



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Recomendações da SBA para segurança na anestesia regional em uso de anticoagulantes

Neuber Martins Fonseca, Rodrigo Rodrigues Alves,  
João Paulo Jordão Pontes e Sociedade Brasileira de Anestesiologia \*

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

Recebido em 23 de abril de 2013; aceito em 28 de abril de 2013

## Descrição do método de coleta de evidências

Foram feitas buscas em múltiplas bases de dados (Medline 1965 a 2012; Cochrane Library; Lilacs) e referências cruzadas com o material levantado para identificação de artigos com melhor desenho metodológico, seguidas de avaliação crítica de seu conteúdo e classificação de acordo com a força da evidência.

As buscas foram feitas entre agosto e dezembro de 2012. Para as buscas no PubMed, foram usadas as seguintes estratégias de pesquisa:

1. "regional anesthesia" OR "anesthesia, conduction" OR "anesthesia" AND "conduction" OR "conduction anesthesia" OR "regional" AND "anesthesia" OR "regional anesthesia" AND "antithrombotic";
2. "regional anesthesia" OR "anesthesia, conduction" [MeSH Terms] AND "infection" [MeSH Terms] AND "thromboembolism" [MeSH Terms] OR "thromboembolism" [All Fields];
3. "thromboembolism" [MeSH Terms] OR "thromboembolism" [All Fields] AND "regional anaesthesia" [All Fields] OR "anesthesia, conduction" [MeSH Terms] OR "anesthesia" [All Fields] AND "conduction" [All Fields] OR "conduction anesthesia" [All Fields] OR "regional" [All Fields] AND "anesthesia" [All Fields] OR "regional anesthesia" [All Fields].

No campo da anestesia regional, foram selecionados estudos que abordam condutas para feitura dos diferentes tipos de anestesia regional nos indivíduos em uso de medicamentos que modificam o estado da coagulação sanguínea e enfocam fatores de risco, etiologia, prevenção, diagnóstico e tratamento. Também foram incluídos os que avaliam os riscos de complicações em pacientes depois de já feito o bloqueio regional e os que esclarecem a conduta e a segurança no manuseio dos fármacos a serem administrados.

## Graus de recomendação e força de evidência

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.  
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.  
C: Relatos ou séries de casos (estudos não controlados).  
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, opiniões de especialistas, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Objetivo

Avaliar aspectos da segurança em anestesia e analgesia regional em pacientes em uso de medicações antitrombóticas, tais como: possíveis complicações decorrentes da técnica; fatores de risco associados ao hematoma espinhal, às estratégias de prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento; e intervalo seguro para suspensão e reinício da droga após o bloqueio regional.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [sba@sba.com.br](mailto:sba@sba.com.br)

( Sociedade Brasileira de Anestesiologia).

## Introdução

A atual incidência de disfunção neurológica que resulta de complicações hemorrágicas associadas ao bloqueio neuroaxial é desconhecida.<sup>1</sup> Estima-se que ocorra em menos de uma em 150 mil punções peridurais e menos de uma em 220 mil em punção subaracnóidea.<sup>1</sup> Após anestesia neuroaxial, o uso de anticoagulantes é o fator de risco mais frequentemente associado com hematoma espinhal.<sup>2</sup> Em virtude da raridade do hematoma espinhal, as recomendações a respeito de anestesia regional e uso concomitante de tromboprofilaxia ou terapia antitrombótica, que seriam de maior valor preditivo se apresentadas por estudos prospectivos randomizados, são baseadas em relatos de casos e recomendações de experts,<sup>3</sup> o que eticamente inviabiliza o estudo.

Em virtude do processo de envelhecimento e da maior expectativa de vida da população, vem crescendo o número de pacientes em uso de terapia anticoagulante por causa da prevalência de doenças cardiovasculares. As recomendações a respeito da segurança em anestesia regional e terapia antitrombótica devem ser constantemente atualizadas em virtude da introdução no mercado, a intervalos regulares, de novas drogas antitrombóticas.<sup>2</sup>

Esta diretriz tem como objetivo revisar os riscos e as recomendações para anestesia regional em indivíduos que usam drogas que interferem na coagulação e apresenta normas de seguranças e orientações necessárias para os procedimentos regionais.

## Hematoma espinhal/peridural

### Incidência

Apesar de a incidência do hematoma espinhal/peridural (HEP) ser pequena, a gravidade clínica de suas consequências, juntamente com os custos de litígio subsequente ao evento adverso, torna crucial o desenvolvimento de estratégias sólidas para o manejo de pacientes em uso de anticoagulantes durante uma anestesia neuroaxial.<sup>4</sup>

Em revisão da literatura,<sup>5</sup> com análise de vários relatos de caso, observou-se que a incidência de HEP foi de 1:220.000 após anestesia subaracnóidea e 1:150.000 após punção peridural. Entretanto, recentes indicativos sugerem incidência maior, pois os trabalhos usados nesses cálculos foram feitos antes da rotina de tromboprofilaxia perioperatória.<sup>6</sup>

Após a introdução da enoxaparina 30 mg duas vezes ao dia para tromboprofilaxia nos Estados Unidos da América, um número alarmante de casos de hematoma peridural, alguns com permanente paraplegia, foi reportado e calculado o risco de hematoma espinhal/peridural com a administração em duas doses diárias de enoxaparina de 1:40.800 pós-anestesia subaracnóidea, 1:6.600 pós-punção peridural simples e 1:3.100 pós-punção peridural com inserção de cateter peridural.<sup>7</sup> Na Europa, a aplicação de uma dose única de enoxaparina de 40 mg mostrou uma incidência menor de hematoma espinhal. Em estudo retrospectivo feito na Suécia,<sup>8</sup> foi encontrado risco de 1:156.000 pós-anestesia subaracnóidea e 1:18.000 em anestesia peridural. O sangramento foi raro na população obstétrica

(1:200.000) comparado com o de mulheres submetidas a artroplastia de joelho (1:3.600). Estudos subsequentes mostraram incidências tão altas quanto 1:2.700 a 1:19.505.<sup>9-11</sup> Entretanto, Cook e col. apresentaram no *Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists* resultados atualizados nos quais apenas oito casos de HEP foram observados em 707.405 bloqueios neuroaxiais. Desse, somente cinco preenchiam os critérios de inclusão e a incidência foi calculada em de 1:88.000 a 1:140.000.<sup>12</sup>

### Fatores de risco<sup>2,4</sup>

O HEP ocorre mais espontaneamente do que como resultado de anestesia do neuroeixo. A maioria dos hematomas espontâneos é idiopática, mas casos relacionados à terapia anticoagulante e malformações vasculares representam a segunda e a terceira causas mais comuns, respectivamente. Quando associado com anestesia neuroaxial, o uso concomitante de anticoagulantes representa o principal fator de risco associado ao HEP.<sup>2</sup>

Os fatores de risco para o HEP têm sido descritos por vários autores<sup>8,13-18</sup> e são apresentados na **tabela 1**. A incidência do HEP varia de acordo com o tipo de cirurgia, a idade e o gênero dos pacientes. Por exemplo, a incidência do HEP em cirurgias obstétricas é estimada em 1:200.000, enquanto que em artroplastia de joelho de mulheres na faixa geriátrica é estimada em 1:3.600.<sup>8</sup> Provavelmente pode ser justificado pela maior incidência, nessa idade, de anormalidades espinhais associadas a osteoporose, uso de terapia dupla antiplaquetária/anticoagulante e acúmulo de anticoagulante por causa de uma redução não detectada da excreção renal.

Entre os tipos de bloqueio de neuroeixo, o risco de HEP é maior com o uso de cateteres peridurais, seguido de punção peridural simples e menos frequentemente após punção subaracnóidea única,<sup>17,19,20</sup> essa última provavelmente por causa do uso de agulhas mais finas para emprego da técnica. A remoção do cateter peridural é tão crítica quanto sua inserção, de forma que a lesão vascular ainda pode ocorrer<sup>4</sup> na mesma incidência, ou seja, metade dos casos de HEP ocorre durante a remoção do cateter peridural.<sup>16</sup>

Há indícios de que o hematoma peridural é mais comum após punção lombar quando comparada com a punção torácica.<sup>11</sup>

### Clínica, tratamento e prevenção

O sangramento para o interior do canal espinhal que causa compressão do saco tecal pode resultar em dano neurológico irreversível com paraplegia e é a maior preocupação dos anestesiologistas na feitura de bloqueio neuroaxial em pacientes que usam drogas anticoagulantes.<sup>4</sup>

A manifestação clínica é caracterizada por regressão lenta ou ausente do bloqueio motor ou sensitivo, dor nas costas, retenção urinária ou o retorno de déficit motor ou sensitivo após regressão completa prévia do bloqueio, separados ou em combinação, o que sugere o desenvolvimento do hematoma espinhal.<sup>2</sup>

Na presença da suspeita clínica do hematoma espinhal, uma estratégia agressiva diagnóstica e terapêutica é mandatória. Isso inclui ressonância nuclear magnética

**Tabela 1** Fatores de Risco Associados ao Hematoma Espinal/Peridural

- 1 - Relacionados ao paciente
- Idade (idosos);
  - Sexo feminino;
  - Coagulopatias congênitas;
  - Coagulopatias adquiridas (insuficiência renal/hepática, doenças malignas, Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia), coagulação intravascular disseminada [CIVD]);
  - Trombocitopenia;
  - Anormalidades espinhais (espinha bífida/estenose de canal espinhal, osteoporose, espondilite anquilosante).
- 2 - Relacionados ao procedimento
- Inserção ou remoção do cateter;
  - Procedimento traumático (múltiplas tentativas);
  - Presença de sangue no cateter durante inserção ou remoção;
  - Inserção de cateter peridural > Puncão peridural simples > Puncão subaracnóidea simples.
- 3 - Relacionado a fármacos
- Drogas anticoagulantes, antiplaquetárias ou fibrinolíticas;
  - Administração da droga imediatamente antes/após técnica neuroaxial;
  - Uso de terapia antiplaquetária/anticoagulante dupla.

Drogas	Recomendações
AAS e AINEs	Não há indicação de suspensão.
AAS e AINEs + HBPM/HNF/cumarínico	Aguardar 24 h para bloqueio de neuroeixo ou inserção de cateter peridural.
AAS + tienopiridínicos	Se o paciente estiver em uso de stent metálico, aguardar 6 semanas. Se o stent for farmacológico, aguardar 6 meses.
Ticlopidina	Fazer bloqueio ou inserção/retirada de cateter 10-14 dias após suspensão.
Clopidogrel	Fazer bloqueio ou inserção/retirada de cateter 7 dias após suspensão. Em pacientes de alto risco, pode ser feito em 5 dias.
Prasugrel	Fazer bloqueio de neuroeixo 7-10 dias após suspensão da droga.
Abciximab	Fazer bloqueio de neuroeixo ou inserção/retirada de cateter 48 horas após suspensão da droga.
Tirofiban/epifibatide	Aguardar 8-10 h para bloqueio de neuroeixo ou inserção de cateter peridural.
Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa +outros anticoagulantes/AAS	Contraindicação à feitura de bloqueios.
Ticagrelor	Fazer bloqueio ou inserção/retirada de cateter 5 dias após suspensão da droga.
Cilostazol	Fazer bloqueio ou inserção/retirada de cateter 5 dias após suspensão da droga.
Heparina não fracionada	Aguardar 4 h após a última dose de HNF para bloqueio, retirada/inserção de cateter. Retornar droga 1 h após.
Heparina de baixo peso molecular	Doses profiláticas: aguardar 10-12 horas para fazer bloqueio. Doses terapêuticas: aguardar 24h. Retirada de cateter 10-12 h após última dose. Retornar a droga 2h após a retirada do cateter.
Cumarínicos	Fazer bloqueio 4-5 dias após suspensão. Monitorar RNI durante analgesia peridural.
Fondaparinux	Dose profilática (2,5 mg): pode ser feito bloqueio. Se cateter de peridural, retirá-lo 36 h após última dose. Retornar a dose 12 h após retirada do cateter. Dose terapêutica (5-10 mg): contraindicado o bloqueio.
Rivaroxaban	Fazer bloqueio de neuroeixo, inserção/retirada de cateter 24 h após suspensão da droga. Retornar 4-6 h após retirada do cateter.
Apixaban	Fazer bloqueio de neuroeixo, inserção/retirada de cateter 20-30 h após suspensão da droga. Retornar 4-6 h após retirada do cateter.
Desirudin	Fazer bloqueio 8-10h após a suspensão da droga em pacientes com função renal normal.

(RNM) de emergência ou, na ausência dessa, tomografia computadorizada (TC). Como o HEP é uma emergência neurocirúrgica, protocolos devem estar estabelecidos para evitar qualquer atraso no diagnóstico. Confirmado o diagnóstico, laminectomia descompressiva deve ser feita em até seis a 12 horas após o aparecimento dos primeiros sintomas, o que possibilita chances de recuperação neurológica completa.<sup>16,21</sup>

Dessa forma, os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados com a investigação de possíveis sinais que indiquem o HEP, tanto após bloqueio neuroaxial quanto após remoção de cateter peridural. O paciente deve ser monitorado em intervalos regulares até a regressão do bloqueio sensitivo de pelo menos dois dermatomos ou retorno da função motora<sup>2</sup> e por pelo menos 24 horas após a retirada do cateter peridural.<sup>21</sup>

Diretrizes têm sido publicadas pelas sociedades europeias e americanas com o objetivo de aumentar a segurança na feitura do bloqueio do neuroeixo em pacientes em uso de anticoagulantes.<sup>1,6,22-27</sup> Entretanto, a maioria dessas recomendações são opiniões de *experts* baseadas em séries de casos e dados farmacológicos com as drogas anticoagulantes envolvidas.<sup>27</sup> Essas recomendações incluem: (I) tempo mínimo de intervalo a ser respeitado entre a última dose do anticoagulante e a inserção neuroaxial de agulha/cateter ou a remoção do cateter; (II) intervalo mínimo a ser respeitado entre a inserção neuroaxial da agulha/cateter ou a remoção do cateter e a próxima dose do anticoagulante; e (III) valores mínimos de tempo de coagulação necessários para o uso da técnica neuroaxial (se disponível para a droga em uso).

Em virtude do desenvolvimento rápido de drogas anticoagulantes pela indústria farmacêutica e sua liberação e seu uso crescentes na prática clínica, faltam experimentos e torna-se difícil fazer qualquer afirmação quanto ao uso da anestesia neuroaxial em pacientes que usam novos anticoagulantes.

Recentemente Rosencher e col. propuseram nova estratégia para o manejo dos pacientes em uso dos novos anticoagulantes.<sup>28</sup> De acordo com essa estratégia, a inserção da agulha/cateter no neuroeixo e a retirada subsequente do cateter devem ser feitas com tempo superior a duas meias-vidas de eliminação após a última dose do anticoagulante usado. Esse dado se baseia em que 30% a 40% da função dos fatores de coagulação são necessários para a hemostasia, de forma que após duas meias-vidas a concentração do fármaco na corrente sanguínea esteja próximo de 25% da inicial. A próxima dose do anticoagulante deverá ser administrada com intervalo de tempo (dT) obtido com a subtração do o tempo necessário para a droga atingir o nível plasmático máximo e o tempo para produzir coágulo sanguíneo estável, considerado de oito horas ( $dT = 8\text{ h} - T_{pico}$ ).<sup>28</sup>

## Anestesia neuroaxial e uso de agentes antiplaquetários

As drogas antiplaquetárias consistem nos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), tienopiridínicos (ticlopidina, clopidogrel e prasugrel) e inibidores da glicoproteína II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> (abciximab, eptifibatide e tirofiban).

## Ácido acetilsalicílico (AAS) e AINEs

O AAS promove bloqueio irreversível da função plaquetária por inibição da enzima ciclo-oxigenase produtora de tromboxano A<sub>2</sub> (potente ativador plaquetário). Esse efeito persiste pelo tempo de meia-vida plaquetária, usualmente sete a 10 dias.<sup>3</sup>

Os outros AINEs também inibem a ciclo-oxigenase-1 e a agregação plaquetária, mas de forma reversível e proporcional à meia-vida do agente usado. Esse processo normaliza de 12 a 24 horas após a suspensão dos AINEs.<sup>29</sup> Os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2) são drogas anti-inflamatórias que não causam disfunção plaquetária, uma vez que a COX-2 não é expressa nas plaquetas.<sup>30</sup>

Os efeitos de sangramento do AAS parecem ser dose-dependente, com maiores efeitos em pacientes que recebem doses superiores a 100 mg.dia<sup>-1</sup>.<sup>31</sup> Apesar disso,

estudos prospectivos que avaliam a segurança do bloqueio neuroaxial, com uso de AAS, não apresentaram qualquer caso de hematoma espinhal.<sup>32-34</sup>

Embora o uso isolado de AAS pareça não elevar a probabilidade de hematoma espinhal, complicações têm sido observadas, tanto em pacientes clínicos quanto cirúrgicos, quando da associação com heparinas.<sup>14,35</sup> Dessa forma, naqueles em uso de AAS, parece prudente administrar heparina para tromboprofilaxia no pós-operatório, uma vez que não foi observada superioridade da tromboprofilaxia quando a dose de heparina é feita no pré-operatório (B).<sup>36</sup> Já a administração de baixas doses de AAS associado ao dipiridamol parece não aumentar o risco de formação de hematoma espinhal.<sup>2</sup>

Em pacientes com história de síndrome coronariana aguda (SCA), acidente vascular encefálico (AVE) ou doença arterial periférica oclusiva, o AAS reduz o risco de evento cardiovascular recorrente em 30% e de mortalidade em aproximadamente 15%.<sup>37</sup> Recentes estudos sugerem que a morbidade e a mortalidade, particularmente em pacientes com *stents* coronarianos recém-implantados ou síndrome coronariana instável, é marcadamente aumentada se o AAS for suspenso antes de um procedimento cirúrgico.<sup>38-40</sup> Fenômeno rebote também tem sido descrito.<sup>41</sup> O risco de trombose tardia é maior em pacientes com *stents* farmacológicos. Em resumo, a suspensão perioperatória de AAS é desnecessária na maioria dos casos e está associada a um maior risco de trombose aguda. É recomendado que pacientes com SCA ou implante de *stent* devem continuar a usar AAS ao longo de toda a vida.<sup>42</sup> O American College of Chest Physicians (ACCP) não recomenda a avaliação da função plaquetária antes de procedimentos invasivos porque não há correlação aparente com sangramento (D).<sup>43</sup>

## Recomendações

1. Os AINEs parecem não representar risco significante adicional para o desenvolvimento de hematoma espinhal em pacientes submetidos à anestesia peridural ou subaracnóidea. Os AINEs (incluindo o AAS) não criam um nível de risco que interfira na feitura dos bloqueios neuroaxiais. Em pacientes que recebem essas medicações, não há preocupações específicas quanto ao intervalo entre punção espinhal/peridural ou inserção de cateter e a última dose administrada da droga, ou necessidade de monitorização pós-operatória e intervalo para a retirada do cateter ou para a administração pós-operatória da droga (A).<sup>6,32-34</sup>
2. O uso concomitante de medicações que afetam outros componentes do mecanismo de coagulação, tais como anticoagulantes orais, heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular, aumenta o risco de complicações hemorrágicas em pacientes em uso de AINEs. Nesses pacientes em uso de AAS, recomenda-se administrar a dose de heparina para tromboprofilaxia no pós-operatório (B).<sup>36</sup> Nesses pacientes, caso a heparina de baixo peso molecular (HBPM) seja administrada no pré-operatório, deve-se aguardar 24 horas para a feitura do bloqueio ou retirada do cateter peridural por causa do aumento do risco de sangramento (C).<sup>6</sup>

3. Os inibidores de ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2) têm mínimo efeito na função plaquetária e devem ser preferidos em pacientes que necessitam de terapia anti-inflamatória na presença de anticoagulação (D).<sup>6</sup> Faltam evidências que comprovem efeito na capacidade de agregação plaquetária ou tendência aumentada ao sangramento (D).<sup>1</sup>
4. Em pacientes com *stent* coronariano que recebem terapia plaquetária dupla (AAS + tienopiridínico) e que necessitam de procedimento cirúrgico, é recomendado adiar a cirurgia por pelo menos seis semanas no caso de *stents* metálicos ou pelo menos por seis meses no caso de *stents* farmacológicos (D);<sup>43</sup> caso necessitem de cirurgia dentro das seis semanas após *stent* metálico ou seis meses após *stent* farmacológico, a terapia antiplaquetária dupla deve ser mantida e é contraindicada anestesia regional pelo neuroeixo (D).<sup>43</sup>
5. Uso de analgésicos como dipirona e paracetamol não contraindica anestesia regional pelo neuroeixo, pois não há até o momento casos relacionados ao hematoma espinhal (D).<sup>3</sup>

## Tienopiridínicos

Ticlopidina (Ticlid®), clopidogrel (Plavix®) e prasugrel (Efient®) são inibidores plaquetários pertencentes à classe dos tienopiridínicos. São pró-drogas clivadas *in vivo* no fígado em metabólitos ativos que antagonizam o receptor plaquetário de adenosina dinucleotídeo fosfato (ADP) (receptor P2Y12) e interferem na ativação e na agregação plaquetárias, efeito esse que não pode ser antagonizado e é irreversível.<sup>1,2</sup>

Não há estudo prospectivo que avalie a segurança das técnicas neuroaxiais na presença de tratamento com drogas tienopiridínicas. Entretanto, casos de hematoma espinhal têm sido descritos após anestesia neuroaxial em usuários dessas medicações.<sup>44</sup>

### Ticlopidina (Ticlid®)

A ticlopidina tem meia-vida de eliminação de 30 a 50 horas, que aumenta para acima de 96 horas se em uso rotineiro por mais de 14 dias.<sup>2</sup> A disfunção plaquetária com o uso de ticlopidina permanece por 10 a 14 dias após suspensão da medicação.<sup>1</sup> Ao contrário do clopidogrel, a ticlopidina pode levar à neutropenia em mais de 1% dos pacientes, o que é fator limitante do uso.<sup>3</sup>

## Recomendações

O bloqueio do neuroeixo ou a retirada do cateter peridural somente poderá ser feito após 10 a 14 dias de suspensão da ticlopidina (D).<sup>3,6</sup>

### Clopidogrel (Plavix®)

O clopidogrel tem meia-vida de eliminação de 120 horas. Entretanto, a de seu metabólito ativo é de apenas oito horas.<sup>2</sup> Com uso oral de 75 mg de clopidogrel, a inibição máxima da função plaquetária ocorre após três a sete dias

ou aproximadamente 12 a 24 horas após uma dose de ataque inicial de 300-600 mg. A recuperação da função plaquetária ocorre apenas seis a sete dias após o fim da administração com o clopidogrel.<sup>45</sup> Em pacientes com alto risco de recorrência de angina, a descontinuação por cinco dias tem sido sugerida para evitar morbidade cardiovascular.<sup>46</sup>

## Recomendações

O bloqueio neuroaxial ou a retirada de cateter peridural em pacientes em uso de clopidogrel somente deve ser feito após no mínimo sete dias de suspensão da droga (D).<sup>3</sup> No caso de pacientes com alto risco de recorrência de angina, o intervalo de suspensão de cinco dias tem sido sugerido (D).<sup>6</sup>

### Prasugrel (Efient®)

Novo tienopiridínico. Assim como os outros, dependente de conversão hepática em metabólito ativo para se ligar ao receptor P2Y12 plaquetário (onde se liga o ADP para a ativação plaquetária) e desempenhar a sua atividade inibitória. Essa droga tem rápido início de ação (30 a 60 minutos) e é 10 vezes mais potente do que o clopidogrel.<sup>47</sup> O efeito antiplaquetário dessa droga é igual à vida da plaqueta e a função plaquetária pré-tratamento é restaurada de sete a 10 dias após descontinuação da droga.<sup>3</sup>

Estudo que compara prasugrel e clopidogrel em 13.608 pacientes com diagnóstico de síndrome coronariana aguda submetidos à intervenção coronariana percutânea mostrou redução significativa nos eventos isquêmicos tratados com prasugrel, mas também maior risco de sangramento e ocasionalmente fatal.<sup>48</sup>

## Recomendações

Não há estudo disponível que avalie a combinação do prasugrel com a anestesia do neuroeixo. Entretanto, parece razoável que o tratamento com prasugrel seja interrompido pelo menos sete a 10 dias antes do bloqueio neuroaxial ou da retirada de cateter peridural (D).<sup>3</sup>

### Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa incluem abciximab (Reopro®), eptifibatide (Integrilin®) e tirofiban (Aggrastat®). São atualmente as drogas disponíveis mais efetivas para a inibição da agregação plaquetária. Bloqueiam a glicoproteína IIb/IIIa plaquetária, local de ligação do fibrinogênio entre as plaquetas, portanto a via final comum da agregação plaquetária.<sup>2</sup> São exclusivamente disponíveis para uso intravenoso. Os efeitos antiplaquetários são reversíveis e desaparecerão em oito, 24 a 48 horas, respectivamente, após a descontinuação do eptifibatide/tirofiban e abciximab. Os efeitos colaterais mais comuns são trombocitopenia e sangramento<sup>50</sup> e manifestam-se em 0,3-1% com o abciximab.<sup>49</sup> Observa-se melhor eficiência medicamentosa do abciximab em relação ao tirofiban e ao eptifibatide.<sup>51</sup>

## Recomendações

1. De acordo com as propriedades farmacológicas dessas drogas, recomenda-se inserção peridural/subaracnóidea da agulha/cateter ou a remoção de cateter peridural somente após completa recuperação da agregação plaquetária, ou seja, com descontinuação de 8 a 10 horas para tirofiban/epifibatide e 48 horas para o abciximab e excluída qualquer trombocitopenia por meio de uma contagem plaquetária recente (D);<sup>2</sup>
2. Os inibidores da GP IIb/IIIa são usados na síndrome coronariana aguda, em combinação com anticoagulantes e AAS. Nesse cenário, nos procedimentos de emergência que geralmente envolvem cirurgia cardíaca com anticoagulação continuada contraindica qualquer bloqueio neuroaxial (D).<sup>3</sup>

## Outros antiplaquetários

### Ticagrelor (Brilinta®)

Em contraste com os tienopiridínicos, o ticagrelor age diretamente no receptor P2Y12 e não necessita de biotransformação hepática em metabólitos ativos pelo citocromo P450, apesar de os metabólitos serem também ativos. Como o prasugrel, o ticagrelor produz inibição muito rápida (< 2 h), intensa (aproximadamente 70%) e consistente do receptor P2Y12, que é maior do que o do clopidogrel (30-40%).<sup>47</sup> Tem rápido início de ação, com ligação reversível e curta duração (48-72 h), e necessita de administração oral em duas tomadas. O efeito inicial na agregação plaquetária é observado em 30 minutos após a dose de ataque. Com interrupção do tratamento, a função plaquetária é restabelecida com 4,5 dias.<sup>52</sup>

## Recomendações

Não há dados disponíveis quanto ao uso perioperatório desse agente. Teoricamente, seu efeito antiplaquetário curto e reversível pode facilitar o manejo perioperatório. Entretanto, a anestesia neuroaxial deve ser desencorajada durante o tratamento com o ticagrelor, a menos que seja suspenso pelo menos cinco dias antes do procedimento anestésico, para que a função plaquetária possa retornar à normalidade (D).<sup>3</sup>

### Cilostazol (Vasogard®, Cebralat®, Pletal®)

O cilostazol produz inibição seletiva da fosfodiesterase IIIa (PDEIIIa). Aumenta, assim, o nível intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e leva a fraca inibição da agregação plaquetária.<sup>53,54</sup> Como o músculo liso vascular contém PDEIIIa, o cilostazol também produz vasodilação arterial direta. Não obstante, o mecanismo de ação do cilostazol não está completamente esclarecido. É indicado para o uso em doença arterial periférica e claudicação intermitente naqueles que não respondem a terapia com exercícios e com baixa possibilidade de intervenção cirúrgica.<sup>55</sup>

A posologia é por via oral na dose de 100 mg duas vezes ao dia e o nível plasmático máximo é obtido em 2,7 a

3,6 horas. O composto é eliminado predominantemente por metabolismo hepático e subsequente excreção urinária de metabólitos. A meia-vida de eliminação terminal do cilostazol e dos seus metabólitos ativos é de aproximadamente 21 horas e alguns dos seus metabólitos inibem a agregação plaquetária em maior intensidade do que o composto principal.<sup>54</sup>

Recente relato de caso mostrou hematoma espinal após a retirada de cateter peridural durante tratamento com cilostazol<sup>56</sup>, mas em geral não há dado prospectivo sobre o uso perioperatório da droga e seu efeito sobre a incidência de sangramento é desconhecido.

## Recomendações

O bloqueio neuroaxial e a remoção do cateter podem ser feitos com respeito ao intervalo mínimo de duas meias-vidas de eliminação entre o bloqueio e a última dose do cilostazol (i.e., 42 horas), embora o laboratório recomende cinco dias de suspensão.<sup>3</sup> A próxima dose de cilostazol deve ser administrada apenas cinco horas após a remoção do cateter peridural (D).<sup>28,57</sup>

## Heparinas

### Heparina não fracionada (HNF)

O principal efeito anticoagulante da HNF é devido ao pentassacárido presente em um terço das moléculas de heparina, que liga à antitrombina III (ATIII).<sup>6</sup> Após essa ligação, a HNF catalisa a inativação dos fatores IIa (trombina), Xa e IXa e, em menor extensão, Xla e XIIa.<sup>4</sup> Na ausência da heparina, a antitrombina III tem baixa afinidade pela trombina. Entretanto, quando a HNF liga-se à ATIII, a taxa de ligação à trombina é acelerada de cem a mil vezes, semelhantemente aos outros fatores de coagulação por ela inibidos. A HNF também se liga fortemente a várias proteínas plasmáticas e a células endoteliais, macrófagos e ao fator plaquetário 4 (FP4), o que resulta em baixa biodisponibilidade, farmacocinética imprecisa e trombocitopenia induzida por heparina (TIH).<sup>58</sup>

A atividade anticoagulante da HNF depende tanto do número de moléculas de heparina com a cadeia pentassacáridica em sua composição quanto do tamanho das moléculas que contêm o pentassacárido. As moléculas de heparina com alto peso molecular irão catalisar a inibição dos fatores IIa e Xa. Já as moléculas de heparina com baixo peso molecular irão inibir apenas o fator Xa.<sup>58,59</sup>

Administração intravenosa de HNF resulta em anticoagulação imediata, enquanto a administração subcutânea resulta em início de ação em uma a duas horas. O efeito anticoagulante é dependente do peso molecular e da dose administrada, de forma não linear, e aumenta desproporcionalmente com a elevação da dose.<sup>6</sup> A meia-vida biológica da heparina aumenta de 30 minutos com 25 UI.kg<sup>-1</sup> IV para 60 minutos com 100 UI.kg<sup>-1</sup> e para 150 minutos com 400 UI.kg<sup>-1</sup>.<sup>59</sup>

Quando administrada em doses terapêuticas, a anticoagulação da HNF é monitorada com o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa). Durante a circulação extracorpórea, a inibição da coagulação por altas doses de

heparina é monitorada pelo tempo de coagulação ativado (TCA). A administração de pequenas doses subcutâneas (5 mil UI) para profilaxia de trombose venosa profunda (TVP) geralmente não altera o TTPa. Uma das vantagens da anticoagulação pela heparina é a reversão pela protamina. Cada miligrama de protamina pode neutralizar 100 UI de heparina.<sup>58</sup>

Estudo de revisão com mais de 9 mil pacientes submetidos a bloqueio neuroaxial na presença de doses profiláticas para TVP com heparina não mostrou casos de hematomas espinhais.<sup>60</sup> Entretanto, casos isolados foram descritos posteriormente a essa revisão.<sup>9,16,10,61-63</sup> Em pacientes que recebem o esquema de duas doses diárias de HNF subcutânea de 5 mil UI não há contraindicação para o uso de técnicas neuroaxiais.<sup>6</sup> Entretanto, não há dados suficientes que demonstrem segurança para usar técnicas neuroaxiais na posologia de três doses diárias, apesar de ser a mais eficiente na prevenção de TVP.<sup>64</sup>

Em contraste com o esquema profilático da HNF, a anticoagulação terapêutica é definitivamente associada a risco aumentado de hematoma espinhal.<sup>4</sup> Estudo prospectivo ( $n=342$ ) que comparou a incidência de hematoma espinhal em pacientes que usam ou não HNF em doses terapêuticas e submetidos a punção lombar apresentou incidência de 2% no grupo em uso de HNF terapêutica. Os fatores de risco associados foram: (i) intervalo inferior a uma hora entre o início da heparinização e a punção lombar; (ii) uso concomitante de AAS no momento da punção lombar e (iii) procedimento traumático.<sup>14</sup> Recentemente, dois casos de hematoma peridural foram descritos em associação a HNF terapêutica e bloqueio neuroaxial.<sup>65,66</sup>

A heparinização intraoperatória envolve o uso de cinco a 10 mil UI de heparina intravenosa durante o procedimento cirúrgico, particularmente em cirurgias vasculares, a fim de prevenir trombose durante o clameamento de vasos arteriais.<sup>59</sup> A maioria das séries de casos publicada usa as mesmas diretrizes para o manejo da anestesia neuroaxial desses pacientes, baseada na exclusão de pacientes de alto risco (coagulopatia preexistente) e feitura do procedimento neuroaxial com pelo menos uma hora antes da administração da heparina.<sup>60</sup> Stafford-Smith mostrou aumento na incidência de sangramento nos pacientes em uso de AAS associado com heparina intravenosa intraoperatória. O risco de hematoma espinal/peridural (HEP) aumentou para 1:8.500 após punção peridural e para 1:12.000 após anestesia subaracnóidea, mesmo quando a anestesia neuroaxial e a heparinização subsequente ocorreram após intervalo de uma hora.<sup>35</sup>

Em cirurgias cardíacas, os benefícios da anestesia peridural torácica na função pulmonar e na analgesia são evidentes, com menor intensidade no controle das arritmias e sem efeitos no tempo de internação, UTI e mortalidade.<sup>67,68</sup> Entretanto, os benefícios devem ser avaliados em relação ao alto risco de HEP. A probabilidade de hematoma espinhal em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com heparinização completa é de 1:1.528 com técnicas peridurais e 1:3.610 com as subaracnóideas.<sup>69,70</sup> Recomenda-se que o bloqueio do neuroeixo seja feito no dia anterior à cirurgia por causa da heparinização cirúrgica completa.<sup>22,71,72</sup> Pelo fato de o bloqueio neuroaxial em cirurgia cardíaca mostrar riscos significantes, sem melhoria da morbidade e da mortalidade, é discutido se anestesia subaracnóidea ou peridural é justificada,

provavelmente com recomendação de abandono da técnica nesse grupo.<sup>72</sup>

## Recomendações

1. Em pacientes com profilaxia de duas doses diárias de 5 mil UI de HNF, não há contraindicações para bloqueio de neuroeixo (D);<sup>6</sup>
2. A segurança do bloqueio neuroaxial em pacientes que recebem doses profiláticas de HNF acima de 10 mil UI ou acima de duas doses diárias não está estabelecida. Embora a posologia de três tomadas diárias possa levar a aumento do sangramento cirúrgico, não está claro se há risco aumentado para o desenvolvimento de hematoma espinhal (D);<sup>6</sup>
3. Como pode ocorrer trombocitopenia induzida por heparina (TIH) durante a administração da HNF, a contagem plaquetária deve ser feita antes de técnica neuroaxial ou da remoção de cateter, se o paciente estiver em uso de HNF por cinco ou mais dias (B);<sup>3</sup>
4. Aguardar intervalo mínimo de quatro horas entre a última dose profilática da HNF e a punção espinhal/peridural ou retirada do cateter peridural. A próxima dose de HNF profilática deverá ser administrada pelo menos uma hora após a anestesia neuroaxial ou a remoção do cateter peridural (D);<sup>3</sup>
5. Se HNF for usada em doses terapêuticas, para executar anestesia no neuroeixo, a administração da heparinização terapêutica intravenosa contínua deve ser interrompida no mínimo quatro horas antes da punção ou remoção do cateter e é necessária comprovação do retorno da coagulação normal por meio da dosagem do TTPa ou TCA (D);<sup>3</sup>
6. Em situações de heparinização intraoperatória, devem-se considerar as seguintes recomendações: (1) intervalo mínimo de uma hora entre a punção ou colocação do cateter e a heparinização; (2) não executar bloqueio do neuroeixo em pacientes portadores de coagulopatias ou em uso de anticoagulantes; (3) aguardar quatro horas entre última dose e a retirada do cateter peridural, preferencialmente com avaliação laboratorial da coagulação; (4) após a retirada do cateter, aguardar uma hora para a aplicação da dose de HNF; (5) embora a ocorrência de punção difícil ou com saída de sangue pela agulha da punção possa aumentar o risco de hematoma espinhal, não há dados que justifique o cancelamento da cirurgia (A).<sup>6</sup>

## Heparina de baixo peso molecular (HBPM)

A HBPM vem se tornando o tratamento de escolha, tanto para prevenção quanto para tratamento de TVP, por causa da maior biodisponibilidade (quase 100%) após administração subcutânea, o que resulta em efeito anticoagulante superior sem aumentar a tendência ao sangramento e no uso facilitado, sem necessidade de monitoração da coagulação sanguínea.<sup>2</sup>

A farmacologia da HBPM difere daquela da HNF. As principais diferenças consistem na maior atividade inibitória contra o fator Xa comparado com a trombina (IIa), dificuldade de monitoração do efeito anticoagulante (níveis

do fator Xa), meia-vida de eliminação prolongada e ausência de reversibilidade completa com protamina.<sup>58</sup> Com administração subcutânea os níveis plasmáticos máximos são atingidos em aproximadamente três a quatro horas e a meia-vida de eliminação, com função renal normal, é de quatro a seis horas.<sup>73,74</sup> Entretanto, mantém atividade antifator Xa considerável (50%) após 10 a 12 horas da administração. Se o clearance de creatinina cair abaixo de 30 mL·min<sup>-1</sup>, a meia-vida de eliminação dobra.<sup>74</sup> Comparada com a HNF, há risco 10 vezes menor da ocorrência de trombocitopenia (TIH). Entretanto, são contraindicadas na TIH pelo alto risco, aproximadamente 90%, de reação cruzada.<sup>75</sup>

Se a tromboprofilaxia com HBPM for prescrita em duas doses diárias (30 mg), comparada ao regime de uma dose diária, o risco de hematoma espinhal pode ser aumentado, pois os níveis mínimos de atividade anti-Xa são maiores.<sup>76</sup>

O uso da HBPM em pacientes submetidos a bloqueio de neuroeixo foi adotado na Europa em 1987. Usavam-se 20 a 40 mg em dose única 12 horas antes do procedimento cirúrgico. Para evitar a ocorrência de hematoma espinhal, recomendações orientavam a inserção/remoção do cateter peridural com intervalo mínimo de 10 a 12 horas após a última dose de HBPM. A dose subsequente era reiniciada após oito a 12 horas.<sup>5,16</sup> Dessa forma, revisões que envolvem dados de milhões de pacientes mostraram que o bloqueio neuroaxial em uso de HBPM sob o regime europeu era seguro, com apenas um caso de hematoma espinhal descrito.<sup>77,78</sup>

Por outro lado, nos Estados Unidos, a enoxaprina introduzida em 1993 não teve recomendação em relação ao tempo entre a administração e feitura do bloqueio neuroaxial ou remoção de cateter. A enoxaparina era rotineiramente administrada imediatamente no pós-operatório na dose de 30 mg duas vezes ao dia. Após cinco anos de uso, a *Food and Drug Administration* (FDA) acumulava relatos de 43 pacientes submetidos a bloqueios neuroaxiais que desenvolveram hematoma espinhal.<sup>79</sup> Em 1998, 13 casos de hematoma espinhal associados a HBPM tinham sido descritos na Europa, enquanto nos Estados Unidos atingia 60 casos.<sup>24</sup> As razões para as elevadas taxas foram atribuídas a: (i) prescrição de maior dose diária de HBPM; (ii) doses mais frequentes, que possivelmente levaram a níveis mínimos sanguíneos mais elevados durante a inserção/remoção do cateter; (iii) falta de diretrizes práticas do bloqueio do neuroeixo e da administração da HBPM e (iv) maior casuística.<sup>19,24</sup>

Após a resolução de 2003 do segundo consenso da *American Society of Regional Anesthesia* (Asra), 10 casos foram relatados na literatura de língua inglesa relacionados à combinação de hematoma espinhal e HBPM. Cinco casos adicionais foram reportados pelo consenso do *Royal College of Anaesthetists* no Reino Unido em 97.925 bloqueios peridurais, porém sem comprovada evidência com associação com medicação anticoagulante.<sup>12</sup>

## Recomendações

1. Drogas antiplaquetárias e anticoagulantes orais administrados concomitantemente a HBPM aumentam o risco de hematoma espinhal e nessas condições o bloqueio é proscrito. Nos pacientes em uso de AAS, parece prudente administrar a dose de heparina para tromboprofilaxia no pós-operatório (B).<sup>36</sup> Nesses pacientes, caso a HBPM seja

administrada no pré-operatório, aguardar 24 horas para a feitura do bloqueio ou retirada do cateter peridural pelo risco aumentado de sangramento (C);<sup>6</sup>

2. Ocorrência de sangramento durante a introdução da agulha ou cateter não justifica o cancelamento da cirurgia. O início da terapia com HBPM nessa circunstância deve ocorrer 24 horas após o fim da cirurgia (D);<sup>6</sup>
3. Em pacientes em tromboprofilaxia pré-operatória com HBPM é recomendado bloqueio neuroaxial após 10 a 12 horas da última dose de HBPM (D);<sup>6</sup>
4. Em pacientes com doses terapêuticas de HBPM, como enoxaparina 1 mg·kg<sup>-1</sup> a cada 12 horas, enoxaparina 1,5 mg·kg<sup>-1</sup> por dia, dalteparina 120 UI·kg<sup>-1</sup> a cada 12 horas, dalteparina 200 UI·kg<sup>-1</sup> por dia ou tinzaparina 175 UI·kg<sup>-1</sup> por dia, é recomendado intervalo de pelo menos 24 horas entre a última dose e o bloqueio neuroaxial, para assegurar hemostasia normal (D);<sup>6</sup>
5. Em pacientes em esquema profilático de 12 em 12 horas de HBPM profilática (exoxaparina 30 mg duas vezes ao dia), dever-se-á omitir uma dose, para possibilitar intervalo de 24 horas antes do bloqueio neuroaxial ou retirada do cateter (D);<sup>3</sup>
6. Para uso pós-operatório de HBPM, a primeira dose deve ser administrada seis a oito horas após a cirurgia. A segunda dose de HBPM não deve ser administrada antes de 24 horas da primeira dose. Dessa forma, o cateter peridural poderá ser mantido com segurança. Entretanto, a retirada do cateter peridural deve ser feita somente após 10 a 12 horas da última dose. A dose subsequente de HBPM, após a retirada do cateter, deve ser depois de duas horas. Nenhuma droga que altere a hemostasia deve ser administrada, pelo risco de efeitos aditivos (D);<sup>6</sup>
7. No esquema de posologia com duas doses diárias há maior risco de hematoma espinhal e recomenda-se vigilância contínua. A primeira dose de HBPM deve ser administrada após 24 horas do fim da cirurgia, independentemente da técnica anestésica, e apenas na presença de hemostasia cirúrgica adequada. O cateter peridural deve ser removido antes do retorno ao esquema de HBPM. Se a opção for por técnica contínua de analgesia, o cateter pode ser mantido até a manhã do dia subsequente à cirurgia, desde que removido antes da primeira dose de HBPM, que poderá ser administrada duas horas após a remoção do cateter (D).<sup>6</sup>

## Antagonistas da vitamina K (cumarínicos)

Incluem acenocumarol, femprocumona e warfarinas. Essas drogas inibem a síntese e a gama-carboxilação dos fatores dependentes da vitamina K: II, VII, IX, X, proteína C e S, o que os torna incapazes de ligarem a membranas fosfolipídicas plaquetárias durante a coagulação. O tempo de protrombina (TP) e o índice normalizado internacional (RNI) são os testes mais usados para monitorar essas drogas e refletem a atividade plasmática de três dos quatro fatores de coagulação (II, VII e X). Experiências clínicas sugerem que o nível de atividade de 40% de cada fator é adequado para hemostasia normal ou próximo do normal.<sup>80</sup> RNI de 1,5 está associado à atividade do fator VII de 40%.<sup>81</sup> Como o fator VII tem meia-vida mais curta (aproximadamente seis horas), o aumento

inicial do RNI quando os cumarínicos são usados reflete a perda da atividade do fator VII. Entretanto, o efeito terapêutico dessas drogas é mais dependente da redução dos fatores II ou X, que têm meias-vidas relativamente mais longas, 60 a 72 horas e 24 a 36 horas, respectivamente. Após interrupção do uso da warfarina, o fator II é o último a normalizar.<sup>82</sup> Assim, após interrupção dessas drogas, o RNI pode retornar a valores próximos dos normais, por causa da restauração da atividade do fator VII. Entretanto, os fatores II e X podem não ter sido restaurados a níveis hemostáticos normais.<sup>81</sup> Seu efeito anticoagulante pode ser efetivamente evitado por meio da administração de vitamina K, plasma fresco congelado ou complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X).<sup>2</sup>

Embora a ASRA tenha recomendado remoção do cateter peridural com RNI menor do que 1,5 esse valor tem sido questionado como conservador. Relatos mostram remoção de cateteres peridurais com RNI mais alto e sem intercorrências.<sup>83,84</sup> Se ocorrer nas primeiras 48 horas do uso da medicação, é provável que haja níveis adequados de atividade de fatores de coagulação, particularmente dos fatores II e X. Além desse período, todos os fatores dependentes da vitamina K serão afetados. Não há relato de caso de hematoma espinhal, em 11.235 pacientes que receberam analgesia peridural após artroplastia total de joelho, tratados com warfarina (5-10 mg) iniciada na noite anterior ao procedimento. Os cateteres peridurais eram retirados até 48 horas de pós-operatório. A média de RNI no momento da retirada foi de 1,5 (0,9-4,3). O RNI foi menor do que 1,5 em aproximadamente 40% dos casos. Essas séries sugerem que não apenas o valor do RNI deve ser considerado no manejo do cateter peridural, mas também a duração da terapia com warfarina, e que o prolongamento por mais de 48 horas pode representar significativo aumento do risco de hematoma.<sup>84</sup>

O controle dos pacientes em uso de warfarina no peri-operatório continua controverso. As recomendações são baseadas na farmacologia da droga, relevância clínica dos níveis e deficiência dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, séries de casos e relatos de hematoma espinhal.<sup>6</sup>

## Recomendações

1. Fazer o bloqueio do neuroeixo somente quatro a cinco dias após interrupção do uso das drogas e confirmado com RNI normal. Considerar que nos primeiros três dias após a suspensão da droga, a coagulação (refletida principalmente pelos níveis dos fatores II e X) pode não estar adequada para hemostasia, apesar de redução do RNI (que indica retorno da atividade do fator VII). Níveis adequados dos fatores II, VII, IX e X podem não estar presentes até que o RNI esteja dentro dos limites de referência (B);<sup>6</sup>
2. Caso a tromboprofilaxia com warfarina tenha sido iniciada no pós-operatório, retirar o cateter neuroaxial quando o RNI estiver menor do que 1,5. Esse valor foi obtido a partir de estudos que correlacionaram hemostasia com níveis de atividade dos fatores de coagulação superiores a 40%. Nesses, a monitorização neurológica deve ser feita por pelo menos 24 horas após retirada do cateter (D);<sup>6</sup>

3. Quando ocorrer substituição dos cumarínicos no pré-operatório por HBPM ou HNF, considerar as recomendações feitas para HNF e HBPM para feitura do bloqueio neuroaxial (D);<sup>2</sup>
4. Se o paciente estiver em uso de baixas doses de warfarina durante analgesia peridural, monitorizar RNI diariamente (D).<sup>6</sup>

## Inibidores do fator Xa

### Fondaparinux (Arixtra®)

O fondaparinux é um pentassacarídeo sintético que inibe indiretamente o fator Xa de forma seletiva. Ao contrário da HBPM, não tem efeito sobre o fator IIa (trombina). A agregação plaquetária não é afetada.<sup>3</sup> Esse composto tem biodisponibilidade de aproximadamente 100% após administração subcutânea e meia-vida de eliminação de 18 a 21 horas e é removido principalmente pelos rins. A meia-vida de eliminação é prolongada para 36 a 42 horas quando o clearance de creatinina é menor do que 50 mL·min<sup>-1</sup> e é contraindicado nos pacientes com clearance menor do que 30 mL·min<sup>-1</sup>.<sup>85</sup> A dose profilática é de 2,5 mg por via subcutânea uma vez ao dia.

Habitualmente é administrado seis a 12 horas após a cirurgia, uma vez que quando usado no pré-operatório pode aumentar o risco do sangramento cirúrgico sem melhorar a eficácia antitrombótica.<sup>86</sup> Em virtude do uso pós-operatório, não há problemas com anestesia neuroaxial de punção única. Entretanto, se o cateter for inserido, deve ser removido apenas na ausência de níveis plasmáticos de fondaparinux. As recomendações para o manejo do cateter peridural em pacientes em uso de fondaparinux obedecem às condições usadas no estudo de Singelyn e col.<sup>87</sup> Esse estudo avaliou 5.387 pacientes, 1.428 foram submetidos a procedimentos anestésicos regionais e a dose única do fondaparinux era omitida da noite anterior à retirada do cateter. Dessa forma, foi assegurado intervalo de 36 horas entre a última dose da droga e a remoção do cateter e 12 horas entre o tempo de remoção do cateter e a próxima dose do fondaparinux. Nenhum caso de hematoma espinhal foi descrito e não houve aumento do risco de TVP.<sup>87</sup>

Pelo American College of Chest Physicians (ACCP), mesmo com dois casos descritos de TIH com uso do fondaparinux, sugere-se a droga nos pacientes com história de TIH como opção a HBPM ou HNF.<sup>88</sup>

## Recomendações

1. Com posologia profilática (2,5 mg) no pós-operatório, a anestesia neuroaxial pode ser usada se atraumática. Caso seja usado, o cateter peridural deve ser retirado apenas após 36 horas da última dose do fondaparinux e a dose subsequente deve ser administrada somente após 12 horas da retirada (D);<sup>3</sup>
2. A anestesia neuroaxial é contraindicada quando fondaparinux (5-10 mg·dia<sup>-1</sup>) for usado em doses terapêuticas, em virtude do risco de efeito residual imprevisível no organismo (D).<sup>3</sup>

## Rivaroxaban (Xarelto®)

O rivaroxaban é inibidor seletivo do fator Xa. Administrado por via oral e aprovado para a prevenção de TVP após cirurgia de prótese total de joelho e quadril. O tratamento é iniciado seis a oito horas após a cirurgia e com dose única de 10 mg os níveis plasmáticos máximos são atingidos em duas a quatro horas. Estudos mostram melhor eficácia em relação à enoxaparina para a tromboprofilaxia<sup>89</sup> e da mesma forma quando comparada com as heparinas e os antagonistas da vitamina K no tratamento da TVP.<sup>90</sup>

O rivaroxaban tem meia-vida de eliminação de cinco a nove horas, pouco influenciada pela função renal (33% da eliminação ocorre por via renal), uma vez que também tem eliminação hepática. Entretanto, em idosos, a meia-vida pode ser prolongada para 11 a 13 horas.<sup>3</sup>

O rivaroxaban promove prolongamento do TTPa e do Heptest, porém esses testes não são recomendados para avaliar o efeito anticoagulante dessa droga.<sup>91</sup> O tempo de protrombina (TP) é influenciado pelo rivaroxaban em dose dependente, em correlação estreita com as concentrações plasmáticas,<sup>92</sup> e deve ser medido em segundos, e não pelo RNI. Entretanto, a monitoração rotineira não é considerada necessária. Assim como a maioria dos novos anticoagulantes, o rivaroxaban não pode ser antagonizado.<sup>2</sup>

## Recomendações

1. Pela falta de estudos prospectivos, recomenda-se intervalo acima de duas meias-vidas de eliminação (24 horas) para fazer o bloqueio neuroaxial ou a retirada do cateter peridural.<sup>28</sup>
2. Como o pico plasmático ocorre em duas a quatro horas, a dose subsequente deve ser dada de quatro a seis horas após a retirada do cateter peridural (D);<sup>28</sup>
3. Caso ocorra punção traumática com sangramento, o rivaroxaban deve ser adiado por 24 horas (D).<sup>91</sup>

## Apixaban (Eliquis®)

Inibidor direto do fator Xa, administrado por via oral. Tem biodisponibilidade de 60% e não requer biotransformação para sua ativação.<sup>93</sup> Em contraste com os antagonistas da vitamina K, não tem interação com alimentos. Níveis plasmáticos máximos são obtidos em três horas e meia-vida aproximada de 12 horas (10 a 15 horas) e é necessária posologia em duas doses diárias.<sup>93,94</sup> Não requer monitoração rotineira da coagulação. Apenas 25% são eliminados por via renal e 75% por metabolismo hepático e biliar, que é excretado por via intestinal.

Estudos randomizados têm mostrado a eficácia e a segurança do apixaban após cirurgias de prótese de joelho e quadril.<sup>95-97</sup> Avaliação de 18.201 indivíduos com fibrilação atrial, que comparou o apixaban com a warfarina, mostrou que o apixaban foi superior na tromboprofilaxia e com baixo risco de sangramento e menor índice de mortalidade.<sup>98</sup> Com base nesses estudos, é provável que o apixaban conseguirá aprovação para anticoagulação na fibrilação atrial não valvular e para tromboprofilaxia nas cirurgias de quadril e joelho.

## Recomendações

1. Usar as mesmas regras para os novos anticoagulantes, ou seja, intervalo acima de duas meias-vidas de eliminação (20 a 30 horas) para fazer bloqueio neuroaxial ou retirada do cateter peridural (D);<sup>3</sup>
2. Após retirada do cateter, reintroduzir o apixaban em quatro a seis horas (D).<sup>3</sup>

## Inibidores da trombina

### Dabigatran (Pradaxa®)

Dabigatran é um novo inibidor reversível da trombina, administrado por via oral e recentemente aprovado para profilaxia de TVP em pacientes submetidos à cirurgia de prótese de quadril ou joelho.<sup>99</sup> O dabigatran é administrado sob forma da pró-droga dabigatran etexilate, a qual é convertida em dabigatran por esterases plasmáticas. Esse composto tem meia-vida de 12 a 17 horas, é eliminado principalmente por via renal e não pode ser antagonizado. Após sua administração, os níveis plasmáticos máximos são atingidos em duas a quatro horas. Os efeitos da droga em uso contínuo podem persistir por cinco a sete dias, a depender da função renal.<sup>1</sup>

O tratamento é iniciado uma a quatro horas após a cirurgia, com doses que variam de 75 mg (clearance de creatinina entre 30 a 50 mL·min<sup>-1</sup>) a 110 mg (função renal normal). A dose é aumentada para 150 mg a 220 mg nos dias subsequentes. O dabigatran prolonga o TTPa, sem efeito linear. O tempo de trombina (TT) é particularmente sensível e referência para controle da anticoagulação, com linearidade entre dose-resposta nas concentrações terapêuticas.<sup>1</sup> A reversão da anticoagulação é teoricamente possível por meio da administração de fator VIIa recombinante, embora isso não tenha sido clinicamente testado.<sup>100</sup>

A eficácia do dabigatran (220 mg) na prevenção da TVP é comparável com a enoxaparina (40 mg·dia<sup>-1</sup>) e sem aumento do sangramento.<sup>101</sup> Estudos preliminares com o dabigatran e o bloqueio neuroaxial foram feitos com respeito à remoção do cateter peridural com quatro a seis horas antes da primeira dose. Não há estudo com pacientes em uso de dabigatran e uso de cateteres peridurais.

## Recomendações

1. Como a profilaxia de TVP com o dabigatran é iniciada no pós-operatório, não há limitação ao bloqueio neuroaxial simples (D);<sup>3</sup>
2. A interrupção do tratamento com dabigatran deve ser de pelo menos sete dias antes do bloqueio neuroaxial, para permitir o retorno da coagulação normal (D);<sup>1</sup>
3. A meia-vida de 12 a 17 horas do dabigatran sugere intervalo de 34 horas entre a última dose e a manipulação ou a retirada do cateter. Entretanto, o fabricante<sup>102</sup> recomenda evitar o cateter peridural em pacientes em uso dessa droga e que a primeira dose deve ser administrada pelo menos com duas horas após remoção do cateter (D);<sup>3</sup>

- Entretanto, como o nível plasmático máximo pode ser atingido em duas horas, é prudente respeitar intervalo mínimo de seis horas após a retirada do cateter para iniciar a droga (D).<sup>2</sup>

### Argatroban (Argatra®)

O argatroban é inibidor direto reversível da trombina que se liga às diferentes formas de trombina.<sup>103,104</sup> O argatroban é indicado para pacientes com trombose associada a trombocitopenia induzida por heparina (TIH) pela ausência de interação com o fator plaquetário 4 (FP4).<sup>2</sup>

O argatroban é administrado intravenosamente de forma contínua, é eliminado exclusivamente pelo fígado e pode ser usado na insuficiência renal. A dose de 0,5-2 µg.kg.min<sup>-1</sup> é ajustada para manter o TTPa entre 1,5 a 3 do valor normal. Em pacientes com boa função hepática, a normalização do TTPa ocorre com duas a quatro horas do fim da infusão, em virtude da meia-vida curta, de 35 a 45 minutos.<sup>105</sup>

### Recomendações

- A inserção subaracnóidea/peridural da agulha/cateter deve ser feita pelo menos quatro horas após a interrupção da droga. O retorno com a droga após o bloqueio ou a retirada do cateter é de duas horas e sempre se exclui efeito coagulante residual por meio da dosagem do TTPa ou TCA (D);<sup>2</sup>
- Se o paciente estiver em uso do argatroban terapêutico por causa do diagnóstico de TIH aguda, o tratamento não deve ser descontinuado, em virtude do risco de tromboembolismo; portanto, o bloqueio está contraindicado (D).<sup>2</sup>

### Desirudin (Iprivask®) e lepirudin (Refludan®)

As hirudinas recombinantes, desirudin e lepirudin, são da primeira geração dos inibidores diretos da trombina e administradas por via parenteral. Não apresentam interação com o fator plaquetário 4 (FP4) e, portanto, não desencadeiam trombocitopenia induzida por heparina (TIH). A desirudin é indicada para a profilaxia de TVP e a lepirudin para tratamento de TVP em pacientes com história de TIH.<sup>3</sup>

Tanto a lepirudin quanto a desirudin têm meia-vida de 1,3 a duas horas, mas aumentam significantemente na insuficiência renal. Por causa do risco potencial de sangramentos, o efeito anticoagulante das hirudinas deve ser rotineiramente monitorado com TTPa ou ECT (*Ecarin Clotting Time*).<sup>106</sup>

### Recomendações

- Aguardar oito a 10 horas da última dose, em pacientes com função renal normal, para fazer bloqueio neuroaxial com instalação ou não de cateter peridural (D);<sup>3</sup>
- Aguardar oito a 10 horas da última dose, em pacientes com função renal normal, para a retirada do cateter peridural (D);<sup>3</sup>
- Aguardar duas a quatro horas para reiniciar essas drogas após a punção ou retirada do cateter peridural (D);<sup>3</sup>

- Sempre confirmar a inexistência de efeito anticoagulante residual por dosagem do TTPa e ECT (D).<sup>3</sup>

### Bloqueio neuroaxial e exames laboratoriais

Consensos e diretrizes atuais determinam que o bloqueio neuroaxial não deve ser feito em pacientes com trombocitopenia; entretanto, nenhum deles determina o limite mínimo do número de plaquetas para se fazer o bloqueio neuroaxial.<sup>4</sup>

A função plaquetária parece ser mais importante do que o número isolado de plaquetas<sup>107</sup> e pesquisadores sugerem como aceitável a contagem maior do que 50 mil.mm<sup>-3</sup> com função preservada, enquanto contagem maior do que 100 mil.mm<sup>-3</sup> é aceitável sem considerar teste de avaliação da função plaquetária.<sup>108,109</sup>

Estudo recente mostrou que na ausência de fatores de risco a contagem de plaquetas acima de 80 mil.mm<sup>-3</sup> é considerada segura para feitura de bloqueios subaracnóideos/peridurais e a contagem acima de 40 mil.mm<sup>-3</sup> para punção lombar simples.<sup>110</sup>

Quanto à hemostasia secundária, o nível de atividade de 40% de cada fator é adequado para hemostasia normal ou próximo do normal.<sup>80</sup> RNI de 1,5 está associado à atividade do fator VII de 40%. O sangramento pode ocorrer se o nível de qualquer fator de coagulação estiver reduzido a 20-40% do seu valor habitual.<sup>81</sup>

### Recomendações

- Bloqueios subaracnóideos ou peridurais, na ausência de fatores de risco para sangramento, poderão ser feitos com contagem plaquetária acima de 80 mil.mm<sup>-3</sup> (D);<sup>110</sup>
- Considerar RNI < 1,5 para feitura com segurança de bloqueios do neuroeixo (D).<sup>6</sup>

### Bloqueios de nervos periféricos e anticoagulantes

Embora o hematoma espinhal seja a maior complicação hemorrágica da anestesia regional, por causa da natureza catastrófica de sangramento em espaço restrito e não compressível, o risco associado após bloqueios de plexo e nervos periféricos permanece indefinido.

A presença de hematoma pode aumentar a morbidade e a mortalidade e há casos relatados que envolvem hematoma retroperitoneal após bloqueio de plexo lombar durante o uso de enoxaparina ou clopidogrel. Em um desses relatos o cateter introduzido no plexo lombar foi removido 1,5 hora após a última dose de heparina.<sup>111,112</sup>

Embora a maioria dos casos tenha evoluído sem dano neurológico, houve prolongamento da estada hospitalar, com prejuízo e insatisfação do paciente, assim como necessidade de transfusão de concentrados de hemácias. Alguns apresentaram déficits motores e sensitivos, insuficiência renal e morte por hemorragia.<sup>111-113</sup>

A Sociedade Alemã de Anestesiologia e Medicina Intensiva adota as mesmas recomendações para bloqueios neuroaxiais e bloqueios de nervo periférico ou plexo em pacientes em uso de drogas antitrombóticas.<sup>114</sup> A Sociedade Austríaca

diferencia os bloqueios neuroaxiais dos periféricos profundos ou superficiais.<sup>115</sup> Esses últimos, como bloqueio de plexo braquial via axilar, bloqueio de nervo femoral ou bloqueio ciático em abordagens mais distais, podem ser feitos na presença de AAS e anticoagulantes.<sup>115</sup>

Com o uso cada vez maior da ultrassonografia para auxílio de bloqueios periféricos e de plexo, o número de complicações, como punção vascular, diminuiu por causa da visualização dinâmica das estruturas adjacentes ao nervo a ser bloqueado.<sup>116</sup> Dessa forma, provavelmente evidências demonstrarão a real diminuição de taxas de complicações com essa técnica e, assim, recomendarão o uso relativamente seguro em pacientes anticoagulados dos bloqueios periféricos guiados por ultrassonografia.

## Recomendações

1. Respeitar intervalo entre administração da HBPM e inserção/retirada de cateteres semelhante aos aplicados aos bloqueios neuroaxiais (D);<sup>3</sup>
2. Não retirar qualquer cateter no período de maior atividade do anticoagulante (D);<sup>3</sup>
3. Em virtude da morbidade associada ao hematoma retro-peritoneal, os bloqueios paravertebrais ou de plexo lombar recebem as mesmas recomendações usadas nos bloqueios neuroaxiais (D);<sup>115</sup>
4. Bloqueios superficiais, como axilar, femoral ou ciático distal, podem ser feitos na presença de terapia anticoagulante ou antiplaquetária (D).<sup>115</sup>

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth.* 2011;107:96–106.
2. Vandermeulen E. Regional anaesthesia and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24:121–31.
3. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:999–1015.
4. Green L, Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br J Haematol.* 2010;149:195–208.
5. Tryba M. Epidural regional anaesthesia and low molecular heparin: Pro. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1993;28:179–81.
6. Horlocker TT, Birnbach DJ, Connis RT, et al. Practice advisory for the prevention, diagnosis, and management of infectious complications associated with neuraxial techniques: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on infectious complications associated with neuraxial techniques. *Anesthesiology.* 2010;112:530–45.
7. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesthesia Pain Med.* 1998;23:183–9.
8. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology.* 2004;101:950–9.
9. Cameron CM, Scott DA, McDonald WM, et al. A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8000 cases at a single teaching hospital. *Anesthesiology.* 2007;106:997–1002.
10. Christie IW, McCabe S. Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anesthesia.* 2007;62:335–41.
11. Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK, et al. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth.* 2008;101:832–40.
12. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA. Major complications of central neuraxial block: report on the third national audit project of the royal college of anaesthetists. *Br J Anaesth.* 2009;102:179–90.
13. Brem SS, Hafler DA, Van Uitert RL, et al. Spinal subarachnoid hematoma: a hazard of lumbar puncture resulting in reversible paraplegia. *N Eng J Med.* 1981;304:1020–1.
14. Ruff RL, Dougherty Jr JH. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke.* 1981;12:879–81.
15. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature, and discussion of anesthetic implications. *Anesth Analg.* 1986;65:1201–7.
16. Vandermeulen EP, Van AH, Vermylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg.* 1994;79:1165–77.
17. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth.* 1996;43:1260–71.
18. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23:164–77.
19. Tryba M, Wedel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparine): lessons learned from different dosage regimes in two continents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;111:100–4.
20. Lawton MT, Porter RW, Heiserman JE. Surgical management of spinal epidural hematoma: relationship between surgical timing and neuro-logical outcome. *J Neurosurg.* 1995;83:1–7.
21. Meikle J, Bird S, Nightingale JJ, et al. Detection and management of epidural haematomas related to anaesthesia in the UK: a national survey of current practice. *Br J Anaesth.* 2008;101:400–4.
22. Tryba M. European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anaesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23:178–82.
23. Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, et al. Neuraxial blockade and thromboembolism prophylaxis/antithrombotic therapy: revised recommendations of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003;44:218–30.
24. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anaesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28:172–97.
25. Llau Pitarch JV, De Andres Ibanez J, Gomar Sancho C. Guidelines of hemostasis inhibiting drugs and neuraxial anaesthesia (Spanish). *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2005;52:413–20.
26. Vandermeulen E, Singelyn F, Vercauteren M, et al. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug-induced alteration of coagulation: an update. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2005;56:139–46.
27. Llau JV, De AJ, Gomar C. Anticoagulation drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24:387–98.
28. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major

- orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia*. 2007;62:1154–60.
29. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol*. 1984;33:155–9.
  30. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:124–32.
  31. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005;95:1218–22.
  32. Clasp (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group Clasp: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*. 1994;343:619–29.
  33. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1995;80:303–9.
  34. Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z, et al. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg*. 2002;95:1691–7.
  35. Stafford-Smith M. Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1996;43:129–41.
  36. Hull R, Pineo G, MacIsaac S. Low-molecular-weight heparin prophylaxis: preoperative versus postoperative initiation in patients undergoing elective hip surgery. *Thromb Res*. 2000;101:155–62.
  37. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, et al. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. *Chest*. 2008;133:199–233.
  38. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399–414.
  39. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:456–9.
  40. Collet J, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:2361–7.
  41. Herren T, Stricker H, Haeberli A, et al. Fibrin formation and degradation in patients with arteriosclerotic disease. *Circulation*. 1994;90:2679–86.
  42. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary. *Circulation*. 2007;116:1971–96.
  43. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:S326–50.
  44. Vandermeulen E. Is anticoagulation and central neural blockade a safe combination? *Curr Opin Anaesthesiol*. 1999;12:539–43.
  45. Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E, Sissmann J. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(S2):41–5.
  46. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non ST-elevation acute coronary syndrome: the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation*. 2004;110:1202–8.
  47. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, et al. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol*. 2009;103:40–51.
  48. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–15.
  49. Coller BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost*. 2001;86:427–43.
  50. Harrington RA, Armstrong PW, Graffagnino C, et al. Dose-finding, safety, and tolerability study of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, lotrafiban, in patients with coronary or cerebral atherosclerotic disease. *Circulation*. 2000;102:728–35.
  51. Brown DL, Fann CS, Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2001;87:537–41.
  52. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2009;120:2577–85.
  53. Schirö K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:S14–9.
  54. Woo SK, Kang WK, Kwon KI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Therap*. 2002;71:246–52.
  55. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. *Chest*. 2008;133:S815–43.
  56. Kaneda T, Urimoto G, Suzuki T. Spinal epidural hematoma following epidural catheter removal during antiplatelet therapy with cilostazol. *J Anesth*. 2008;22:290–3.
  57. Llau JV, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:661–6.
  58. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. *Chest*. 2008;133:141–59.
  59. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 1995;108:S258–75.
  60. Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:157–63.
  61. Sandhu H, Morley-Forster P, Spadafora S. Epidural hematoma following epidural analgesia in a patient receiving unfractionated heparin for thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:72–5.
  62. Pay LL, Chiu JW, Thomas E. Postoperative epidural hematoma or cerebrovascular accident? A dilemma in differential diagnosis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:217–20.
  63. Schwarz SK, Wong CL, McDonald WN. Spontaneous recovery from a spinal epidural hematoma with atypical presentation in a nonagenarian. *Can J Anaesth*. 2004;51:557–61.
  64. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: a metaanalysis. *Chest*. 2007;131:507–16.
  65. Rosen DA, Hawkinberry DW, Rosen KR, et al. An epidural hematoma in an adolescent patient after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:966–9.
  66. Davignon KR, Maslow A, Chaudrey A, et al. Epidural hematoma: when is it safe to heparinize after the removal of an epidural catheter? *J Cardiothor Vasc Anesth*. 2008;22:774–8.

67. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2004;101:153–61.
68. Roediger L, Larbuisson R, Lamy M. New approaches and old controversies to postoperative pain control following cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:539–50.
69. Ho AM, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest*. 2000;117:551–5.
70. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1997;84:1211–21.
71. Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, et al. Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/anticoagulation. Revised recommendations of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesth Intensivmed*. 2007;48:S109–24.
72. Chaney MA. Cardiac surgery and intrathecal/epidural techniques: at the crossroads? *Can J Anaesth*. 2005;52:783–8.
73. Weitz JL. Low-molecular-weight heparins. *N Eng J Med*. 1997;337:688–98.
74. Sanderink G-JCM, Guimart CG, Ozoux ML, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res*. 2002;105:225–31.
75. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Eng J Med*. 1995;332:1330–5.
76. Douketis JD, Kinnon K, Crowther MA. Anticoagulant effect at the time of epidural catheter removal in patients receiving twice-daily or once-daily low-molecular-weight heparin and continuous epidural analgesia after orthopedic surgery. *Thromb Haemost*. 2002;88:37–40.
77. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia – is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36:605–9.
78. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Seminars in Thromb Hemost*. 1993;19:147–51.
79. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, et al. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. *N Eng J Med*. 1998;338:1774–5.
80. Xi M, Beguin S, Hemker HC. The relative importance of the factors II, VII, IX and X for the prothrombinase activity in plasma of orally anticoagulated patients. *Thromb Haemos*. 1989;62:788–91.
81. Enneking FK, Benzon H. Oral anticoagulants and regional anesthesia: a perspective. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:140–5.
82. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. *Chest*. 2008;133:S160–98.
83. Buvanendran A, Lubenow T, Majewski M, et al. The INR values at removal of epidural catheter in 4013 patients receiving warfarin. ASA Annual Meeting, Available at: [http://www.asaabSTRACTS.com/strands/asaabSTRACTS/searchArticle.htm](http://www.asaabstracts.com/strands/asaabSTRACTS/searchArticle.htm), 2008. Acesso: dez. 2012.
84. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, et al. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop Relat Res*. 2007;456:133–7.
85. Sanofi-Synthelabo & Organon NV. Clinical Investigator Brochure Org31540/SR 90107A. 10<sup>th</sup> ed. Apr. 2001.
86. Kwong LM, Muntz JE. Thromboprophylaxis dosing: the relationship between timing of first administration, efficacy, and safety. *Am J Orthop*. 2002;31:16–20.
87. Singelyn FJ, Verheyen CCPM, Piovella F, et al. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter. *Anesth Analg*. 2007;105:1540–7.
88. Linkins L, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia antithrombotic therapy and prevention of Ttrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9<sup>th</sup> ed. *Chest*. 2012;141(2):495–530.
89. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Eng J Med*. 2008;358:2765–75.
90. Buller H, Lensing A, Prins M, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis. The Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008;112:2242–7.
91. Bayer Xarelto. Summary of Product Characteristics. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-PI-en.pdf>; 2009.
92. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – An oral, direct factor Xa inhibitor after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:873–80.
93. Eikelboom JW, Weitz JL. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523–32.
94. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:15–20.
95. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Eng J Med*. 2009;361:594–604.
96. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement: a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2010;375:807–15.
97. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Eng J Med*. 2010;363:2487–98.
98. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011;365:981–92.
99. Weitz JL, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 9<sup>th</sup> ed. *Chest*. 2012;141:120–51.
100. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JL. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1–22.
101. Eriksson B, Dahl O, Rosenthaler N, et al. Oral dabigatran Etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the remodel randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178–85.
102. Boehringer-Ingelheim Pradaxa. Summary of Product Characteristics. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-en.pdf>; 2009.
103. Kaplan KL. Direct thrombin inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:653–66.
104. Kathiresan S, Shiomura J, Jang IK. Argatroban. *J Thromb Thrombol*. 2002;13:41–7.
105. Yeh RW, Jang I-K. Argatroban: update. *Am Heart J*. 2006;161:1131–8.
106. Greinacher A. Lepirudin: a bivalent direct thrombin inhibitor for anticoagulation therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004;2:339–57.
107. Abramovitz S, Beilin Y. Thrombocytopenia, low molecular weight heparin, and obstetric anesthesia. *Anesthesiol Clin N Am*. 2003;21:99–109.

108. Douglas MJ. Coagulation abnormalities and obstetric anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1991;38:17–25.
109. Schindler M, Gatt S, Isert P, et al. Thrombocytopenia and platelet functional defects in pre-eclampsia: implications for regional anaesthesia. *Anaesth Intens Care.* 1990;18: 169–74.
110. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol.* 2010;148: 15–25.
111. Aveline C, Bonnet F. Delayed retroperitoneal haematoma after failed lumbar plexus block. *Br J Anaesthesia.* 2004;93: 589–91.
112. Maier C, Gleim M, Weiss T, et al. Severe bleeding following lumbar sympathetic blockade in two patients under medication with irreversible platelet aggregation inhibitors. *Anesthesiology.* 2002;97:740–3.
113. Weller RS, Gerancher JC, Crews JC, et al. Extensive retroperitoneal hematoma without neurologic deficit in two patients who underwent lumbar plexus block and were later anticoagulated. *Anesthesiology.* 2003;98:581–5.
114. Buttner J, Burkle H, Gogarten W, et al. Thromboembolism prophylaxis and peripheral nerve blocks for regional anaesthesia. Guideline of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesth Intensiv Med.* 2005;46:319–22.
115. Kozeck-Langenecker SA, Fries D, Gu M, et al. Locoregional anesthesia and coagulation inhibitors. Recommendations of the Task Force on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anesthesist.* 2005;54:476–84.
116. Marhofer P, Chan VWS. Ultrasound-guided regional anesthesia: current concepts and future trends. *Anesth Analg.* 2007;104:1265–9.