identificação do *clearance* da creatinina (ClCr) é fator importante para aumento dos tempos de suspensão. Desta forma foi consensual considerar o valor de 50 mL/min, como valor *cut-off* para determinar o tempo de suspensão normal ou aumentado, simplificando a abordagem e mantendo níveis de segurança elevados.

O que dizem as recomendações publicadas

As recomendações da European Heart Rhythm Association (EHRA) referem que, para determinados procedimentos que não necessitem de suspensão do anticoagulante, como por exemplo procedimentos endoscópicos e cirurgia da catarata, a omissão de apenas uma dose no dia da cirurgia, contemplando um intervalo entre o fármaco e a cirurgia de 12 a 24 horas, é suficientemente seguro para as intervenções mencionadas. Para o apixabano e o rivaroxabano, intervalos de 24 e 48 horas são recomendados para as intervenções de risco hemorrágico baixo e elevado, respetivamente.⁵ No caso do dabigatrano, como apresenta uma semivida mais prolongada e uma taxa de eliminação renal de 80%, foram considerados tempos de suspensão maiores, em função da *clearance* da creatinina. Deste modo, tempos de suspensão entre 24 a 48 horas foram contemplados para cirurgias de risco hemorrágico baixo e 72 a 96 horas para cirurgias de risco hemorrágico elevado, nas situações de $\text{ClCr} \geq 50 \text{ mL/min}$ e $<50 \text{ mL/min}$, respetivamente.⁵

Benzon *et al* aconselha que, como compromisso entre uma atitude mais ou menos conservadora de 2 a 6 semividas do AOD, considerar 5 semividas do fármaco como um período de interrupção adequado.⁴ Assim, os tempos de suspensão mencionados pela EHRA estão relativamente abaixo das 5 semividas apontadas como segurança para haver atividade anticoagulante mínima.^{4,7,8,11} Por outro lado, este grupo de consenso refere que a anestesia espinal, epidural e a punção lombar podem necessitar de função hemostática completa e, por isso, consideradas risco hemorrágico major, pelo que não recomenda o uso de AOD na presença de anestesia do neuroeixo.⁵ Baron *et al*, justificando a falta de agentes reversores e adotando uma atitude mais conservadora, aconselha a suspensão dos AOD durante um período mais alargado do que os dados farmacocinéticos e as recomendações publicadas evidenciam, acrescentando 1 a 2 dias aos tempos recomendados.² A estes tempos é associado o *bridging* com HBPM nos doentes com elevado risco tromboembólico.² Em comparação com as recomendações da EHRA, verifica-se não só uma grande discrepância de tempos de segurança na suspensão dos AOD para a abordagem cirúrgica, mas também uma incongruência na terapêutica de *bridging*.

Nas recomendações da European Society of Anaesthesiology (ESA) sobre a abordagem da hemorragia grave no peri-operatório, Longenecker *et al* preconiza a não suspensão dos AOD para pequena cirurgia da pele, procedimentos dentários, procedimentos endoscópicos (com biópsia mas sem polipectomia) e cirurgia de catarata. Uma abordagem baseada no risco tromboembólico do doente é considerada, pelo que recomenda nos doentes com diagnóstico de fibrilhação auricular de etiologia não valvular com classificação CHADS₂ igual ou inferior a 2 e nos doentes com diagnóstico de TEV com mais de 3 meses, uma suspensão de 5 dias dos AOD, sem necessidade de *bridging*, independentemente da semivida do fármaco e da função renal do doente.¹² O mesmo tempo de suspensão associado a *bridging* com HBPM é aconselhado para doentes com risco tromboembólico elevado (CHADS₂ >2 e doentes com diagnóstico de TEV com menos de 3 meses de

tratamento).¹²

Já Benzon *et al* recomenda a suspensão do AOD 5 vezes a semivida do fármaco e *bridging* com HBPM durante período de suspensão, independentemente do risco tromboembólico.⁴

Llau *et al* preconiza, nos doentes propostos para cirurgias de baixo risco cirúrgico, nalguns doentes para cirurgia de risco moderado e nos doentes de risco tromboembólico baixo a moderado, a suspensão dos AOD durante um intervalo equivalente a 3 vezes a semivida do fármaco.⁷ Assim, um tempo de segurança entre o AOD e o procedimento cirúrgico de 48 horas deve ser efetuado nestes doentes, com função renal normal e com menos de 65 anos de idade.⁷ Nos doentes para procedimentos cirúrgicos de risco elevado ou risco moderado que apresentem características que possam aumentar o risco hemorrágico, nos doentes de risco tromboembólico elevado e com *clearance* de creatinina inferior a 50 mL/min, recomenda suspender os AOD 5 dias e realizar *bridging* com HBPM.⁷

2. RECOMENDAÇÕES PARA ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

2.1. MANUSEIO PERI-OPERATÓRIO DOS DOENTES MEDICADOS COM AOD EM DOSES TERAPÊUTICAS

Este grupo de consenso determinou os tempos de suspensão dos AOD em função do risco hemorrágico associado ao procedimento cirúrgico (Tabela 2) e do *clearance* da creatinina, sendo o risco tromboembólico do doente (Tabela 3) fator determinante para o *bridging* com HBPM. A introdução dos AOD deverá ser realizada com precaução, uma vez que apresentam um rápido início de ação, com tempos de concentração máxima de 1 a 4 horas. Ou seja, se o risco tromboembólico determina a necessidade ou não de *bridging* com HBPM, o risco hemorrágico associado à cirurgia determina não só o tempo de suspensão do AOD, mas também a altura da sua introdução no pós-operatório.¹³

• Cirurgia que não necessita suspender Anticoagulante Oral direto

Para este grupo de cirurgias (Tabela 2) não é necessário a suspensão dos AOD. Aconselha-se a não administração da toma no dia da intervenção cirúrgica, antes da manobra invasiva e iniciar o AOD, 6 a 8 horas após a mesma, com metade da dose diária, seguindo o esquema normal nos restantes dias.

• Cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico baixo

O manuseio peri-operatório recomendado para procedimentos cirúrgicos hemorrágicos baixos está definido na Tabela 4. Os tempos de suspensão entre os AOD e o procedimento cirúrgico, equivale a 3 vezes a semivida do fármaco. Recomenda-se a introdução do AOD 6 a 8 horas após a cirurgia, com metade da dose diária recomendada (Tabela 4).

Tabela 4 - Tempo de suspensão dos Anticoagulantes Orais Diretos para Cirurgia de Risco Cirúrgico Hemorrágico Baixo

Rivaroxabano			Apixabano		Dabigatrano	
od			bid		bid	
Função renal* ClCr	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender
≥ 50 mL/ min	≥ 24 horas	1	≥ 36 horas	3	≥ 48 horas	4
< 50 mL/ min	≥ 36 horas	2	≥ 48 horas	4	≥ 60 horas	5
< 30 mL/ min					≥ 72 horas**	6

Quando iniciar AOd

Iniciar AOd 6 a 8 horas após a cirurgia com metade da dose diária no dia da cirurgia; Retomar esquema normal no dia a seguir à cirurgia

* Recomendado avaliar função renal regularmente
 ** Embora não esteja recomendado dabigatrano em doentes com Clearance de Creatinina (ClCr) < 30 mL/ min, aconselhado alargar o tempo de suspensão se ClCr < 30 mL/ min

• Cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico alto

Para doentes medicados com AOd submetidos a cirurgia de risco hemorrágico alto, este grupo de consenso recomenda que sejam realizados os tempos de segurança e respectiva omissão de doses discriminados na Tabela 5. Estes tempos de segurança são baseados na farmacocinética dos AOd, sendo aplicado um tempo equivalente a 5 vezes a semivida de cada fármaco. Para o dabigatrano, embora não esteja recomendado em doentes com *clearance* da creatinina abaixo dos 30 mL/min, foram igualmente considerados tempos de suspensão mais alargados para estes doentes (Tabela 5), pelo facto de aquele ter uma elevada taxa de eliminação renal e poder existir agravamento da função renal dos doentes em contexto peri-operatório. A introdução do AOd deverá ser considerada 24 a 48 horas após a cirurgia, se condições de

hemostase adequadas (Tabela 5). No pós-operatório imediato e no caso de não se iniciar AOd no período referido, aconselha-se realizar tromboprofilaxia com HBPM, retomando o AOd 12 horas após última toma de HBPM. Nos doentes propostos para *bridging* com HBPM em dose terapêutica, considerar administrar AOd 12 horas após a última toma de HBPM.

• Grupo de doentes que necessitam de *bridging* com HBPM

Considerar, nos doentes propostos para cirurgias de risco cirúrgico hemorrágico alto (Tabela 2) com fatores de risco tromboembólico elevado (Tabela 3), *bridging* com HBPM durante o período de suspensão do AOd (Tabela 5).

Tabela 5 - Tempo de suspensão dos Anticoagulantes Orais Diretos para Cirurgia de Risco Cirúrgico Hemorrágico Alto

Rivaroxabano			Apixabano		Dabigatrano	
od			bid		bid	
Função renal* ClCr	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender
≥ 50 mL/ min	≥ 48 h (≥ 2 dias)	2	≥ 60 h (≥ 2,5 dias)	5	≥ 72 h (≥ 3 dias)	6
< 50 mL/ min	≥ 60 h (≥ 2,5 dias)	3	≥ 72 h (≥ 3 dias)	6	≥ 96 h (≥ 4 dias)	8
< 30 mL/ min					≥ 120 h** (≥ 5 dias)	10

* Recomendado avaliar função renal regularmente
 ** Embora não esteja recomendado dabigatrano em doentes com Clearance de Creatinina (ClCr) < 30 mL/ min, aconselhado alargar o tempo de suspensão se ClCr < 30 mL/ min

Quando iniciar AOd

- Iniciar AOd 24 a 48 horas após a cirurgia, se condições de hemostase adequadas;
- Iniciar AOd após a retirada do cateter epidural, num período não inferior a 6 horas;
- No pós-operatório imediato e no caso de não se iniciar AOd no período referido na alínea 1., considerar realizar tromboprofilaxia com HBPM retomando o AOd 12 horas após última toma de HBPM.
- No pós-operatório imediato, no grupo que é recomendado realizar *bridging* com HBPM em dose terapêutica (Tabela 7) e iniciar AOd 12 horas após última toma de HBPM.

2.2. ANESTESIA REGIONAL E ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

2.2.1. Doses profiláticas

No manuseio peri-operatório do cateter epidural nos doentes a fazer AOD com indicação trombotrófica para artroplastia da anca e joelho, aconselha-se os tempos de suspensão discriminados na Tabela 6.

Tabela 6 - Tempos de segurança em relação às doses profiláticas dos AOD

	Última Dose BNE→Retirada cateter	BNE/Retirada cateter → próxima dose
Dabigatrano	≥ 36h	≥ 6h (24h se punção traumática)
Rivaroxabano < 50 mL/ min	<75 anos	≥ 18h
	≥75 anos	≥ 24h
Apixabano	≥ 24h	≥ 6h (24h se punção traumática)
BNE - Bloqueio do Neuroeixo		

2.2.2. Doses terapêuticas

É escassa a literatura no que diz respeito ao manuseio de técnicas loco-regionais anestésicas em doentes medicados com AOD em doses terapêuticas.^{4,7,12} No entanto, é consensual que a abordagem do neuroeixo deve ser considerada risco hemorrágico alto, pelo que este grupo de consenso determinou que devem ser aplicados os mesmos tempos de segurança para cirurgias de risco hemorrágico alto (Tabelas 5 e 7).^{5,6,10,13}

Sobre os bloqueios periféricos a literatura atual ainda é mais limitada, pelo que os tempos de suspensão foram considerados, tal como para os restantes fármacos anticoagulantes, em função da localização do bloqueio. Desta forma, bloqueios periféricos de localização mais profunda ou cuja hemorragia possa ter consequências mais graves deverão ser aplicados os tempos de segurança idênticos às técnicas do neuroeixo (Tabela 7). Nos bloqueios mais superficiais, este grupo de consenso determinou a necessidade de se aplicar os tempos de segurança como se de uma cirurgia de risco hemorrágico baixo se tratasse (Tabelas 4 e 7).

Tabela 7 - Recomendações para o manuseio dos doentes medicados com Anticoagulantes Oraís Diretos (AOD) em dose terapêutica submetidos a Anestesia Loco-regional

ANESTESIA LOCO-REGIONAL		TEMPOS DE SUSPENSÃO DOS AOD
Anestesia do Neuroeixo		Considerar os tempos de suspensão para cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico alto (Tabela 5)
Bloqueios periféricos do Membro Superior	De localização mais profunda ou cuja hemorragia possa ter consequências mais graves (Plexo braquial via interescalénica, supraclavicular e infraclavicular)	Equivalente à anestesia do neuroeixo Considerar os tempos de suspensão para cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico alto (Tabela 5)
	De localização mais superficial (Plexo braquial via axilar, bloqueios distais)	Considerar os tempos de suspensão para cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico baixo (Tabela 4)
Bloqueios periféricos do Membro Inferior	De localização mais profunda ou cuja hemorragia possa ter consequências mais graves (Plexo lombar, bloqueio do nervo ciático na abordagem transglútea, anterior e parasagrada)	Equivalente à anestesia do neuroeixo Considerar os tempos de suspensão para cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico alto (Tabela 5)
	De localização mais superficial (Bloqueio do nervo femoral, da fáscia ilíaca e abordagens distais do nervo ciático; bloqueio do tornozelo)	Considerar os tempos de suspensão para cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico baixo (Tabela 4)
Bloqueio Paravertebral		Equivalente à anestesia do neuroeixo Considerar os tempos de suspensão para cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico alto (Tabela 5)
Bloqueio Ilioinguinal e ileohipogástrico		Considerar os tempos de suspensão para cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico baixo (Tabela 4).
Bloqueios do olho		Considerar os tempos de suspensão para cirurgia de risco cirúrgico hemorrágico baixo (Tabela 4); Utilizar de preferência técnicas de injeção única (COM AGULHAS CURTAS E FINAS) e abordagens avasculares

2.3. QUE TESTES LABORATORIAIS DISPOMOS PARA OS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

Uma das vantagens dos AOD consiste na sua utilização de rotina sem necessidade de monitorização laboratorial. Contudo, em situações de exceção, como por exemplo, hemorragias graves, manuseio peri-operatório em doentes propostos para intervenções cirúrgicas urgentes ou sem período de suspensão do AOD adequado ao procedimento cirúrgico, e em casos de sobredosagem, os testes laboratoriais são uma mais-valia

na obtenção de informação sobre a hemóstase do doente.

Os testes laboratoriais de que dispomos, habitualmente, em meio hospitalar para monitorizar fármacos anticoagulantes são o INR e o aPTT (tempo de tromboplastina parcial activado) para os antagonistas da vitamina K e a heparina não fracionada (HNF), respetivamente. A estes dois testes acresce o doseamento do fibrinogénio, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de trombina (TT). No seu conjunto permitem inferir, de forma genérica, da hemóstase do doente.¹⁴ O teste anti-Xa é usado para monitorizar doentes medicados com HBPM ou com HNF.

Existe uma correlação entre as concentrações plasmáticas do dabigatran e o nível do efeito anticoagulante avaliado por diferentes testes da coagulação, como o aPTT, o ECT (tempo de coagulação de ecarina) e o TT.¹⁴⁻¹⁹ Tanto o aPTT como o TT podem ser usados como uma medição qualitativa para detectar atividade anticoagulante do dabigatran.¹⁴ Em relação ao aPTT, embora se verifique um aumento de forma não linear face ao aumento das concentrações plasmáticas do dabiga-

trano, condicionando algumas dúvidas na interpretação dos seus valores,¹⁴ tempos de aPTT superiores a 80 segundos em vale (amostra de sangue colhida imediatamente antes da toma da dose seguinte do mesmo fármaco) estão associados a risco hemorrágico aumentado.¹⁴ O TT é mais sensível e encontra-se aumentado em doentes medicados com dabigatran. Assim, o aPTT e o TT podem ser empregues como testes qualitativos, uma vez que a sua normalidade praticamente exclui atividade anticoagulante do dabigatran que seja clinicamente relevante.¹⁵ O INR não é suficientemente sensível na deteção da concentração do dabigatran e não está recomendado.¹⁵⁻¹⁶ O Hemoclot® é um TT diluído com valores padronizados do dabigatran, apresenta maior linearidade para avaliar a atividade anticoagulante, sendo que valores superiores a 200 ng/mL em vale estão associados a risco hemorrágico aumentado.¹⁵ O ECT fornece uma medida da atividade dos inibidores diretos da trombina e também pode ser utilizado para avaliar o risco hemorrágico.¹⁵⁻¹⁹

Tabela 8 - Testes laboratoriais para monitorização dos Anticoagulantes Oraís Diretos (AOd)

Se forem cumpridos os tempos de suspensão adequados aos riscos hemorrágicos/anestésicos/renais, não devem ser solicitados testes de coagulação antes da manobra invasiva.

Necessidade de avaliação do Clearance da Creatinina aquando da decisão do tempo de suspensão prévio à cirurgia

Determinar a hora de última administração do AOd pela necessidade de interpretação dos testes laboratoriais

Considerar requisitar testes de monitorização se: a) cirurgia de urgência b) cirurgia de muito elevado risco hemorrágico, pela possibilidade de hemorragia em espaços fechados (Cirurgia intracraniana, cirurgia intramedular e cirurgia da câmara posterior do olho)

Se necessário requisitar testes de coagulação, como interpretá-los em função do AOd?

	Dabigatran	Rivaroxabano	Apixabano
aPTT *	Se aPTT normal, de acordo com os valores de referência do laboratório, o doente pode ser operado**		
TT	<ul style="list-style-type: none"> Nas cirurgias de muito alto risco operar se TT normal, de acordo com os valores de referência do laboratório; Para anestesia epidural ou espinal, proceder se TT normal, de acordo com os valores de referência do laboratório 		
TTd ou ECT	<p>Quando realizar</p> <ul style="list-style-type: none"> Caso esteja disponível; Caso existam alterações nos testes aPTT e/ou TT, que possam não ser devidas ao dabigatran; <p>Como interpretar</p> <ul style="list-style-type: none"> Se doseamento < 30 ng/mL, o doente pode ser operado; Nas cirurgias de muito elevado risco hemorrágico e na anestesia do neuroeixo, operar se dabigatran indetectável 		
TP&	Se TP normal de acordo com os valores de referência do laboratório, o doente pode ser operado&&		
Anti-Xa cromogénico (usar calibradores e controlos específicos de cada fármaco)	<p>Quando realizar</p> <ul style="list-style-type: none"> Caso esteja disponível; Caso existam alterações no TP que possam não ser devidas ao rivaroxabano; Nas cirurgias de muito elevado risco hemorrágico e na anestesia do neuroeixo; <p>Como interpretar</p> <ul style="list-style-type: none"> Se doseamento < 30 ng/mL, o doente pode ser operado; Nas cirurgias de muito elevado risco hemorrágico e na anestesia do neuroeixo, operar se rivaroxabano indetectável 		Operar se apixabano indetectável

*utilizar reagente sensível ao dabigatran ** Um valor normal de aPTT provavelmente exclui dabigatran em concentrações terapêuticas &Usar reagente sensível ao rivaroxabano; && Um valor normal de TP provavelmente exclui rivaroxabano em concentrações terapêuticas

O rivaroxabano mostrou ser um fármaco com uma farmacocinética e farmacodinâmica previsível, com uma estreita janela terapêutica, sem necessidade de monitorização laboratorial.²⁰ Contudo, tal como os outros AOD, a monitorização da atividade anticoagulante pode ser uma mais-valia no manuseio peri-operatório do doente submetido a procedimentos invasivos com risco hemorrágico acrescido. Os testes de coagulação realizados de rotina, como por exemplo o TP e o aPTT não refletem os níveis de rivaroxabano em circulação, pelo que não são recomendados como medida de avaliação quantitativa.²⁰ A utilização de determinados reagentes para o TP mais sensíveis para a deteção do rivaroxabano, como por exemplo o Neoplastin Plus®, são aconselháveis, uma vez que se verifica maior linearidade com as concentrações plasmáticas daquele

fármaco. Valores normais do TP usando o Neoplastin Plus® sugerem uma atividade anticoagulante do rivaroxabano clinicamente não relevante.²⁰ O INR, desenvolvido para monitorizar e padronizar a atividade anticoagulante dos inibidores da vitamina K, não se correlaciona com a concentração de rivaroxabano, pelo que não deve ser utilizado na sua monitorização.²¹ O teste anti-Xa, classicamente utilizado para avaliar a atividade das HBPM e HNF, revela grande sensibilidade e especificidade e uma correlação linear para as concentrações plasmáticas do rivaroxabano, pelo que é recomendável a sua utilização com calibradores específicos para este fármaco.^{14,20} O rivaroxabano não tem efeito no ECT nem no TT e o aPTT embora dose dependente, não está recomendado.^{13,20}

Tabela 9 - Monitorização laboratorial e manuseio em situações de hemorragia aguda

1. Avaliar se o doente está a tomar Anticoagulante Oral Direto (AOD).

2. Contactar o Serviço de Imuno-hemoterapia e fornecer informação relevante:

- Local e gravidade da hemorragia;
- Fármaco (AOD), dose, número de tomas/dia, hora da última toma;
- Motivo de hipocoagulação;
- Sexo, idade, peso;
- Factores de risco hemorrágico (ex. hemorragia gastro-intestinal recente; história de hemorragia cerebral);
- Outros fármacos relevantes do ponto de vista hemorrágico (ex. anti-agregantes plaquetários).

3. Solicitar testes laboratoriais:

- Hemograma (hemoglobina e número de plaquetas);
- Estudo da função renal (cálculo do Clearance da Creatinina);
- Estudo da função hepática.

4. Solicitar estudo de coagulação adequado ao AOD (de acordo com o referido na tabela 8.) e se se verificarem alterações laboratoriais atuar em conformidade com o ponto 5.

Rivaroxabano	Apixabano	Dabigatrano
Se TP superior ao valor normal de referência do laboratório		Se aPTT superior ao valor normal de referência do laboratório
Se anti-Xa cromogénico específico > 30 ng/ mL	Se valores detectáveis utilizando o teste anti-Xa cromogénico específico	Se TTd ou ECT > 30 ng/ mL

5. Nestas situações é provável que existam efeitos anticoagulantes dos AOD, pelo que se deve actuar de acordo com a gravidade da hemorragia e dos estudos da hemostase (ponto 4)

Hemorragia ligeira	Hemorragia moderada a grave	Hemorragia com risco de vida
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a toma seguinte ou interromper o tratamento • Medidas locais • Compressão mecânica 	<ul style="list-style-type: none"> • Compressão mecânica • Carvão activado (se ingestão < 2h antes) • Aumento da diurese * • Reposição de volemia e suporte hemodinâmico • Manobras invasivas (ex. endoscopia, cirurgia) • Inibidores da fibrinólise • Transfusão de componentes /derivados do sangue (CE, PF, CP) • Hemodiálise * 	<ul style="list-style-type: none"> • CCP (25 a 50 U/Kg) & • CCPa (25 a 50 U/Kg) &

*apenas no caso do dabigatrano & CCP ou CCPa apenas devem ser utilizados, no contexto de hemorragia muito grave em doentes a tomar AOD, se os testes laboratoriais mostrarem alterações, de acordo com o descrito no ponto 4. Na utilização de ambos os complexos protrombínicos ponderar o risco trombótico. CE-Concentrado de eritrócitos; PF-Plasma fresco; CP-Concentrado de plaquetas; CCP-Complexo protrombínico; CCPa-Complexo protrombínico ativado.

Neste momento, não se encontram validados testes para monitorizar a atividade anticoagulante do apixabano.²¹ Como expectável de um inibidor directo de FXa, verifica-se um prolongamento no TP e aPTT em função das concentrações do apixabano. Contudo, este varia em função do reagente, o que limita a utilização destes testes.²¹ Verifica-se uma relação linear entre o doseamento da atividade anti-Xa (com padrões específicos para o fármaco) e a concentração do apixabano, pelo que em situações de excepção, como as referidas em cima, é recomendável o seu uso.^{21,22}

O problema associado ao doseamento anti-Xa, prende-se com o facto de pequenas instituições hospitalares não terem por rotina este teste disponível, nomeadamente em contexto de urgência. Assim, pelo facto de se assistir a um aumento substancial de doentes medicados com AOD e pelas razões de excepção mencionadas, uma avaliação estandardizada deverá ser implementada e institucionalizada para cada fármaco ou grupo de fármacos com características idênticas. É importante ter sempre em consideração que os tempos de coagulação vão depender do tempo decorrido entre o momento da toma da última dose do AOD e o momento em que a amostra de sangue for colhida. Uma amostra de sangue colhida 2 horas após a toma de AOD (aproximadamente em pico) terá diferentes resultados (superiores) em todos os testes de coagulação, em comparação com uma amostra de sangue colhida imediatamente antes da toma da dose seguinte do mesmo fármaco (em vale), existindo valores-padrão para a sua interpretação, em cada um dos contextos definidos e fármacos.

As recomendações deste grupo de consenso, para monitorização e interpretação dos testes laboratoriais dos AOD encontram-se discriminadas na Tabela 8.

2.4. HEMORRAGIA E ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

Nos doentes medicados com AOD, os procedimentos a ter

em situações de hemorragia estão contemplados na Tabela 9. De notar a importância de um contacto precoce com o Serviço de Imuno-hemoterapia e a recolha de um conjunto de dados, que é fundamental para a interpretação das provas laboratoriais e do risco hemorrágico. Apesar de existir ainda pouca experiência em valorizar a quantificação dos AOD, nomeadamente o seu impacto no desenvolvimento da hemorragia e o resultado clínico da sua eventual correção, foram utilizados os valores mais consensuais, atualmente publicados. Importante sublinhar o facto de em muitas hemorragias, nomeadamente as de carácter ligeiro, a simples suspensão da toma do medicamento (especialmente em doentes com a função renal conservada) é suficiente para a correção da hemóstase.

D. ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Os fármacos antiagregantes plaquetários são usados no tratamento da doença aterosclerótica, particularmente na abordagem de doentes com doença cerebrovascular (AVC), síndromes coronárias agudas (SCA), doença arterial periférica e doentes propostos para intervenções coronárias percutâneas (ICP) ou cirurgia cardíaca, sendo cada vez mais elevado o número de doentes com doença cardiovascular, particularmente doença coronária, medicados com antiagregantes plaquetários para a prevenção de eventos adversos major. Neste sentido, torna-se importante elaborar um documento de consenso com recomendações claras sobre o manuseio peri-operatório dos fármacos antiagregantes disponíveis, com base numa abordagem multidisciplinar do doente proposto para cirurgia. Atualmente existem três grupos de fármacos antiagregantes em uso na prática clínica, inibidores da COX1 (ácido acetilsalicílico - AAS), inibidores do recetor plaquetário P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) e inibidores da GPIIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban, abciximab) (Tabela 10).

Tabela 10 - Antiagregantes Plaquetários

	Fármaco	Mecanismo de Acção	Dose de Carga	Dose de Manutenção	Tempo para efeito máximo	Semivida	Recuperação da Função Plaquetária
Inibidor COX1	Aspirina	Inibição irreversível COX-1	325 mg	75-325 mg/d	30-40 min	15-20 min	30% em 48h
Tienopiridinas	Clopidogrel	Inibição irreversível recetor P2Y12	300-600 mg	75 mg/d	1h para fármaco circulante; 3-7 dias para efeito máximo	7-9h	40% em 3d
	Prasugrel		60 mg	10 mg/d		30 min	7h
Triazolopirimidinas	Ticagrelor	Inibição reversível recetor P2Y12	180 mg	90 mg 2xd	1.5h	7-9h	57% em 24h
	Cangrelor	Inibição reversível recetor P2Y12	30 µg/kg	2-4 µg/kg/min	segundos	3-6min	minutos
Inibidores da GP IIb/IIIa	Abciximab	Inibição reversível GP IIb/IIIa	0,25 mg/kg	0,125mg/kg/min	minutos	10-15 minutos	12 horas
	Eptifibatide		180 µg/kg	2 µg/kg/min	15 min	2,5 horas	2-4 horas
	Tirofiban		0,4 µg/kg	0,1 µg/kg/min	5 min	2 horas	2-4 horas

1. AVALIAÇÃO PERI-OPERATÓRIA DO DOENTE MEDICADO COM ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Apesar da fisiopatologia subjacente aos eventos cardiovasculares não ser, ainda, totalmente conhecida, sabe-se que a cirurgia é responsável por induzir um estado protrombótico e proinflamatório que aumenta o risco trombótico. Por outro lado, a resposta de stress à cirurgia inclui ativação simpática e libertação de citocinas que promovem instabilidade nas placas arteriais, aumento da reatividade vascular, aumento da ativação plaquetária e hipercoagulabilidade. Dado o elevado número de doentes propostos para cirurgia medicados com ácido acetilsalicílico ou inibidor P2Y12 para prevenção de eventos coronários adversos *major*, bem como de doentes sob antiagregação dupla após ICP com implantação de *stent*, deparamo-nos com situações em que o risco de hemorragia peri-operatória tem que ser analisado em função do risco individual trombótico.

Infelizmente, não existem recomendações específicas e consensuais sobre o manuseio peri-operatório de doentes medicados com antiagregantes plaquetários. Esta abordagem deverá ser multidisciplinar, procurando reunir consenso entre várias especialidades. Vários fatores devem ser considerados, tais como a indicação inicial para a terapêutica antiagregante, as consequências da interrupção da medicação, o risco hemorrágico do procedimento e o impacto da hemorragia no *outcome* do doente.

• Avaliação de Risco Trombótico

A abordagem do doente antiagregado pressupõe uma colheita de história clínica detalhada que permita conhecer a medicação em curso e a situação clínica que motivou a antiagregação, de forma a estratificar o doente em função do risco trombótico. O risco trombótico depende do tipo de *stent*, do contexto em que foi implantado e do tempo decorrido sob antiagregação dupla (Tabela 11). Estima-se que a incidência de eventos coronários adversos *major* após ICP seja de 4 a 5%, com uma taxa de mortalidade de 20-45%.²³ Os doentes estão mais vulneráveis imediatamente após ICP porque a lesão estenótica é transformada numa zona instável devido à rotura da camada endotelial. Quando submetidos precocemente a cirurgia, a taxa de mortalidade (30%) e morbilidade (20-40%) é 5 a 10 vezes superior em comparação com doentes sob antiagregação dupla após o tempo de espera recomendado.²³

Tabela 11 - Avaliação do Risco trombótico dos doentes medicados com Antiagregantes Plaquetário

Risco Trombótico Baixo	<ul style="list-style-type: none"> • > 12 meses após: • SCA • Cirurgia de revascularização miocárdica • <i>Stent</i> revestido a fármaco • > 3 meses após <i>stent</i> de metal
Risco Trombótico Intermédio	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 12 meses após SCA e cirurgia de revascularização miocárdica • 6 a 12 meses após <i>stent</i> revestido a fármaco • 1 a 3 meses após <i>stent</i> de metal
Risco Trombótico Elevado	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 semanas após angioplastia • < 1 meses após SCA, cirurgia de revascularização miocárdica, AVC e <i>stent</i> de metal • ≤ 6 meses após <i>stent</i> revestido a fármaco • < 3 meses após <i>stent</i> revestido a fármaco com zatarolimus

SCA - Síndrome Coronária Aguda; AVC - Acidente Vascular Cerebral

• Avaliação de Risco Hemorrágico

A informação disponível na literatura é escassa sobre a identificação do risco relativo hemorrágico associado aos diferentes procedimentos. Assim, a apresentação de uma classificação baseada na evidência, que estratifique as intervenções cirúrgicas de acordo com o risco hemorrágico, é problemática e controversa.²⁴ A avaliação do risco hemorrágico peri-operatório deverá ter em consideração a cirurgia proposta no contexto da terapêutica antiagregante em curso.²⁴ É importante considerar este fator, dado que, embora determinadas intervenções não apresentem frequentemente complicações hemorrágicas, a administração de fármacos antiagregantes pode induzir episódios de hemorragia no pós-operatório (ex. polipectomia intestinal).

Numa tentativa de uniformizar critérios e de criar uma classificação de risco hemorrágico comum à existente para a abordagem de doentes medicados com anticoagulantes, em que se definem 3 grupos de procedimentos cirúrgicos (procedimentos cirúrgicos que não necessitam de suspensão de fármacos, cirurgia de risco hemorrágico baixo e risco hemorrágico elevado), este grupo de consenso propõe a mesma classificação usada para os AOD. Salienta-se, contudo, a necessidade de distinguir um grupo de cirurgias, que pelas suas características constituem um grupo de risco particularmente importante na abordagem de doentes medicados com antiagregantes plaquetários. Deste modo, aos grupos apresentados na Tabela 2, acrescenta-se um grupo de procedimentos com risco hemorrágico muito elevado por se tratar de procedimentos em espaços fechados. A considerar a cirurgia intracraniana, a cirurgia do canal medular e a cirurgia da câmara posterior do olho. Outras condições que contribuem para um aumento do risco de hemorragia, tais como ICC, insuficiência renal e hepática, obesidade, deverão ser consideradas no âmbito de uma avaliação estruturada e sistemática de cada doente.²⁵

2. FUNDAMENTAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES

Atualmente não existe uma abordagem estandardizada para o manuseio peri-operatório dos doentes medicados com antiagregação dupla propostos para cirurgia.²⁶ A revisão recente das recomendações europeias, SCASEST²⁷ e SCA-CEST,²⁸ preconizam a dupla antiagregação com AAS e um inibidor P2Y12 durante 12 meses, sendo o clopidogrel, considerado um fármaco de segunda linha, recomendado apenas quando o prasugrel ou o ticagrelor não estão disponíveis, nas indicações estabelecidas. A duração ideal da terapêutica antiagregante dupla em doentes submetidos a ICP permanece alvo de discussão e investigação. Verifica-se que não existe controvérsia no que respeita à terapêutica após angioplastia com balão (2 semanas) e após *stent* metálico (4-6 semanas), mas o mesmo não acontece nas situações de ICP com *stent* revestido a fármaco. As recomendações de 2011 da American Heart Association/American College of Cardiology Foundation (AHA/ACCF) para doentes submetidos a ICP com implantação de *stent* recomendam antiagregação dupla com aspirina e inibidor do receptor P2Y12 (ex. clopidogrel, prasugrel) durante 1

ano para *stents* revestidos.²⁹ Esta recomendação é baseada num aviso emitido pela FDA em 2003, após relatos de trombose aguda em *stents* por suspensão abrupta da antiagregação dupla. As *guidelines* da ESC²⁷ e da ACCP²⁴ recomendam um período mínimo de 6 meses. De facto, dados observacionais mostraram uma incidência baixa de trombose tardia de *stents* com pelo menos 6 meses de terapêutica dupla.²⁹ Os resultados dos estudos PRODIGY³⁰ e EXCELLENT³¹ não mostraram benefício adicional ao prolongar a dupla antiagregação para além dos 6 meses, evitando a exposição a um risco hemorrágico acrescido. Da mesma forma, os resultados do estudo RESET²⁶ demonstraram que a utilização de 3 meses de dupla antiagregação com o *stent* Endeavour revestido a zotarolimus foi não inferior ao período de 12 meses, sugerindo que o tipo de *stent* revestido utilizado terá um papel determinante na duração da dupla antiagregação. A descontinuação prematura da terapêutica antiagregante constitui o fator de risco mais importante para trombose de *stent*. A realização de cirurgia foi a razão da interrupção em 30-40% dos casos. Além da suspensão prematura dos fármacos, diferentes fatores clínicos e angiográficos contribuem para um aumento do risco de trombose do *stent*, tais como idade avançada, diabetes, insuficiência renal, fracção de ejeção baixa, síndrome coronário agudo, anatomia da lesão coronária e tipo de *stent*. Com base no risco subsequente de trombose do *stent* e potenciais complicações após suspensão prematura dos antiagregantes a ACC/AHA recomenda evitar a colocação de *stent* revestido se não for possível cumprir 6-12 meses de antiagregação dupla e que os doentes propostos para cirurgia eletiva no espaço de 12 meses devem ser tratados com *stent* metálico ou angioplastia com balão.²⁹

3. RECOMENDAÇÕES

3.1. MANUSEIO PERI-OPERATÓRIO DO DOENTE ANTIAGREGADO

• Monoterapia

Prevenção Primária

Em vários estudos a terapêutica com AAS demonstrou uma redução do risco de EAM (36-44%) sem afetar a mortalidade cardiovascular ou morte por outras causas em homens ou mulheres.³² No entanto, dados mais recentes não são tão convincentes sobre o papel do AAS em prevenção primária do EAM e o benefício para prevenção primária de AVC continua incerto.²⁵ Uma vez que o uso peri-operatório de aspirina poderá estar associado a um aumento de perdas e pelo facto que, na prevenção primária os doentes não apresentam manifestações de doença cardiovascular, aconselha-se a suspensão da aspirina 3-5 dias antes de qualquer intervenção cirúrgica.

Prevenção Secundária

Recomenda-se continuar AAS para prevenção secundária em todas as cirurgias, exceto em procedimentos com risco de hemorragia para espaços fechados. Em procedimentos de elevado risco hemorrágico recomenda-se ponderar suspender

o inibidor P2Y12 e iniciar *bridging* com aspirina. No caso de se prevenir complicações hemorrágicas *major*, a suspensão da monoterapia deve ser ponderada caso a caso.

Na Tabela 12 encontra-se referenciada as recomendações para abordagem peri-operatória dos doentes sob antiagregação plaquetária, em monoterapia.

Tabela 12 - Recomendações para abordagem peri-operatória em monoterapia com antiagregantes plaquetários

		Aspirina	Inibidor P2Y12
Prevenção Primária		Suspender 3-5 dias antes da cirurgia	Suspender
Prevenção Secundária	Risco de Hemorragia para espaços fechados	Suspender	Suspender
	Risco Hemorrágico elevado	Manter	Suspender Considerar <i>bridging</i> com AAS
	Restantes procedimentos	Manter	Manter

• Antiagregação Plaquetária dupla (AAS mais inibidores P2Y12)

Vários aspetos foram considerados neste consenso, com base em algoritmos já descritos na literatura para abordagem peri-operatória do doente duplamente antiagregado, sendo que a Tabela 13 discrimina a sua abordagem. É de salientar a importância da análise conjunta do risco trombótico do doente, do risco hemorrágico e da urgência do procedimento.

Tabela 13 - Recomendações para abordagem peri-operatória com antiagregação dupla

	Risco Trombótico Baixo	Risco Trombótico Intermédio	Risco Trombótico Elevado
Risco Hemorrágico Baixo	Manter AAS em baixa dose	Manter aspirina e inibidor P2Y12	
Risco Hemorrágico Elevado	Manter AAS em baixa dose	Cirurgia eletiva: Adiar cirurgia Cirurgia Urgente: Manter AAS e suspender inibidor P2Y12	Cirurgia eletiva: Adiar cirurgia Cirurgia Urgente: Manter AAS e suspender inibidor P2Y12; considerar <i>bridging</i> com inibidores GP IIb/IIIa (antiagregantes ev)
Risco de Hemorragia para espaços fechados	Suspender AAS e inibidor P2Y12	Cirurgia eletiva: Adiar cirurgia Cirurgia Urgente: Suspender AAS e inibidor P2Y12	Cirurgia eletiva: Adiar cirurgia Cirurgia Urgente: Suspender AAS e inibidor P2Y12; considerar <i>bridging</i> com inibidores GP IIb/IIIa (antiagregantes ev)

• Re-introdução dos Fármacos Antiagregantes Após Cirurgia

A re-introdução dos fármacos antiagregantes deverá ocorrer o mais rapidamente possível, desde que asseguradas condições adequadas de hemóstase, idealmente nas primeiras 24 horas. Esta recomendação está de acordo com as recomendações do ACCP.²⁴ O efeito antiagregante máximo ocorre minutos após re-introdução da aspirina. Em contrapartida, o efeito antiagregante máximo do clopidogrel pode ocorrer apenas ao fim de 7 dias com uma dose padrão (75 mg/dia). Se administrada uma dose de carga (300-600 mg) este tempo pode ser consideravelmente reduzido para 12 a 15 horas,²⁴ pelo que, em doentes de elevado risco trombótico, recomendamos re-introduzir os inibidores P2Y12 na dose de carga.³³

• Bridging

Várias estratégias de *bridging* têm sido testadas em situações de elevado risco trombótico para cirurgias de risco hemorrágico elevado, nomeadamente com fármacos inibidores da GPIIb/IIIa. Não há dados na literatura que suportem terapêutica de *bridging* com anticoagulantes, como heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou inibidores diretos da trombina, em casos de suspensão de antiagregação dupla pré-operatória.²⁴ Os fármacos endovenosos inibidores da GPIIb/IIIa de curta duração de ação, tirofiban e eptifibatide, têm sido usados com sucesso em pequenas séries de casos como terapêutica antiagregante de *bridging*, em doentes que necessitam da suspensão prematura dos inibidores P2Y12 no pré-operatório.^{34, 35} As recomendações da ACC/AHA²⁹ não mencionam o *bridging* com estes fármacos, as *guidelines* da ACCP²¹ não recomendam o mesmo, no entanto as *guidelines* da ESC²⁷ sugerem esta abordagem em doentes de elevado risco trombótico. Os protocolos de *bridging* pressupõem a suspensão do inibidor P2Y12 (de acordo com as recomendações para cada fármaco) e o internamento eletivo 3 dias antes da intervenção, para início da perfusão endovenosa de inibidor GPIIb/IIIa. Estes fármacos são suspensos 4-6h antes do procedimento invasivo e reiniciados, se necessário, após a cirurgia, mediante concordância entre cardiologista e cirurgião. Este grupo de consenso considera o *bridging* com os inibidores da GPIIb/IIIa necessário nos grupos de doentes de risco trombótico elevado propostos para procedimentos cirúrgicos de risco elevado e para espaços fechados (Tabelas 13 e 14).

Tabela 14 - Recomendações para *bridging* com inibidores GPIIb/IIIa nos doentes sob antiagregação dupla

Fármaco	Dose de Carga	Dose de Manutenção	Semi-vida	Recuperação da Função Plaquetária
Eptifibatide	180 µg/kg iv	2 µg/kg/min iv	2.5 h	2-4 h
Tirofiban	0.4 µg/kg iv	0.1 µg/kg/min iv	2 h	2-4 h
Observações	<ol style="list-style-type: none"> 1. Considerar <i>bridging</i> nos doentes de risco trombótico elevado propostos para cirurgia de risco hemorrágico elevado e para espaços fechados 2. Suspender clopidogrel 5 dias, prasugrel 7 dias, ticagrelor 5 dias antes da cirurgia 3. Internar o doente 3 dias antes da cirurgia e iniciar tirofiban/eptifibatide 4. Suspender perfusão 4-6 horas antes da cirurgia 			

Mais recentemente, o cangrelor, um antagonista P2Y12 direto e reversível, foi investigado num estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplamente cego envolvendo doentes medicados com uma tienopiridina que foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Verificou-se que os doentes medicados com cangrelor apresentaram níveis de inibição plaquetária mais elevados, em comparação com o grupo medicado com placebo, sem um aumento da hemorragia major antes da cirurgia ou relacionado com a cirurgia.³⁷ Este fármaco apresenta uma semivida muito curta (5-9 min) e pode constituir uma alternativa para terapêutica de *bridging* num futuro próximo. Esta estratégia implica, igualmente, internamento hospitalar prévio à cirurgia e infusão endovenosa.

3.2. MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Recentemente tem havido um esforço significativo no sentido de desenvolver testes para avaliação dos efeitos dos fármacos antiagregantes na função plaquetária. Existem vários testes disponíveis para avaliar o efeito plaquetário da aspirina, clopidogrel e outros fármacos inibidores do recetor P2Y12. O significado clínico destes testes é, no entanto, incerto, não existindo uma correlação sólida entre os resultados e o *outcome* clínico.³⁷ Consequentemente, o recurso a testes laboratoriais não é recomendado por rotina, no manuseio destes doentes.²³

3.3. ANESTESIA REGIONAL NO DOENTE SOB ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

A realização de bloqueio neuroaxial (BNE) em doentes medicados com fármacos antiagregantes é controversa devido

ao risco aumentado de hematoma epidural. É de vital importância o cumprimento dos intervalos de tempo recomendados para a suspensão dos fármacos antes do bloqueio neuroaxial e retirada do cateter, bem como evitar a punção traumática (Tabela 15). Por outro lado, uma monitorização neurológica adequada é essencial no período pós-operatório.

Tabela 15 - Tempos de suspensão dos antiagregantes plaquetários recomendados para execução do bloqueio do neuroeixo ou retirada do cateter epidural

Antiagregantes plaquetários		Mecanismo de acção	Tempo de suspensão AP→BNE	Tempo recomendado para reinício do AP BNE → AP
Inibidores da COX	Aspirina	Inibidor irreversível COX1	Não suspender	Não suspender. Iniciar 6-24h após BNE/ Retirada do cateter
	Triflusal		Não suspender	Não suspender
	AINE	Inibidor reversível COX1	Não suspender	Não suspender
Derivado pirimidopirimidínico	Dipiridamol	Aumenta o metabolismo da adenosina	Não suspender	Não suspender
Derivados Tienopiridinas	Clopidogrel	Inibidor irreversível receptor P2Y12	5 dias	Iniciar 6-24h após BNE/ retirada do cateter epidural
	Ticlopidina		10 dias	
	Prasugrel		7 dias	
Triazolopirimidinas	Ticagrelor	Inibidor reversível receptor P2Y12	5 dias	
Inibidores da GP IIb/IIIa	Abciximab	Inibição da GP IIb/IIIa	48h	-
	Eptifibatide		8h	-
	Tirofiban		8h	-

• Inibidores da COX1

A ESA³⁸ não contraindica a realização de BNE sob efeito dos anti-inflamatórios (incluindo a aspirina), uma vez que não estão associados a aumento do risco de hematoma epidural. Desta forma, as recomendações de 2014 mantêm a decisão de que a aspirina e os AINE, quando usados de forma isolada, não são contraindicação para a realização de técnicas do neuroeixo (Tabela 15).

• Inibidores P2Y12

Os doentes medicados com estes fármacos, estão, habitualmente, duplamente antiagregados por apresentarem um elevado risco tromboembólico. É importante realçar que a decisão de suspender os antiagregantes plaquetários deve ser ponderada em função do risco-benefício de uma anestesia loco-regional face aos eventos tromboembólicos. Estas recomendações mantêm os tempos de suspensão de 5 dias para o clopidogrel, 10 dias para ticlopidina e 7 dias para o prasugrel (Tabela 15). Recomenda-se que a realização de técnicas do neuroeixo ocorra após 5 dias de suspensão do ticagrelor (Tabela 15). Os inibidores P2Y12 devem ser reiniciados logo que possível, idealmente nas primeiras 24 horas, respeitando um tempo de 6 horas após BNE/retirada do cateter.

• Outros Antiagregantes Plaquetários

O dipiridamol é um derivado pirimido-pirimidínico com propriedades antiagregantes e vasodilatadoras. Verifica-se, ainda, a sua utilização em alguns doentes. Não se recomenda a sua suspensão em doentes submetidos a anestesia do neuroeixo. O cilostazol, fármaco com propriedades antiagregantes e vasodilatadoras, embora mencionado nas recomendações da ESA como necessário suspender 42 horas antes da abordagem do neuroeixo,³⁸ não é comercializado em Portugal.

• Associação de Antiagregantes Plaquetários

A possibilidade de associação entre antiagregantes plaquetários é elevada, sendo habitualmente composta pelo AAS e os inibidores de P2Y12. Desta forma, os procedimentos a adotar na abordagem do neuroeixo enquadram-se no manuseio peri-operatório do doente duplamente antiagregado (Tabela 13), sendo necessário cumprir os tempos de segurança específicos para cada fármaco (Tabela 15).

Outras associações de antiagregantes plaquetários existem no mercado, nomeadamente a do AAS com o dipiridamol. Não está documentado na literatura a necessidade de suspensão dos fármacos antes do BNE, uma vez que não existe contra-indicação para a sua realização em caso de administração de forma isolada. Porém, a associação de fármacos antiagregantes implica maior risco hemorrágico, pelo que aconselha-se um procedimento peri-operatório equivalente aos inibidores P2Y12 em monoterapia (Tabela 12).

E. OUTROS ANTICOAGULANTES

1. INIBIDORES DA VITAMINA K

A literatura é consensual em relação à necessidade de não suspensão dos inibidores da vitamina K para determinados procedimentos, como por exemplo cirurgia da catarata, procedimentos dentários, pequena cirurgia dermatológica e endoscopia com ou sem biópsia (Tabela 2),^{6,12,39} pelo que este grupo de consenso recomenda a não suspensão dos inibidores da vitamina K e realização dos procedimentos invasivos referidos, com um valor de INR ≤ 3 (Tabela 16).

Tabela 16 - Inibidores da vitamina K: Manuseio Peri-operatório em função dos Procedimentos Cirúrgicos Programados e Não programados

Cirurgias ou procedimentos invasivos programados que não necessitam de suspensão dos inibidores da vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia de catarata • Procedimentos endoscópicos com ou sem biópsia • Pequena cirurgia dermatológica • Procedimentos dentários, incluindo extrações dentárias não complicadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem necessidade de suspender inibidores da vitamina K • Valor de INR ≤ 3 compatível com os procedimentos referidos • Manobras adequadas de hemostase e anti-fibrinolítico se adequado
Procedimentos Cirúrgicos Programados	Cirurgias de Risco Hemorrágico Baixo Cirurgias de Risco Hemorrágico Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender inibidores da vitamina K ≥ 4 dias • <i>Bridging</i> com HBPM nos doentes com risco tromboembólico moderado a elevado. • INR $< 1,5$ compatível com manobra invasiva; se INR $\geq 1,5$ e < 2, ponderar risco benefício da realização da cirurgia.
Procedimentos Cirúrgicos Urgentes não programados	Procedimentos cirúrgicos não programados com necessidade de manobra invasiva não-emergente num período de > 8 a 12 horas.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender inibidores da vitamina K • Administração de 5-10 mg de vitamina K ev lento* • Controlo de INR $\geq 4-6$ horas após a administração da vitamina K • se INR $< 1,5$ compatível com manobras invasivas • INR $\geq 1,5$ e < 2, ponderar risco benefício da realização da cirurgia. • se INR ≥ 2, ponderar adiar a cirurgia; se cirurgia emergente considerar administração de CCP 10 a 20 U/Kg **
Procedimentos Cirúrgicos Urgentes/emergentes	Procedimentos cirúrgicos não programados com manobra invasiva imediata ou num período < 8 a 12 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender inibidores da vitamina K • Administração de 5-10 mg de vitamina K ev lento* • Administração de CCP 10 a 30 U/Kg em função de INR ** • Repetir INR 10-20 min após administração de CCP

* Evitar sempre que possível nos doentes com próteses cardíacas mecânicas.

** Ponderar risco trombótico na administração de CCP
CCP - Concentrado de Complexo Protrombínico

Para os restantes procedimentos, que incluem cirurgias de risco hemorrágico baixo e elevado (Tabela 2), a literatura refere que a suspensão dos inibidores da vitamina K durante 4 a 5 dias é o período necessário para apresentar valores de INR compatíveis com o procedimento cirúrgico, ou seja inferior a 1,5.^{6,12,13} Embora a semivida dos inibidores da vitamina K varie entre 36-42 horas para a varfarina e 10 horas para o acenocumarol, a maior parte dos estudos referidos na literatura incluem a varfarina como principal anticoagulante oral.⁶ A necessidade de avaliação dos fatores de risco tromboembólico associado ao doente é fundamental para determinar a necessidade ou não de *bridging* com HBPM. Assim, aos fatores de risco tromboembólicos apresentados na Tabela 3, deverão ainda ser incluídos os doentes com próteses valvulares: pelo que são considerados de risco baixo, os doentes com prótese valvular mecânica aórtica bidisco sem fibrilhação auricular e sem outros fatores de risco de AVC; são considerados de risco moderado os doentes com prótese valvular mecânica aórtica bidisco com 1 ou mais fatores de risco (fibrilhação auricular, antecedentes de AVC/AIT, HTA, DM, IC); são considerados de risco elevado os doentes com qualquer prótese mecânica mitral, prótese aórtica mecânica monodisco ou de bola. Este grupo de consenso recomenda a necessidade de *bridging* com HBPM nos grupos de risco tromboembólico alto e moderado (Tabela 16). Para as cirurgias urgentes e emergentes os procedimentos recomendados encontram-se discriminados na Tabela 16.

Os tempos de segurança recomendados para o ma-

nuseio do cateter epidural nos doentes medicados com inibidores da vitamina K encontram-se discriminados na Tabela 17. Aconselha-se a abordagem do neuroeixo após suspensão de 4 ou mais dias, de forma a obter valores de INR inferiores a 1,5, compatíveis com uma adequada hemostase. Reivik *et al* refere que deve ser ponderado a avaliação do risco benefício na execução de bloqueio subaracnoideu (BSA) e bloqueio epidural, com valores de INR até 1,8 e 1,6, respetivamente.⁴⁰ Assim, em doentes propostos para procedimentos urgentes, este grupo de consenso aconselha, face ao risco/benefício, ponderar a realização do BSA em doentes que apresentem valores de INR até 1,8, que não tenham sido corrigidos previamente com administração de vitamina K.

2. OUTROS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Em relação aos consensos anteriores da SPA, não existem alterações no que refere aos tempos de segurança no manuseio do cateter epidural, para as HBPM e fondaparinux (Tabela 17).

A utilização de HNF subcutânea, habitualmente na dose de 5000U bid, tem indicação na tromboprolifaxia do TEV. Embora largamente utilizada em muitos países nesta indicação, em Portugal o seu uso é menos frequente, em detrimento das HBPM. Doses superiores, nomeadamente de 5000U tid, podem ser aplicadas neste contexto. Uma vez que a administração subcutânea implica uma absorção

errática, este grupo de consenso aconselha, antes da realização de técnicas do neuroeixo, um tempo de suspensão não inferior a 8-12 horas (Tabela 17). No que diz respeito à administração terapêutica de HNF endovenosa, mantêm-se os tempos de segurança para a abordagem do neuroeixo determinados nas recomendações anteriores. Quanto à monitorização do aPTT, não é necessária, por norma, antes da realização das técnicas do neuroeixo, desde que os valores de aPTT se encontrem na margem terapêutica do doente (1,5 a 2,5 do valor normal) (Tabela 17).

A utilização de fibrinolíticos e anestesia do neuroeixo não está recomendada, mas pode ser considerada excepcio-

nalmente, em situações urgentes, pelo que uma avaliação caso a caso do risco/benefício deverá ser considerada. No que respeita aos inibidores da trombina, a desirudina e o argatroban, as várias recomendações existentes não são consensuais, pelo que dada a falta de experiência e dados na literatura, este grupo de consenso opta por considerar os tempos de segurança referidos nas recomendações da ESA.^{38, 40-41} Assim, os tempos recomendados na abordagem do neuroeixo e bloqueios periféricos encontram-se discriminados nas Tabelas 17 e 18.

Tabela 17 - Tempos de segurança em relação ao manuseio do Bloqueio do Neuroeixo/retirada do cateter epidural

	Última Dose → BNE/Retirada cateter	BNE/Retirada cateter → próxima dose	Observações
HNF Subcutânea (sc) Doses ≤ 15000U/dia (bid; tid)	≥ 8-12 horas	≥ 1 h	<ul style="list-style-type: none"> Sem necessidade de determinar o aPTT, caso seja cumprido o período de suspensão Determinação do número de plaquetas antes de iniciar HNF subcutânea e se tratamento > 5 dias
HNF Endovenosa Doses terapêuticas	≥ 4 a 6 h	≥ 1 h	<ul style="list-style-type: none"> Sem necessidade de monitorização com aPTT se a perfusão de heparina for suspensa no intervalo definido (4-6 h antes) e o doente não estiver com valores superiores à margem terapêutica aquando da suspensão (1,5 a 2,5 o valor normal); Determinação do número de plaquetas antes de iniciar HNF endovenosa e se tratamento superior a 5 dias Se punção traumática não adiar a cirurgia; aconselha-se monitorização neurológica nas primeiras 24 horas após a punção traumática e evitar a utilização de anestésicos locais pelo cateter epidural em concentrações que possam mascarar os sintomas de um possível hematoma epidural.
HBPM Dose Profilática	≥ 12 h	≥ 6 h ≥ 24 h se punção traumática	<ul style="list-style-type: none"> Determinação do número de plaquetas antes de iniciar HBPM e se tratamento superior a 5 dias; A associação com antiagregantes plaquetários aumenta o risco hemorrágico pelo que todos os tempos de segurança devem ser mantidos para cada fármaco; Nos doentes com alterações da função renal (<i>Clearance</i> de Creatinina < 30 mL/min) devem ser considerados tempos de segurança superiores. Se punção traumática adiar a próxima toma de HBPM ≥ 24 horas.
HBPM Dose Terapêutica	≥ 24 horas	≥ 6 h ≥ 24 h se punção traumática	<ul style="list-style-type: none"> Determinação do número de plaquetas antes de iniciar HBPM e se tratamento superior a 5 dias; Não é contraindicação o uso de cateter epidural em simultâneo com as HBPM em dose terapêutica; Os tempos de suspensão devem ser mantidos em relação ao BNE e retirada do cateter; Nos doentes com alterações da função renal (<i>Clearance</i> de Creatinina < 30 mL/min) devem ser considerados tempos de segurança superiores; A associação com antiagregantes plaquetários aumenta o risco hemorrágico pelo que todos os tempos de suspensão devem ser mantidos para cada fármaco; Se punção traumática adiar a próxima toma de HBPM ≥ 24 horas.
Fondaparinux Dose Profilática Doses ≤ 2,5 mg/dia	≥ 36 h	≥ 12 h	<ul style="list-style-type: none"> Nos doentes com alterações da função renal (<i>Clearance</i> de Creatinina < 30 mL/min) devem ser considerados tempos de segurança superiores
Inibidores da vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> Aconselhado suspensão ≥ 4 dias; Se INR < 1,5 compatível com BNE 	<ul style="list-style-type: none"> Iniciar após a retirada do cateter epidural 	<ul style="list-style-type: none"> Monitorização com INR Se INR ≥ 1,5 e < 1,8, ponderar risco/benefício na realização de Bloqueio subaracnoideu (BSA) picada única.
Fibrinolíticos	Não recomendado ≥ 24 horas	Não recomendado ≥ 4 horas	<ul style="list-style-type: none"> Não recomendado realização de BNE em doentes submetidos a tratamento com fibrinolíticos; Em caso de administração excepcional de fibrinolíticos em doentes que foram submetidos a BNE com ou sem cateter, recomenda-se: <ul style="list-style-type: none"> Monitorização neurológica apertada de 2 em 2 horas Cumprimento dos intervalos de segurança apresentados Monitorização laboratorial dos níveis de fibrinogénio Verifica-se um risco hemorrágico aumentado num período de 10 dias após administração de fibrinolíticos
Desirudina	≥ 8-10 h	≥ 2-4 h	<ul style="list-style-type: none"> Fármacos de administração endovenosa Indicados na trombotoprofilaxia e tratamento do TEV em doentes com Trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) tipo II Monitorização laboratorial com aPTT (valor normal)
Argatroban	≥ 4 h	≥ 2 h	<ul style="list-style-type: none"> Os tempos recomendados referem-se às doses trombotoprofiláticas Estes tempos devem ser aumentados em caso de insuficiência renal (desirudina) e hepática (argatroban).

Tabela 18 - Tempos de segurança em doentes medicados com fármacos inibidores da hemóstase submetidos a bloqueios periféricos

Bloqueios do membro superior	De localização mais superficial	Bloqueio do plexo braquial via axilar	Sem contra-indicação
		Bloqueios distais	
	De localização mais profunda ou cuja hemorragia possa ter consequências mais graves	Plexo braquial via interescalénica	Recomendações semelhantes ao neuroeixo
		Plexo braquial via supraclavicular	
Plexo braquial via infraclavicular			
Bloqueios do membro inferior	De localização mais superficial	Bloqueio do nervo femoral	Sem contra-indicação
		Bloqueio da fascia ilíaca	
		Bloqueios do ciático distais	
	De localização mais profunda ou cuja hemorragia possa ter consequências mais graves	Bloqueio do plexo lombar	Recomendações semelhantes ao neuroeixo
		Bloqueio ciático abordagem transglútea	
		Bloqueio ciático abordagem anterior	
		Bloqueio ciático abordagem parasagrada	
	Bloqueio paravertebral		Recomendações semelhantes ao neuroeixo pela proximidade da coluna vertebral
Bloqueio ilioinguinal e ileohi-pogástrico		Sem contra-indicação se realizados sob controlo ecográfico	
Bloqueios do olho	Utilizar de preferência técnicas de injeção única (COM AGULHAS CURTAS E FINAS) e abordagens avasculares peribulbar (canto medial, inferonasal, inferotemporal), subtenoniano e intracamerular.		

F. CONCLUSÃO

O manuseio peri-operatório do doente medicado com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários é transversal a várias especialidades. Verifica-se que, mesmo para os fármacos com as características farmacocinéticas semelhantes, existem procedimentos e tempos de suspensão diferentes, traduzidas em várias recomendações publicadas até à data. A falta de evidência nesta área, o aparecimento de novos fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, torna fundamental a realização de reuniões multidisciplinares para que sejam definidas normas de atuação comuns às várias especialidades envolvidas no peri-operatório do doente. Uma avaliação do doente com determinação dos fatores de risco tromboembólico, associado à avaliação do risco hemorrágico cirúrgico e do risco renal, é essencial para uma correta estratégia de atuação peri-operatória nos doentes medicados com fármacos que interferem na hemóstase.

De sublinhar o carácter original destas normas, baseadas no alinhamento entre peritos de várias especialidades, de forma empenhada e motivada, no sentido de voluntariamente se definirem modelos de atuação comuns, que esperemos possam traduzir-se na prestação de melhores cuidados de saúde.

REFERÊNCIAS

- Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants - current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost.* 2012; 108: 625-32.
- Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Eng J Med.* 2013; 368: 2113-24.
- Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia.* 2007; 62: 1154-60.
- Benzon HT, Avram MJ, Green D, Bonow RO. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013; 111 (S1): i96-i113.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013; 15: 625-51.
- Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Hematology.* 2012; 120: 529-35.
- Llau JV, Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, et al. Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2012; 59: 321-30.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Perioperative bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation.* 2012; 126: 343-8.

9. Douketis J, Spyropoulos A, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): 326S-50S.

10. Weltermann A, Brodman M, Domanovits H, Eber B, Gottsauner-Wolf M, Halbmayer WM, et al. Dabigatran in patients with atrial fibrillation: perioperative and periinterventional management. *Wien Klin Wochenschr*. 2012; 124: 340-7.

11. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011; 104: 669-76.

12. Longenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30: 270-382.

13. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012; 120: 2954-62.

14. Favaloro E, Lippi G. The new oral anticoagulants and the future of homeostasis laboratory testing. *Bioch Medica*. 2012; 22: 329-41.

15. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*. 2012; 107:838-47.

16. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116–27.

17. Van Ryn J, Schurer J, Kink-Eiband M, Clemens A. Reversal of dabigatran-induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat-tail bleeding model and lack of effect on assays of coagulation. *Anesthesiology*. 2014;120:1429-40.

18. Grottke O, van Ryn J, Spronk H, Rossiant R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Critical Care*. 2014;18:R27.

19. Aikhan R, Rayment R, Keeling D, Baglin T, Benson G, Green L, et al. The acute management of haemorrhage surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J*. 2014;31:163-8.

20. Turpie AG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2012; 108: 1-11.

21. Ward C, Conner G, Donnan G, Gallus A, McRae S. Practical management of patients on apixaban: a consensus guide. *Thromb J*. 2013; 11: 1-8.

22. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2013; 110: 1-12.

23. Dimitrova G, Tulman DB, Bergese SD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2012;4:153-67.

24. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl): e326S-50S.

25. Bertrand ME. When and how to discontinue antiplatelet therapy. *European Heart J Supplements*. 2008; 10(A): A35- A41.

26. Byeong-Keuk B, Myeong-Ki H, Dong-Ho S. A New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. The RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1340-8.

27. Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the Eu-

ropean Society of Cardiology (ESC). Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: *Eur Heart J*. 2011; 32: 2999-3054.

28. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569-619.

29. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124: e574-e651.

30. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2015; 125: 2015-16.

31. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-13.

32. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 405-10.

33. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg*. 2011;112:292-318.

34. Rassi AN, Blackstone E, Militello MA, Theodos G, Cavender MA, Sun Z, et al. Safety of bridging with eptifibatidate for patients with coronary stents before cardiac and non-cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 485-90.

35. Pickett AM, Taylor DA, Ackman ML. Prolonged infusion of eptifibatidate as bridge therapy between bare-metal stent insertion and cardiovascular surgery: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 127e-133e.

36. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyrta M, Welsby JJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307: 265-74.

37. Price MJ. Monitoring platelet function to reduce the risk of ischemic and bleeding complications. *Am J Cardiol*. 2009; 103(Suppl 3): 35A-39A.

38. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27: 999-1015.

39. Katz J, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH, Tielsch JM, Petty BG, et al. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1784-88.

40. Reivik HB, Ang UB, Alonen JJ, Vigfússon G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54: 16-41.

41. Horlocker T, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:64-101.