



www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia



www.arquivosonline.com.br

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 101, Nº 3, Supl. 3, Setembro 2013

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES EM CARDIOLOGIA

Com um simples ato de coração,
a vida ganha um “Q” a mais.



Cardiologia
Eurofarma

PLAQ
bissulfato de clopidogrel

O antiagregante **PLA** quetário¹ com um

“Q” a mais em economia.*

PLAQ (bissulfato de clopidogrel) – **Forma farmacêutica e apresentações:** Uso oral e adulto. Embalagens contendo 30 comprimidos. Composição: Cada comprimido contém: 75 mg de clopidogrel. **Indicações:** para a redução dos eventos ateroscleróticos (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte vascular) em pacientes com aterosclerose documentada por AVC ou IAM recentes ou doença arterial periférica estabelecida. **Contraindicações:** pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de sua fórmula. Em caso de sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana. **Precauções e advertências:** Como com qualquer outro agente antiplaquetário, bissulfato de clopidogrel deve ser utilizado com cautela em pacientes que se encontram sob risco aumentado de sangramento decorrente de trauma, cirurgia ou outras condições patológicas. Se um paciente for submetido a uma cirurgia eletiva e não for desejável o efeito antiplaquetário, o bissulfato de clopidogrel deve ser descontinuado 5 a 7 dias antes da cirurgia. O bissulfato de clopidogrel prolonga o tempo de sangramento e deve ser usado com cautela em pacientes que tenham lesões com propensão a sangramentos (particularmente gastrintestinais e intraoculares). Medicamentos que possam induzir a tais lesões (como o ácido acetilsalicílico e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais) devem ser usados com cautela nos pacientes em uso de bissulfato de clopidogrel. O clopidogrel deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal severa e também naqueles com doença hepática grave. Por causa do aumento de risco de sangramento a administração de varfarina com clopidogrel precisa ser avaliada com cautela. **Gravidez e amamentação:** PlaQ não deve ser usado durante a gravidez a menos que na opinião do seu médico, seja evidente a sua necessidade. **Interações medicamentosas:** Devido a uma possível interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico, o uso concomitante desses dois produtos deve ser feito com cautela. Entretanto a associação de bissulfato de clopidogrel e ácido acetilsalicílico (75 – 325mg uma vez ao dia) têm sido feita por mais de um ano. Clopidogrel não alterou o efeito da heparina sobre o tempo de coagulação. A coadministração de heparina não alterou o efeito inibidor do clopidogrel na agregação plaquetária. Como a interação farmacodinâmica de clopidogrel e heparina é possível, o uso concomitante necessita ser feito com cuidado. A segurança da co-administração de clopidogrel e agentes trombolíticos não foram estabelecidas e, portanto deve ser realizada com cautela. Devido ao risco de aumento de sangramento a administração concomitante de varfarina e clopidogrel necessita ser avaliada com cautela. AINEs e clopidogrel devem ser coadministrados com cautela. **Reações adversas:** Eventos hemorrágicos leves, dispepsia, dor abdominal e diarreia são reações adversas comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); Mais raramente ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$) podem ocorrer leucopenia, neutropenia e eosinofilia, aumento do tempo de sangramento, decréscimo do número de plaquetas, cefaleia, lipotímia, parestesia, náusea, gastrite, flatulência, constipação, vômito, úlcera gástrica, péptica ou duodenal. **Posologia e administração:** A dose recomendada é de 75 mg uma vez ao dia (um comprimido ao dia) concomitante ou não às refeições. Nas situações de infarto agudo do miocárdio e AVC isquêmico recentes ou doença arterial periférica estabelecida, a dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75 mg em dose única diária. Síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou infarto do miocárdio sem presença de onda Q), bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com dose única de ataque de 300mg e mantido com uma dose única diária de 75mg. O ácido acetilsalicílico (75 a 325mg em dose única diária) deve ser iniciado e continuado em combinação com bissulfato de clopidogrel. O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado com ou sem alimentos. **Superdose:** Não foi encontrado nenhum antídoto para a atividade farmacológica do bissulfato de clopidogrel. Se for necessária a correção imediata do prolongamento do “tempo de sangramento”, a transfusão de plaquetas pode reverter os efeitos do clopidogrel. **Cuidados e Armazenamento:** PlaQ deve ser guardado dentro de sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. Lote, data de fabricação e validade: vide embalagem. M.S.: 1.0043.1025. Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258. Eurofarma Laboratórios SA. Av. Vereador José Diniz, 3465 – Campo Belo – São Paulo – SP – CNPJ: 61.190.096/0001-92. Central de Atendimento Eurofarma - 0800 701 2263 euroatende@eurofarma.com.br. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS. Nota: Antes de prescrever, recomendamos a leitura da circular aos médicos (bula completa), para informações detalhadas do produto.

CONTRAINDICAÇÕES: PACIENTES QUE APRESENTEM HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DE SUA FÓRMULA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** DEVIDO AO RISCO DE AUMENTO DE SANGRAMENTO A ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE VARFARINA E CLOPIDOGREL NECESSITA SER AVALIADA COM CAUTELA.

REFERÊNCIAS: 1. Bula do medicamento PlaQ (Eurofarma). 2. Revista eletrônica Kairos. [Acesso em 2013 jul 29]. Disponível em: <http://brasil.kairosweb.com/informatico.html>. * Comparativo de preço PMC 18% R\$ 55,46 do medicamento PLAQ.





www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES EM CARDIOLOGIA

Autores da Diretriz:

Lorga Filho A M, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum Junior A, Marques AC, Franci A, Manica ALL, Volschan A, De Paola AAV, Greco AIL, Ferreira ACN, Sousa ACS, Pesaro AEP, Simão AF, Lopes ASSA, Carvalho ACC, Timerman A, Ramos AIO, Alves BR, Caramelli B, Mendes BA, Polanczyk CA, Montenegro CEL, Barbosa CJDG, Serrano Junior CV, Melo CCL, Pinho C, Moreira DAR, Calderaro D, Gualandro DM, Armaganijan D, Machado Neto EA, Bocchi EA, Paiva EF, Stefanini E, D'Amico E, Evaristo EF, Silva EER, Fernandes F, Brito Junior FS, Bacal F, Ganem F, Gomes FLT, Mattos FR, Moraes Neto FR, Tarasoutchi F, Darrieux FCC, Feitosa GS, Fenelon G, Morais GR, Correa Filho H, Castro I, Gonçalves Junior I, Atié J, Souza Neto JD, Ferreira JFM, Nicolau JC, Faria Neto JR, Annichino-Bizzacchi JM, Zimmerman LI, Piegas LS, Pires LJ, Baracioli LM, Silva LB, Mattos LAP, Lisboa LAF, Magalhães LPM, Lopes MACQ, Montera MW, Figueiredo MJO, Malachias MVB, Gaz MVB, Andrade MD, Bacellar MSC, Barbosa MR, Clausell NO, Dutra OP, Coelho OR, Yu PC, Lavítola PL, Lemos Neto PA, Andrade PB, Farsky PS, Franco RA, Kalil RAK, Lopes RD, Esporcatte R, Heinisch RH, Kalil Filho R, Giraldez RRCV, Alves RC, Leite REGS, Gagliardi RJ, Ramos RF, Montenegro ST, Accorsi TAD, Jardim TSV, Scudeler TL, Moisés VA, Portal VL

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Jadelson Pinheiro de Andrade

Vice-Presidente

Dalton Bertolim Prêcoma

Presidente-Eleito

Angelo Amato Vincenzo de Paola

Diretor Administrativo

Marcelo Souza Hadlich

Diretor Financeiro

Eduardo Nagib Gaudi

Diretor de Relações Governamentais

Daniel França Vasconcelos

Diretor de Comunicação

Carlos Eduardo Suaide Silva

Diretor de Qualidade Assistencial

José Xavier de Melo Filho

Diretor Científico

Luiz Alberto Piva e Mattos

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular - SBC/Funcor

Carlos Alberto Machado

Diretor de Relações Estaduais e Regionais

Marco Antonio de Mattos

Diretor de Departamentos Especializados

Gilberto Venossi Barbosa

Diretor de Tecnologia da Informação

Carlos Eduardo Suaide Silva

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Editor-Chefe Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

Editor do Jornal SBC

Fábio Vilas-Boas Pinto

Coordenador do Conselho de Projeto Epidemiológico

David de Pádua Brasil

Coordenadores do Conselho de Ações Sociais

Alvaro Avezum Junior

Ari Timerman

Coordenadora do Conselho de Novos Projetos

Gláucia Maria Moraes Oliveira

Coordenador do Conselho de Aplicação de Novas Tecnologias

Washington Andrade Maciel

Coordenador do Conselho de Inserção do Jovem Cardiologista

Fernando Augusto Alves da Costa

Coordenador do Conselho de Avaliação da Qualidade da Prática Clínica e Segurança do Paciente

Evandro Tinoco Mesquita

Coordenador do Conselho de Normalizações e Diretrizes

Harry Correa Filho

Coordenador do Conselho de Educação Continuada

Antonio Carlos de Camargo Carvalho

Comitê de Atendimento de Emergência e Morte Súbita

Manoel Fernandes Canesin

Nabil Ghorayeb

Sergio Timerman

Comitê de Prevenção Cardiovascular

Antonio Delduque de Araujo Travessa

Sergio Baiocchi Carneiro

Regina Coeli Marques de Carvalho

Comitê de Planejamento Estratégico

Fabio Sândoli de Brito

José Carlos Moura Jorge

Walter José Gomes

Comitê de Assistência ao Associado

Maria Fatima de Azevedo

Mauro José Oliveira Gonçalves

Ricardo Ryoshim Kuniyoshi

Comitê de Relações Internacionais

Antonio Felipe Simão

João Vicente Vitola

Oscar Pereira Dutra

Presidentes das Estaduais e Regionais da SBC

SBC/AL - Alfredo Aurelio Marinho Rosa

SBC/AM - Jaime Giovany Arnez Maldonado

SBC/BA - Augusto José Gonçalves de Almeida

SBC/CE - Eduardo Arrais Rocha

SBC/CO - Hernando Eduardo Nazzetta (GO)

SBC/DF - Renault Mattos Ribeiro Junior

SBC/ES - Antonio Carlos Avanza Junior

SBC/GO - Luiz Antonio Batista de Sá

SBC/MA - Magda Luciene de Souza Carvalho

SBC/MG - Maria da Consolação Vieira Moreira

SBC/MS - Sandra Helena Gonsalves de Andrade

SBC/MT - José Silveira Lage

SBC/NNE - Aristoteles Comte de Alencar Filho (AM)

SBC/PA - Claudine Maria Alves Feio

SBC/PB - Alexandre Jorge de Andrade Negri

SBC/PE - Sílvia Marinho Martins

SBC/PI - Ricardo Lobo Furtado

SBC/PR - Álvaro Vieira Moura

SBC/RJ - Gláucia Maria Moraes Oliveira

SBC/RN - Carlos Alberto de Faria

SBC/RS - Justo Antero Sayão Lobato Leivas

SBC/SC - Conrado Roberto Hoffmann Filho

SBC/SE - Eduardo José Pereira Ferreira

SBC/SP - Carlos Costa Magalhães

SBC/TO - Adalgele Rodrigues Blois

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA - Hermes Toros Xavier (SP)

SBC/DCC - Evandro Tinoco Mesquita (RJ)

SBC/DCM - Orlando Otavio de Medeiros (PE)

SBC/DCC/CP - Estela Suzana Kleiman Horowitz (RS)

SBC/DECAGE - Abrahão Afiune Neto (GO)

SBC/DEIC - João David de Souza Neto (CE)

SBC/DERC - Pedro Ferreira de Albuquerque (AL)

SBC/DFCVR - José Carlos Dorsa Vieira Pontes (MS)

SBC/DHA - Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

SBC/DIC - Jorge Eduardo Asséf (SP)

SBC/SBCCV - Walter José Gomes (SP)

SBC/SBHCI - Marcelo Antonio Cartaxo Queiroga Lopes (PB)

SBC/SOBRAC - Adalberto Menezes Lorga Filho (SP)

SBC/DCC/GAPO - Daniela Calderaro (SP)

SBC/DCC/GECETI - João Fernando Monteiro Ferreira (SP)

SBC/DCC/GEECABE - Luis Claudio Lemos Correia (BA)

SBC/DCC/GECEG - Carlos Alberto Pastore (SP)

SBC/DCP/GEICIP - Angela Maria Pontes Bandeira de Oliveira (PE)

SBC/DERC/GECESP - Daniel Jogaib Daher (SP)

SBC/DERC/GEEN - José Roberto Nolasco de Araújo (AL)

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 101, Nº 3, Suplemento 3, Setembro 2013

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM), SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500
e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC - Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

Ampel Produções Editoriais

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: www.arquivosonline.com.br.



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Sumário

1. Introdução	página 1
1.1. Metodologia e evidências.....	página 1
1.2. Apresentação do texto.....	página 1
2. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST)	página 2
2.1. Introdução.....	página 2
2.2. Terapia antiplaquetária no IAMCEST.....	página 2
2.2.1. AAS.....	página 2
2.2.2. Clopidogrel.....	página 2
2.2.3. Prasugrel.....	página 3
2.2.4. Ticagrelor.....	página 3
2.2.5. Inibidores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa.....	página 4
2.3. Terapia anticoagulante no IAMCEST.....	página 5
2.3.1. Heparina não fracionada.....	página 5
2.3.2. Heparina de baixo peso molecular.....	página 5
2.3.4. Fondaparinux.....	página 6
2.3.5. Bivalirudina.....	página 6
2.4. Referências.....	página 7
3. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (SCASEST)	página 9
3.1. Introdução.....	página 9
3.2. Terapia antiplaquetária na SCASEST.....	página 9
3.2.1. AAS.....	página 9
3.2.2. Clopidogrel.....	página 10
3.2.3. Prasugrel.....	página 11
3.2.4. Ticagrelor.....	página 12
3.2.5. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.....	página 12
3.3. Terapia anticoagulante nas SCASEST.....	página 14
3.3.1. Fondaparinux.....	página 14
3.3.2. Heparina não-fracionada.....	página 14
3.3.3. Heparina de baixo peso molecular.....	página 15
3.3.4. Novos anticoagulantes.....	página 16
3.4. Referências.....	página 16
4. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório	página 20
4.1. Introdução.....	página 20
4.2. Terapia antiplaquetária no acidente vascular cerebral.....	página 20
4.2.1. AAS.....	página 20
4.2.2. AAS mais dipiridamol.....	página 20
4.2.4. Ticlopidina.....	página 20
4.2.5. Clopidogrel.....	página 21
4.2.6. AAS mais clopidogrel.....	página 21
4.2.7. Cilostazol.....	página 21
4.2.8. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa.....	página 22

4.3. Terapia anticoagulante no acidente vascular cerebral	página 22
4.3.1. Varfarina	página 22
4.3.2. Heparina não fracionada	página 22
4.3.3. Heparina de baixo peso molecular	página 23
4.3.4. Anticoagulação após um evento cerebral hemorrágico	página 23
4.4. Referências	página 23
5. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na fibrilação atrial	página 25
5.1. Introdução	página 25
5.2. Aplicação de escores de risco tromboembólico em pacientes com fibrilação atrial	página 25
5.3. Risco de fenômenos hemorrágicos durante a anticoagulação oral	página 26
5.4. Novos anticoagulantes para uso em pacientes com fibrilação atrial	página 26
5.4.1. Resultados dos grandes estudos	página 26
5.5. Considerações sobre cardioversão elétrica com os novos anticoagulantes orais	página 28
5.6. Recomendações para o uso dos novos anticoagulantes orais	página 28
5.7. Utilização de heparina em pacientes com fibrilação atrial	página 29
5.8. Resumo das diretrizes internacionais	página 30
5.9. Referências	página 30
6. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na valvopatia	página 32
6.1. Introdução	página 32
6.2. Anticoagulação oral com varfarina	página 32
6.3. Anticoagulação injetável	página 32
6.4. Dose inicial e de manutenção do anticoagulante oral	página 32
6.5. Anticoagulação na doença valvar com valva nativa	página 32
6.6. Anticoagulação em portadores de prótese mecânica	página 33
6.7. Anticoagulação em portadores de prótese biológica	página 34
6.8. Referências	página 34
7. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no tromboembolismo venoso	página 36
7.1. Introdução	página 36
7.2. Avaliação de risco de tromboembolismo venoso e profilaxia	página 36
7.3. Risco de sangramento	página 37
7.4. Terapia anticoagulante no TEV	página 37
7.4.1. Heparina não fracionada	página 37
7.4.1.1. <i>Profilaxia</i>	página 37
7.4.1.2. <i>Tratamento</i>	página 37
7.4.2. Heparina de baixo peso molecular	página 38
7.4.2.1. <i>Profilaxia</i>	página 38
7.4.2.2. <i>Tratamento</i>	página 39
7.4.3. Varfarina	página 40
7.4.3.1. <i>Profilaxia</i>	página 40
7.4.3.2. <i>Tratamento</i>	página 40
7.4.4. Fondaparinux	página 41
7.4.4.1. <i>Profilaxia</i>	página 41
7.4.4.2. <i>Tratamento</i>	página 41

7.4.5. Dabigatrana	página 42
7.4.5.1. <i>Profilaxia</i>	página 42
7.4.5.2. <i>Tratamento</i>	página 42
7.4.6. Rivaroxabana	página 43
7.4.6.1. <i>Profilaxia</i>	página 43
7.4.6.2. <i>Tratamento</i>	página 45
7.4.7. Apixabana	página 45
7.4.7.1. <i>Profilaxia</i>	página 45
7.4.7.2. <i>Tratamento</i>	página 47
7.5. Comparação entre os novos anticoagulantes	página 47
7.6. Bivalirudina	página 47
7.7. Terapia antiplaquetária no TEV	página 47
Referências	página 48

8. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na insuficiência cardíaca	página 52
8.1. Introdução	página 52
8.2. Anticoagulação na insuficiência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial	página 52
8.2.1. Aplicação de escores de risco de tromboembolismo na fibrilação atrial	página 52
8.3. Anticoagulação na insuficiência cardíaca em pacientes em ritmo sinusal	página 52
8.4. Novos anticoagulantes na insuficiência cardíaca	página 53
8.5. Anticoagulação na insuficiência cardíaca por doença de chagas	página 54
8.5.1. Aplicação de escores de risco de tromboembolismo na doença de chagas	página 54
8.5.2. Anticoagulação com heparina em pacientes com doença de chagas	página 54
8.5.3. Utilização de novos anticoagulantes orais em pacientes com doença de chagas	página 54
8.6. Referências	página 55

9. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no período perioperatório de cirurgia cardíaca e não cardíaca	página 56
9.1. Introdução	página 56
9.2. Indicações de antiagregantes plaquetários em cirurgia cardíaca	página 56
9.2.1. AAS	página 56
9.2.2. Tienopiridínicos	página 56
9.2.2.1. <i>Ticlopidina</i>	página 57
9.2.2.2. <i>Clopidogrel</i>	página 57
9.2.3. Inibidores de glicoproteína IIb/IIIa	página 57
9.2.4. Inibidores do receptor P2Y12	página 57
9.2.5. Cilostazol	página 59
9.2.6. Dipiridamol e terapia tripla	página 59
9.3. Indicações de anticoagulantes em cirurgia cardíaca	página 60
9.3.1. Heparina	página 60
9.3.2. Varfarina	página 60
9.3.3. Fondaparinux	página 61
9.3.4. Bivalirudina	página 62
9.3.5. Dabigatrana	página 62
9.3.6. Rivaroxabana	página 63
9.3.7. Apixabana	página 63

9.4. Indicações de antiagregantes plaquetários em cirurgia não cardíaca	página 63
9.4.1. AAS	página 63
9.4.2. Tienopiridínicos	página 64
9.4.3. Pacientes com stent coronário	página 65
9.4.4. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa	página 66
9.4.5. Cilostazol.....	página 66
9.4.6. Dípíridamol	página 67
9.5. Indicações de anticoagulantes em cirurgia não cardíaca	página 67
9.5.1. Heparina.....	página 67
9.5.1.1. <i>Terapia ponte de anticoagulação no perioperatório</i>	página 67
9.5.1.2. <i>Prótese mecânica valvar</i>	página 68
9.5.1.3. <i>Tempo para suspensão da heparina antes da cirurgia</i>	página 69
9.5.2. Varfarina	página 70
9.5.2.1. <i>Procedimentos com baixo risco de sangramento</i>	página 70
9.5.3. Fondaparinux	página 70
9.5.4. Dabigatрана	página 72
9.5.5. Rivaroxabana.....	página 72
9.5.6. Apixabana.....	página 73
9.6. Referências	página 73
10. Peculiaridades dos antiagregantes plaquetários e anticoagulantes	página 79
10.1. Introdução.....	página 79
10.2. Peculiaridades dos antiagregantes plaquetários	página 79
10.3. Peculiaridades dos anticoagulantes	página 86



Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia

REALIZAÇÃO

Sociedade Brasileira de Cardiologia e Departamento de Cardiologia Clínica (SBC/DCC)

COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES DA SBC

Harry Correa Filho

COORDENADOR GERAL

Carlos Vicente Serrano Júnior

COMISSÃO DE REDAÇÃO E SÍNTESE

Alexandre de Matos Soeiro, André Franci, Barbara Rubim Alves, Carlos José Dornas Gonçalves Barbosa, Eberth Alves Machado Neto, Fernando Ramos de Mattos, Marcus Vinicius Burato Gaz, Rafael Alves Franco e Thiago Luis Scudeler

APOIO

Grupo de Estudo em Coronariopatias, Emergências Cardiovasculares e Terapia Intensiva da SBC/DCC (GECETI); Grupo de Estudos de Valvopatias da SBC/DCC (GEVAL); Grupo de Estudos de Avaliação Perioperatória da SBC/DCC (GAPO); Departamento de Insuficiência Cardíaca da SBC (DEIC); Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI); Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC); Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV); Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular e Sociedade Brasileira de Neurologia (SBN)

REVISORES

Antônio Carlos Sobral Sousa, Harry Correa Filho, Iran Castro, Marcus Vinicius Bolivar Malachias e Mário Sergio de Carvalho Bacellar

GRUPOS DE TRABALHO

Grupo 1 – Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes no Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do Segmento ST

Coordenador: Roberto Rocha Corrêa Veiga Giraldez. **Participantes:** Álvaro Avezum Júnior, André Manica, Aniello Itajubá Leite Greco, Antônio Eduardo Pereira Pesaro, Carlos José Dornas Gonçalves Barbosa, Expedito E. Ribeiro da Silva, Iran Gonçalves Júnior, Leopoldo Soares Piegas, Luciano Moreira Baracioli, Luiz Alberto Piva e Mattos, Marcus Vinícius Burato Gaz, Pedro Alves Lemos Neto, Pedro Beraldo Andrade, Renato Delascio Lopes, Rui Fernando Ramos e Vera Lúcia Portal

Grupo 2 – Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes na Síndrome Coronária Aguda sem Elevação do Segmento ST

Coordenadores: Oscar Pereira Dutra e Rogério Eduardo Gomes Sarmiento Leite. **Participantes:** Alexandre Quadros, André Franci, Antonio Carlos Neves Ferreira, Antonio Felipe Simão, Ari Timerman, Fábio Sandoli Brito Junior, João Fernando Monteiro Ferreira, José Antonio Marin Neto, José Carlos Nicolau, Luiz Alberto Piva e Mattos, Mariana Deway Andrade, Otávio Rizzi Coelho, Rafael Alves Franco, Roberto Esporcatté e Roberto Kalil Filho

Grupo 3 – Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes no Acidente Vascular Cerebral e Ataque Isquêmico Transitório

Coordenadora: Carisi Anne Polanczyk. **Participantes:** Airton Massaro, Álvaro Avezum Júnior, Eberth Alves Machado Neto, Eli F. Evaristo, Fernando Ganem, Rubens José Gagliardi e Thiago Luís Scudeler

Grupo 4 – Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes na Fibrilação Atrial

Coordenador: Guilherme Fenelon. **Participantes:** Adalberto Menezes Lorga Filho, Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, Fernando Ramos de Mattos, Francisco Darrieux, Jacob Atié, Leandro Ioschpe Zimmerman, Luiz Pereira de Magalhães, Márcio Jansen de Oliveira Figueiredo e Thiago da Rocha Rodrigues

Grupo 5 – Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes na Valvopatia

Coordenador: Flávio Tarasoutchi. **Participantes:** Antônio Sergio de Santis Andrade Lopes, Auristela Isabel de Oliveira Ramos, Frederico Penna Campos Abreu, Gilson Soares Feitosa, Lucas José Tachotti Pires, Paulo de Lara Lavitola, Tarso Augusto Duenhas Accorsi e Valdir Ambrósio Moisés

Grupo 6 – Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes no Tromboembolismo Venoso

Coordenador: André Volschan e Edson Stefanini. **Participantes:** Alexandre de Matos Soeiro, Edison Ferreira de Paiva, Fernando Luiz Torres Gomes, José Rocha Faria Neto, Joyce Maria Annichino-Bizzacchi e Thiago de Souza Veiga Jardim.

Grupo 7 – Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes na Insuficiência Cardíaca

Coordenador: Fernando Bacal. **Participantes:** Edimar Alcides Bocchi, João David de Souza Neto, Luis Beck da Silva, Marcelo W. Montera e Nadine Clausell

Grupo 8 – Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes no Período Perioperatório de Cirurgia Cardíaca e não Cardíaca

Coordenador: Cláudio Pinho. **Participantes:** André Coelho Marques, Bruno Caramelli, Daniela Calderaro, Danielle Menosi Gualandro, Fernando Ribeiro de Moraes Neto, Luiz Augusto Ferreira Lisboa, Pai Ching Yu, Pedro Sílvio Farsky, Renato Abdala Karam Kalil e Roberto Henrique Heinisch

Grupo 9 - Peculiaridades dos Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes

Coordenador: Sérgio Tavares Montenegro. **Participantes:** Alexandre Azmus, Angelo Amato Vincenzo de Paola, Bárbara Rubim Alves, Bruno de Alencar Mendes, Carlos Eduardo Lucena Montenegro, Cecília Cavalcanti Lins de Melo, Cyrillo Cavalheiro Filho, Dikran Armaganijan, Élbio D'Amico, Fabio Fernandes, Gustavo Rique Moraes, Luiz Eduardo San Thiago, Marcelo Antonio Cartaxo Queiroga Lopes, Mauricio de Rezende Barbosa e Rodrigo Cantarelli Alves.

Esta diretriz deverá ser citada como

Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia.

Arq Bras Cardiol 2013; 101 (3Supl.3): 1-93

Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia
Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907
e-mail: scb@cardiol.br

Nossa contribuição para a melhoria da saúde consiste em pesquisar e desenvolver medicamentos inovadores que façam a real diferença no tratamento dos pacientes

Em um mundo no qual os desafios da saúde são cada vez maiores, nosso compromisso é utilizar o melhor da ciência a favor da vida. E para tornar isso uma realidade, mais de 11 mil pessoas trabalham em nossos centros de pesquisa ao redor do mundo, em busca de soluções que façam a diferença para a saúde das pessoas. Porque sabemos que a saúde é o nosso bem mais valioso.

1. Introdução

Nos últimos dez anos, observamos um crescimento exponencial de agentes anticoagulantes e antiagregantes plaquetários desenvolvidos para uso clínico, com intuito de substituir a heparina, os antagonistas da vitamina K e/ou auxiliar no tratamento da doença arterial coronária. A literatura científica tem aumentado a cada dia com novas evidências de aplicações dessas drogas, sendo algumas delas já aprovadas pela ANVISA para uso no Brasil como a dabigatana, a rioxabana, o prasugrel e o ticagrelor. Esse fato traz alternativas ao tratamento, porém impõe tanto recomendações quanto restrições específicas e riscos associados a cada medicamento que devem ser observados antes de utilizá-los. Seguindo pela contramão com o desenvolvimento de novas medicações, a segurança do paciente passou a ser mais valorizada, inclusive com maior aplicabilidade de escores de risco de sangramento.

Atualmente já são diversos os estudos multicêntricos e randomizados desenvolvidos para validação desses medicamentos com consistente evidência para uso em síndromes coronárias agudas, tromboembolismo venoso, tromboembolismo pulmonar e profilaxia de eventos trombóticos. O Brasil participou de alguns dos principais *trials* como centro de inclusão de pacientes, porém a experiência nacional no uso e manejo dessas drogas ainda é apenas inicial.

A Diretoria da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), no ensejo da relevância desse fato para a cardiologia brasileira, propôs desenvolver uma diretriz acerca das recomendações de uso de medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários.

Essa diretriz foi elaborada a partir de um corpo editorial formado por cardiologistas brasileiros com reconhecida experiência e qualificação no tema. Trata-se de uma compilação de múltiplas evidências nacionais e internacionais e opiniões de especialistas brasileiros com o intuito de auxiliar médicos na tomada de decisão ante um paciente nas mais variadas situações clínicas. Didaticamente, os antitrombóticos são classificados em antiagregantes plaquetários e anticoagulantes.

A SBC, os editores e todo o grupo de colaboradores desta diretriz esperam que a elaboração e divulgação deste documento contribua para uma melhor forma de normatização do uso de medicamentos anticoagulantes e antiagregantes, estabelecendo melhor efetividade em seu uso e maior segurança ao paciente em questão.

1.1. Metodologia e evidências

O corpo editorial selecionado para escrever estas recomendações é formado por médicos com vasta experiência na área, envolvidos no manejo e tratamento de diferentes situações clínicas em que se empregam amplamente essas medicações, atuantes em grandes centros de ensino e pesquisa da América Latina.

Foram levados em consideração os estudos relevantes publicados até 2012, obedecendo a pirâmide de evidências e o enquadramento nos graus de recomendações (Classes I, IIa, IIb, III; ver Tabela 1), e o impacto dos níveis de evidência (A, B, C; ver Tabela 2).

Tabela 1 – Classificação dos graus de recomendações e definição das classes

Classe de recomendação	Indicações e definição
I	Consenso de que o procedimento/tratamento é útil e eficaz.
II	Condições para as quais não há consenso acerca da utilidade e eficácia do procedimento/tratamento.
IIa	A opinião favorece a indicação do procedimento/tratamento.
IIb	A opinião não favorece claramente a indicação do procedimento/tratamento.
III	Consenso de que o procedimento/tratamento não é útil e em alguns casos pode gerar risco.

Tabela 2 – Níveis de evidência

Nível de evidência	Definição
A	Dados obtidos a partir de estudos randomizados, de boa qualidade, que seguem as orientações do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) ou meta-análises de grandes estudos randomizados que seguem as orientações do CONSORT.
B	Dados obtidos de um único ensaio clínico randomizado de boa qualidade que segue a orientação do CONSORT ou vários estudos não randomizados.
C	Dados obtidos de estudos que incluíram séries de casos e/ou dados de consenso e/ou opinião de especialistas.

1.2. Apresentação do texto

As diretrizes expostas neste documento estão colocadas de dois modos. O primeiro consiste num texto completo onde inclui a descrição dos estudos relacionados a cada agente, as recomendações e os respectivos níveis de evidência colocados em tabelas, juntamente com as citações. Esse texto está disponível no site dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*.

O seguinte modo trata-se do sumário executivo, onde estão apenas as tabelas das recomendações e os níveis de evidências. Essa parte estará disponível nas publicações dos *Arquivos*.

2. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST

2.1. Introdução

O infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST) configura o espectro mais grave das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis (com incidência variando de 29 a 47% dos casos de síndromes coronárias agudas em diferentes registros), sendo responsável por grande morbidade e mortalidade. Dados norte-americanos do Center for Disease Control and Prevention (CDC)¹ demonstram que no ano de 2010 a principal causa de mortalidade foram as doenças cardiovasculares, sendo o infarto agudo do miocárdio responsável por cerca de 5% da mortalidade geral. Além do grande impacto em termos de mortalidade na população geral, o infarto agudo do miocárdio tem importante relevância em termos econômicos, frente ao grande número de internações e seus custos. Conforme dados do Heart Diseases and Stroke Statistics², estima-se que no ano de 2006 os Estados Unidos gastaram US\$ 11,7 bilhões de dólares com encargos hospitalares relacionados ao infarto agudo do miocárdio.

No Brasil, no ano de 2003, segundo dados do DATASUS³, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 11% das internações hospitalares e cerca de 19,5% dos recursos gastos pelo SUS com internações em geral. O infarto agudo do miocárdio representou 4,2% do total de internações, reiterando a importância desta moléstia em termos de morbidade e custos hospitalares.

No que tange ao tratamento dessa entidade clínica, em conjunto com as terapias de reperfusão (química, com trombolíticos, ou percutânea, por intermédio de angioplastia primária), a terapêutica antiagregante e anticoagulante configura elementos fundamentais na redução de mortalidade e recorrência de eventos cardiovasculares⁴.

Esta seção terá como objetivo avaliar o uso de antiplaquetários e anticoagulantes no tratamento do IAMCEST.

2.2. Terapia antiplaquetária no IAMCEST

2.2.1. AAS

O uso do ácido acetilsalicílico (AAS, aspirina) no IAMCEST está embasado em evidências sólidas, sendo o seu uso considerado imprescindível. O estudo Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)⁵ avaliou o uso isolado do AAS ou da estreptoquinase ou sua associação. O uso isolado do AAS reduziu a mortalidade por todas as causas em 23% e uma redução de mortalidade por todas as causas de 42% quando associado à estreptoquinase. Houve uma diminuição da mortalidade de $25 \pm 7\%$, quando utilizado nas primeiras 0-4 horas do início dos sintomas, de $21 \pm 7\%$ entre 5-12 horas, de $21 \pm 12\%$ entre 13-24 horas.

Meta-análises posteriores reforçaram o papel fundamental do AAS na redução de mortalidade e eventos cardiovasculares, tanto no uso precoce quanto a longo prazo. Publicação do grupo "Antiplatelet Trialists Collaboration"⁶ evidenciou

redução do risco relativo de 29% na incidência de eventos vasculares (infarto não fatal, acidente vascular cerebral ou morte vascular); em publicação mais recente⁷, analisando os mesmos desfechos, evidenciou-se redução de 36 eventos vasculares para cada 1.000 pacientes tratados portadores de infarto do miocárdio prévio.

No que se refere à dose, o estudo CURRENT-OASIS-7⁸ avaliou em um de seus braços a hipótese do uso de dose de manutenção de AAS dobrada em pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA; 29% dos quais com IAMCEST submetidos à intervenção coronária percutânea primária [ICPP]). Tal estudo não evidenciou diferença entre a dose de manutenção habitual (75 – 100mg por dia) em relação à dose elevada (300 – 325mg por dia) na prevenção de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral em 30 dias – $p = 0,61$, com IC 0,86 a 1,09); além disso, não houve diferença no que tange a incidência de sangramentos maiores ($p = 0,90$, com IC 0,84 a 1,17).

O uso do AAS deve ser contraindicado em algumas situações excepcionais: hipersensibilidade conhecida (urticária, broncoespasmo ou anafilaxia); úlcera péptica ativa; discrasia sanguínea ou hepatopatia grave.

Frente a tais evidências, o uso do AAS nos pacientes com IAMCEST tem importância fundamental na prevenção de mortalidade e eventos cardiovasculares, seja a curto ou longo prazo, devendo ser utilizado por tempo indefinido após o evento agudo (prevenção secundária).

2.2.2. Clopidogrel

A utilização do clopidogrel, um derivado tienopiridínico inibidor da adenosina difosfato (ADP), em SCA teve início com o estudo CURE⁹, que avaliou o uso de AAS isolado em comparação com a associação de AAS e clopidogrel, no cenário de angina instável de risco intermediário ou alto, e infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST). Tal estudo mostrou redução do risco relativo de 20% no caso de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio não fatal.

No contexto do IAMCEST, dois estudos de grande relevância merecem destaque. O estudo CLARITY-TIMI 28¹⁰ incluiu 3.491 pacientes com diagnóstico de IAMCEST e com idade ≤ 75 anos, submetidos à terapia trombolítica (99,7% da amostra submetida à trombólise) para receberem AAS ou AAS associado a clopidogrel; em seu desenho, era previsto uso de dose de ataque de clopidogrel de 300g e manutenção de 75mg ao dia. Tal estudo evidenciou redução de 36% no desfecho combinado de morte, infarto do miocárdio não fatal ou revascularização do vaso-alvo; não houve diferença em termos de sangramento na comparação dos grupos. Neste estudo, a idade limite para inclusão foi de 75 anos e o tempo médio de uso do clopidogrel foi de 4 dias.

Também de grande relevância, o estudo COMMIT¹¹ randomizou 45.852 pacientes com suspeita de IAMCEST em 1.250 centros na China, sendo divididos para utilização de AAS 162mg ao dia ou AAS (em mesma dose) associado ao clopidogrel 75mg ao dia, sem dose de ataque. Esse estudo possui em sua coorte 26% de pacientes com mais de 70 anos (sem limite de idade máxima). Além disso, nessa amostra, 50% dos

pacientes foram submetidos à trombólise. Esse estudo encontrou redução de 9% no desfecho combinado (morte, reinfarto ou acidente vascular cerebral), sem diferença em termos de sangramento. O tempo médio de uso do clopidogrel foi de 28 dias. O benefício do clopidogrel ocorreu tanto entre os pacientes que receberam terapia trombolítica como naqueles não reperfundidos. Houve uma diminuição de mortalidade total de 7% (RR 0.93; IC 95% 0.87-0.99).

Além disso, o estudo CURRENT-OASIS-7⁷, que avaliou 25.086 pacientes, testou duas hipóteses: o uso de dose elevada de manutenção de AAS (descrita acima, em sessão específica) e o uso de dose dobrada de ataque de clopidogrel de 600mg, seguida por dose de 150mg/dia por 7 dias, seguida de 75mg/dia, frente ao regime habitual (300mg em dose de ataque seguida por 75mg/dia), em pacientes com SCA (29% de pacientes com IAMCEST). Tal estudo não evidenciou diferença entre o regime com doses maiores na prevenção de eventos cardiovasculares (mortes cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral em 30 dias; $p = 0,30$). Já no que se refere a sangramentos maiores, o grupo que recebeu doses mais elevadas de clopidogrel apresentou maior incidência de sangramentos maiores (2,5 x 2,0%, com $p = 0,01$). A análise dos desfechos secundários revelou uma redução significativa na incidência de trombose de stent (1,6 x 2,3%, $p = 0,001$) no grupo submetido a ICP (17.263 pacientes). Vale salientar que o clopidogrel nunca foi avaliado em relação a placebo em pacientes submetidos à ICPP. O estudo CURRENT-OASIS-7 é um estudo em pacientes com IAMCEST tratados com ICPP, mas comparou duas doses de clopidogrel. A dose dobrada de clopidogrel também não foi avaliada em pacientes que receberam terapia trombolítica ou foram tratados sem reperfusão e não deve ser utilizada nesses pacientes.

O uso da dose de ataque de 600mg de clopidogrel em pacientes submetidos à ICPP tem se baseado na inibição do receptor do ADP mais rápida que se obtém com essa dose. Isso foi demonstrado em diversos estudos observacionais^{12,13}.

Quanto ao tempo de uso, o clopidogrel deve ser administrado por 12 meses após o IAMCEST, principalmente se o paciente foi submetido à ICPP. Tal dado surge de extrapolação dos estudos nas SCASEST, incluindo o estudo CURE⁸ acima descrito.

Assim, frente ao descrito, justifica-se o uso do clopidogrel no cenário do IAMCEST, em dose de ataque de 300mg seguida por 75mg/dia, desde a fase aguda até 12 meses após o evento. É preciso ressaltar ainda que, dentre os pacientes submetidos à trombólise, a dose de ataque de 300mg não deve ser administrada em pacientes acima de 75 anos. Em pacientes submetidos à ICPP, a dose de ataque deve ser de 600mg. A dose dobrada de 150mg/dia deve ser restrita aos pacientes com baixo risco de sangramento. Em caso de intervenção cirúrgica, a droga deve ser suspensa 5 dias antes do procedimento.

2.2.3. Prasugrel

O prasugrel, componente da classe dos inibidores da agregação plaquetária induzida por adenosina difosfato (ADP) por meio do bloqueio irreversível dos receptores P2Y₁₂, surgiu com o intuito de promover uma antiagregação plaquetária

mais efetiva que o clopidogrel, além de antiagregação mais rápida e consistente, evitando a conhecida resistência ao clopidogrel existente em uma parcela da população.

O estudo TRITON-TIMI 38¹⁴, publicado em 2007, randomizou 13.608 pacientes para o uso de clopidogrel ou prasugrel, associado à terapêutica padrão (incluindo AAS), em pacientes portadores de síndromes coronárias agudas, com anatomia coronária conhecida e ICP planejada. Em sua amostra, o IAMCEST representou 26% dos pacientes. Na coorte geral, o grupo que utilizou o prasugrel apresentou uma redução de 19% ($p < 0,001$) no desfecho combinado de morte de causas cardiovasculares, infarto não fatal ou acidente vascular cerebral, especialmente à custa de redução nos casos de infarto não fatal. No que tange a sangramentos, o grupo prasugrel apresentou aumento de 32% ($p = 0,03$) no risco de sangramento maior pelo escore TIMI. Análises post-hoc identificaram três grupos de maior risco de sangramento: idade maior ou igual a 75 anos, peso menor que 60kg ou antecedente de acidente vascular encefálico/ataque isquêmico transitório.

No subgrupo de 3.534 pacientes com IAMCEST, 2.438 foram submetidos à ICPP e 1.096 à ICP secundária (pacientes encaminhados para ICP cerca de 38 horas após o IAM). O objetivo primário de óbito cardiovascular, IAM não fatal, com AVC ocorreu significativamente menos no grupo prasugrel versus clopidogrel (RC 0.79; IC 95% 0.65-0.97) em 15 meses. Houve uma redução de trombose de stent no grupo prasugrel de 2,8% para 1,6%. Nesse subgrupo de pacientes não houve diferença na taxa de sangramento em relação ao clopidogrel¹⁵.

Assim, o uso do prasugrel no IAMCEST está indicado em casos de ICPP, após conhecimento da anatomia coronária. O prasugrel deve ser administrado em dose de ataque de 60mg, com manutenção de 10mg por dia, e seu uso deve ser feito por 12 meses. Uma dose de manutenção menor, de 5mg, pode ser considerada para indivíduos com menos de 60kg e com mais de 75 anos, mas tal dose não foi testada prospectivamente em estudos clínicos de IAMCEST. O fármaco está contraindicado em associação com a terapia trombolítica e naqueles sem reperfusão (sem estudos nesta população), em pacientes com idade maior ou igual a 75 anos ou em pacientes com antecedente de acidente vascular encefálico/ataque isquêmico transitório. Em caso de intervenção cirúrgica, o fármaco deve ser suspenso 7 dias antes do procedimento.

2.2.4. Ticagrelor

O ticagrelor, outro componente da classe dos antiagregantes plaquetários inibidores da ADP, tem como características importantes ser um inibidor reversível dos receptores P2Y₁₂ da ADP, ser uma droga que não depende de metabolização primária (logo, não se trata de uma pró-droga), além de obter efeito antiagregante mais intenso, rápido e consistente em relação ao clopidogrel.

Tratando-se de SCA, o estudo PLATO¹⁶ randomizou 18.624 para o uso de ticagrelor ou clopidogrel, associado ao tratamento habitual (incluindo AAS). Neste estudo, o clopidogrel ou o ticagrelor foram administrados no atendimento inicial, na sala de emergência, sem conhecimento da anatomia coronária. Na amostra, a prevalência de IAMCEST foi de

cerca de 38%. O grupo que fez uso do ticagrelor apresentou redução de 16% na incidência do desfecho combinado de morte por causas vasculares, infarto não fatal ou acidente vascular cerebral ($p < 0,001$). Na análise de desfechos secundários encontrou-se no grupo ticagrelor uma redução de mortalidade por causas vasculares de 21% ($p < 0,001$) e de mortalidade por todas as causas de 22% ($p < 0,001$). Quanto à ocorrência de sangramentos maiores, o ticagrelor não apresentou diferença significativa em relação ao clopidogrel entre os diferentes critérios utilizados (incluindo escore TIMI). No entanto, o grupo ticagrelor apresentou maior incidência de dispneia, em geral transitória, mas que requereu maior descontinuação da medicação neste grupo. Houve ainda maior incidência de bradicardia, também geralmente transitória e sem diferença entre os grupos em termos de repercussão clínica (implante de marcapasso ou sintomas).

Dessa forma, o uso do ticagrelor no IAMCEST está indicado em casos de pacientes com síndrome coronária aguda com ou sem elevação do segmento ST, independentemente do conhecimento da anatomia coronária. O ticagrelor deve ser administrado em dose de ataque de 180mg, com manutenção de 90mg duas/dia, e seu uso deve ser feito por 12 meses. O fármaco está contraindicado em associação com a terapia trombolítica ou pacientes não reperfundidos (sem estudos nessa população). Em caso de intervenção cirúrgica, o fármaco deve ser suspenso 5 dias antes do procedimento.

2.2.5. Inibidores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa

Estudos com inibidores da GP IIb/IIIa realizados previamente aos modernos esquemas de dupla antiagregação plaquetária mostravam uma significativa redução na incidência de reinfarto tanto no cenário da ICPP, como com o uso de trombolíticos. No primeiro cenário sem incremento em complicações hemorrágicas, porém com importante aumento de sangramento no contexto da trombólise¹⁷.

Com o uso rotineiro do clopidogrel e o advento da ICP com stent, várias dúvidas surgiram sobre o emprego dos inibidores da GP IIb/IIIa no IAMCEST. Questiona-se desde então o momento do seu uso, o emprego rotineiro ou seletivo, assim como a melhor via de administração (intracoronário ou endovenoso).

O estudo Relax-AMI¹⁸, que comparou em 210 pacientes o emprego precoce do abciximab *versus* o seu uso apenas antes da ICP no laboratório de hemodinâmica, obteve melhora nos parâmetros perfusionais e na recuperação da função ventricular em 30 dias. Já o estudo On-TIME 2¹⁹, que

randomizou 984 pacientes com IAMCEST para uso de alta dose do bolus de tirofiban pré-hospitalar ou uso em casos selecionados durante a ICPP, evidenciou maior redução do supradesnívelamento do segmento ST sem aumento significativo de sangramentos maiores.

Por outro lado, o estudo FINESSE randomizou pacientes para três grupos: ICPP, ICP facilitada com abciximab e ICP facilitada com dose reduzida de reteplase e abciximab. Não houve redução dos desfechos isquêmicos e ocorreu aumento de eventos hemorrágicos com uso do inibidor da GP IIb/IIIa. Após 12 meses de seguimento o subgrupo com IAM anterior apresentou uma tendência à redução de mortalidade com o emprego de reteplase e abciximab ($p = 0,093$). O estudo BRAVE-3 randomizou pacientes com IAMCEST que receberam dose de ataque de clopidogrel com 600mg para uso rotineiro de abciximab ou placebo e não mostrou redução no tamanho da área de infarto com essa estratégia^{20,21}.

Dessa forma o emprego rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa no IAMCEST não se mostra benéfico e pode acarretar maiores taxas de sangramentos. O uso individualizado durante a ICPP dessa classe de medicações (alta carga de trombos, *no reflow* e outras complicações trombóticas) pode ser considerado a despeito da ausência de evidências robustas. Uma questão ainda sem resposta seria qual a melhor forma de se utilizar o tirofiban e o abciximab na vigência dos novos antiagregantes (prasugrel e clopidogrel).

Outra questão é se o emprego intracoronário dos inibidores da GP IIb/IIIa seria superior ao seu uso endovenoso. Diversos pequenos trabalhos avaliaram essa estratégia, e em sua maioria o medicamento testado foi o abciximab, sugerindo que o emprego intracoronário possa levar a melhor perfusão pós ICP, menor necessidade de nova revascularização e redução na mortalidade precoce²².

O único grande trabalho nesse assunto foi o estudo AIN-DA, que randomizou 2.065 pacientes com IAMCEST para uso de abciximab intracoronário ou endovenoso (0,25mg/kg) com manutenção (0,125mg/kg/min) por 12 horas endovenoso. Não houve diferença no desfecho primário de morte, IAM e insuficiência cardíaca em 90 dias, e os grupos também não diferiram significativamente nos desfechos de segurança. No entanto, na análise dos desfechos secundários o grupo com bolus intracoronário apresentou uma redução de 43% na incidência de insuficiência cardíaca em 90 dias. Baseado nesses dados o uso dos inibidores da GP IIb/IIIa intracoronário pode ser considerado, porém a via endovenosa permanece como via de escolha²³.

Tabela 1 – Recomendações para o uso de antiagregantes plaquetários no IAMCEST

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	AAS (162-300mg em dose de ataque, com dose de manutenção de 81-100mg/dia), independentemente da terapia de reperfusão.	A	4
	Clopidogrel 300mg, em adição ao AAS, em pacientes submetidos à terapia trombolítica há menos de 24 horas e seguem a estratégia invasiva e ICP.	A	9, 10
	Clopidogrel 600mg, em adição ao AAS, em pacientes submetidos à terapia trombolítica há mais de 24 horas e seguem a estratégia invasiva e ICP.	C	10

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Clopidogrel 600mg, em adição ao AAS, em pacientes submetidos à ICPP.	C	12
	Ticagrelor 180mg de ataque seguido, em adição ao AAS, por 90mg 12/12 horas em pacientes submetidos à ICPP.	B	13
	Prasugrel 60mg de ataque, em adição ao AAS, seguido por 10mg 1x/dia em pacientes virgens de tratamento com clopidogrel, com anatomia coronária conhecida, submetidos à ICPP e sem fatores de risco para sangramento (\geq a 75 anos de idade, menos de 60kg, AVC ou AIT prévios).	B	11
	Clopidogrel 75mg/dia em pacientes com mais de 75 anos submetidos à terapia trombolítica ou não.	B	8
IIa	Clopidogrel 600mg (ataque) seguido por manutenção com 150mg/d durante 1 semana, em adição ao AAS, nos pacientes com baixo risco de sangramento submetidos à ICPP.	B	7
	Inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes sob uso de dupla antiagregação plaquetária submetidos à ICPP com alta carga de trombo, <i>slow/no reflow</i> e outras complicações trombóticas.	C	-
IIb	Abciximab intracoronário durante ICPP.	B	21,22
III	Ticagrelor ou prasugrel em pacientes submetidos à terapia trombolítica ou não reperfundidos.	C	
	Dose de ataque de clopidogrel de 300mg em idosos com 75 anos ou mais submetidos à terapia trombolítica.	C	
	Uso rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes sob dupla antiagregação plaquetária.	B	

AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina); ICPP, intervenção coronária percutânea primária; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório; GP, glicoproteína.

2.3. Terapia anticoagulante no IAMCEST

2.3.1. Heparina não fracionada

O benefício do uso da heparina não fracionada (HNF) nas síndromes coronárias agudas foi reconhecido mesmo antes da utilização do AAS e da terapia trombolítica²⁴. Em estudos seguintes como o GISSI-2²⁵ e o ISIS-3²⁶, em que se avaliou o uso da HNF na vigência do tratamento com AAS e trombolíticos, a associação de HNF não foi relacionada a uma redução significativa de desfechos clinicamente relevantes. No entanto, nesses estudos, o regime de administração da HNF foi subcutâneo (SC) e com atrasos de 4 a 12 horas para o seu início, após a terapia trombolítica.

O estudo GUSTO-I²⁷, publicado em 1993, avaliou a utilização de um regime endovenoso (EV) de HNF com bolus de 5.000UI seguido por infusão contínua inicial de 1.000UI ou 1.200UI/hora nos pacientes com mais 80kg. O dose de HNF foi ajustada com o objetivo de manter um tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) entre 60 e 85 segundos em pacientes com IAMCEST, em uso de AAS e submetidos a diferentes terapias trombolíticas. Com 41.021 pacientes randomizados, o grupo que recebeu o regime EV de HNF associada à terapia trombolítica com r-TPA teve a menor mortalidade (6,3%) em 30 dias entre os grupos avaliados.

O estudo ASSENT-3²⁸ avaliou a eficácia e segurança da tenecteplase em combinação com enoxaparina, HNF ou abciximab. Nesse estudo, utilizou-se um regime de HNF com bolus EV de 60UI/kg, com máximo de 4.000UI, seguido por infusão contínua de 12UI/kg/hora (máximo de 1.000UI/hora, inicialmente) e ajustes para manter um TTPa entre 50 e 70 segundos. A ocorrência de óbito, reinfarto ou isquemia recorrente em 30 dias foi maior no grupo HNF em relação ao grupo enoxaparina, porém não houve diferença na mortalidade em 30 dias. Esse regime de administração da HNF está associado à menor incidência de eventos hemorrágicos (sangramento maiores e necessidade de transfusão), porém sem diferença estatística em relação à enoxaparina.

2.3.2. Heparina de baixo peso molecular

Um dos primeiros grandes estudos em que é possível a comparação entre as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e a HNF é o já citado ASSENT-3²⁴. Com mais detalhes, em 6.095 pacientes com IAMCEST ou BRE novo e até 6 horas de início dos sintomas isquêmicos, os pacientes que receberam enoxaparina associada à terapia trombolítica com tenecteplase tiveram redução significativa de 26% no risco relativo de óbito, reinfarto ou isquemia refratária em 30 dias, quando comparados aos pacientes que receberam HNF associada à tenecteplase, com um número necessário de pacientes tratados para evitar um desfecho (NNT) de 25.

No entanto, os dados mais robustos referentes à eficácia e segurança da enoxaparina em pacientes com IAMCEST são provenientes do ExTRACT TIMI 25²⁹⁻³¹; um estudo publicado em 2006, internacional, multicêntrico, randomizado e duplo-cego que incluiu 20.506 pacientes com até 6h de início dos sintomas isquêmicos, ECG mostrando elevação do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas ou BRE novo e com programação de receber terapia trombolítica. Os pacientes eram randomizados para receber heparina não fracionada por um mínimo de 48h ou enoxaparina por 8 dias ou até a alta hospitalar. O regime de enoxaparina foi de 30mg em bolus EV, administrado 15 minutos antes ou até 30 minutos após o início da trombólise, seguido de uma injeção subcutânea de 1,0mg/kg a cada 12h, respeitando um máximo de 100mg para as duas primeiras doses. Nos pacientes com idade maior ou igual a 75 anos, não foi administrado o bolus e a dose de enoxaparina foi ajustada para 0,75mg/kg a cada 12h, respeitando um máximo de 75mg para as duas primeiras doses. Nos pacientes com clearance de creatinina estimado <30 ml/min, a dose foi ajustada para 1,0mg/kg a cada 24 horas. A heparina não fracionada foi administrada em bolus EV de 60UI/kg, com máximo de 4.000UI, seguido por infusão contínua de 12UI/kg/hora (máximo de 1.000UI/hora, inicialmente). Os resultados mostraram uma redução significativa de 17% no risco relativo para ocorrência de óbito

ou infarto não fatal em 30 dias no grupo randomizado para receber enoxaparina, com um NNT de 48. Na análise de segurança, houve um aumento significativo de 53% no risco relativo para ocorrência de sangramentos maiores no grupo que recebeu enoxaparina, porém sem aumento significativo na ocorrência de sangramento intracraniano. Nas avaliações pré-especificadas de benefício clínico líquido, em que se analisaram conjuntamente a ocorrência de óbito, IAM não fatal, AVC com sequelas graves, sangramento maior não fatal ou hemorragia intracraniana, os resultados foram favoráveis à enoxaparina.

A utilização da enoxaparina em pacientes com IAMCEST submetidos à ICPP foi avaliada no estudo ATOLL, publicado em 2011. Foram randomizados 910 pacientes para receber enoxaparina 0,5mg/kg EV ou HNF 70 a 100UI/kg EV nos pacientes que não receberam inibidores da GP IIb/IIIa e 50 a 70UI/kg naqueles que receberam inibidores da GP IIb/IIIa. A dose de HNF foi ajustada pelo TCA durante a realização do procedimento. Nesse estudo, não houve diferença significativa no desfecho composto de óbito, infarto, falha na realização do procedimento ou sangramento maior em 30 dias ($p=0,063$)³². No Brasil, nas salas de hemodinâmica, após a ICPP existe uma preferência no uso da HNF sobre a enoxaparina.

Uma meta-análise com 6 estudos, publicada em 2007, comparou a enoxaparina com HNF em 27.131 pacientes com IAMCEST. O desfecho clínico composto de óbito, infarto não fatal ou sangramento maior não fatal em 30 dias foi reduzido significativamente em 16% nos pacientes tratados com enoxaparina³³.

2.3.4. Fondaparinux

O fondaparinux é um agente antitrombótico que inibe indiretamente o fator Xa por meio de ligação seletiva à antitrombina, inibindo a geração de trombina. A administração do fondaparinux em pacientes com IAMCEST foi avaliada em

apenas um grande estudo clínico. O OASIS-6³⁴, publicado em 2006, incluiu mais de 12.000 pacientes randomizados para receber fondaparinux por 8 dias ou até a alta hospitalar, *versus* HNF ou placebo segundo a indicação do investigador. Os pacientes foram tratados com terapia trombolítica, ICPP ou não receberam terapia de reperfusão. O estudo mostrou uma discreta redução na incidência de óbito ou reinfarto em 30 dias no grupo que recebeu fondaparinux (2,5mg, primeira dose EV seguida por 2,5mg SC ao dia) em comparação com HNF ou placebo. Esse benefício foi claro nos pacientes submetidos à terapia trombolítica (RR 0,79; $p=0,003$) e naqueles que não receberam terapia de reperfusão (RR 0,80; $p=0,03$). No entanto, não houve benefício nos pacientes submetidos à ICPP graças a um aumento na incidência de trombose de catéter e complicações durante o procedimento e não deve ser utilizada nestes pacientes. Não houve diferença significativa entre os grupos na incidência de sangramentos maiores em 9 dias.

2.3.5. Bivalirudina

No estudo HORIZONS-AMI^{35,36}, publicado em 2008, 3.602 pacientes com IAMCEST, até 12 horas do início dos sintomas e encaminhados para ICPP foram randomizados para receber bivalirudina ou HNF associada à inibidores da GP IIb/IIIa. Nesse estudo, houve redução do risco relativo de 24% na ocorrência do desfecho primário composto de morte, reinfarto, necessidade de revascularização do vaso-alvo por isquemia ou AVC em 30 dias no grupo tratado com bivalirudina, além de uma redução de 40% na ocorrência de sangramentos maiores. Na análise de desfechos secundários, houve redução de 38% na ocorrência de óbitos por causas cardiovasculares e 36% na mortalidade por quaisquer causas. Apesar do claro benefício no tratamento de pacientes com IAMCEST que serão submetidos à ICPP, a bivalirudina ainda não está disponível para utilização no Brasil.

Tabela 2 – Recomendações para o uso de anticoagulantes em pacientes com IAMCEST submetidos à terapia trombolítica

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Enoxaparina 30mg EV em bolus, seguido por 1mg/kg SC a cada 12 horas durante 8 dias ou até a alta hospitalar em pacientes com menos de 75 anos. Não administrar a dose EV em pacientes acima de 75 anos e manter enoxaparina 0,75mg/kg SC a cada 12 horas. Utilizar 1mg/kg/dia em pacientes com depuração de creatinina ≤ 30 ml/min.	A	24-27
	HNF 60UI/kg EV (ataque), máximo de 4.000UI, seguido por infusão contínua de 12UI/kg/hora, máximo de 1.000UI/hora, inicialmente. Manter por um período mínimo de 48 horas com ajustes na infusão para que o TTPa permaneça entre 1,5 a 2,0 vezes o controle.	C	23,24
IIa	Fondaparinux 2,5mg EV, seguido por 2,5mg SC 1x/dia durante 8 dias ou até a alta hospitalar.	B	29

EV, endovenoso; SC, subcutâneo; HNF, heparina não fracionada; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada.

Tabela 3 – Recomendações para o uso de anticoagulantes em pacientes com IAMCEST submetidos à intervenção coronária percutânea primária (ICPP)

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	HNF ajustada pelo TCA durante a ICPP, associada ou não a inibidores da GP IIb/IIIa	C	-

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIa	Enoxaparina 0,5mg/kg EV (ataque), associada ou não a inibidores da GP IIb/IIIa em substituição à HNF. Manter enoxaparina 1,0mg/kg SC a cada 12 horas após a ICPP a critério clínico.	B	28
III	Fondaparinux não deve ser utilizada em pacientes submetidos à ICPP.	B	29

HNF, heparina não fracionada; TCA, tempo de coagulação ativada; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; EV, endovenoso; SC, subcutâneo; GP, glicoproteína; ICPP, intervenção coronária percutânea primária.

2.4. Referências

- Murphy SL, Xu JQ, Kochanek KD; Division of Vital Statistics. National Center for Health Statistics. Deaths: preliminary data for 2010. National Vital Statistics Reports. 2012;60(4):2-49.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209.
- Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E. Tratado de cardiologia, SOCESP. 2ª ed. Barueri (SP): Ed. Manole; 2009.
- Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.2):e179-e264.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106. Erratum in *BMJ*. 1994;308(6943):1540.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. Erratum in *BMJ*. 2002;324(7330):141.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
- Koul S, Smith JG, Schersten J, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2989-97.
- Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altemberger J, Benzer W, Grimm G, et al; Austrian Acute PCI Investigators. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute coronary ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2954-61.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy AS, Gibson CM, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI-38): double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
- De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293(14):1759-65.
- Maioli M, Bellandi F, Leoncini M, Toso A, Dabizzi RP. Randomized early versus late abciximab in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention (RELAX-AMI Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(14):1517-24.
- Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaas T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multi-centre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):537-46.
- Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Andersen HR, et al; FINESSE Investigators. 1-year survival in a randomized trial of facilitated reperfusion: results from the FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(10):909-16.
- Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, et al; Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3) Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation*. 2009;119(14):1933-40.
- Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1244-51.
- Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2012;379(9819):923-31.
- Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ*. 1996;313(7058):652-9.

25. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase *versus* streptokinase and heparin *versus* no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet*. 1990;336(8707):65-71.
26. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase *versus* tissue plasminogen activator *versus* anistreplase and of aspirin plus heparin *versus* aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1992;339(8796):753-70.
27. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-82.
28. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358(9282):605-13.
29. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin *versus* unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1477-88.
30. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1566-73.
31. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1066-71.
32. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378(9792):693-703.
33. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2077-86.
34. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519-30.
35. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2218-30.
36. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1149-59.

**EFFIENT® PROMOVE PROTEÇÃO SUPERIOR*
PARA O FUTURO DO SEU PACIENTE.¹**

Effient[®]
cloridrato de prasugrel

Rápido início de ação¹

**Comodidade posológica,
1 comprimido ao dia¹**

**Menos interações
medicamentosas¹***



**NOVOS PADRÕES PARA O TRATAMENTO
DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA^Δ**

*Comparado ao tratamento com clopidogrel

^Δvs a terapia atual com clopidogrel, através de uma ação mais rápida e consistente ao longo do tempo

Referência bibliográfica: 1. Duggan ST & Keting GM. Prasugrel. A review of its use in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs*. 2009; 69 (12): 1707-26. **EFFIENT®** (cloridrato de prasugrel) **Indicações:** EFFIENT (associado com ácido acetilsalicílico, salvo contra-indicações) é indicado para a redução de eventos aterotrombóticos (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) nas síndromes coronarianas agudas (SCA), conforme segue: pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST submetidos a uma intervenção coronariana percutânea (ICP); pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) primária ou de resgate. **Contraindicações:** EFFIENT é contraindicado em pacientes com: **sangramento patológico ativo, história conhecida de ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral e insuficiência hepática grave (Child Pugh Classe C)**. EFFIENT não deve ser usado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de prasugrel ou a qualquer componente do comprimido. **Advertências e precauções:** Usar EFFIENT com cautela em pacientes com: ≥ 75 anos de idade; uma propensão para sangramento (por exemplo, trauma recente, cirurgia recente, hemorragia gastrointestinal recente ou recorrente, úlcera péptica ativa) ou com insuficiência renal de moderada a grave; peso corporal < 60 kg; a administração concomitante de medicamentos que possam aumentar o risco de hemorragia, incluindo anticoagulantes orais, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e fibrinolíticos. EFFIENT não deve ser iniciado em pacientes que serão submetidos à cirurgia para revascularização do miocárdio, devendo ser descontinuado 7 dias antes do procedimento, quando possível. **Lactose** – EFFIENT não deve ser administrado a pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase LAPP ou de má absorção de glicose ou galactose. **Gravidez (Categoria B)** - Nenhum estudo clínico foi realizado em grávidas ou lactantes. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas** - Não foram realizados estudos sobre os efeitos de EFFIENT na capacidade de dirigir e utilizar máquinas. **Insuficiência hepática** – EFFIENT não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave. **Interações medicamentosas:** **Varfarina** - Devido ao potencial de aumento do risco de sangramento, varfarina (ou outros **derivados cumarínicos**) e EFFIENT devem ser coadministrados com cautela. **Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)** - Devido ao potencial de aumento do risco de sangramento, a coadministração de EFFIENT e o uso crônico de AINEs devem ser feitos com cautela. **Uso concomitante de EFFIENT com outros medicamentos** - EFFIENT pode ser administrado concomitantemente com medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (incluindo as estatinas) ou medicamentos que sejam indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450. EFFIENT pode também ser administrado concomitantemente com ácido acetilsalicílico (AAS), heparina, digoxina e medicamentos que elevam o pH gástrico, incluindo inibidores da bomba de prótons e bloqueadores H₂. Embora não tenha sido avaliado em estudos específicos de interação, EFFIENT foi coadministrado, em estudos clínicos Fase 3, com heparina de baixo peso molecular, bivalirudina e inibidores da GPIIb/IIIa sem evidência de interações adversas clinicamente significativas. **Reações Adversas:** **Reações comuns ($>1/100$ e $< 1/10$):** contusão, hematoma, epístaxe, hematoma no local da punção, hemorragia no local da punção, hemorragia gastrointestinal, equimose, hematúria, exantema e anemia. **Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$):** hematoma subcutâneo, hemorragias após procedimentos, hemoptise, hemorragia retal, hemorragia gengival, hematoquesia, hemorragia retroperitoneal e hemorragia ocular. **Posologia e modo de usar:** **Administração em Adultos** - EFFIENT deve ser iniciado com uma dose de ataque de 60 mg e, em seguida, prosseguir com uma dose de 10 mg, administrada uma vez ao dia. EFFIENT pode ser administrado com ou sem alimentos. Não foram detectadas interações com o álcool que sejam clinicamente relevantes nos estudos de farmacologia clínica. Pacientes que estejam sob tratamento com EFFIENT também devem tomar ácido acetilsalicílico diariamente (75 mg a 325 mg), salvo contra-indicações. **Administração em pacientes idosos (≥ 75 anos)** - Geralmente, EFFIENT não é recomendado em pacientes com ≥ 75 anos de idade devido ao maior risco de sangramento fatal e intracraniano e seu benefício incerto, exceto em situações específicas de alto risco em que seu efeito pareça ser maior e seu uso possa ser considerado, como em pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio ou portadores de diabetes. EFFIENT deve ser iniciado com dose de ataque de 60 mg e, em seguida, considerar a administração de uma dose diária de 5 mg como alternativa à dose de 10 mg. O aumento da exposição ao metabólito ativo do cloridrato de prasugrel na dose de 10 mg diária e, possivelmente, uma maior sensibilidade ao sangramento em pacientes ≥ 75 anos de idade, indica a consideração por uma dose de 5 mg ao dia. **Administração em pacientes com peso < 60 kg** - EFFIENT deve ser iniciado com uma dose de ataque de 60 mg e, em seguida, prosseguir com uma dose diária de 5 mg, uma vez que indivíduos com peso corporal < 60 kg têm risco aumentado de sangramento por um aumento da AUC do metabólito ativo de cloridrato de prasugrel. **Utilização na insuficiência renal** - Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes com doença renal em fase terminal. **Utilização na insuficiência hepática** - Não é necessário ajuste de dose em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada (Child Pugh Classe A e B). A experiência terapêutica é limitada nestes grupos de pacientes. **Crianças e adolescentes** - Devido à falta de dados sobre segurança e eficácia, o uso de EFFIENT não é recomendado em pacientes com idade inferior a 18 anos. **Forma farmacêutica e apresentação:** EFFIENT é apresentado na forma de comprimidos revestidos, equivalente a 5 mg ou 10 mg de cloridrato de prasugrel, para administração oral. Registro MS-1.0454.0178. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Informações adicionais à disposição da classe médica. Farm. Resp.: Dr. Rodrigo Martins – CRF-SP nº 39031. Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. SAC 0800556596. MBV07.

3. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST

3.1. Introdução

As síndromes coronárias agudas sem elevação do segmento ST (SCASEST) são as formas mais comuns de apresentação da coronariopatia aguda. Estas incluem a angina instável de baixo, intermediário e alto risco, além do infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST), que é caracterizado pela alteração dos marcadores de necrose miocárdica, notadamente a troponina, com ausência de elevação do segmento ST ao eletrocardiograma.

Em um grande registro norte-americano com mais de 46.000 pacientes¹, a prevalência média das SCASEST entre 1999 e 2008 foi de, aproximadamente, 67% entre os pacientes hospitalizados por SCA. Em países em desenvolvimento, entretanto, uma publicação recente mostra que este percentual fica próximo ao percentual de pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST), com claras diferenças regionais em relação aos tratamentos utilizados^{2,3}. O registro norte-americano mostra ainda que, no período analisado, houve queda na incidência de hospitalizações por SCA, principalmente por causa da redução persistente na ocorrência de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCEST). Por outro lado, a incidência de IAMSEST se elevou até o ano de 2004 e, posteriormente, passou a acompanhar a queda geral. Este aumento pode ser possivelmente atribuído ao refinamento das técnicas para detecção de necrose miocárdica, principalmente com o advento e disseminação dos exames de troponina com sensibilidades cada vez maiores. Este registro mostra ainda uma redução da mortalidade em 30 dias, entre 1999 e 2008, nos pacientes hospitalizados por SCA. Interessantemente, nos pacientes com IAMSEST houve uma redução de risco relativo de óbito de 18% (HR 0,82, IC 95%, 0,67 – 0,99), enquanto a mortalidade em pacientes com IAMCEST não se alterou significativamente no período (HR 0,93, IC 95%, 0,71 – 1,20), apesar do aumento no número de pacientes submetidos à revascularização. O uso crescente de medicamentos com efeito cardioprotetor previamente aos eventos coronários (estatinas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores AT-1 da angiotensina II e betabloqueadores) é sugerido como responsável pela redução na incidência de óbito nessa população. Considera-se ainda que, com o uso da troponina, e consequente aumento da sensibilidade para o diagnóstico de IAMSEST, houve uma inclusão de pacientes com menor gravidade e melhor prognóstico.

A mortalidade intra-hospitalar de pacientes com SCASEST é menor que naqueles com IAMCEST (entre 3 e 5% versus 7%, respectivamente). No entanto, a mortalidade avaliada em 6 meses é semelhante (13% versus 12%) e, após quatro anos, o risco de óbito em pacientes com SCASEST é duas vezes maior que na população de pacientes com IAMCEST. Esta diferença na evolução de médio e longo prazo pode ser atribuída a algumas diferenças entre esses perfis de pacien-

tes, já que aqueles com SCASEST têm idade mais avançada e maior número de comorbidades, notadamente diabetes e disfunção renal, além de uma maior incidência de artérias prévias, o que aumentaria a chance de (re)infarto⁴.

Como as SCASEST incluem pacientes com diferentes espectros de apresentação e evolução clínica torna-se fundamental, ao tomar uma decisão terapêutica, uma boa estratificação do risco do paciente, tanto do ponto de vista de eventos isquêmicos quanto do ponto de vista de sangramento. Do ponto de vista de eventos isquêmicos, a estratificação “pontual” proposta inicialmente por Braunwald⁵, e os diferentes escores previamente publicados, possibilitam um análise criteriosa. Talvez os escores de risco mais utilizados sejam o TIMI risk score⁶ e o GRACE score⁷⁻⁹, cada qual com as suas qualidades e limitações^{10,11}. É importante salientar que muitas vezes o mesmo paciente se situa em risco baixo, intermediário ou alto pelos diversos métodos, sendo que nesta situação o pior cenário deve ser aplicado na tomada de decisão. Já do ponto de vista de risco de sangramento, outros tantos escores foram propostos, como por exemplo, o oriundo do estudo CRUSADE¹² e o proposto por Mehran e cols.¹³. Muitas das orientações quanto à terapia antiplaquetária e anticoagulante contidas nesta seção são relacionadas diretamente ao grupo de risco em que o paciente foi estratificado, tornando essa etapa de avaliação dos pacientes com SCASEST de fundamental importância.

3.2. Terapia antiplaquetária na SCASEST

Existem duas indicações bem estabelecidas para o uso da dupla antiagregação plaquetária em pacientes com doença arterial coronária: implante de stent coronário (para se prevenir a trombose de stent) e após um quadro de SCA (para se prevenir a recorrência de eventos isquêmicos).

3.2.1. AAS

A importância do ácido acetilsalicílico (AAS) no tratamento das SCASEST está embasada em estudos publicados desde a década de 1980. Um dos primeiros, publicado por Cairns e cols.¹⁴ em 1985, separou grupos para receber AAS, sulfípirazona (agente uricosúrico com atividade anti-inflamatória por meio do bloqueio da ciclooxigenase [COX]), ambas os fármacos ou nenhum deles, no cenário da angina instável. Tal estudo contou com 555 pacientes, e encontrou uma significativa redução de 51% ($p=0,008$) no desfecho combinado de morte e infarto agudo do miocárdio não fatal nos indivíduos que receberam AAS.

Longo após, em 1988, publicou-se um estudo que comparou a utilização de AAS, heparina ou ambos para tratamento da angina instável, em estudo que contou com 479 pacientes¹⁵. Dentre os grupos que receberam AAS, observou-se uma significativa redução na incidência de infarto agudo do miocárdio não fatal com o uso do AAS, tanto quando usado de modo isolado (3% x 12% no grupo placebo, $p=0,01$) quanto em associação com heparina (3% x 1,6% no grupo placebo, $p=0,003$); houve baixa incidência de mortalidade nesse estudo, não sendo possível identificar diferenças entre os grupos. O mesmo grupo, em 1993, publicou estudo comparando o uso de AAS ou heparina na angina instável, com o objetivo de prevenir a ocorrência de infarto¹⁶. Esse estudo contou com

484 pacientes, e entre os pacientes que receberam AAS (244 pacientes) ocorreram apenas 9 infartos (o grupo que usou apenas heparina, e em 240 pacientes ocorreram apenas 2 infartos; o resultado do estudo favoreceu o uso isolado da heparina frente ao AAS, com $p=0,035$).

No que tange as doses a serem utilizadas, o AAS deve ser administrado inicialmente na dose de ataque de 150 a 300mg¹⁷⁻¹⁹, seguido por uma dose de manutenção de 75 a 100mg por dia. O estudo CURRENT OASIS-7²⁰ testou em um de seus braços a hipótese do uso de dose dobrada de manutenção do AAS em pacientes com síndromes coronárias agudas (cerca de 71% de pacientes com SCASEST). Tal estudo não evidenciou diferença entre a dose de manutenção habitual (75 – 100mg por dia) em relação à dose elevada (300 – 325mg por dia) na prevenção de eventos cardiovasculares (mortalidade, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral – $p=0,61$, 95% IC 0,86 a 1,09); além disso, não houve diferença em relação a sangramentos maiores ($p=0,90$, 95% IC 0,84 a 1,17).

Deve-se ressaltar ainda que o uso de anti-inflamatórios não hormonais (como o rofecocib, o celecoxib, o ibuprofeno, o diclofenaco, entre outros) associa-se ao aumento do risco de eventos isquêmicos (esses compostos produzem bloqueio transitório da COX-1, inibindo o bloqueio irreversível realizado pelo AAS). Devem, portanto, ser evitados em associação ao AAS²¹.

Assim, o uso do AAS no cenário da SCASEST, nas doses previamente citadas, encontra-se fortemente embasado e trata-se de medicação fundamental nesse contexto. A restrição ao uso do AAS deve ser feita apenas aos pacientes com conhecida alergia ao composto (fato raro, com prevalência estimada em menos de 0,5% da população) e em casos de sangramentos digestivos ativos, em especial relacionados a úlceras gástricas (em virtude do efeito irritativo gástrico direto do composto associado ao efeito antiplaquetário).

3.2.2. Clopidogrel

O clopidogrel, um derivado tienopiridínico, atua inibindo o receptor P2Y₁₂ da adenosina difosfato (ADP) e, consequentemente, inibindo o processo de agregação plaquetária mediado por essa via. Trata-se de uma pró-droga, dependente do mecanismo de primeira passagem hepática (e dois processamentos neste órgão) para formação de metabólito ativo, por meio de metabolização pelas enzimas do citocromo P450.

Esse agente foi primeiramente estudado no contexto da SCASEST no estudo CURE²², em que foi avaliado o uso de AAS isolado (75 a 325mg por dia) em comparação com a associação de AAS e clopidogrel (ataque com 300mg, seguido por dose diária de manutenção de 75mg por dia), no cenário de angina instável de risco intermediário ou alto e infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSEST). Tal estudo contou com uma população de 12.562 pacientes, e demonstrou redução do risco relativo de 20% (9,3% x 11,4%, com $p<0,001$, NNT 48) no desfecho composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e (re)infarto agudo do miocárdio não fatal. Esse benefício foi obtido à custa de diminuição na incidência de (re)infarto. Em relação aos desfechos de segurança, o grupo que recebeu clopidogrel apresentou um aumento na incidência de sangramentos

maiores de 38% (3,7% x 2,7%, $p=0,001$, NND 100); no entanto, não houve diferença na incidência de sangramentos ameaçadores à vida (2,1% x 1,8%, $p=0,13$). Nesse estudo, 43,7% (5.491 pacientes) dos pacientes foram submetidos à cineangiogramiografia, 16,5% (2.072 pacientes) foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica e 21,2% (2.658 pacientes) foram submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP). O uso do clopidogrel foi feito por até 12 meses, com média de 9 meses de uso.

Subestudos do CURE mostraram a manutenção dos benefícios da associação do clopidogrel ao AAS independentemente do tratamento posterior recebido (clínico, percutâneo ou cirúrgico). O estudo PCI-CURE²³ evidenciou redução do risco relativo de 30% na incidência do desfecho composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio não fatal (4,5% x 6,4%, $p=0,03$, NNT 48), sem diferença significativa entre os grupos em termos de sangramentos maiores ($p=0,64$). Na parcela da amostra submetida a tratamento clínico exclusivo, o grupo que recebeu clopidogrel apresentou uma redução do risco relativo de 20% na incidência do desfecho composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio não fatal (8,1% x 10%, IC 0,69 a 0,92, NNT 53). No grupo submetido à cirurgia de revascularização miocárdica tal benefício é menos claro; o grupo que recebeu clopidogrel apresentou uma redução do risco relativo de 11% na incidência do desfecho composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio não fatal (14,5% x 16,2%, IC 0,71 a 1,11) não atingindo, essa diferença, valor estatisticamente significante²⁴.

Outra peculiaridade desse fármaco refere-se à velocidade em que o benefício do seu uso ocorre. Análise temporal do estudo CURE²⁵ demonstra que a redução de desfecho composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio não fatal e isquemia refratária já surge nas primeiras 24 horas do uso do clopidogrel associado ao AAS, com redução de risco relativo de 34% ($p<0,01$), e mantido por pelo menos 12 meses quando há colocação de stents.

Em relação ao regime de doses, o estudo CURRENT OASIS-7²⁰ avaliou 25.086 pacientes, testando duas hipóteses: o uso de dose dobrada de manutenção de AAS (resultados discutidos previamente neste documento) e o uso de dose de ataque de clopidogrel de 600mg, seguida por dose de 150mg ao dia por 7 dias, e de 75mg ao dia a partir daí. Este regime foi comparado ao regime habitual (300mg em dose de ataque seguida por 75mg ao dia), em pacientes com coronariopatia aguda (cerca de 70% de pacientes com SCASEST). Tal estudo não evidenciou diferença entre o regime com doses maiores de clopidogrel na prevenção de eventos cardiovasculares (mortes cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral em 30 dias; $p=0,30$). Já no que se refere a sangramentos maiores, o grupo que recebeu doses mais elevadas de clopidogrel apresentou maior incidência de sangramentos maiores (2,5 x 2,0%, com $p=0,01$). A análise dos desfechos secundários revelou redução significativa na incidência de trombose de stent (1,6 x 2,3%, $p=0,001$) no grupo submetido a ICP (17.263 pacientes). Especificamente essa subpopulação submetida a ICP ($n=17263$) mereceu uma publicação à parte²⁶, na qual se demonstrou redução

de 14% na incidência de mortes cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral em 30 dias ($p=0,039$, $NNT=167$), além de redução significativa de trombose definitiva de stent ($0,7\% \times 1,3\%$, $p=0,0001$), à custa de maior incidência de sangramentos maiores ($1,6\% \times 1,1\%$, $p=0,009$, $NNH=200$).

Outro ponto importante refere-se à grande variabilidade intra e interindividual na resposta a esse composto, o que não se observa com antiplaquetários mais modernos. Essas limitações podem ser explicadas por: variabilidade genética, como as relacionadas ao processo de metabolização hepática pelas enzimas do citocromo P450 (por polimorfismos relacionados ao CYP3A4 e ao CYP2C19, principalmente este)²⁷, e ao processo de absorção intestinal do medicamento, relacionado à expressão da glicoproteína (GP) P nas células epiteliais intestinais²⁸, e com produção dependente do gene ABCB1. Nesse ponto, o uso de testes genéticos não tem indicação rotineira na prática clínica, até porque explica apenas parcialmente a eventual má resposta ao uso do clopidogrel²⁹, mas o uso de testes de agregabilidade plaquetária tem sido cada vez mais utilizado. O estudo GRAVITAS³⁰ avaliou 2.214 pacientes com má resposta ao clopidogrel avaliado pelo VerifyNow[®] 12 à 24 horas após angioplastia eletiva com stents farmacológicos, randomizados para receberem dose alta (ataque de 600mg e manutenção de 150mg ao dia), ou dose padrão, sem dose de ataque e com manutenção de 75mg ao dia, ambos os regimes por 6 meses. Ao final do seguimento, não se encontrou diferença em termos de eventos nos dois grupos ($2,3\% \times 2,3\%$, com $p=0,97$). Por outro lado, outro estudo³¹ comparou > 100 pacientes submetidos à ICP eletiva e seguidos por 1 ano. Ao final do seguimento, a maioria desses testes (mas não todos) mostrou correlações significativas com eventos, porém com capacidade preditiva pobre ou, quando muito, moderada. Assim, o uso de testes de agregabilidade plaquetária para guiar a terapêutica ainda não encontram lugar definido na prática clínica, sendo seu uso rotineiro nas SCASEST não recomendado, exceto nos casos em que o paciente apresente um quadro de coronariopatia aguda na vigência de tratamento adequado com AAS + clopidogrel.

Além disso, diversos fármacos interferentes no metabolismo hepático mediado por enzimas do citocromo P450 influenciam a ação do clopidogrel, como por exemplo o cetoconazol (inibindo o citocromo P450 e reduzindo ação do clopidogrel) e a rifampicina (estimulando o citocromo P450 e acentuando a ação do clopidogrel). Ponto importante na prática clínica, o uso associado dos inibidores de bomba de prótons (IBP) ao clopidogrel ainda não se encontra totalmente resolvido. Diversos estudos in vitro demonstram redução na inibição plaquetária induzida por clopidogrel quando da associação deste com IBP, especialmente o omeprazol. Pequenos estudos clínicos sugerem um aumento na incidência de eventos isquêmicos com essa associação, mas o único estudo clínico randomizado que testou tal hipótese, o estudo COGENT³², avaliou 3.761 pacientes com indicação de dupla terapia antiagregante por pelo menos 12 meses (um grupo recebendo clopidogrel e omeprazol contra um grupo recebendo clopidogrel e placebo). Tal estudo foi interrompido precocemente por questões de financiamento, mas até o número de pacientes randomizados não mostrou diferença na incidência de eventos isquêmicos ($4,9\%$ no grupo ome-

prazol $\times 5,7\%$ no grupo placebo, $p=0,96$). Adicionalmente, demonstrou maior incidência de sangramentos digestivos no grupo placebo ($2,9\% \times 1,1\%$, com $p<0,001$). Assim, o uso de IBP (principalmente omeprazol) em conjunto com o clopidogrel deve ser reservado aos grupos com maior risco de sangramento gastrointestinal (antecedente de hemorragia digestiva, úlcera péptica, infecção por *H. pylori* em idade maior ou igual a 65 anos, uso concomitante de anticoagulantes ou esteroides). Por outro lado, bloqueadores de H2 (ranitidina, cimetidina) podem ser utilizados como opção.

Portanto, o uso do clopidogrel está indicado nos indivíduos portadores de SCASEST de risco moderado e alto para eventos isquêmicos; devem receber dose de ataque de 300mg, com manutenção de 75mg ao dia. Em pacientes com baixo risco de sangramento e submetidos a ICP pode-se considerar a dose de ataque de 600mg, com manutenção de 150mg nos primeiros 7 dias e, a partir desse momento, manter dose de 75 a 75mg ao dia. O tempo de uso ideal, independentemente do tratamento recebido posteriormente (clínico, percutâneo ou cirúrgico) é de 12 meses. Em caso de procedimento cirúrgico, o fármaco deve ser suspenso por, pelo menos, 5 dias antes do procedimento.

Nos pacientes que possuem indicação de terapia anti-trombótica tripla, recomenda-se o clopidogrel em cima dos bloqueadores dos receptores P2Y₁₂, onde ainda não foram devidamente testados concomitantemente com anticoagulantes.

3.2.3. Prasugrel

O prasugrel, um tienopiridínico de geração mais recente, foi desenvolvido com o intuito de promover antiagregação plaquetária mais efetiva que o clopidogrel, minimizando as limitações do mesmo. Seu metabólito ativo assemelha-se ao metabólito ativo derivado do clopidogrel, mas difere deste em relação ao metabolismo: o prasugrel depende apenas de uma fase de metabolização hepática, ocorrendo a primeira fase por meio de esterasas plasmáticas. Como consequência, ocorre antiagregação mais rápida e consistente, além de sofrer menor interferência de agentes que atuam no citocromo P450.

O estudo TRITON-TIMI 38³³, publicado em 2007, randomizou 13.608 pacientes para o uso de clopidogrel ou prasugrel, associado à terapêutica padrão (incluindo AAS), em pacientes portadores de síndromes coronárias agudas sem uso prévio de clopidogrel, com anatomia coronária conhecida e ICP planejada. Em sua amostra, a SCASEST representou 74% dos pacientes. Na coorte geral, o grupo que utilizou o prasugrel apresentou redução de 19% ($9,9\% \times 12,1\%$, $p<0,001$) no desfecho combinado de morte de causas cardiovasculares, infarto não fatal ou acidente vascular cerebral (desfecho principal de eficácia), especialmente à custa de redução nos casos de infarto não fatal ($7,3\% \times 9,5\%$, $p<0,001$), não havendo diferenças significativas em relação a óbitos cardiovasculares e AVC; a análise dos resultados aplicando-se a classificação universal de IAM³⁴ mostra que a diminuição na incidência de (re)infarto ocorre em todos os cinco tipos de infarto³⁵. No que tange a sangramentos, o grupo prasugrel apresentou aumento de 32% no risco de sangramento maior pelo escore TIMI, desfecho principal de segurança ($2,4\% \times 1,8\%$, $p=0,03$); além disso, houve significativo aumento na incidência de sangramentos ameaçadores à vida ($1,4 \times 0,9\%$, $p=0,01$). Incluindo-se

numa mesma equação o benefício e o malefício observados, demonstra-se um benefício líquido a favor do clopidogrel de 13% ($p=0,004$). Análises post-hoc identificaram três grupos de maior risco de sangramento: indivíduos com idade maior ou igual a 75 anos, peso menor que 60kg (nesses dois subgrupos não se demonstrou qualquer benefício líquido), e antecedente de acidente vascular encefálico/ataque isquêmico transitório (no qual o benefício líquido foi significativamente favorável ao clopidogrel). Subanálises pré-especificadas mostram que o prasugrel é superior ao clopidogrel em diversos subgrupos, parecendo haver um benefício especial em pacientes diabéticos, apesar de não ter sido demonstrado interação significativa entre presença de diabetes e os resultados obtidos nos grupos prasugrel e clopidogrel³⁶.

Em suma, o uso do prasugrel na SCASEST está indicado em casos de angina instável de risco intermediário e alto, além do IAMSEST, que têm programação de ICP, após conhecimento da anatomia coronária. O prasugrel deve ser administrado em dose de ataque de 60mg, com manutenção de 10mg por dia, e seu uso deve ser feito por 12 meses. Dose de manutenção menor, de 5mg, pode ser considerada para indivíduos com menos de 60kg, mas tal dose não foi testada prospectivamente em estudos clínicos. O fármaco deve ser evitado em pacientes com idade maior ou igual a 75 anos, sendo a dose de 5mg/dia recomendada caso se opte pela utilização do mesmo. O medicamento é contraindicado para antecedente de acidente vascular encefálico/ataque isquêmico transitório. Em caso de intervenção cirúrgica, o fármaco deve ser suspenso por, pelo menos, 7 dias antes do procedimento.

3.2.4. Ticagrelor

O ticagrelor também inibe a ação do ADP via bloqueio do receptor P2Y₁₂, mas ao contrário do clopidogrel e do prasugrel não é um tienopiridínico, pertencendo à classe química ciclopentiltriazolopirimidas (CPTP). Essa classe química tem características bastante diferentes dos tienopiridínicos, como o fato de inibir de forma reversível os receptores P2Y₁₂ do ADP. Por ser um medicamento que não depende de metabolização primária (logo, não se trata de uma pró-agente, tendo seu efeito principal mediado pelo próprio ticagrelor e, de maneira menos expressiva, por um metabólito ativo), apresenta efeito antiagregante mais intenso, rápido e consistente em relação ao clopidogrel. Possui meia-vida relativamente curta, cerca de 12 horas.

Especificamente na coronariopatia aguda, o ticagrelor foi testado no estudo PLATO³⁷, que randomizou 18.624 para utilizarem o próprio ticagrelor, ou clopidogrel. No seu desenho, esse estudo apresentou características muito interessantes, como por exemplo a inclusão de qualquer tipo de apresentação da coronariopatia aguda (com exceção do IAM com elevação do segmento de ST tratado com fibrinolítico), a possibilidade de uso de clopidogrel previamente à randomização, ou a possibilidade do uso de dose adicional de clopidogrel antes de ICP. Neste estudo, o clopidogrel ou o ticagrelor foram administrados no atendimento inicial, sem conhecimento da anatomia coronária, sendo os pacientes acompanhados por um ano. Na amostra, a prevalência de SCASEST foi de cerca de 60% (angina instável de risco intermediário e alto, além de IAMSEST). Durante a fase intra-hospitalar, 61% dos indivíduos receberam tratamento percutâneo, cerca de 10%

foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, permanecendo o restante em tratamento clínico exclusivo.

Do ponto de vista de resultados, o ticagrelor apresentou redução de 16% na incidência do desfecho primário de eficácia, o combinado de morte por causas vasculares, (re) infarto não fatal ou acidente vascular cerebral (9,8% x 11,7%, $p<0,001$). Ao se analisar isoladamente os componentes do desfecho composto, demonstrou-se diminuições significativas nas incidências de (re)infarto (5,8% versus 6,9%, $p=0,005$) e óbitos cardiovasculares (4,0% versus 5,1%, $p<0,001$), não havendo diferenças significativas em relação às incidências de AVC. Adicionalmente, demonstrou-se diminuições significativas nas incidências de mortalidade por todas as causas de 22% (4,5% x 5,9%, $p<0,001$). Em relação ao desfecho à segurança, não se detectou diferenças significativas nas incidências de sangramento importante (por diferentes definições) ou necessidade de transfusões, no global da população. Outros efeitos colaterais que apresentaram incidências maiores no grupo ticagrelor foram a dispneia (13,8% x 7,8%, $p<0,001$), mas que em geral foi transitória e levou à suspensão do medicamento em 0,9% versus 0,1%, $p<0,001$, respectivamente; bradicardia, também geralmente transitória e sem diferença entre os grupos em termos de repercussão clínica (implante de marcapasso, síncope ou bloqueio cardíaco); tal fato fica claro na monitorização por Holter, que demonstrou significativo aumento na incidência de pausas ventriculares maiores que 3 segundos nos primeiros 7 dias de uso da medicação (5,8% x 3,6%, $p=0,01$), mas que perde tal significância após 30 dias de utilização da mesma (2,1% x 1,7%, $p<0,52$ ³⁸). Finalmente, demonstra-se aumentos significativos nos níveis de creatinina (10% versus 8%) e de ácido úrico (14% versus 7%), com diferenças não significativas entre os grupos um mês após o final do tratamento.

Finalmente, o banco de dados do PLATO propiciou a publicação de diversas análises de subgrupos pré-especificados, como por exemplo pacientes diabéticos ou não³⁹, com ou sem disfunção renal⁴⁰, com ou sem AVC prévio⁴¹, utilizando ou não bloqueadores de bomba de prótons⁴², com intenção de tratamento invasiva ou não invasiva⁴³, subgrupo submetido à cirurgia de revascularização miocárdica⁴⁴, entre outros. De forma geral, os resultados encontrados ficaram muito próximos aos resultados demonstrados na publicação original, com toda a população analisada.

Dessa forma, o uso do ticagrelor na SCASEST está indicado em casos de angina instável de risco moderado ou alto, além do IAMSEST, independentemente da estratégia de tratamento posterior. O ticagrelor deve ser administrado em dose de ataque de 180mg, com manutenção de 90mg 2x/dia, e seu uso deve ser feito por 12 meses. Esse medicamento pode ser administrado desde o Pronto Socorro, mesmo sem o conhecimento da anatomia coronária. Em caso de intervenção cirúrgica, o fármaco deve ser suspenso 5 dias antes do procedimento. Entre outras precauções (ver bula), deve-se evitar a utilização do fármaco em pacientes com nefropatia urêmica, e deve-se tomar cuidado com o início da utilização do mesmo em pacientes com bradicardia.

3.2.5. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

O emprego dos inibidores da GP IIb/IIIa está bem estabelecido nos pacientes com alto risco isquêmico (diabéticos,

marcadores de necrose miocárdica positivos) submetidos a ICP. Tal evidência se origina, fundamentalmente, de estudos onde a estratégia invasiva precoce e a dupla antiagregação plaquetária oral não eram empregadas⁴⁵⁻⁴⁷. Entretanto, a meta-análise com mais de 20.000 pacientes submetidos a ICP demonstra diminuição de 31% na mortalidade aos 30 dias de seguimento quando da utilização do medicamento⁴⁸.

Não existem estudos que compararam a utilização da dupla antiagregação plaquetária com AAS e inibidores da GP IIb/IIIa contra a dupla antiagregação oral (AAS com clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor). Recentes estudos vêm avaliando o emprego da tripla antiagregação plaquetária (dupla antiagregação oral e inibidores da GP IIb/IIIa), com o objetivo de definir quando e em quais pacientes tal terapia deve ser utilizada.

O estudo EARLY ACS⁴⁹ avaliou 9.492 pacientes com SCA-SEST sob emprego de dupla antiagregação plaquetária (AAS e clopidogrel) e os randomizou para uso adicional de inibidor da GP IIb/IIIa rotineiramente antes da ICP, contra o uso em casos selecionados durante a ICP (presença de trombos, doença difusa, complicações trombóticas). Nesse estudo o inibidor da GP IIb/IIIa utilizado foi o eptifibatide, um heptapeptídeo cíclico sintético não disponível comercialmente no Brasil. Os resultados do EARLY ACS mostraram que o emprego rotineiro do inibidor da GP IIb/IIIa não foi capaz de reduzir significativamente o desfecho composto de morte, IAM, isquemia recorrente e complicações trombóticas na ICP (9,3% no grupo rotineiro x 10% no grupo seletivo, OR 0,92; $p=0,23$). Por outro lado, a tripla antiagregação plaquetária rotineira levou a um aumento significativo nos desfechos hemorrágicos maiores pelo critério TIMI (2,6% x 1,8%, OR 1,42; $p=0,015$).

Outro estudo que avaliou o melhor momento para o emprego dos inibidores da GP IIb/IIIa foi o ACUITY, com 9.207 pacientes e um desenho fatorial 2x2: além de avaliar três

esquemas antitrombóticos (heparina com inibidor GP IIb/IIIa, bivalirudina com inibidor GP IIb/IIIa ou apenas bivalirudina), randomizou os pacientes dos grupos que receberiam inibidores da GP IIb/IIIa para o uso rotineiro antes da ICP contra uso em casos selecionados durante a ICP. O emprego rotineiro da tripla antiagregação plaquetária não foi capaz de reduzir significativamente o desfecho principal composto de morte, IAM e nova revascularização em 30 dias (7,1% x 7,9%; RR 1,12; $p=0,13$). Já o emprego em casos selecionados dos inibidores da GP IIb/IIIa implicou em menor incidência de eventos hemorrágicos maiores (4,9% x 6,1%, RR 0,8; $p=0,009$)⁵⁰.

Assim sendo, deve-se então utilizar os inibidores da GP IIb/IIIa, preferencialmente, como um terceiro antiagregante plaquetário em pacientes que não apresentem alto risco hemorrágico, e que por outro lado possuam alto risco isquêmico clínico (marcadores de necrose positivos, isquemia recorrente, infradesnível do segmento ST), apenas após confirmação angiográfica (ateromatose grave, presença de trombos e complicações trombóticas da ICP).

Com relação ao uso concomitante com os novos antiagregantes plaquetários orais (prasugrel e ticagrelor), demonstra-se que os benefícios dos mesmos (ver capítulo específico) ocorrem independentemente da utilização ou não dos inibidores GP IIb/IIIa. Em outras palavras, tanto no TRITON quanto no PLATO o valor de p para interação entre prasugrel (ou ticagrelor) versus clopidogrel para pacientes em uso concomitante ou não de inibidores GP IIb/IIIa não atingiu significância estatística^{37,51}.

Os inibidores da GP IIb/IIIa comercialmente disponíveis no Brasil são o abciximab e o tirofiban. A meta-análise publicada em 2010 mostrou que nos estudos nos quais se utilizou uma maior dose de ataque do tirofiban (25mcg/kg) houve equivalência desse composto em relação ao abciximab, no que se diz respeito a desfechos isquêmicos^{52,53}.

Tabela 1 – Recomendações para o uso de antiagregantes plaquetários na síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	AAS (162 – 300mg em dose de ataque, com dose de manutenção de 81 – 100mg/dia), a todos os pacientes, salvo contraindicação, independentemente da estratégia de tratamento e por tempo indeterminado.	A	14-20
	Clopidogrel (300mg em dose de ataque, com dose de manutenção de 75mg/dia) em adição ao AAS, em pacientes portadores de angina instável de risco intermediário ou alto, além de IAMSEST, por 12 meses.	A	20;22-26;32
	Uso de terapia antiplaquetária dupla por 12 meses após o evento agudo, salvo contraindicações.	A	22;33;37
	Ticagrelor (180mg de ataque seguido por 90mg 2x/dia) em pacientes portadores de angina instável de risco moderado ou alto, além do IAMSEST, independentemente da estratégia de tratamento posterior (clínico, cirúrgico ou percutâneo), por 12 meses.	B	37-44
	Prasugrel 60mg de ataque seguido por 10mg ao dia em pacientes portadores de angina instável de risco moderado ou alto, além do IAMSEST, com anatomia coronária conhecida, submetidos à angioplastia e sem fatores de risco para sangramento (maior ou igual a 75 anos de idade; menos de 60kg; AVC ou AIT prévios).	B	33;35;36
IIa	Adição de um inibidor da GP IIb/IIIa em pacientes com baixo risco hemorrágico, sob dupla antiagregação plaquetária, submetidos à ICP de alto risco (presença de trombos, complicações trombóticas da ICP).	A	45-53
	Clopidogrel (600mg em dose de ataque, seguida por 150mg ao dia por 7 dias e dose posterior de 75mg ao dia), em adição ao AAS, em pacientes submetidos a ICP com alto risco de eventos isquêmicos e baixo risco de sangramento.	B	20
	Reinício de ticagrelor ou clopidogrel após cirurgia de revascularização miocárdica, assim que seguro.	B	33;37;44

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIa	Tirofiban em adição ao AAS em pacientes com alto risco isquêmico (troponina positiva, isquemia recorrente) antes do cateterismo.	C	47;52;53
IIb	Uso de testes de agregabilidade plaquetária ou testes genéticos (genotipagem) em casos selecionados.	B	27-31
	Combinação de AAS com outros AINES	C	21
III	Uso rotineiro dos inibidores da GP IIb/IIIa em pacientes sob uso de dupla antiagregação plaquetária antes do cateterismo.	A	50

AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina); ICP, intervenção coronária percutânea; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório; GP, glicoproteína; AINES, anti-inflamatórios não esteroides.

3.3. Terapia anticoagulante nas SCASEST

3.3.1. Fondaparinux

Trata-se de um pentassacarídeo sintético que se liga seletivamente à antitrombina, causando de forma indireta inibição do fator Xa. Possui pouca interação com componentes do plasma e, dessa forma, age de maneira previsível com baixa variabilidade individual. Apresenta meia-vida de 17 horas, excreção renal (contraindicado em depuração de creatinina (ClCr <20ml/min), não induz trombocitopenia e não necessita de monitoramento da ação.

O fondaparinux foi avaliado inicialmente na SCASEST no estudo PENTUA⁵⁴, que randomizou 1.138 pacientes para diferentes doses de fondaparinux ou enoxaparina. Esse trabalho de fase dois concluiu que o emprego subcutâneo de 2,5mg/dia é seguro e tão eficaz quanto a enoxaparina na prevenção de morte, IAM e isquemia recorrente.

O fondaparinux, no contexto das SCASEST, foi avaliado no estudo OASIS 5⁵⁵, que incluiu 20.078 pacientes randomizados para grupo fondaparinux (2,5mg SC 1x/dia) ou grupo enoxaparina (1mg/kg de 12/12 horas ou de 24/24 horas se ClCr <30 ml/min). O fondaparinux mostrou-se não inferior à enoxaparina para o desfecho composto de óbito e isquemia refratária em 9 dias (RR 1,01; IC 0,9-1,13; p=0,007 para não inferioridade), meta principal do estudo. A incidência do desfecho secundário principal (óbito e infarto em 9 dias) também não diferiu significativamente entre os grupos. No seguimento em 30 e 90 dias ocorreu significativa redução de mortalidade (respectivamente RR 0,83; p=0,02 e RR 0,89; p=0,05) à custa basicamente dos pacientes tratados clinicamente, já que não houve diferenças significativas entre os grupos nos pacientes submetidos a ICP (RR 0,94 e 0,92 respectivamente aos 30 e 180 dias, p=NS).

Com relação aos desfechos hemorrágicos, ocorreu importante redução nos sangramentos maiores na população em uso de fondaparinux (2,2% versus 4,1%, RR 0,52; p<0,001), com redução significativa dos sangramentos fatais, à custa de aumento significativo na incidência de trombose de cateter (RR 3,59; p=0,001). Por outro lado, a subanálise do OASIS 5⁵⁶ demonstrou que a diminuição de sangramentos maiores ocorreu no grupo tratado com fondaparinux, independentemente do uso de inibidores da GP IIb/IIIa ou de tienopirídínicos.

Uma explicação para essa redução nos eventos hemorrágicos é que o fondaparinux apresenta um potencial de anticoagulação inferior ao da enoxaparina. Isso pode ser

constatado, pois os níveis de anti-Xa em indivíduos tratados com fondaparinux são 50% menores que nos medicados com enoxaparina — o que justifica o aumento na incidência de trombose de cateter nos pacientes submetidos à ICP durante o OASIS 5 previamente citado⁵⁷. Subanálise apenas com os pacientes submetidos à ICP (cerca de 40% da população do OASIS 5 mostrou que, mesmo nessa subpopulação, o grupo fondaparinux teve incidência significativamente menor de sangramento, não se demonstrou entretanto diferenças significativas entre os grupos fondaparinux e enoxaparina em relação à meta principal do estudo (óbito, (re)infarto ou AVC) ou qualquer dos componentes da mesma, tanto aos 9 dias de seguimento, quanto aos 30 ou 180 dias⁵⁸.

O aumento na incidência de trombose de cateter levou a modificação no protocolo durante o desenvolvimento do estudo OASIS 5 com a incorporação de bolus de heparina não fracionada (HNF) no grupo fondaparinux. Entretanto, a dose ideal do bolus de HNF administrada a ser utilizada em nos pacientes tratados com fondaparinux durante a ICP foi avaliada posteriormente no estudo FUTURA OASIS 8. Nesse estudo, 2.026 pacientes inicialmente tratados com fondaparinux foram randomizados para receber doses diferentes do bolus de HNF no momento da ICP. Os indivíduos receberiam 50UI/kg (independentemente do uso de inibidores da GP IIb/IIIa) ou 85UI/kg (reduzido para 60UI/kg no caso de uso com inibidores da GP IIb/IIIa). Não houve diferença significativa entre os grupos para o desfecho primário composto de sangramento maior, sangramento menor ou complicações vasculares. No entanto o benefício líquido, sangramento maior em 48 horas e revascularização do vaso alvo em 30 dias, foi favorável ao grupo com a dose de 85UI/kg (OR 1,51; p=0,05). Vale ressaltar que nesse estudo a incidência de trombose de cateter com uso do bolus de 85UI/kg foi de apenas 0,1%⁵⁹.

Dessa forma o emprego do fondaparinux (2,5mg SC 1x/dia) se mostra uma alternativa similar em eficácia, porém com um perfil de segurança superior ao da enoxaparina em pacientes com SCASEST, sendo obrigatória a utilização concomitante de bolus de HNF nos pacientes submetidos à ICP.

3.3.2. Heparina não-fracionada

A HNF é uma mistura heterogênea de moléculas de polissacarídeos (peso molecular médio entre 15.000 e 18.000 Daltons). Geralmente, apenas um terço das moléculas encontradas em uma solução de heparina contém a sequência de pentassacarídeo necessária para a ligação com a antitrombina e o estabelecimento da atividade anticoagulante.

Estudo de Théroux e cols.¹⁵ comparou a terapia isolada com AAS ou HNF com a terapia combinada dos dois fármacos ou placebo. De forma randomizada e duplo-cega, 479 pacientes com angina instável foram avaliados quanto à ocorrência de angina refratária, IAM ou morte. Tanto a terapia isolada com AAS quanto com HNF se associaram a reduções significativas na ocorrência de IAM quando comparada ao grupo placebo, com uma tendência favorecendo a HNF. Além disso, houve uma redução importante na ocorrência de angina recorrente no grupo tratado com HNF. Neste estudo, a associação de AAS com HNF não conferiu proteção adicional contra o risco de eventos isquêmicos, e foi relacionada a discreto aumento no risco de sangramento.

Publicado em 1994, o estudo ATACS^{19,60} randomizou 214 pacientes com angina instável ou IAMSEST para receberem, ou não, HNF em adição à terapia com AAS. Houve redução significativa na ocorrência de eventos isquêmicos aos 14 dias de evolução nos pacientes que receberam a associação de AAS e HNF (10,5% x 27%, $p=0,004$), porém essa diferença não atingiu significância na análise após 12 semanas (19% x 28%, $p=0,09$). Demonstrou-se, ainda, discreto aumento na incidência de sangramentos no grupo que recebeu HNF.

Análise conjunta dos estudos clínicos de maior relevância que compararam os benefícios da HNF e do AAS em pacientes com angina instável e IAMSEST mostrou redução significativa no risco de IAM ou morte nos pacientes que receberam terapia combinada de AAS e HNF em relação àqueles que receberam AAS isoladamente (HR 0,44, IC 95%, 0,21 – 0,93)⁶¹.

Com o advento da heparina de baixo peso molecular (HBPM), diversos estudos foram conduzidos para comparar a eficácia entre a HNF e esses novos fármacos em reduzir o risco de eventos isquêmicos, associada a um melhor perfil de segurança relacionado ao risco de sangramento. Em meta-análise publicada em 2000, envolvendo 17.157 pacientes com SCASEST incluídos em 12 estudos clínicos, não houve diferença significativa na ocorrência de morte ou IAM entre a terapia com HBPM ou HNF (HR 0,88, $p=0,34$). Por outro lado, ambas se mostraram altamente eficazes em reduzir o risco de IAM ou morte quando comparadas a placebo ou controles não tratados (HR 0,53, $p=0,0001$)⁶².

3.3.3. Heparina de baixo peso molecular

As HBPM compõem um grupo heterogêneo de compostos derivados da heparina, cujos pesos moleculares variam de 2.000 à 10.000 Daltons. Tal grupo tem algumas vantagens muito relevantes em relação à HNF⁶¹: comodidade posológica e via de administração (uso intermitente e por via subcutânea); não haver necessidade de monitorização do efeito anticoagulante, exceto em situações especiais (como obesidade e insuficiência renal), nas quais deve-se realizar a monitorização da atividade anti-Xa sempre que possível (alvo terapêutico de 0,6 a 1,0UI/ml)⁶³; absorção quase completa por via subcutânea; menor ligação a proteínas; menor ativação plaquetária; e, principalmente, relação dose-efeito mais previsível.

Na fase inicial da utilização das HBPM, houve diminuição não significativa de 12% na ocorrência de óbito ou IAM a favor da HBPM, quando comparada à HNF. Por outro lado,

o principal representante das HBPM, e de maior uso clínico, é a enoxaparina, testada em diversos estudos frente à HNF no cenário das SCASEST. Os estudos ESSENCE e TIMI 11B mostraram, pela primeira vez, a superioridade de uma HBPM em relação à HNF⁶⁴. Entretanto, por terem sido desenvolvidos em uma era em que a utilização de estratégia invasiva e determinados antitrombóticos (como o inibidor GP IIb/IIIa) ainda não existiam, houve a necessidade de se desenvolver um estudo mais contemporâneo sobre o assunto, que foi o SYNERGY⁶⁵. Tal estudo randomizou 10.027 pacientes com SCASEST de alto risco e programados para estratégia invasiva precoce, para receberem enoxaparina ou HNF. Seu objetivo primário foi a análise do desfecho composto de morte por todas as causas ou infarto do miocárdio nos primeiros 30 dias após a randomização. Da amostra total, 92% dos pacientes foram submetidos a cineangiocoronariografia, 47% foram submetidos a revascularização percutânea e 19% a revascularização cirúrgica, similarmente distribuídos entre os grupos enoxaparina ou HNF. Em relação ao desfecho primário, não houve diferença entre os grupos de HBPM ou HNF (14% versus 14,5%, $p=0,4$). Resultado semelhante foi observado tanto com 48 horas quanto em 14 dias ($p=0,10$ e $0,38$, respectivamente). No que tange aos desfechos de segurança, o grupo enoxaparina apresentou maior incidência de sangramentos maiores pelo escore TIMI ($p=0,008$), mas não houve diferença significativa quando analisados tais eventos pelo escore GUSTO ($p=0,08$), ou quando utilizado como parâmetro o número de transfusões recebidas ($p=0,15$). Na população submetida à ICP, as incidências de qualquer ICP sem sucesso, qualquer ameaça de oclusão aguda, qualquer oclusão aguda e cirurgia de revascularização miocárdica de emergência, tiveram incidências similares entre os grupos. Informação muito relevante desse estudo refere-se à troca (“crossover”) de heparinas durante o tratamento desses pacientes. Do total da população, aproximadamente 6.000 pacientes utilizaram apenas uma heparina durante a hospitalização, e nessa população com “terapia consistente”, a análise *post hoc* demonstrou diminuição significativa na incidência do desfecho principal de óbito ou IAM aos 30 dias de evolução, a favor da HBPM (12,8% versus 15,6%, HR 0,81, $p=0,003$).

A meta-análise que incluiu aproximadamente 22.000 pacientes com SCASEST tratados com enoxaparina ou HNF⁶⁶ demonstrou: na população global, redução significativa na incidência do desfecho composto de morte e infarto do miocárdio em 30 dias, a favor do grupo enoxaparina (OR 0,91; IC 0,83 a 0,99); diferenças não significativas nas incidências de sangramentos maiores (OR, 1,04; IC 0,83 a 1,30) ou necessidade de transfusões (OR, 1,01; IC 0,89 a 1,14); na subpopulação sem uso de heparina previamente à randomização, a vantagem da enoxaparina se amplia, em relação à HNF, no que se refere a óbito ou IAM (HR 0,81; 95% IC 0,70 a 0,94).

Quanto a dose da enoxaparina a ser utilizada, recomenda-se 1mg/kg por dose, de 12/12 horas; tal dose deve ser ajustada para 1mg/kg 1x/dia em caso de insuficiência renal com ClCr < 30ml/min e para 0,75mg 12/12 horas em caso de idosos com mais de 75 anos. No cenário do procedimento percutâneo (angioplastia), no caso de o mesmo ser realizado com menos de 8 horas da última dose de enoxaparina,

não há necessidade de dose adicional de enoxaparina; em caso de angioplastia com mais de 8 horas da última dose de enoxaparina, deve-se administrar uma dose adicional de 0,3mg/kg, intravenosa. O uso concomitante de enoxaparina e HNF durante a hospitalização deve ser evitado⁶⁷.

Assim, o uso da HBPM deve ser realizado em pacientes que se apresentam com SCASEST de risco alto e intermediário, além do IAMSEST, nas doses acima descritas, até a realização da ICP ou cirurgia de revascularização miocárdica; em caso de tratamento clínico, seu uso deve ser feito por 8 dias ou até a alta hospitalar, sendo o uso acima desse período relacionado a aumento do risco de sangramento sem redução significativa de eventos isquêmicos^{68,69}.

3.3.4. Novos anticoagulantes

Dois inibidores orais do fator Xa (apixabana e rivaroxabana) em adição à dupla agregação plaquetária foram observados em estudos de fase 3 no contexto da coronariopatia aguda. O estudo APRAISE-2 randomizou 7.392 pacientes, em média 6 dias após o início de sintomas compatíveis com SCA, para uso de apixabana (5mg 12/12 horas) ou placebo. O estudo foi prematuramente interrompido por um importante aumento de sangramentos maiores pelo critério TIMI (HR 2,59; p=0,001), sem benefício significativo em termos de eventos isquêmicos⁷⁰. A dose da apixabana utilizada foi a

mesma testada no contexto da fibrilação atrial, o que explicaria o excesso de sangramentos graves.

O emprego da rivaroxabana em população semelhante (em média 4,7 dias após um evento isquêmico agudo) foi avaliado no estudo ATLAS ACS 2⁷¹. Foram randomizados >15.000 pacientes para três grupos: rivaroxabana 2,5mg 12/12 horas, rivaroxabana 5mg 12/12 horas e placebo (ambas as doses bem inferiores àquelas testadas no contexto da fibrilação atrial). A dose de 2,5mg foi a que apresentou melhores resultados, com redução relativa de 16% na meta primária do estudo, desfecho composto de morte cardiovascular, IAM e AVC (p=0,007) ao final do seguimento de 2 anos, inclusive com redução significativa de óbito cardiovascular (HR 0,66; p=0,005) e óbito por qualquer causa (HR 0,68; p=0,004). Do ponto de vista de segurança, conforme esperado o grupo rivaroxabana apresentou aumento significativo na incidência de sangramentos não relacionados à cirurgia (HR 3,46; p<0,001), porém sem aumento significativo na incidência de sangramentos fatais (p=0,45).

Com relação aos inibidores da trombina, a dabigatana foi avaliada após SCA em uso concomitante com dupla antiagregação plaquetária no estudo REDEEM⁷². Nesse trabalho se evidenciou um importante aumento na incidência de sangramentos nas diferentes doses avaliadas (50mg, 75mg, 110mg e 150mg).

Tabela 2 – Recomendações para o uso de anticoagulantes em pacientes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST.

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	HNF 60 a 70UI/kg (ataque) EV, máximo de 5.000UI, seguido por infusão contínua de 12 a 15UI/kg/hora, máximo inicial de 1.000UI/hora, durante um período mínimo de 48 horas. Manter TTPa de 1,5 a 2,5 vezes o valor de controle.	A	19,60,62
	Enoxaparina 1mg/kg SC 12/12 horas (se >75 anos, 0,75mg/kg SC 12/12 horas; se CICr <30ml/min, 1mg/kg SC 1x/dia). Durante 8 dias ou até a alta hospitalar.	A	61,63-69
	Nos pacientes em uso de fondaparinux, administrar HNF 85UI/kg EV no momento da ICP ou 60UI/kg naqueles que estiverem recebendo inibidores da GP IIb/IIIa.	B	55;59
IIa	Em pacientes que permanecerão em tratamento clínico, manter anticoagulação por 8 dias ou até a alta hospitalar.	A	61,63-65,68,69
	Considerar interrupção da anticoagulação após a ICP, exceto se houver outra indicação para mantê-la.	C	65;68;69
IIIb	Rivaroxabana 2,5 mg a cada 12 horas em adição à dupla antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel.	B	71
	Troca de heparinas (HNF e enoxaparina).	B	65

HNF, heparina não fracionada; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; GP, glicoproteína; ICP, intervenção coronária percutânea; CICr, depuração de creatinina.

3.4. Referências


1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2155-65.
2. ACCESS Investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: acute coronary events: a multinational survey of current management strategies. *Am Heart J.* 2011;162(5):852-9.
3. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, Carvalho AC, Marin Neto JA, Lima FG, et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):282-9.
4. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005;26(1):18-26.
5. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation.* 2000;102(1):118-22.
6. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):282-9.

- a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
7. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
 8. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
 9. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009: GRACE. *Heart*. 2010;96(14):1095-101.
 10. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26(9):865-72.
 11. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4(11):e7947.
 12. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
 13. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2556-66.
 14. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369-75.
 15. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319(17):1105-11.
 16. Théroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2045-8.
 17. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
 18. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990;336(8719):827-30.
 19. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wiecek I, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial: Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation*. 1994;89(1):81-8.
 20. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al; CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363(10):930-42.
 21. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113(25):2906-13.
 22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: CURE study. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. Erratum in *N Engl J Med*. 2001;345(20):1506, *N Engl J Med*. 2001;345(23):1716.
 23. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
 24. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. 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(10):1202-8.
 25. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(7):966-72.
 26. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters C. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1038-47.
 27. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821-30.
 28. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(5):486-501.
 29. Bouman HJ, Harmsze AM, van Werkum JW, Breet NJ, Bergmeijer TO, Ten Cate H, et al. Variability in on-treatment platelet reactivity explained by CYP2C19*2 genotype is modest in clopidogrel pretreated patients undergoing coronary stenting. *Heart*. 2011;97(15):1239-44.
 30. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al; GRAVITAS Investigators. Standard- versus high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105.
 31. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62. Erratum in *JAMA*. 2010;303(13):1257, *JAMA*. 2011;305(21):2174, *JAMA*. 2011;305(21):2172-3.
 32. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, et al; COGNET Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17.
 33. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15.
 34. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.
 35. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA, Bonaca MP, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(21):2758-64.

36. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118(16):1626-36.
37. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
38. Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Wallentin L, Henriksson M; PLATO Health Economic Substudy Group. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(3):220-8.
39. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3006-16.
40. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122(11):1056-67.
41. James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation*. 2012;125(23):2914-21.
42. Goodman SC, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, et al; Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial Investigators. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012;125(8):978-86.
43. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardisino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al; PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283-93.
44. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):672-84.
45. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1429-35.
46. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels: c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340(21):1623-9.
47. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1488-97.
48. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):26-32.
49. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2176-90.
50. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al; ACUITY Investigators. Routine upstream initiation versus deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA*. 2007;297(6):591-602.
51. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):678-85.
52. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al; TARGET Investigators. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1888-94.
53. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2010;31(1):35-49.
54. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2183-90.
55. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al; Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1464-76.
56. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):468-76.
57. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):243-9.
58. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1742-51.
59. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, et al. Low-dose versus standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304(12):1339-49.
60. Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V. Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). *Am J Cardiol*. 1990;66(19):1287-92.
61. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):670S-707S.
62. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355(9219):1936-42. Erratum in *Lancet*. 2000;356(9229):60.
63. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):188S-203S.

64. Watson RD, Chin BS, Lip GY. Antithrombotic therapy in acute coronary syndromes. *BMJ*. 2002;325(7376):1348-51.
65. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin *versus* unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292(1):45-54.
66. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292(1):89-96.
67. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin *versus* unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553-9.
68. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(7):447-52.
69. Antman EA, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100(15):1593-601.
70. Alexander J, Becker R, Bhatt D, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al; APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation*. 2009;119(22):2877-85.
71. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19.
72. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al; RE-DEEM Investigators. Dabigatran *vs.* placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781-9.

{ **Estar presente no momento certo faz parte de uma caminhada vitoriosa.** }

 **Cebralat** sempre está um **passo à frente**, presente nos momentos em que você e seu paciente precisam, caminhando juntos em direção a vitória e ao sucesso.



Diminuição dos sintomas da **CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE**^(1,2)



MAIOR AUTONOMIA no dia a dia do paciente



Melhora significativa da **QUALIDADE DE VIDA**⁽²⁾



CEBRALAT® - cilostazol - 50 mg ou 100 mg com 15, 30 ou 60 comprimidos, USO ADULTO, USO ORAL.

Indicações: doença vascular periférica, redução do sintoma da claudicação intermitente e prevenção da recorrência de acidente vascular cerebral (AVC). **Contraindicações:** insuficiência cardíaca congestiva, desordens homeostáticas, úlcera péptica hemorrágica, hemorragia intracraniana e hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula. **Precauções e Advertências:** não se sabe as consequências do uso prolongado de inibidores da fosfodiesterase III em pacientes que não apresentam insuficiência cardíaca. Conforme demonstrado em estudos, o risco relativo calculado de morte de 1,2 apresentou um limite de confiança de 95% (0,5-3,1). Foram reportados casos raros de trombocitopenia ou leucopenia evoluindo à agranulocitose quando o cilostazol não foi imediatamente descontinuado. É recomendado cuidado especial em pacientes com insuficiência hepática moderada a severa. Pacientes com insuficiência renal devem ser cuidadosamente acompanhados. É improvável que o cilostazol seja removido eficientemente por diálise. **Pacientes idosos:** pode ser usado desde que observadas as contra-indicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas. **Gravidez e lactação:** Categoria de risco na gravidez: **C**. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Em experimentos animais foi relatada a transferência do cilostazol para o leite. Por causa do risco potencial aos lactentes, deve ser avaliada a interrupção da amamentação ou a descontinuação do cilostazol. **Interações com medicamentos, alimentos e álcool:** cautela quando coadministrado com inibidores da CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina) ou inibidores da CYP2C19 (omeprazol), diltiazem; aumenta a concentração plasmática do cilostazol e metabólitos. **Anticoagulantes, antiagregantes plaquetários e prostaglandina E1:** aumento de tendência hemorrágica. **Reações Adversas e alterações em exames laboratoriais:** dor abdominal, dor nas costas, cefaleia, infecção, palpitação, taquicardia, taquicardia, fezes anormais, diarreia, dispnéia, flatulência, náusea, edema periférico, mialgia, tontura, vertigem, tosse aumentada, faringite, rinite, Calafrios, edema de face ou língua, febre, edema generalizado, mal-estar, rigidez do pescoço, dor pélvica, hemorragia retroperitoneal, fibrilação atrial, flutter atrial, infarto cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, arritmia nodal, hipotensão, hipotensão postural, hemorragia, taquicardia supraventricular, síncope, varizes, vasodilatação, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, anorexia, colestase, colite, úlcera duodenal, duodenite, hemorragia esofágica, esofagite, GGT aumentada, gastrite, gastroenterite, hemorragia gengival, hematemesa, melena, úlcera péptica, abscesso periodontal, hemorragia retal, úlcera gástrica, glossite, diabetes mellitus, anemia, equimose, anemia ferropriva, policitemia, púrpura, creatinina aumentada, gota, hiperlipidemia, hiperuricemia, artralgia, dor óssea, bursite, ansiedade, insônia, neuralgia, asma, epistaxe, hemoptise, pneumonia, sinusite, pele seca, furunculose, hipertrofia cutânea, urticária, ambliopia, cegueira, conjuntivite, diplopia, dor de ouvido, hemorragia ocular, hemorragia retiniana, tinitus, albuminúria, cistite, urgência urinária, hemorragia vaginal, vaginite. **Relatos pós-comercialização:** dor, dor no peito, ondas de calor, "torsão de pontos", prolongamento do intervalo QTc; trombose subaguda, hemorragia gastrointestinal, disfunção hepática, anormalidades nos testes funcionais, icterícia, agranulocitose, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, tendências hemorrágicas, hemorragia intracraniana, acidente cerebrovascular, hemorragia pulmonar, pneumonia intersticial, hemorragia subcutânea, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, erupção farmacocutânea, dermatite medicamentosa. **Posologia:** 50 ou 100 mg, duas vezes ao dia, conforme orientação médica. Quando da coadministração com inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, eritromicina e diltiazem) ou com inibidores do CYP2C19 (omeprazol) considerar a dose de 50 mg/duas vezes ao dia. Reg. MS 1.0033.0101/Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125 LIBBS FARMACÊUTICA LTDA/CNPJ 61.230.314/0001-75/ Rua Alberto Correia Francfort, 88/Embu-SP/Indústria brasileira/CEBRALAT-MB01-11/Serviço de Atendimento LIBBS: 08000-135044, VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deve ser consultado, Documentação Científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica, mediante solicitação. Referências bibliográficas: 1. CEBRALAT® (cilostazol). São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula de medicamentos. 2. BORGES, J.L. Cilostazol e aterosclerose. Res. Bras. Méd., v.66, n.11, p.390-404, 2009.

CONTRAINDICAÇÃO: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: ANTICOAGULANTES COM RISCO DE SANGRAMENTO.

**AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.
DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA E INFORMAÇÕES ADICIONAIS ESTÃO À DISPOSIÇÃO
DA CLASSE MÉDICA, MEDIANTE SOLICITAÇÃO.**

4. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório

4.1. Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) constitui-se na segunda principal causa de morbidade e mortalidade no Brasil. Dados do DATASUS de 2010 demonstram que o AVC foi responsável pelo óbito de 99.732 pacientes (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>)¹; a primeira causa são as doenças isquêmicas do coração. Além disso, é fundamental reconhecer o ataque isquêmico transitório (AIT), já que este é um forte preditor da ocorrência de um AVC.

É importante ressaltar ainda que dos pacientes que sobrevivem ao primeiro evento, uma parcela importante apresentará recorrência de AVC. Diante disso, é fundamental a prevenção secundária de novos eventos.

Esta seção terá como objetivo avaliar o uso de antiplaquetários e anticoagulantes na prevenção secundária de AVC não cardioembólico (abordado na Seção 4, intitulada Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na fibrilação atrial), priorizando principalmente os casos de origem aterosclerótica.

4.2. Terapia antiplaquetária no acidente vascular cerebral

Os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia do AVC são trombose arterial, particularmente relacionada à doença aterosclerótica, e eventos cardioembólicos, reiterando que a agregação plaquetária tem papel importante no desenvolvimento do AVC. Assim, o uso de medicações que atuam no bloqueio da agregação plaquetária reduz a taxa de eventos vasculares (incluindo novo AVC, infarto agudo do miocárdio e morte).

É importante destacar que a maioria dos estudos envolvendo agentes antiplaquetários na prevenção secundária de AVC contemplam eventos cardiovasculares combinados, impossibilitando, desta forma, uma análise efetiva da taxa de recorrência dos AVCs.

A seguir, descreveremos as evidências existentes para a prescrição de agentes antiagregantes como profilaxia secundária em caso de AVC ou AIT, após a fase aguda das primeiras 48 horas.

4.2.1. AAS

O uso do ácido acetilsalicílico (AAS) é consagrado como prevenção secundária de AVC e AIT. Uma meta-análise publicada em 1999² avaliou a eficácia do AAS na prevenção de novos eventos cerebrovasculares. Foram incluídos 11 estudos (totalizando mais de 9.500 pacientes) em que o AAS foi comparado contra um placebo na prevenção de novo AVC em pacientes que já haviam apresentado episódio prévio de AVC isquêmico ou AIT. Os resultados dessa meta-análise revelaram que o AAS reduziu em torno de 15% a ocorrência de novos eventos cerebrovasculares, com diferença estatisticamente significativa. Um ponto importante desse estudo foi

a constatação de que a redução de risco independe de doses maiores de AAS, o que sugere que mesmo doses menores são efetivas na prevenção secundária. Outro fator a ser considerado é que doses maiores de AAS estão relacionadas com maior quantidade de eventos hemorrágicos, principalmente de trato gastrointestinal. Dessa forma, o uso de AAS em baixas doses (por exemplo, 100mg) parece ser efetivo na prevenção secundária de AVC/AIT com menos efeitos adversos.

4.2.2. AAS mais dipiridamol

A efetividade do dipiridamol em comparação com AAS na prevenção secundária de AVC isquêmico foi avaliada em 4 ensaios clínicos maiores. Entre eles, o estudo ESPS-2³ randomizou mais de 6.000 pacientes após um AVC isquêmico ou AIT para receber AAS (25mg 2x/dia), dipiridamol de liberação prolongada (200mg 2x/dia), AAS mais dipiridamol de liberação prolongada (25/200mg 2x/dia) ou placebo. Os desfechos primários avaliados foram AVC e morte. O grupo que fez uso da terapia combinada apresentou uma redução de risco relativo de eventos de 23,1% e 24,7% respectivamente em relação ao grupo AAS e dipiridamol isoladamente, com diferença estatisticamente significativa. Porém, deve-se levar em conta que a dose de AAS neste estudo foi baixa. Quanto aos efeitos adversos, houve maior incidência de sangramento em pacientes que fizeram uso de AAS, tanto no grupo AAS isolado quanto no grupo AAS combinado com dipiridamol. Já os pacientes que fizeram uso do dipiridamol apresentaram mais cefaleia e sintomas gastrointestinais, particularmente diarreia.

O estudo ESPRIT⁴, por sua vez, randomizou mais de 2.500 pacientes após AVC ou AIT para receber AAS isolado (a dose podia variar entre 30 e 325mg/dia, sendo a dose média de 75mg/dia) ou AAS combinado com dipiridamol de liberação prolongada (a dose do dipiridamol foi de 200mg 2x/dia). O desfecho primário avaliado foi uma composição de infarto agudo do miocárdio (IAM), AVC, morte por causa cardiovascular ou sangramento. Esses eventos ocorreram em 13% dos pacientes em terapia dupla e em 16% no grupo monoterapia. No entanto, um fato intrigante ocorreu nesse estudo, pois houve maior ocorrência de eventos hemorrágicos nos pacientes em uso de AAS isoladamente em relação aos pacientes em terapia dupla. Desse modo, AAS mais dipiridamol de liberação prolongada (200mg 2x/dia) é uma opção interessante para prevenção secundária em pacientes com AVC isquêmico ou AIT. Entretanto, essa configuração de dipiridamol ainda não está disponível no Brasil.

De modo geral, os estudos mostraram que dipiridamol associado com AAS foi tão efetivo quanto AAS isolado, mas com menor tolerância pelos pacientes.

4.2.4. Ticlopidina

O estudo CATS⁵ envolveu mais de 1.000 pacientes após AVC, que foram randomizados para receber ticlopidina (250mg 2x/dia) ou placebo com intuito de avaliar a redução de novo AVC, IAM ou morte por causa vascular. O grupo ticlopidina (avaliado por intenção de tratar) apresentou uma redução do risco relativo de eventos de 23,3% em relação ao grupo placebo, com diferença estatisticamente significativa. Os efeitos adversos mais comuns relacionados ao uso de ti-

clopidina foram neutropenia, rash cutâneo e diarreia (sendo todos reversíveis após a suspensão da medicação).

O estudo TASS⁶ randomizou mais de 3.000 pacientes após AVC ou AIT para receber ticlopidina (250mg 2x/dia) ou AAS (625mg 2x/dia). O desfecho primário avaliado foi novo AVC ou morte por qualquer causa. A redução do risco relativo com uso da ticlopidina foi de 12%. No entanto, a incidência de efeitos colaterais com a ticlopidina (semelhantes ao do estudo CATS) foi maior do que com o uso do AAS.

O estudo AAASPS⁷ selecionou quase 2.000 pacientes da raça negra que haviam apresentado um AVC recente. Os pacientes foram randomizados para receber ticlopidina (250mg 2x/dia) ou AAS (325mg 2x/dia). Os desfechos avaliados foram novo AVC, IAM ou morte por causa cardiovascular. Houve uma incidência de eventos de 14,7% no grupo da ticlopidina contra 12,3% no grupo AAS, porém sem diferença estatisticamente significativa. Os efeitos colaterais com o uso da ticlopidina foram semelhantes aos estudos anteriores.

Considerando o maior perfil de eventos adversos sérios com uso da ticlopidina e opção terapêutica de fármaco semelhante, o clopidogrel, o uso da ticlopidina não tem sido mais considerado como linha alternativa para o AAS.

4.2.5. Clopidogrel

Não existem estudos comparando o clopidogrel contra o placebo na prevenção secundária de AVC.

O estudo CAPRIE⁸ envolveu mais de 19.000 pacientes com doença aterosclerótica manifesta (AVC isquêmico, infarto agudo do miocárdio e doença vascular periférica sintomática). Os pacientes foram randomizados para receber AAS (325mg/dia) ou clopidogrel (75mg/dia). O desfecho primário foi uma composição de AVC isquêmico, infarto agudo do miocárdio, hemorragia intracraniana, amputação da perna e morte. Houve uma redução relativa de risco de eventos de 8,7% em favor do clopidogrel. Se considerarmos apenas pacientes com AVC isquêmico, houve uma redução relativa de risco de eventos de 7,3% em favor do clopidogrel, porém sem significância estatística. No entanto, deve-se ressaltar que este estudo não foi desenhado para avaliar eventos apenas em pacientes com AVC isquêmico prévio.

O estudo PRoFESS⁹ randomizou mais de 20.000 pacientes com histórico de AVC para receber clopidogrel (75mg/dia) ou AAS mais dipiridamol de liberação prolongada (25/200mg 2x/dia). O desfecho primário avaliado foi a recorrência de AVC. Os pacientes que receberam clopidogrel tiveram uma taxa de 8,8% de eventos primários, enquanto que nos pacientes do grupo AAS + dipiridamol de liberação prolongada essa taxa foi de 9,0%. Esse foi um estudo de não inferioridade, porém o que se encontrou foi uma equivalência entre os regimes de tratamento. Deve-se ressaltar, ainda, que houve mais eventos hemorrágicos nos pacientes que receberam AAS mais dipiridamol de liberação prolongada do que naqueles que receberam clopidogrel.

4.2.6. AAS mais clopidogrel

O estudo MATCH¹⁰ selecionou mais de 7.500 pacientes que estavam em uso de clopidogrel e apresentaram um AVC ou AIT para receber AAS (75mg/dia) ou placebo. O desfecho primário avaliado foi AVC, IAM, morte por causa vascular ou

re-hospitalização por isquemia aguda. Houve redução de 9,5% no risco relativo de eventos nos pacientes que receberam clopidogrel mais AAS, porém sem significância estatística. Entretanto, o grupo que recebeu a terapia combinada apresentou mais eventos hemorrágicos.

O estudo CHARISMA¹¹ randomizou mais de 15.000 pacientes com doença aterosclerótica manifesta ou com múltiplos fatores de risco para receber AAS mais placebo ou AAS mais clopidogrel com o objetivo de avaliar se a associação de antiplaquetários era mais eficaz na redução de IAM, AVC ou morte por causa cardiovascular quando comparada ao uso isolado do AAS. Os resultados demonstraram uma redução do risco de eventos com a associação dos antiplaquetários, porém sem significância estatística. A associação de AAS mais clopidogrel aumentou a taxa de sangramentos. Na análise de subgrupo que incluía apenas pacientes com doença aterosclerótica manifesta (excluindo os pacientes que apresentavam apenas fatores de risco para doença aterosclerótica), observou-se uma redução do desfecho primário, com significância estatística. Porém, na análise apenas com os pacientes pós-AVC, observou-se que a associação de AAS mais clopidogrel não apresentou redução de desfechos primários com diferença estatisticamente significativa.

O estudo FASTER¹² tinha como objetivo avaliar os possíveis benefícios da adição de clopidogrel ao AAS em relação à redução do desfecho primário (AVC, AIT, IAM ou morte por todas as causas). No entanto, houve falha no recrutamento dos pacientes e o estudo foi interrompido precocemente. Os resultados deste estudo sugerem que a associação de AAS (162mg dose de ataque seguido de 81mg/dia de manutenção) mais clopidogrel (300mg dose de ataque seguido de 75mg/dia de manutenção) não foi eficaz em reduzir eventos, além de ter aumentado a taxa de sangramento.

4.2.7. Cilostazol

Um estudo piloto chinês (CASISP)¹³ randomizou 720 pacientes pós-AVC isquêmico para receber AAS ou cilostazol, sem, no entanto, haver referência à dose usada em cada grupo de pacientes. O desfecho primário avaliado foi recorrência de AVC tanto isquêmico quanto hemorrágico. A redução do risco relativo de eventos foi de 38,1% a favor do grupo que usou cilostazol, sendo que as curvas de eventos começaram a se separar 6 meses após o uso da medicação. No entanto, não houve diferença estatística. Cefaleia, taquicardia, palpitações e tontura foram mais comuns entre os pacientes que usaram cilostazol.

No estudo japonês CSPS-2¹⁴ (estudo de não inferioridade), foram randomizados mais de 2.500 pacientes pós-AVC isquêmico para receber AAS (81mg/dia) ou cilostazol (100mg 2x/dia). Os desfechos primários avaliados foram semelhantes ao do estudo CASISP. O cilostazol reduziu em 25% a chance de eventos primários, sendo, portanto, não inferior ao AAS na prevenção de eventos pós-AVC isquêmico. Outro ponto a favor do cilostazol foi a menor incidência de eventos hemorrágicos. No entanto, deve-se levar em conta que os pacientes do grupo AAS usavam mais medicações antidiabéticas, anti-hipertensivas e hipolipemiantes, o que demonstra a maior gravidade deste grupo. Os efeitos adversos com uso de cilostazol foram semelhantes ao do estudo CASISP.

4.2.8. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

O abciximab foi testado em um estudo de fase II em pacientes pós-AVC isquêmico agudo e mostrou-se seguro se for administrado em até 24 horas após o evento¹⁵.

Por outro lado, o estudo AbESTT-II¹⁶, um estudo de fase III, multicêntrico com maior número de pacientes, não

demonstrou nem segurança nem eficácia com a administração de abciximab em pacientes com AVC isquêmico. O estudo foi interrompido precocemente por causa do maior número de sangramentos no grupo que recebeu abciximab.

Tabela 1 – Recomendações para o uso de antiagregantes plaquetários na prevenção secundária do acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório não cardioembólico

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	AAS (81-300mg/dia) para prevenção secundária em pacientes com AVC isquêmico ou AIT.	A	2
	Clopidogrel (75mg/dia) para prevenção secundária em pacientes com AVC isquêmico ou AIT, ou como alternativa quando há contraindicação para AAS.	B	8,9
IIa	Ticlopidina (250mg 2x/dia) para prevenção secundária em pacientes com AVC isquêmico ou AIT, ou como alternativa quando há contraindicação para AAS.	B	5-7
IIb	Cilostazol (100mg 2x/dia) para prevenção secundária em pacientes com AVC isquêmico ou AIT.	B	13,14
III	AAS mais clopidogrel para prevenção secundária em pacientes com AVC isquêmico ou AIT.	A	10,11,12
	Inibidores da GP IIb/IIIa para prevenção secundária em pacientes com AVC isquêmico ou AIT.	B	15,16

AAS, ácido acetilsalicílico; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório; GP, glicoproteína.

4.3. Terapia anticoagulante no acidente vascular cerebral

O tromboembolismo de origem arterial é um mecanismo importante na fisiopatologia do AVC isquêmico. Os estudos multicêntricos, de forma geral, não têm demonstrado benefício no uso de anticoagulantes na prevenção secundária do AVC isquêmico não cardioembólico.

A seguir descreveremos esses estudos e abordaremos também o uso de heparina após um evento agudo de AVC.

4.3.1. Varfarina

O estudo SPIRIT¹⁷ randomizou mais de 1.700 pacientes pós-AVC ou AIT para receber AAS 300mg/dia ou varfarina (RNI [relação de normalização internacional] alvo entre 3,0 e 4,5). O desfecho primário avaliado foi uma composição de morte por causa cardiovascular, AVC, IAM ou complicações hemorrágicas importantes. Esse estudo foi interrompido precocemente por causa de maior incidência de eventos no grupo que recebeu varfarina (risco relativo = 2,3), com diferença estatisticamente significativa. O que mais influenciou a ocorrência de eventos foram complicações hemorrágicas, incluindo aquelas que desencadearam óbito. Sendo assim, o uso da varfarina com objetivo de manter um RNI entre 3,0 e 4,5 não é seguro em pacientes com AVC isquêmico ou AIT.

O estudo WARSS¹⁸ envolveu mais de 2.200 pacientes pós-AVC isquêmico que foram randomizados para receber AAS (325mg/dia) ou varfarina (RNI alvo entre 1,4 e 2,8). Os desfechos primários avaliados foram morte por qualquer causa ou recorrência de AVC isquêmico. O grupo que recebeu varfarina apresentou um risco de eventos primários 1,13 maior que o grupo que recebeu AAS, sem diferença estatisticamente significativa. O risco de sangramentos maiores foi 1,48 vezes maior no grupo varfarina, também sem diferença estatística.

O estudo ESPRIT³ inicialmente randomizou pacientes pós-AVC isquêmico ou AIT para receberem varfarina (RNI alvo entre 2,0 e 3,0) ou AAS (as doses podiam variar de 30 a 325mg/dia). O desfecho primário avaliado foi semelhante ao do estudo SPIRIT. Realizou-se também uma análise pós-hoc comparando o uso da varfarina com AAS mais dipiridamol de liberação prolongada (200mg 2x/dia), avaliando o mesmo desfecho. A incidência de eventos foi de 19% no grupo da varfarina e de 18% no grupo do AAS, sem diferença estatística. Se considerarmos apenas eventos de origem isquêmica, a varfarina reduziu em 27% o risco relativo de eventos, sem diferença estatística. Porém, se levarmos em conta os sangramentos importantes, o risco desses eventos foi 2,56 maior no grupo que recebeu varfarina, com diferença estatisticamente significativa. Outro ponto importante a se destacar é que na análise pós-hoc a varfarina aumentou o risco de eventos primários em 1,31 vezes quando comparado com a associação de AAS com dipiridamol de liberação prolongada, apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa.

Algumas condições clínicas específicas, como AVC por dissecação de artérias cerebrais, trombofilias adquiridas, síndrome de anticorpo-antifosfolípideo, evidências indiretas de subgrupos de ensaios clínicos, série de casos e opinião de especialistas, recomenda-se o uso de anticoagulantes orais de uso crônico. Foge do escopo desta revisão abordar estas patologias.

4.3.2. Heparina não fracionada

O número de estudos com heparina não fracionada na fase aguda do AVC é pequeno.

Um estudo unicêntrico¹⁹ randomizou mais de 400 pacientes nas primeiras 3 horas após um AVC isquêmico lacunar para receber heparina não fracionada endovenosa (TPA

alvo entre 2,0 e 2,5) ou solução salina. O desfecho primário avaliado foi o nível de independência para atividades da vida cotidiana após 90 dias do evento agudo. Os desfechos de segurança foram morte, hemorragia intracraniana sintomática e outros sangramentos maiores. Após 90 dias o desfecho primário avaliado foi atingido em 38,9% dos pacientes que receberam heparina e em 28,6% dos pacientes do grupo da solução salina, com diferença estatisticamente significativa. Porém, hemorragia intracraniana sintomática ocorreu em 6,2% dos pacientes do grupo tratamento e em 1,4% do grupo controle, também com diferença estatisticamente significativa.

Uma meta-análise²⁰ avaliou o uso de anticoagulantes (incluindo heparina e anticoagulantes orais) no AVC isquêmico agudo. Os resultados demonstraram que não houve benefício do uso de anticoagulantes na redução de mortalidade ou na melhoria da dependência dos pacientes.

4.3.3. Heparina de baixo peso molecular

Um estudo, realizado em Hong Kong²¹, randomizou cerca de 300 pacientes em até 48 horas após AVC agudo para receber durante 10 dias nadroparina em doses altas (4.000UI 2x/dia), nadroparina em doses baixas (4.000UI 1x/dia) ou placebo. O desfecho primário avaliado foi morte ou dependência nas atividades de vida diária. Em 3 meses de avaliação, não houve diferença entre os grupos. No entanto, na análise de 6 meses, o desfecho primário ocorreu em 45% no grupo que recebeu nadroparina em altas doses, 52% no grupo com baixas doses e 65% no grupo placebo, sem aumento de transformação hemorrágica. É importante destacar que esse estudo incluiu pacientes com AVC de origem cardioembólica.

Outro estudo²², que utilizou a nadroparina, não demonstrou benefícios do uso dessa medicação, além de ter demonstrado que doses maiores estão relacionadas com maiores taxas de sangramento.

Um ponto importante a se destacar é a contraindicação ao uso de qualquer antiagregante plaquetário ou anticoagulante

nas 24 horas posteriores ao tratamento trombolítico intravenoso do AVC isquêmico com alteplase²³.

4.3.4. Anticoagulação após um evento cerebral hemorrágico

O momento para retornar a anticoagulação plena após um evento cerebral hemorrágico em pacientes previamente anticoagulados é um grande desafio. Sabe-se que é importante a avaliação do risco de eventos trombóticos dos pacientes e do risco de novos eventos hemorrágicos. Para tanto, alguns fatores são importantes nessa avaliação: motivo pelo qual o paciente está anticoagulado, idade, presença de hipertensão arterial sistêmica, nível de anticoagulação, presença de pequenas áreas de sangramento na ressonância magnética, diálise e presença de hemorragia lobar.

Um estudo²⁴ avaliou mais de 230 pacientes que haviam apresentado uma hemorragia cerebral aguda em uso de anticoagulação, dos quais 177 sobreviveram na primeira semana. Apenas 33% dos pacientes voltaram a ser anticoagulados após o evento hemorrágico. A recorrência de eventos hemorrágicos ocorreu em 8 pacientes que retomaram uso de anticoagulante e em 10 pacientes que não estavam anticoagulados. O risco de eventos embólicos foi maior no grupo que não estava anticoagulado. Após um modelo estatístico, os autores consideraram que o tempo ideal para o retorno da anticoagulação está entre 10 e 30 semanas após o evento.

Num outro estudo²⁵ em que mais de 700 pacientes foram acompanhados após uma hemorragia intracraniana, Hanger et al. observaram que o risco de novo evento hemorrágico foi de 2,1% no primeiro ano de seguimento, enquanto que o risco de AVC isquêmico foi de 1,3%.

De maneira geral é importante destacar que se for necessário iniciar a anticoagulação, deve-se dar preferência pelo uso de heparina não fracionada em bomba de infusão contínua, já que a titulação e a reversão são mais fáceis com esta medicação.²⁶

Tabela 2 – Recomendações para o uso de anticoagulantes em pacientes após acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório não cardioembólico

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIb	Retorno à anticoagulação após 10 a 30 semanas de um evento cerebral hemorrágico.	B	24,25
	Varfarina em pacientes após AVC isquêmico ou AIT não cardioembólico.	A	3,17,18
III	Heparina não fracionada em pacientes após AVC isquêmico ou AIT não cardioembólico.	A	19,20
	HBPM em pacientes após AVC isquêmico ou AIT não cardioembólico.	B	22,23

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório; HBPM, heparina de baixo peso molecular.

4.4. Referências

- Ministerio da Saúde. Datasua: informações de saúde (TABNET). [Acesso em 2011 out 15]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br/datasus/index.php?area=02>
- Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med.* 1999;159(11):1248-53.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):1-13.
- Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A; ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):115-24.

5. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989;(8649):1215-20.
6. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1989;321(8):501-7.
7. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, et al; African American Antiplatelet Stroke Prevention Study (AAASPS) Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(22):2947-57.
8. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, Bousser MG, Coffman J, Easton JD, et al; CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
9. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-51.
10. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-7.
11. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al; CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.
12. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):961-9.
13. Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al; Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention cooperation investigators. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):494-9.
14. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al; CSPS 2 group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):959-68.
15. Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. *Stroke*. 2000;31(3):601-9.
16. Adams HP Jr, Efron MB, Torner J, Dávalos A, Frayne J, Teal P, et al; AbESTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*. 2008;39(1):87-99.
17. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol*. 1997;42(6):857-65.
18. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1444-51.
19. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke*. 2005;36(11):2415-20.
20. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000024.
21. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1588-93.
22. Chamorro A. Heparin in acute ischemic stroke: the case for a new clinical trial. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9(Suppl 3):16-23.
23. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
24. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmstrom M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(12):2860-6.
25. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):836-40.
26. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227-76.

5. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na fibrilação atrial

5.1. Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica. Sua incidência e prevalência aumentam à medida que a população envelhece, dobrando a cada década de vida após os 50 anos de idade. A FA está associada ao aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca e mortalidade total¹⁻⁶.

O AVC é a terceira causa de óbito em países desenvolvidos, sendo a principal causa de incapacitação grave de longo prazo, gerando um impacto negativo nos custos do tratamento. Pelo menos um em cada cinco AVCs tem como causa a FA^{5,7-10}. Ademais, o AVC secundário a um evento tromboembólico em um paciente portador de FA, normalmente é mais grave e incapacitante que um AVC de origem isquêmica^{9,10}. Além disso, é importante salientar o risco aumentado de distúrbios cognitivos na população com FA. Pequenos estudos observacionais têm demonstrado que eventos embólicos assintomáticos podem contribuir para o déficit cognitivo em pacientes com FA na ausência de um AVC clinicamente demonstrável¹¹.

O foco deste documento é a atualização na terapêutica antitrombótica na FA, em face dos principais avanços na estratificação de risco na prevenção de fenômenos tromboembólicos, bem como a incorporação do uso de novas terapêuticas antitrombóticas, como os fármacos dabigatrana, rivaroxabana e apixabana.

5.2. Aplicação de escores de risco tromboembólico em pacientes com fibrilação atrial

As principais estratégias de tratamento da FA incluem a melhora dos sintomas (seja pelo controle de ritmo, seja pelo de frequência cardíaca) e a prevenção de fenômenos tromboembólicos. Porém, a FA pode ocorrer de modo silencioso nas fases pré-clínica, clínica ou após intervenções invasivas. Na presença de fatores de risco, o foco na prevenção de fenômenos tromboembólicos é considerado o principal pilar do tratamento da FA, independentemente da estratégia adotada (controle de ritmo ou de frequência cardíaca)^{12,13}. Também é importante a informação de que a FA paroxística tem exatamente o mesmo risco de AVC que as formas persistente e permanente de FA.

O risco de fenômenos tromboembólicos pode ser avaliado pelo escore de CHADS₂¹⁴⁻¹⁶, bem como pelo recente escore de CHA₂DS₂-VASc¹⁷ (Quadro 1 e Tabela 1). Com o acréscimo deste novo escore houve uma “real” separação entre baixo risco duvidoso e baixo risco de fato. Além disso, vários pacientes anteriormente classificados como de risco intermediário no escore antigo passaram a fazer parte de grupos de alto risco pelo novo escore de risco, com impacto clínico (menor número de eventos tromboembólicos). A novidade foi a incorporação de novos fatores de risco, como o sexo feminino, a doença vascular arterial (como doença arterial coronária,

insuficiência vascular periférica ou placa na aorta) e a idade intermediária (entre 65 e 74 anos de idade). A idade maior ou igual a 75 anos, graças ao alto risco, passou a ser pontuada com 2 pontos. Assim, o escore de CHA₂DS₂-VASc passa a ser um refinamento do CHADS₂, quando esse último for pontuado como zero ou 1. Entretanto, como o escore de CHA₂DS₂-VASc já incorpora automaticamente os fatores de risco do antigo escore de CHADS₂, fica mais simples e acurado que seja feito diretamente o acesso de risco de fenômeno tromboembólico em FA pelo escore de CHA₂DS₂-VASc. Escores de CHA₂DS₂-VASc acima de 1 indicam a terapêutica anticoagulante (Tabela 2).

Quadro 1 – Escore de CHA₂DS₂VASc. No critério de doença vascular são considerados: infarto do miocárdio prévio, doença arterial periférica ou placas na aorta. Se for maior ou igual a 2 pontos, há indicação de anticoagulação crônica.

CHA ₂ DS ₂ -VASc		
Sigla	Parâmetro	Pontuação
C	CHF = ICC	1
H	Hypertension = HAS	1
A ₂	Age = Idade (>75 anos)	2
D	Diabetes	1
S ₂	Stroke = AVC ou AIT progresso	2
V	Vascular disease = Doença vascular	1
A	Age = Idade (entre 65-74 anos)	1
Sc	Sex category = Sexo feminino	1

Tabela 1 – Escore de CHA₂DS₂VASc e taxa anual de risco de AVC de acordo com a pontuação. *Derivado de análise multivariada assumindo a não utilização de AAS

Pontuação no escore de CHA ₂ DS ₂ VASc	Taxa anual de AVC* (%)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

AVC, acidente vascular cerebral; AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina).

As indicações usuais para anticoagulação, baseadas no escore de CHA₂DS₂VASc, podem ser visualizadas nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Indicações de acordo com o escore de CHA₂DS₂VASc

Categoria de risco	Escore CHA ₂ DS ₂ VASc	Terapia recomendada
Ausência de fatores de risco	0	Nada ou AAS 81-300 mg
1 fator de risco clinicamente não-maior	1	ACO ou AAS 81-300 mg
1 fator de risco maior ou ≥2 clinicamente relevantes não-maiores	≥2	ACO

ACO, anticoagulação oral; AAS, ácido acetil salicílico (aspirina).

5.3. Risco de fenômenos hemorrágicos durante a anticoagulação oral

Evidências sólidas indicam o benefício da anticoagulação oral (ACO) crônica em pacientes de risco. Por outro lado, essa terapia está associada a complicações hemorrágicas¹⁸⁻²². Uma das mais temidas é a hemorragia intracraniana, quase sempre relacionada com níveis de RNI (relação de normalização internacional) acima da faixa terapêutica (RNI maior que 3,5 a 4,0). Considerando que a faixa terapêutica do RNI é muito estreita, vários escores para avaliar o risco hemorrágico foram desenvolvidos, sendo o escore de risco

Tabela 3 – Recomendações para o uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na fibrilação atrial

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
	A seleção da terapia antitrombótica deve ser considerada independente da forma de apresentação da FA (paroxística, persistente ou permanente).	A	14,42
	Recomenda-se que a seleção da terapia antitrombótica deve ser baseada no risco absoluto de eventos embólicos (CHA ₂ DS ₂ VASc) e sangramentos (HAS-BLED), risco relativo e benefícios para cada paciente, especialmente nos idosos, sendo que na maioria dos pacientes deve ser considerada a terapia anticoagulante oral.	A	8,14,17
	Em pacientes com escore de CHA ₂ DS ₂ VASc = 1 estão igualmente recomendados: Varfarina (RNI entre 2,0 e 3,0) AAS (81-300mg/dia)	A C	14 14
I	Nos pacientes com escore CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2, indica-se a terapia anticoagulante. No caso de escolha por antagonistas da vitamina K, deve-se manter o RNI entre 2,0 e 3,0.	B	8,14,17
	Em pacientes estáveis, com FA persistente, que vão se submeter à cardioversão elétrica ou química, recomenda-se a ACO por pelo menos 3 semanas pré e 4 semanas pós-cardioversão com RNI na faixa terapêutica (2,0-3,0). Após 4 semanas da cardioversão, a manutenção da ACO deve ser feita de acordo com o escore de risco de CHA ₂ DS ₂ VASc.	B	14,43
	Em pacientes com FA portadores de próteses valvares mecânicas recomenda-se manter a varfarina, com RNI de pelo menos 2,5 (prótese mitral e/ou prótese aórtica).	B	42,22
	O uso de ACO está indicado nos pacientes com flutter atrial nas mesmas considerações da FA.	C	38-42
Ila	A combinação de AAS 81-100mg/dia e clopidogrel 75mg/dia pode ser considerada para prevenção de AVC em pacientes que se recusam à terapia anticoagulante ou quando a mesma é contraindicada.	B	42,44

ACO, anticoagulação oral; AAS, ácido acetil salicílico (aspirina); FA, fibrilação atrial; AVC, acidente vascular cerebral; RNI, relação de normalização internacional. HAS-BLED, Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65 anos), Drugs/alcohol concomitantly²³.

HAS-BLED (em inglês: Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly [>65], Drugs/Alcohol Concomitantly)²³ o mais utilizado para pacientes com FA. Caso a pontuação seja maior ou igual a 3 (três), a ACO deve ser feita com bastante cautela e todo o esforço deve ser empreendido para controlar os fatores de risco, tais como hipertensão arterial e consumo de álcool.

5.4. Novos anticoagulantes para uso em pacientes com fibrilação atrial

5.4.1. Resultados dos grandes estudos

A varfarina, em doses ajustadas, é altamente eficaz na prevenção de fenômenos tromboembólicos na FA, causando redução de 64% desse risco nos pacientes adequadamente

tratados²⁴⁻²⁶. Apesar deste sucesso elevado, 50% dos pacientes que devem ser tratados não o são por diversas razões que incluem a necessidade frequente de avaliação da taxa de anticoagulação (aferição periódica do RNI) e o risco de hemorragia, tanto por parte do paciente, como pelo médico que prescreve^{24,25}. Por outro lado, os pacientes tratados com este medicamento nem sempre se encontram na faixa terapêutica apropriada, e isso se deve ao uso irregular da medicação, a interação da varfarina com alimentos (particularmente os “verdes”) e com outros medicamentos, como antibióticos e anti-inflamatórios. Particularmente nos idosos, que geralmente fazem uso de outros medicamentos para o tratamento de moléstias associadas, o risco de a anticoagulação estar fora da faixa terapêutica não é desprezível. Deve-se destacar ainda a possibilidade de resistência ao medicamento relacionada com características genéticas individuais. Assim, a terapia

anticoagulante, embora altamente eficaz, sofre de alguns destes inconvenientes, deixando de beneficiar a população que mais necessita.

Nos últimos anos a descoberta de fármacos bloqueadores da trombina ou do fator Xa trouxe uma nova perspectiva para a terapêutica anticoagulante²⁷. Esses fármacos não requerem monitoração da anticoagulação (RNI) e têm pouca interação com medicamentos e alimentos. Esses fatores, aliados à elevada eficácia e segurança, conferem a essas novas drogas o potencial de aumentar a aderência ao tratamento ACO e o número de pacientes tratados. Três são os anticoagulantes de nova geração que terminaram a fase 3 de investigação: dabigatrana, rivaroxabana e apixabana, sendo os dois primeiros já disponíveis no Brasil. A dabigatrana é um inibidor competitivo direto da trombina e os demais bloqueadores do fator Xa.

A dabigatrana foi avaliada num estudo comparativo com a varfarina, envolvendo pouco mais de 18.000 pacientes, para prevenção de tromboembolismo sistêmico em pacientes portadores de FA paroxística ou permanente, com idade acima de 75 anos ou, com idade abaixo, porém com mais de um fator de risco associado, a saber: insuficiência cardíaca, diabetes, hipertensão arterial ou história prévia de AVC. Os pacientes foram randomizados para receber varfarina em doses ajustadas de acordo com o RNI e doses fixas de dabigatrana 110mg e 150mg duasx/dia, de maneira randomizada. Foi um estudo aberto, baseado na intenção de tratar, com seguimento máximo de 3 anos. A média do escore de risco CHADS₂ da população avaliada foi de 2,3 e o tempo na faixa terapêutica para os pacientes que fizeram uso da varfarina foi de 64%. O estudo RE-LY utilizou o critério de não inferioridade do novo anticoagulante em relação à varfarina, ou seja, que o novo agente tem eficácia e segurança no mínimo iguais a varfarina^{28,29}.

No estudo RE-LY, a taxa anual de AVC ou embolia sistêmica foi de 1,71% para a varfarina e 1,54% para a dabigatrana 110mg (risco relativo 0,90; IC 95% variando entre 0,74 e 1,10) e 1,11% para dose de 150mg (risco relativo 0,65; IC 95% 0,52-0,81). A taxa de AVC hemorrágico foi mais baixa com as duas doses da dabigatrana, 150mg (0,10%) e 110mg (0,12%) comparado com a varfarina (0,38%) ($p < 0,001$ para ambas as doses). A taxa de sangramento maior foi de 3,57% com a varfarina comparada a 2,8% com dabigatrana 110mg ($p = 0,003$) e 3,22% com 150mg ($p = 0,31$).

Com relação aos efeitos colaterais, houve maior taxa de dispepsia no grupo que recebeu dabigatrana e aumento discreto no risco de sangramento gastrointestinal com a dose de 150mg. Houve uma tendência maior de risco de infarto do miocárdio em pacientes em uso de dabigatrana (0,82% e 0,81%) em comparação com o grupo que recebeu varfarina (0,64% ao ano; $p = 0,09$ e 0,12).

Com estes achados, a dabigatrana se mostrou segura e eficaz para a prevenção de tromboembolismo sistêmico em pacientes com FA. A dose de 150mg superior à varfarina e com taxa de sangramento semelhante, e a de 110mg, com eficácia similar e menor taxa de sangramento.

O estudo ROCKET-AF³⁰ comparou a rivaroxabana à varfarina na prevenção de tromboembolismo sistêmico em

14.264 pacientes com FA não valvar e fatores de risco para tromboembolismo (CHADS₂ médio = 3,47). Comparou-se a dose fixa de 20mg de rivaroxabana 1x/dia (dose de 15mg para pacientes com depuração renal entre 30-49ml/min) com a varfarina, de maneira duplo-cega e com critério de não inferioridade. Na análise pelo protocolo, a taxa de AVC foi de 1,7% ao ano para a rivaroxabana e 2,2% ao ano para a varfarina (razão de risco no grupo rivaroxabana de 0,79; IC 95% variou entre 0,66 e 0,96; $p < 0,001$ para não inferioridade). Baseado na intenção de tratar, o acidente tromboembólico ocorreu em 2,1% ao ano no grupo que recebeu rivaroxabana, e 2,4% no grupo da varfarina (razão de risco 0,88; IC 95% variando entre 0,74 e 1,03; $p < 0,001$ para não inferioridade; $p = 0,12$ para superioridade). As taxas de sangramento maior e clinicamente não maior foram similares em ambos os grupos (14,9% versus 14,5% ao ano; razão de risco 1,03; 95% IC variou entre 0,96 e 1,11; $p = 0,44$), mas as de AVC hemorrágico foram menores com a rivaroxabana em comparação com a varfarina (0,5% versus 0,7%; $p = 0,02$), o mesmo acontecendo com sangramento fatal (0,2 com rivaroxabana e 0,5 com varfarina; $p = 0,003$).

No que diz respeito à prevenção secundária, uma apresentação recente confirmou a não inferioridade da rivaroxabana em comparação a varfarina. Numa avaliação prospectiva de 7.468 pacientes com história prévia de AVC ou ataque isquêmico transitório (escore CHADS₂ de 3,93), a taxa de recorrência de acidente vascular cerebral foi 13% menor no grupo que recebeu rivaroxabana, em comparação àqueles que tomaram varfarina (2,26% no grupo rivaroxabana e de 2,60% no grupo varfarina — risco relativo 0,87; IC 95% variável entre 0,69 e 1,10)³¹.

A apixabana foi avaliada em dois grandes estudos. O AVERROES³² comparou de forma duplo-cega a apixabana na dose de 5mg duasx/dia com a aspirina em 5.599 pacientes com FA e com risco para AVC, mas que por alguma razão não poderiam fazer uso de varfarina³². O estudo foi interrompido precocemente pela observação da clara redução de tromboembolismo sistêmico e AVC com a apixabana (1,6% versus 3,7% com aspirina; risco relativo 0,45; IC 95% variável entre 0,32 e 0,62) com taxas similares de hemorragia maiores (1,4% para a apixabana e 1,2% para a aspirina; risco relativo 1,13; IC 95% variável entre 0,74 e 1,75). A taxa de óbito foi de 3,5% no grupo apixabana e de 4,4% no grupo que recebeu aspirina (risco relativo 0,79; IC 95% variável entre 0,62 e 1,02; $p < 0,07$).

O ARISTOTLE^{33,34} comparou apixabana, na dose de 5mg duasx/dia, com a varfarina (RNI entre 2 e 3), de maneira duplo-cega e com critério de não inferioridade em 18.201 pacientes com FA, com pelo menos um fator de risco adicional para acidente vascular cerebral. No seguimento de 1,8 anos, a taxa de eventos primários foi de 1,27% ao ano no grupo apixabana comparado com 1,60% no grupo varfarina (razão de risco com apixabana 0,79; IC 95% variando entre 0,66 e 0,95; $p < 0,001$ para não inferioridade; $p < 0,01$ para superioridade). A taxa de sangramento maior no grupo apixabana foi de 2,13% e 3,09% para o grupo varfarina (razão de risco 0,69; IC 95% variando entre 0,60 e 0,80; $p < 0,001$). A taxa de mortalidade por qualquer causa foi de 3,52% e 3,94% ao ano respectivamente para a apixabana e varfarina (razão de risco

0,89; IC 95% variando entre 0,80 e 0,99; $p=0,047$). A taxa de AVC hemorrágico foi de 0,24% para o grupo apixabana e 0,47% para o grupo varfarina (razão de risco 0,51; IC 95% variando entre 0,35 e 0,75; $p<0,001$). A taxa de AVC isquêmico ou de causa indeterminada foi de 0,97% ao ano para o grupo apixabana e de 1,05% para o grupo varfarina (razão de risco 0,92; IC 95% variando entre 0,74 e 1,13; $p=0,42$). Portanto, a apixabana se mostrou superior à varfarina na redução de AVC e tromboembolismo sistêmico, com menor risco de hemorragia e de mortalidade³⁴.

5.5. Considerações sobre cardioversão elétrica com os novos anticoagulantes orais

Com a incorporação dos novos anticoagulantes orais na indicação para prevenção de fenômenos tromboembólicos nos pacientes com FA, um tópico importante que deve ser revisto seria a estratégia, caso esses pacientes precisem ser submetidos à cardioversão elétrica. Os dados ainda são em pequeno número na literatura, mas em uma análise de subgrupo feita a partir do estudo RE-LY, demonstrou-se que a cardioversão pode ser realizada sem riscos maiores de fenômenos tromboembólicos, desde que os pacientes estivessem sob uso crônico de dabigatrana³⁵. Contudo, ainda não há dados relativos à rivaroxabana e à apixabana.

5.6. Recomendações para o uso dos novos anticoagulantes orais

Os resultados dos estudos com os novos anticoagulantes reforçam as novas indicações do uso dos mesmos (dabigatrana, rivaroxabana e apixabana) nos pacientes com FA e fatores de risco para fenômenos tromboembólicos. Contudo, limitaremos as recomendações aos fármacos atualmente disponíveis no Brasil: a dabigatrana e a rivaroxabana.

Porém é de suma importância a farmacovigilância que se seguirá à medida que o uso no “mundo real” com estes novos fármacos aumente. Não há até o momento antídoto específico para a dabigatrana, cuja meia-vida é curta, entre 12 e 17 horas. Em caso de sangramento, o tratamento pode variar de simples suporte (sangramento menor), até em caso de sangramento importante a transfusão de hemoderivados, administração oral de carvão ativado, hemodiálise e intervenção cirúrgica. No caso de sangramentos menores, a simples interrupção da dose por 12 a 24 horas pode ser suficiente, bem como, se pertinente, a redução da dose subsequente (por exemplo, 150mg para 110mg). Embora não seja antídoto específico, o complexo protrombínico pode ser utilizado para reverter a anticoagulação dos agentes inibidores do fator Xa³⁶. As recomendações para o uso de dabigatrana e rivaroxabana em FA encontram-se nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Recomendações de terapia com dabigatrana em fibrilação atrial

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	A dabigatrana é recomendada como alternativa à varfarina para pacientes com FA não valvar nos quais a anticoagulação oral é indicada.	B	27-29,39-42
	A dose preferencial da dabigatrana deve ser a de 150mg 2x/dia, especialmente nos pacientes de maior risco de AVC e/ou fenômeno tromboembólico, desde que tenham baixo risco de sangramento.	B	27-29,39-42
	Esse fármaco pode ser indicado como opção ao anticoagulante antagonista de vitamina K em pacientes com dificuldade de manter RNI adequado, dificuldade para coletas de sangue para controle, ou por opção do paciente.	C	42
IIa	A dabigatrana, nas mesmas condições acima, está indicada em pacientes com FA não valvar e escore de risco CHA ₂ DS ₂ VASc=1.	C	42
	Em pacientes com maior risco de sangramento (idade maior ou igual a 75 anos, depuração de creatinina entre 30 e 50ml/min, história de sangramento gastrointestinal ou intracraniano prévio, uso concomitante de AAS, clopidogrel, amiodarona, uso crônico ou abusivo de AINH, IMC <18kg/m ²), a dose preferencial da dabigatrana deve ser de 110mg 2x/dia.	C	27,35
	Em pacientes estáveis, com FA persistente, que vão se submeter à cardioversão elétrica ou química, recomenda-se pelo menos 3 semanas de uso contínuo da dabigatrana (preferencialmente 150 mg 2x/dia), sem a necessidade de exames de monitorização. O ETE é opcional. Durante 4 semanas da cardioversão a manutenção da dabigatrana deve ser feita e sua continuidade deve ser decidida de acordo com o escore de risco de CHA ₂ DS ₂ VASc.	C	35,39-42
III	A dabigatrana não foi adequadamente testada e não deve ser usada em portadores de próteses valvares, doença valvar hemodinamicamente grave e durante a gravidez.	B	27
	A dabigatrana não está indicada na prevenção de AVC e tromboembolismo sistêmico em pacientes com FA e escore de risco CHA ₂ DS ₂ VASc = 0.	C	42

FA, fibrilação atrial; AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina); AVC, acidente vascular cerebral; AINH, anti-inflamatório não hormonal; ETE, ecocardiograma transesofágico; IMC, índice de massa corporal; RNI, relação de normalização internacional.

Tabela 5 – Recomendações de terapia com rivaroxabana em fibrilação atrial

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	A rivaroxabana é recomendada como alternativa à varfarina para pacientes com FA não valvar nos quais a anticoagulação oral é indicada.	B	30,31,39-42
	A dose preferencial da rivaroxabana deve ser a de 20mg 1x/dia, desde que tenham baixo risco de sangramento.	B	30,31,39-42
IIa	Esse fármaco pode ser indicado como opção ao anticoagulante antagonista de vitamina K em pacientes com dificuldade de manter RNI adequado, dificuldade para coletas de sangue para controle, ou por opção do paciente.	C	42
	A rivaroxabana, nas mesmas condições acima, está indicada em pacientes com fibrilação atrial não valvar e escore de risco CHA ₂ DS ₂ VASc = 1.	C	42
II	Em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 49ml/min, a dose preferencial da rivaroxabana deve ser de 15mg 1x/dia.	C	30, 39-42
	A rivaroxabana não foi adequadamente testada e não deve ser usada em portadores de próteses valvares, doença valvar hemodinamicamente grave e durante a gravidez.	B	30
	Em situações de CHADSVasc zero ou até 1 (se for apenas pelo sexo feminino), a não utilização de anticoagulação oral (como a rivaroxabana) pode ser considerada.	A	42

FA, fibrilação atrial; AVC, acidente vascular cerebral; RNI, relação de normalização internacional.

5.7. Utilização de heparina em pacientes com fibrilação atrial

A heparina não fracionada é principalmente utilizada na prevenção de fenômenos tromboembólicos em pacientes submetidos à cardioversão elétrica ou química da FA, contudo tem perdido espaço para as heparinas de baixo peso molecular nessa indicação. A utilização da heparina como droga de manutenção de anticoagulação de pacientes com FA é preferencialmente feita com a apresentação de

baixo peso molecular durante os períodos em que o ajuste ideal da ACO ainda não foi alcançado ou quando o seu uso deve ser interrompido temporariamente em razão de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com risco de hemorragia. Embora haja três tipos de heparinas de baixo peso molecular (dalteparina, enoxaparina e nadroparina), na prática clínica a enoxaparina tem sido mais utilizada. As indicações para o uso da heparina na FA encontram-se nas Tabelas 6 e 7³⁷.

Tabela 6 – Recomendações de terapia com heparina não fracionada em fibrilação atrial

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	A administração de HNF deve ser considerada durante o primeiro trimestre e no último mês de gravidez para pacientes com FA e fatores de risco para tromboembolismo. A dose deve ser suficiente para prolongar o TTPA em 1,5 a 2 vezes o tempo controle basal ou de modo intermitente por via subcutânea na dose de 10.000 a 20.000 U a cada 12 horas, ajustada para prolongar o intervalo médio (6 horas após a injeção) do TTPA em 1,5 vezes o tempo controle basal.	B	14
	Para pacientes submetidos à cardioversão elétrica guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE) e sem trombos, recomenda-se a HNF EV (bolus seguido de infusão contínua) antes da cardioversão e deve-se mantê-la até que a anticoagulação oral plena seja atingida.	B	14
	Para pacientes com FA que necessitem de cardioversão elétrica de emergência, recomenda-se a HNF EV (bolus seguido de infusão contínua).	C	14

HNF, heparina não fracionada; EV, endovenoso; FA, fibrilação atrial; ETE, ecocardiograma transesofágico.

Tabela 7 – Recomendações de terapia com heparina de baixo peso molecular em fibrilação atrial

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Para pacientes submetidos à cardioversão elétrica guiada por ETE e sem trombos, recomenda-se dose plena de HBPM antes da cardioversão e deve-se mantê-la até que anticoagulação oral plena seja atingida.	B	14,37
	Para pacientes com FA que necessitem de cardioversão elétrica de emergência, recomenda-se dose plena HBPM.	C	14,37
IIa	Apesar dos estudos limitados, a administração subcutânea de HBPM deve ser considerada no primeiro trimestre e no último mês da gestação em pacientes com FA e fatores de risco para tromboembolismo.	C	14,37

ETE, ecocardiograma transesofágico; HBPM, heparina de baixo peso molecular; FA, fibrilação atrial.

5.8. Resumo das diretrizes internacionais

Além das próprias Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial³⁸, diversas diretrizes internacionais têm sido publicadas a respeito de anticoagulação em FA, havendo nessas uma tendência clara a se indicar os novos anticoagulantes como preferência na anticoagulação de pacientes com FA não valvar³⁹⁻⁴². Em outros tópicos, no entanto, há mais controvérsias, não havendo consenso em recomendações, como até quando e qual agente usar em pacientes após a ablação de FA.

5.9. Referências

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
2. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.
3. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Zhang Z, Goff DC Jr. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2009;40(4):1204-11.
4. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):469-73.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censos demográficos do IBGE: projeção da população. [Acesso em 2011 dez 18]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
7. Lévy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1998;19(9):1294-320.
8. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2006;118(3):321-33.
9. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology*. 1999;53(6):1319-27.
10. Watson T, Kakar P, Lip GY. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: something to EXAMINE more closely. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):6-9.
11. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2008;39(11):2929-35.
12. Sherman DG. Stroke prevention in atrial fibrillation: pharmacological rate versus rhythm control. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):615-7.
13. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
14. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429. Erratum in: *Eur Heart J*. 2011;32(9):1172.
15. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906.
16. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.
17. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
18. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019-26.
19. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):897-902.
20. Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res*. 2006;117(5):493-9.
21. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*. 1996;124(11):970-9.
22. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):745-52.
23. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.
24. Bungard TJ, Ackman ML, Ho G, Tsuyuki RT. Adequacy of anticoagulation in patients with atrial fibrillation coming to a hospital. *Pharmacotherapy*. 2000;20(9):1060-5.
25. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999;131(12):927-34.
26. Szekeley P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J*. 1964;1(5392):1209-12.
27. Stewart RA. Clinical trials of direct thrombin and factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(4):294-9.
28. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
31. Hacke W. Rivaroxaban effective for secondary stroke prevention in AF: ROCKET AF analysis. [Access in 2011 July 25]. Available from: <http://www.theheart.org/article/1232007>.
32. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
33. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331-9.

34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011;365(11):981-92.
35. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123(2):131-6.
36. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124(14):1573-9.
37. Kim M, Trohman R, Eagle K. Low molecular weight heparin in atrial fibrillation management: facts, fiction, future. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(4):397-400.
38. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 supl. 1):1-39.
39. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123(10):1144-50.
40. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on anticoagulants in heart disease position paper. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(16):1413-25.
41. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28(2):125-36.
42. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
43. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, Manning WJ. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation: reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardiopersion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation*. 1995;92(2):160-3.
44. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-68.

6. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na valvopatia

6.1. Introdução

Está bem documentado pela literatura que as disfunções valvares, independentemente do ritmo cardíaco, mas principalmente na presença de fibrilação atrial (FA), expõem a riscos de eventos embólicos¹. O tromboembolismo (TE) sistêmico é apontado como uma das graves complicações da formação do trombo em câmara atrial.

O fenômeno tromboembólico pode modificar de forma expressiva a história natural da doença valvar e sua prevenção deve ser considerada durante o acompanhamento da patologia valvar².

Na prática diária, dispõe-se de dois grupos de antitrombóticos:

- Anticoagulantes de administração oral. Neste grupo são conhecidos: fenprocumona (Marcoumar®), acenocumanol (Sintron®), fenindiona (Dindevan®), varfarina sódica cristalina (Cumadin®) e varfarina sódica (Marevan®). Dos quatro compostos, o último é o mais utilizado na prática clínica.
- Anticoagulantes de uso parenteral: heparinas. Neste grupo são conhecidas as heparinas não fracionadas (Liquemine®) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM): dalteparina (Fragmin®), nadroparina (Fraxiparina®) e enoxaparina (Clexane®).

O tratamento com anticoagulante oral nas disfunções valvares, quando indicado, é por tempo prolongado, o que torna a escolha da via oral a melhor opção, ficando a indicação das heparinas (de aplicação endovenosa ou subcutânea) para situações especiais de tratamento.

6.2. Anticoagulação oral com varfarina

Dos compostos utilizados por via oral com ação anticoagulante, a varfarina, tanto na composição sódica como na sódica cristalina, é a mais utilizada por causa de suas propriedades favoráveis: boa biodisponibilidade, e início e duração e ação previsíveis^{3,4}.

A utilização da varfarina na clínica médica existe há mais de meio século. Apesar do longo período de uso, continua sendo subutilizada em razão das dificuldades do controle da coagulação, da interação medicamentosa e da falta de aderência.

6.3. Anticoagulação injetável

Dos compostos anticoagulantes injetáveis, a heparina de baixo peso molecular torna-se a droga de escolha, pela eficácia na atuação como anticoagulante e praticidade na aplicação.

O uso isolado ou combinado das duas formas de apresentação dos anticoagulantes se prende à vida média de cada um deles. Quando desejamos alcançar a proteção antitrombótica de forma rápida, a heparina é utilizada concomitante à varfarina oral⁴.

As heparinas, particularmente as de baixo peso molecular, podem ser utilizadas no pós-operatório de implante de prótese valvar mecânica, assim que se considerar seguro o risco de sangramento, até que seja possível a introdução de anticoagulação oral e o RNI (relação normatizada internacional) esteja dentro do intervalo adequado⁵⁻¹⁵. Além disso, seu uso faz-se útil também na transição entre a suspensão da anticoagulação oral e a realização de um procedimento cirúrgico/intervencionista (“ponte de heparina”) em pacientes valvopatas com indicação de anticoagulação permanente¹⁶⁻¹⁸, e em gestantes, do diagnóstico da gravidez até a 12^a semana de gestação, e a partir da 36^a semana de gestação, em mulheres valvopatas com indicação de anticoagulação permanente^{16,19,20}.

6.4. Dose inicial e de manutenção do anticoagulante oral

A dose inicial, bem como a de manutenção, deve ser orientada pelos valores do RNI. Para pacientes com idade superior a 65 anos a dose inicial é de 2,5mg/dia, e para os demais, 5mg/dia. O controle laboratorial do RNI deve ser feito após cinco dias. Após ajustes das doses, consideramos conhecer a dose adequada quando conseguirmos, sempre com intervalos de cinco dias, três amostras de sangue com valores dentro dos desejados. Especula-se que aqueles acima de 65 anos são mais sensíveis à varfarina, em função do menor metabolismo hepático. Há menor secreção de enzimas pelas células hepáticas que formam o retículo sarcoplasmático que compõe o sistema P450, local da metabolização da varfarina¹⁸. Ao longo do tempo de tratamento, em função dos inúmeros fatores externos como flutuação da dose de vitamina K, ingerida graças a cardápios frequentemente modificados, polimedicação com ação agonista ou antagonista, edema da mucosa gástrica resultando em menor absorção do fármaco, torna-se difícil a manutenção dos valores alvo do RNI. Recomenda-se que o paciente mantenha uma dieta equilibrada, sem grandes restrições, e quando houver necessidade de introdução de outros medicamentos antecipe a coleta de sangue para controle de RNI. Uma vez encontrada a dose adequada, os controles do RNI podem ser feitos a cada 30 dias¹⁹.

Discute-se qual o melhor momento para a administração da varfarina. Alguns autores descrevem que a absorção é maior no nível proximal (estômago e duodeno) do trato gastrointestinal¹⁹, enquanto outros acrescentam que a taxa de absorção é influenciada pela presença de alimentos²⁰. Diante dessas afirmativas, sugere-se que a tomada do comprimido seja pela manhã e em jejum, evitando-se a influência da ação do pH gástrico, modificado por alimentos ingeridos. Na prática clínica não se observam alterações da medicação com o horário da ingestão do mesmo.

6.5. Anticoagulação na doença valvar com valva nativa

A doença valvar mitral reumatisal (DVMR) é mais tromboembólica que a lesão aórtica, o que aumenta a incidência de fenômenos embólicos em cinco vezes. Entre aqueles com doença valvar aórtica, principalmente a estenose por calcificação, e ritmo sinusal, o TE não é frequente. Holley e cols.²¹ atribuem à degeneração aórtica a presença de microêmbolos, principalmente renais.

A FA é a arritmia mais frequente nas disfunções mitrais, ocorrendo em 26% dos pacientes com estenose mitral e em 16% dos pacientes com insuficiência mitral. Na disfunção aórtica, a FA também é mais comum nas lesões estenóticas (5%). A presença de FA aumenta em 17,5 vezes a incidência de TE²².

Vários estudos não conseguiram demonstrar que a dilatação atrial esquerda (55mm), *per se*, esteja associada a maior risco de TE. Porém, pacientes com diâmetro de átrio esquerdo igual ou superior a 55mm, e com fatores de risco associados, como idade avançada, presença de trombo intracavitário ou mesmo contraste espontâneo preconizam a prevenção do tromboembolismo⁵.

Em estudo antigo, Coulshed e cols.²² demonstraram que,

na disfunção valvar mitral, quer seja por insuficiência como por estenose, mesmo em ritmo sinusal, a incidência de TE varia de 7,7% a 8%, respectivamente. Na presença de FA, a incidência torna-se de 3 a 4 vezes maior (21,1% versus 31,5%), respectivamente.

Nos pacientes que apresentam calcificação aórtica, ritmo sinusal, sem antecedentes de eventos tromboembólicos, não se recomenda anticoagulação.

Os pacientes com estenose ou insuficiência aórtica, que desenvolvem FA, devem ser submetidos à anticoagulação oral^{5,6}.

Nos pacientes com condição socioeconômica desfavorável, pode-se utilizar aspirina na dose de 200 a 300mg/dia como alternativa na profilaxia de TE².

Tabela 1 – Recomendações para profilaxia de tromboembolismo na doença valvar com valva nativa

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Anticoagulação oral em pacientes com doença valvar e ritmo de FA.	B	5
	Anticoagulação oral em paciente com doença valvar e episódio prévio de TE, mesmo em ritmo sinusal.	B	6
	Anticoagulação oral na presença de trombo em átrio esquerdo.	C	6
IIa	Profilaxia antitrombótica com aspirina em pacientes com doença valvar e ritmo de FA com contra-indicações aos anticoagulantes orais.	B	2
	Anticoagulação em paciente com átrio esquerdo ≥55mm na presença de contraste espontâneo em ritmo sinusal.	C	6

FA, fibrilação atrial; TE, tromboembolismo.

6.6. Anticoagulação em portadores de prótese mecânica

É consenso geral que as próteses mecânicas expõem os pacientes a riscos elevados de TE, independentemente do ritmo cardíaco. Estima-se em 12% ao ano para as próteses na posição aórtica e 22% na posição mitral na ausência do anticoagulante oral⁷.

Os pacientes com próteses mecânicas, independentemente de sua implantação mitral/aórtica e do ritmo cardíaco, necessitam da prevenção antitrombótica. Quando implantadas na posição aórtica e o ritmo cardíaco é o sinusal, sem outros fatores de risco para TE, o RNI deve ficar entre 2,0 e 3,0³. As próteses mecânicas em posição aórtica são menos trombogênicas, por se tratar de local de alto fluxo e pressão, reduzindo o depósito de fibrina. Entretanto, mesmo na posição aórtica, se o paciente tiver ritmo de FA, recomenda-

-se manter o RNI entre 2,5 e 3,5. Como o sangramento em pacientes idosos é uma complicação relativamente comum⁸, recomenda-se manter o RNI entre 2,0 e 2,5 e fazer o controle mais frequente⁹.

Para pacientes com prótese mecânica implantada na posição mitral, independentemente do ritmo cardíaco, os cuidados profiláticos contra o tromboembolismo devem ser maiores, preconizando-se RNI médio de 3,0 (2,5-3,5).

Para pacientes com prótese mecânica, na presença de algum fator de risco para TE, como hipercoagulabilidade do sangue, tromboembolismo prévio na presença de adequada anticoagulação, ou função ventricular comprometida, recomenda-se acrescentar à anticoagulação oral aspirina na dose de 50 a 100mg/dia. São exceções: idosos com mais de 80 anos ou aqueles com tendência a sangramento gastrointestinal¹⁰.

Tabela 2 – Recomendações para profilaxia de tromboembolismo na doença valvar com prótese mecânica

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Manter RNI entre 2,0 e 3,0 em pacientes com prótese mecânica aórtica em ritmo sinusal.	B	16
	Manter RNI entre 2,5 e 3,5 em pacientes com prótese mecânica aórtica em FA.	B	16
	Associar AAS 81-100mg/dia à anticoagulação oral em pacientes com prótese mecânica aórtica ou mitral e algum fator de risco para TE.	B	10
	Manter RNI entre 2,5 e 3,5 em pacientes com prótese mecânica mitral independentemente do ritmo cardíaco.	C	16

RNI, relação de normalização internacional; FA, fibrilação atrial; TE, tromboembolismo; AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina).

6.7. Anticoagulação em portadores de prótese biológica

As biopróteses são consideradas menos trombogênicas. Entretanto, alguns autores consideram os três primeiros meses após a implantação da prótese como os de maior risco para TE. A trombogenicidade estaria ligada aos pontos de sutura e tecidos perivalvares traumatizados ainda não endotelizados¹¹.

Para pacientes com prótese biológica implantada na posição mitral e aórtica, mesmo em ritmo sinusal, a recomendação de anticoagulação oral nos três primeiros meses pós-operatório é classe IIb (vide Tabela 3).

Independentemente da posição de implante da bioprótese, na presença de FA ou quadro clínico de hipercoagula-

bilidade, a anticoagulação oral deve ser prolongada e o RNI mantido em torno de 2,5.

A presença de trombo intracavitário observado durante o ato cirúrgico implica em anticoagulação por período mínimo de três meses após cirurgia. Mesmo que retirado durante o ato cirúrgico, deve-se manter RNI em torno de 2,5 (2,0-3,0).

Estas recomendações são baseadas em trabalhos^{13,14} onde os autores encontraram incidência elevada de eventos embólicos (6,9%) entre aqueles que não receberam a prevenção antitrombótica nos três primeiros meses de pós-operatório.

Tabela 3 – Recomendações para profilaxia de tromboembolismo na doença valvar com prótese biológica

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Anticoagulação oral em pacientes com prótese biológica em qualquer posição e ritmo de FA.	B	16
	Anticoagulação oral durante os três primeiros meses após implante da prótese biológica em posição mitral ou em qualquer posição, se for evidenciado trombo intracavitário durante o ato operatório.	C	16
IIb	Anticoagulação oral durante os três primeiros meses após implante da prótese biológica em posição aórtica e mitral em pacientes em ritmo sinusal.	B	16
III	Profilaxia antitrombótica com anticoagulante oral de longo prazo em pacientes com prótese biológica em ritmo sinusal, na ausência de outras condições que indiquem anticoagulação.	C	16

FA, fibrilação atrial.

6.8. Referências

- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
- Lavitola Pde L, Sampaio RO, Oliveira WA, Bôer BN, Tarasoutchi F, Spina GS, et al. Warfarin or aspirin in embolism prevention in patients with mitral valvulopathy and atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(6):749-55.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-68.
- Lavitola PL. Prevenção do tromboembolismo nas disfunções valvares. In: Armaganijan D, Castro I, Simão AF (eds). Programa de atualização em cardiologia (Procardiol). São Paulo: Artmed; 2009. p. 9-38.
- Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG; American College of Chest Physicians. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):5935-6295.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1982;51(12):131-6.
- Baudet EM, Puel V, McBride JT, Grimaud JP, Roques F, Clerc F, et al. Long-term results of valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(5):858-70.
- Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*. 1993;95(3):315-28.
- Arom KV, Emery RW, Nicoloff DM, Petersen RJ. Anticoagulant related complications in elderly patients with St. Jude mechanical valve prostheses. *J Heart Valve Dis*. 1996;5(5):505-10.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, Deykin D, Lau J. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a metaanalysis. *Am Heart J*. 1995;130(3 Pt 1):547-52.
- Gonzalez-Lavin L, Chi S, Blair TC, Lewis B, Daughters G. Thromboembolism and bleeding after mitral valve replacement with porcine valves: influence of thromboembolic risk factors. *J Surg Res*. 1984;36(5):508-15.
- Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, Dewar M, Tellides G, Kopf G, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation*. 1998;98(19 Suppl):II95-8.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, Chidambaram M, Tandon AP. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg*. 1982;34(3):265-77.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988;1(8597):1242-5.
- Steger V, Bail DH, Graf D, Walker T, Rittig K, Ziemer G. A practical approach for bridging anticoagulation after mechanical heart valve replacement. *J Heart Valve Dis*. 2008;17(3):335-42.
- Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(5 supl. 3):1-67.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al; American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-

-
- Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):299S-339S.
18. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287(13):1690-8.
 19. Lutomski DM, LaFrance RJ, Bower RH, Fischer JE. Warfarin absorption after massive small bowel resection. *Am J Gastroenterol*. 1985;80(2):99-102.
 20. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal: pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(4):300-13.
 21. Holley KE, Bahn RC, McGoan DC, Mankin HT. Spontaneous calcific embolization associated with calcific aortic stenosis. *Circulation*. 1963;27(2):197-202.
 22. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*. 1970;32(1):26-34.

7. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no tromboembolismo venoso

7.1. Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) tem um grande impacto na morbidade e na mortalidade da população geral, e pode ser prevenido na maioria dos casos. Assim, torna-se muito importante o seu tratamento e prevenção, através do uso de medicações específicas. Até recentemente os anticoagulantes utilizados na prática clínica eram a heparina fracionada e não fracionada (HNF), o fondaparinux e a varfarina. Contudo, as maiores limitações desses medicamentos são o uso injetável (no caso da heparina e fondaparinux), e a estreita janela terapêutica associada a uma grande interação com diversos medicamentos e alimentos (no caso da varfarina). Dessa forma, os novos anticoagulantes foram desenvolvidos com o intuito de resolver essas limitações, permitindo um tratamento oral, com doses fixas, sem a necessidade de controle laboratorial rotineira.

Esses medicamentos têm sido avaliados em estudos controlados randomizados com a inclusão de um grande número de pacientes. Contudo é importante ressaltar que os estudos clínicos não representam o “mundo real”, uma vez que os pacientes com maior risco hemorrágico ou com maiores complicações clínicas geralmente são excluídos. Didaticamente, consideramos como TEV a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP).

A maioria dos estudos que compararam a enoxaparina e os novos anticoagulantes na profilaxia primária de cirurgias de prótese de joelho e quadril, considera a ocorrência de TVP assintomática, quando para a análise do custo/benefício deve-se avaliar a ocorrência de TEV sintomático e de sangramento.

7.2. Avaliação de risco de tromboembolismo venoso e profilaxia

A profilaxia do TEV é indicada em pacientes clínicos internados com mais de 40 anos, com expectativa de mobilidade limitada por três ou mais dias, que apresentam pelo menos um fator de risco para TEV e que não tenham risco aumentado de sangramento, devendo ser mantida pelo menos até a alta hospitalar. Todos os pacientes internados em unidades de terapia intensiva são considerados de alto risco para TEV.

São considerados fatores de risco para TEV: TEV prévio, idade avançada (especialmente >55 anos), cirurgia, trauma maior ou lesão de membro inferior, imobilidade, parestia de membros inferiores, veias varicosas, câncer, terapia oncológica (hormonioterapia, quimioterapia, radioterapia, inibidores de angiogênese), desordens mieloproliferativas, compressão venosa (hematoma, tumor, anormalidade arterial), gravidez e puerpério, terapia com estrogênio, moduladores do receptor de estrogênio, agentes estimuladores de eritropoiese, enfermidade aguda, doença infecciosa aguda, insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV, infarto agudo do miocárdio, doença respiratória aguda, acidente vascular cerebral, doença reumática, doença inflamatória intestinal, síndrome nefrótica, insuficiência renal, hemoglobínúria paroxística noturna, obesidade, cateter venoso central, trombofilias herdadas ou adquiridas^{1,2}.

A indicação de profilaxia com uso de anticoagulantes deve levar em conta a relação custo/benefício de se utilizar esses medicamentos com potencial risco de sangramento. É difícil estabelecer, do ponto vista prático, quando os pacientes em tratamento clínico são de alto ou baixo risco de desenvolverem TVP, tendo como base estudos de populações muito heterogêneas.

Em estudo prospectivo observacional que reuniu 1.180 pacientes internados em hospital para tratamento clínico, considerou-se 11 fatores de risco para TVP com pesos diferentes e definiu-se escores para risco de TVP com base no número total de pontos considerados para a presença de cada um destes fatores; veja na Tabela 1 o escore de risco de Padua³.

Tabela 1 – Fatores de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes hospitalizados (escore de risco de Padua)

Fator de risco	Pontos
Câncer ativo	3
TEV prévio	3
Mobilidade reduzida	3
Trombofilia	3
Trauma ou cirurgia recente (menos de 1 mês)	2
Idade avançada (maior 70 anos)	1
Insuficiência cardíaca ou respiratória	1
Infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral	1
Infecção aguda e/ou doença reumatológica	1
IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$	1
Tratamento hormonal	1

TEV, tromboembolismo venoso; IMC, índice de massa corporal.

Os pacientes foram considerados de alto risco quando atingiram 4 ou mais pontos (39,7% deles), e de baixo risco com menos de 4 pontos (60,3%). No acompanhamento de 90 dias, ocorreu TVP em 11% dos pacientes de alto risco e 0,3% entre os de baixo risco. Apesar das limitações deste estudo, o escore de risco de Padua é uma boa ferramenta para estabelecer o risco de TVP em pacientes hospitalizados. Em pacientes cirúrgicos, recomenda-se a anticoagulação profilática em pacientes considerados de risco moderado (pacientes submetidos a cirurgias ginecológicas, urológicas, torácicas ou neurocirurgias, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos pequenos que apresentam um fator de risco adicional, pacientes entre 40-60 anos que serão submetidos a anestesia geral por mais de 30 minutos sem outros fatores de risco adicionais) ou alto (pacientes com idade >60 anos submetidos a procedimentos cirúrgicos maiores, pacientes de 40-60 anos com fatores de risco adicionais, pacientes submetidos a artroplastia de quadril ou joelho, cirurgia por fratura pélvica ou de quadril, cirurgia colorretal, trauma maior, lesão medular, cirurgia oncológica). Fatores de risco para o desenvolvimento de TEV em pacientes cirúrgicos incluem também o tipo e a extensão da cirurgia ou trauma e a duração do internamento. A

profilaxia deve ser continuada até a alta hospitalar. Em alguns subgrupos de pacientes deve-se considerar mantê-la por um período de tempo estendido após a alta, como nos casos de grande cirurgia oncológica ou evento tromboembólico prévio (até 28 dias), prótese de quadril, prótese de joelho ou cirurgia por fratura de quadril (até 35 dias)⁴.

7.3. Risco de sangramento

Até o momento não existe um modelo validado prospectivamente para avaliação do risco de sangramento em pacientes clínicos hospitalizados. Um estudo de análise retrospectiva com mais de 15.000 pacientes encontrou como fatores de risco para sangramento: úlcera gastroduodenal ativa, sangramento nos últimos 3 meses, contagem plaquetária <50.000/ μ l, idade, insuficiência hepática ou renal, permanência na unidade de terapia intensiva, presença de cateter venoso central, doença reumática, câncer e sexo masculino⁵.

7.4. Terapia anticoagulante no TEV

7.4.1. Heparina não fracionada

7.4.1.1. Profilaxia

O uso de HNF em baixas doses (5.000UI SC a cada 8 ou 12 horas) na prevenção do tromboembolismo em pacientes clínicos e cirúrgicos de risco é eficaz e seguro, reduzindo o risco de TEV e de embolia pulmonar fatal (em 60-70%)⁶. Por outro lado, seu uso está associado a aumento discreto na incidência de hematoma de ferida e aumento sem significância estatística em sangramento maior (sem aumento de sangramento fatal).

Em pacientes submetidos à cirurgia de quadril, como a incidência de TVP continua alta (20-30%)⁷ mesmo com a administração de baixas doses de HNF, aconselha-se o ajuste de dose da heparina pelo controle do TTPa ou o uso de dose fixa de heparina de baixo peso molecular⁸.

Pacientes internados por acidente vascular cerebral que apresentam mobilidade reduzida devem receber profilaxia com anticoagulantes em baixa dose, com a ressalva de que estes não devem ser utilizados por 24 horas após a administração de trombolíticos^{9,10}. Pacientes internados por acidente vascular cerebral hemorrágico devem receber profilaxia mecânica com o uso de dispositivos de compressão pneumática intermitente¹¹. O uso de heparina em baixas doses deve ser considerado em pacientes de alto risco, principalmente pacientes restritos ao leito, após a documentação da cessação do sangramento, tão precocemente quanto no segundo ao quarto dia após a instalação do acidente vascular cerebral hemorrágico¹².

Deve-se realizar exame de contagem plaquetária nos pacientes que estão recebendo HNF profilática a cada 2-3 dias dos dias 4-14 ou até o fim do tratamento com a heparina, o que acontecer antes e em dias alternados nos pacientes que estão recebendo HNF profilática no pós-operatório, já que estes representam o grupo de maior risco para trombocitopenia induzida por heparina. Nos pacientes que iniciarão heparina não fracionada ou de baixo peso molecular e que tenham recebido heparina não fracionada nos últimos 100 dias, deve-se obter uma contagem de plaquetas de base e repeti-la 24 horas após o início da heparina. A dosagem das plaquetas só não é necessária nos pacientes clínicos que estejam recebendo apenas *flush* de cateter com HNF¹³.

Tabela 2 – Recomendações para utilização de heparina não fracionada como profilaxia de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Uso de heparina em baixas doses (5.000UI SC a cada 8 ou 12 horas) em pacientes hospitalizados com pelo menos um fator de risco para TEV e que não tenham risco aumentado de sangramento.	A	7,8
	Anticoagulação profilática em pacientes cirúrgicos de risco moderado ou alto.	A	7,8
IIa	Contagem plaquetária a cada 2-3 dias dos dias 4 a 14 ou até o fim do tratamento com a heparina, nos pacientes recebendo HNF profilática e pacientes em pós-operatório recebendo <i>flush</i> de cateter com HNF.	C	8
	Contagem plaquetária a cada 2 dias dos dias 4 a 14 ou até o fim do tratamento com a heparina nos pacientes em pós-operatório recebendo HNF profilática.	C	8,13

TEV, tromboembolismo venoso; HNF, heparina não fracionada.

7.4.1.2. Tratamento

A HNF é droga eficaz no tratamento da TVP. Deve ser iniciada assim que o diagnóstico for confirmado, ou em caso de alta suspeição clínica até que os exames diagnósticos possam ser realizados, já que a embolia pulmonar ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com TVP sintomática de membros inferiores não tratados¹⁴.

Há três possibilidades de uso da HNF no tratamento inicial da TVP: administração intravenosa com monitoramento da coagulação, administração subcutânea com monitoramento

da coagulação e administração subcutânea ajustada para o peso sem monitoramento da coagulação.

Administração intravenosa com monitoramento da coagulação. Dois regimes de administração de HNF intravenosa são recomendados para o tratamento da TVP: bolus de 5.000UI seguido de infusão contínua de pelo menos 30.000UI nas primeiras 24 horas (1.250UI/hora) ou bolus de 80UI/kg seguido de 18UI/kg/hora (protocolos específicos estão disponíveis para se alcançar e manter TTPa em níveis adequados — 1,5 a 2,5 vezes o valor de controle)¹⁵.

A administração endovenosa de heparina é difícil e pode resultar com frequência em um tratamento inadequado, com até 60% dos pacientes não alcançando um TTPa adequado nas primeiras 24 horas¹⁶. A criação de protocolos, como na administração de dose corrigida pelo peso, procura evitar estas dosagens inadequadas.

Administração subcutânea com monitoramento da coagulação. Uma meta-análise de oito estudos clínicos sobre o tratamento inicial de pacientes com TVP encontrou que a administração subcutânea de HNF duas/dia é mais eficaz (RR de extensão ou recorrência do tromboembolismo 0,62, 95% IC, 0,39-0,98) e pelo menos tão segura (RR de sangramento maior 0,79; 95% IC, 0,42-1,48) quanto a administração intravenosa contínua¹⁷, o que facilita a posologia e possibilita inclusive o tratamento domiciliar. O regime usual nestes estudos incluiu um bolus IV inicial de aproximadamente 5.000UI seguido de uma dose SC de 17.500UI duas/dia no primeiro dia, com ajustes subsequentes para alcançar um prolongamento do TTPa de 1,5 a 2,5 vezes o valor de controle laboratorial.

A administração subcutânea da HNF com ajuste de TTPa também se mostrou tão eficaz e segura quanto uma dose fixa de heparina de baixo peso molecular (HBPM) no tratamento inicial de pacientes com TEV, incluindo pacientes com embolia pulmonar¹⁸. Neste caso, iniciou-se uma dose de heparina de acordo com o peso (<50kg, 4.000UI IV + 12.500UI SC; 50-70kg, 5.000UI IV + 15.000UI SC; >70kg, 6.000UI IV + 17.500UI SC) e realizados ajustes de dose conforme o resultado do TTPa a cada 6 horas.

Administração subcutânea ajustada para o peso sem monitoramento da coagulação. A administração de HNF

subcutânea em uma dose inicial de 333UI/kg seguida de uma dose fixa de 250UI/kg 2x/dia sem monitoramento da coagulação apresentou taxas semelhantes de TEV recorrente, sangramento maior e morte em comparação com o uso de HBPM¹⁹.

A eficácia do tratamento com a HNF depende de se atingir um nível terapêutico crítico de heparina nas primeiras 24 horas (TTPa 1,5 vezes o valor de controle ou o limite superior da variação normal do TTPa)²⁰, pelo risco aumentado de recorrência de tromboembolismo nos pacientes que não alcançam este nível. O uso de uma dose ajustada ao peso (bolus inicial de 80UI/kg seguido de uma infusão contínua de 18UI/kg/h) resulta em um maior número de pacientes (97% x 77%) alcançando um TTPa na faixa terapêutica nas primeiras 24 horas e em uma menor incidência de recorrência de tromboembolismo¹⁵. No caso da administração subcutânea, a dose inicial utilizada deve ser alta, para que se alcance esta resposta adequada nas primeira 24 horas²¹.

Atualmente recomenda-se o início simultâneo da heparina e do antagonista da vitamina K, com suspensão da heparina após 5 dias, desde que a relação normatizada internacional (RNI) esteja $\geq 2,0$ por pelo menos 24 horas. Além de redução no risco de trombocitopenia induzida por heparina, dois estudos clínicos randomizados em pacientes com TVP proximal mostraram eficácia similar no uso de HNF intravenosa por 5-7 dias ou 10-14 dias^{22,23}. Contagens plaquetárias devem ser obtidas regularmente para monitoramento de trombocitopenia induzida por heparina, que deve ser suspensa caso ocorra queda abrupta ou sustentada das plaquetas, ou uma contagem plaquetária <100.000.

Tabela 3 – Recomendações para utilização de heparina não fracionada como tratamento de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Tratamento de trombose venosa aguda (TVP) com HNF EV ou SC com monitoramento do TTPa (1,5 a 2,5 vezes o valor de controle laboratorial) ou SC com dose fixa.	A	15
	HNF SC com administração de 17.500UI ou 250UI/kg 2x/dia, com ajuste de dose para se alcançar e manter um prolongamento do TTPa entre 1,5 a 2,5 vezes o valor de controle laboratorial quando medido 6 horas após a administração.	A	17
	HNF EV com administração de bolus de 80UI/kg ou 5.000UI seguido de infusão contínua de 18UI/kg/h com ajuste de dose para se alcançar e manter um prolongamento do TTPa entre 1,5 a 2,5 vezes o valor do controle laboratorial.	C	15
IIa	Início simultâneo de HNF e da anticoagulação oral com antagonista da vitamina K.	C	22
	Tratamento de pacientes com alta suspeita clínica de TVP enquanto aguarda por exames diagnósticos.	C	14
	Suspensão da HNF após 5 dias, desde que a RNI esteja $\geq 2,0$ por pelo menos 24 horas.	C	22

TVP, trombose venosa profunda; HNF, heparina não fracionada; EV, endovenoso; SC, subcutâneo; RNI, relação normatizada internacional.

7.4.2. Heparina de baixo peso molecular

7.4.2.1. Profilaxia

A utilização da heparina de baixo peso molecular (HBPM) para a prevenção da TVP é determinada pelo risco de o paciente apresentar o evento clínico. Dentro desta estratificação de risco, certas situações clínicas são avaliadas de forma distinta. Neste contexto os pacientes são separados em

três grupos: pacientes não cirúrgicos, pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas e pacientes submetidos a cirurgias não ortopédicas. Nesta parte serão considerados os pacientes não cirúrgicos.

O uso das heparinas reduz de forma significativa a incidência de TEV, com uma tendência de maior eficácia para as HBPM, que podem ser administradas uma/dia e apresentam menor tendência de trombocitopenia²⁴.

Dados de três revisões sistemáticas da literatura foram utilizados para determinar a indicação de profilaxia para fenômenos tromboembólicos em pacientes hospitalizados por doenças agudas. Os resultados encontrados demonstram que a tromboprofilaxia está associada com redução significativa no risco de fenômenos tromboembólicos, especialmente nos pacientes considerados de maior risco para estes eventos. Associado a este dado, o risco de sangramentos maiores não foi significativo^{25,26}.

Com isso recomenda-se a tromboprofilaxia com HBPM para indivíduos de alto risco, até a recuperação da mobilidade ou até a alta hospitalar (qual situação ocorrer primeiro). Nos indivíduos de baixo risco a incidência de eventos é muito baixa para se justificar a profilaxia²⁷.

Interessantemente, no estudo LIFENOX²⁸, uma investigação duplo-cego, placebo-controlado, randomizada para avaliar o efeito de enoxaparina subcutânea (40mg/dia) em comparação com o placebo — ambos administrados por 10±4 dias em pacientes que estavam usando meias elásticas com compressão graduada —, e a taxa de morte por qualquer causa entre pacientes hospitalizados, agudamente doentes. Mostrou-se que o uso de enoxaparina mais meias elásticas com compressão graduada, em comparação com meias elásticas com compressão graduada isolada, não foi associado com uma redução da taxa de mortalidade por qualquer causa entre pacientes hospitalizados.

Prevenção de TVP em viagens de longa distância. Outra situação cotidiana em que a indicação de profilaxia com HBPM ou AAS (ácido acetilsalicílico, aspirina) vem sendo discutida e muitas vezes indicada, é naqueles indivíduos que retornam de viagens de longa distância. O TEV sintomático é raro neste grupo particular de pacientes.

Para pacientes de risco mais alto, a orientação é para que façam frequentes deambulações, exercícios e massagens musculares. Considera-se também para esses pacientes o uso de meias elásticas abaixo dos joelhos com compressão de 15 a 30mmHg de pressão.

Até o momento não foram realizados estudos com uma metodologia adequada para testar a hipótese do benefício do uso da HBPM neste grupo de pacientes. Nos indivíduos de maior risco, ou seja, aqueles com tromboembolismo prévio, trombofilias conhecidas, índice de massa corporal acima de 40kg/m² (obesidade grau 3), câncer ativo, cirurgias de grande porte recente (menos de 1 mês), e que estão viajando a mais de 6 horas, o uso de tromboprofilaxia medicamentosa deve ser decidida de forma individual, considerando sempre que eventos adversos podem superar qualquer benefício²⁹.

Na prática, embora sem comprovação científica, o que se vê é o uso de enoxaparina 20-40mg SC 1 hora antes de embarcar em viagens de mais de 6 horas. Outras opções medicamentosas, também não testadas, incluem dabigatrana 110mg ou rivaroxabana 10mg.

Tabela 4 – Recomendações para utilização de heparina de baixo peso molecular como profilaxia de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Enoxaparina pode ser utilizada na dose de 40mg ao dia em pacientes considerados de alto risco para TVP.	A	2,3,18,19
IIa	Enoxaparina pode ser utilizada na dose de 20 a 30mg ao dia em pacientes considerados de alto risco para TVP, com depuração de creatinina < 30ml/min.	C	2,3,18,19

TVP, trombose venosa profunda.

7.4.2.2. Tratamento

O uso da HBPM na anticoagulação inicial do paciente após diagnóstico de TVP está associado a menor mortalidade, menor recorrência de TVP, e menor incidência de sangramentos maiores. Além disso, há menor incidência de trombocitopenia induzida por heparina e a forma de uso é simples. A preocupação em relação ao seu uso deve existir nos indivíduos com redução significativa da função renal (depuração de creatinina inferior a 30ml/min). A dose é

corrigida pelo peso do paciente, com efeito terapêutico previsível. A monitorização do TTPa é desnecessária e apresenta melhor biodisponibilidade quando comparada à heparina não fracionada. A ação terapêutica prolongada permite uma ou duas administrações diárias^{30,31}.

Com isso recomenda-se a utilização da heparina de baixo peso molecular concomitante à utilização de um antagonista da vitamina K até que o paciente esteja adequadamente anticoagulado pela monitorização do valor do RNI^{32,33}.

Tabela 5 – Recomendações para utilização de heparina de baixo peso molecular como tratamento de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Enoxaparina pode ser utilizada na dose de 1mg/kg a cada 12 horas em pacientes com TEV.	A	10,16,19
IIa	Enoxaparina deve ser utilizada na dose de 1mg/kg uma vez ao dia em pacientes com TEV com depuração de creatinina < 30ml/min.	C	10,16,19
	Em paciente com depuração de creatinina < 30ml/min, recomenda-se a dosagem do fator anti-Xa para monitorização terapêutica.	C	10,16,19

TEV, tromboembolismo venoso.

7.4.3. Varfarina

7.4.3.1. Profilaxia

Em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas de grande porte e que não aceitam ou são incapazes de colaborar com injeções, a varfarina pode ser usada como alternativa ao uso de apixabana ou dabigatana ou ainda dispositivos de compressão pneumática intermitente para prevenção de TVP³⁴.

7.4.3.2. Tratamento

Em pacientes portadores de TVP aguda, a varfarina deve ser iniciada no mesmo dia de início de uso de HBPM ou HNF. A anticoagulação parenteral deve ser mantida até um mínimo de 5 dias ou até se atingir RNI de 2,0³⁵.

Em pacientes com TVP tratados com varfarina, a dose deve ser ajustada visando atingir um RNI entre 2,0 e 3,0 (RNI alvo de 2,5)^{36,37}.

Tabela 6 – Recomendações para utilização de varfarina como profilaxia de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
Ila	Varfarina pode ser utilizada como alternativa em profilaxia de TVP em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas.	A	35

TVP, trombose venosa profunda.

O período de anticoagulação vai depender da existência de um fator predisponente para trombose, que pode ser transitório, como uma cirurgia, por exemplo, ou definitivo, como uma síndrome trombofílica. A recomendação é de um tempo mínimo de 3 meses e, se há um fator causal, ela pode ser estendida. Em pacientes com TVP proximal de membros inferiores, provocada por cirurgia, o tempo de anticoagulação com varfarina recomendado também é de 3 meses^{38,39}. Em pacientes com TVP proximal de membros inferiores, provocada por um fator de risco transitório não associado à cirurgia, o tempo de anticoagulação com varfarina recomendado é de 3 meses. Em pacientes com episódio isolado de TVP e em porção distal de membros inferiores, provocada por um fator de risco transitório ou associado à cirurgia, o tempo de anticoagulação com varfarina recomendado é de 3 meses⁴⁰.

Em pacientes com TVP espontânea (sem fator desencadeante conhecido) de membros inferiores, o período de anticoagulação recomendado com varfarina é de no mínimo 3 meses. Após esse período, os pacientes devem ser avaliados quanto a risco/benefício de se estender o período de anticoagulação. Em pacientes que apresentam um primeiro episódio de TVP proximal de membros inferiores, sem fator de risco conhecido, com risco de sangramento baixo a moderado, recomenda-se anticoagulação por mais de 3 meses. Aqueles que apresentam um primeiro episódio de TVP proximal de membros inferiores, sem fator de risco conhecido, com risco de sangramento alto, recomenda-se anticoagulação por 3 meses. Pacientes que apresentam um primeiro episódio de TVP distal de membros inferiores, sem fator de risco conhecido,

independentemente do risco de sangramento, recomenda-se anticoagulação por 3 meses^{41,42}.

Outro fator a ser considerado em relação ao tempo de anticoagulação é o fato de um primeiro episódio de TVP ou de episódios de repetição. Além disso, deve-se avaliar o risco de sangramento.

Em pacientes com um episódio de TVP de repetição, sem fator de risco conhecido, o tempo de anticoagulação com varfarina deve ser estendido para além de 3 meses, naqueles com baixo risco de sangramento^{43,44}.

Em pacientes com um episódio de TVP de repetição, sem fator de risco conhecido, sugere-se que o tempo de anticoagulação com varfarina deva ser estendido para além de 3 meses, naqueles com moderado risco de sangramento. Em pacientes com um episódio de TVP de repetição, sem fator de risco conhecido, o tempo de anticoagulação com varfarina deve ser de 3 meses, naqueles com alto risco de sangramento^{45,46}.

Em pacientes portadores de câncer em atividade, o tratamento anticoagulante com varfarina de TVP de membros inferiores deve ser estendido para além de 3 meses, naqueles que não possuem alto risco de sangramento. Em pacientes portadores de câncer em atividade, o tratamento anticoagulante com varfarina de TVP de membros inferiores deve ser de 3 meses, naqueles que possuem alto risco de sangramento. O tratamento para TVP de membros inferiores assintomática com varfarina deve seguir as mesmas orientações quanto a nível terapêutico de RNI e duração⁴⁷.

Tabela 7 – Recomendações para utilização de varfarina como tratamento de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	A varfarina pode ser utilizada para tratamento de TEV na dose inicial de 5mg/dia por um período mínimo de três meses com RNI alvo entre 2,0 e 3,0, podendo ser estendido caso haja a presença de síndrome trombofílica ou neoplasia.	A	38-40
	O uso de medicações subcutâneas ou parenterais deve ser suspenso após período mínimo de 5 dias ou quando houver pelo menos duas medidas de RNI $\geq 2,0$ com intervalo de 24 horas.	A	35
Ila	Doses de varfarina menores que 5mg devem ser consideradas em pacientes idosos, desnutridos, hepatopatas, com insuficiência cardíaca ou com alto risco de sangramento.	C	38-40

TEV, tromboembolismo venoso.

7.4.4. Fondaparinux

7.4.4.1. Profilaxia

O estudo ARTEMIS, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança no uso de fondaparinux na prevenção de TVP em 849 pacientes com idade maior ou igual a 60 anos, hospitalizados por doenças agudas cardíacas, respiratórias, infecciosas ou inflamatórias, que precisaram ficar acamados por pelo menos 4 dias e considerados de risco moderado para TVP. O uso de fondaparinux 2,5mg ao dia, via subcutânea (iniciado nas primeiras 48 horas da admissão hospitalar e continuado por 6 a 14 dias), reduziu significativamente o risco de TVP de 10,5% no grupo placebo para 5,6% (redução de RR de 47%, IC 95% 8-69). Sangramentos maiores ocorreram em um paciente de cada grupo (0,2%)⁴⁸.

No estudo PEGASUS, pacientes submetidos a cirurgias abdominais eletivas foram randomizados para receber fondaparinux 2,5mg, diariamente por 5 a 9 dias, com início 6 horas após a cirurgia ou dalteparina 2.500 unidades, via subcutânea, 2 horas antes e 12 horas após a dose pré-operatória, seguido de 5.000UI diariamente por 5 a 9 dias. Dentre os 2.048 pacientes, a taxa de TVP foi de 4,6% no grupo fondaparinux e de 6,1% no grupo que recebeu dalteparina, mostrando uma redução de RR de 25% IC 95% -9 à +48. O

objetivo de não inferioridade do fondaparinux foi atingido e a taxa de sangramentos maiores foi similar (3,4% no grupo fondaparinux contra 2,4% no dalteparina)⁴⁹.

Estudos randomizados de fase III demonstraram que fondaparinux, quando iniciado de 4 a 8 horas no pós-operatório, tem eficácia superior em prevenir TEV profundo (TVP), comparado a HBPM (enoxaparina), em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas como próteses totais de quadril, de joelhos e cirurgia de fratura de quadril, baseado em um desfecho composto de venografia ascendente bilateral e eventos sintomáticos objetivamente documentados⁵⁰.

Em uma meta-análise de quatro estudos multicêntricos duplo-cegos e randomizados de prevenção de TVP, comparando fondaparinux com enoxaparina em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas de grande porte, esses achados se confirmaram em favor do fondaparinux⁵¹.

A trombopprofilaxia estendida foi avaliada em um estudo de fase 3 chamado PENTPHIRA-Plus, em que pacientes submetidos a cirurgia para tratamento de fratura de quadril. Prolongando a duração da profilaxia com fondaparinux, 2,5mg 1x/dia, via subcutânea a partir de 1 a 4 semanas após a fratura, diminuiu-se consideravelmente a frequência de TVP venograficamente documentada de 35 para 1,4% (p=0,0001) e de TVP sintomática de 2,7 para 0,3% (p=0,021)⁵².

Tabela 8 – Recomendações para utilização de fondaparinux como profilaxia de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Fondaparinux pode ser utilizada na dose de 2,5mg ao dia em pacientes considerados de alto risco para TVP.	A	48,49

TVP, trombose venosa profunda.

7.4.4.2. Tratamento

Estudos que avaliaram o tratamento de TVP mostraram que fondaparinux foi igualmente efetivo e seguro comparado a enoxaparina e HNF no tratamento de TVP e TEP.

O estudo duplo-cego MATISSE randomizou 2.205 pacientes portadores de TVP aguda e sintomática para tratamento inicial com fondaparinux (5, 7,5 ou 10mg ao dia) para pacientes com peso abaixo de 50, 50 a 100 e maior que 100kg, respectivamente, ou enoxaparina 1mg/kg 2x/dia, por um período de ao menos 5 dias ou até os inibidores de vitamina K induzirem um RNI maior que 2,0. O desfecho principal, a recorrência de TVP sintomática em 3 meses, foi de 3,9% para o grupo fondaparinux e 4,1% para enoxaparina. A incidência de sangramentos maiores durante o período inicial (1,1 e 1,2%, respectivamente) também foi similar, assim como a mortalidade global (3,8 e 3,0%, respectivamente). Concluiu-

-se que fondaparinux, usado umax/dia, foi pelo menos tão efetivo e seguro quanto à enoxaparina para o tratamento inicial de TVP sintomática⁵³.

O estudo CALISTO, um estudo randomizado que incluiu mais de 3.000 pacientes com trombose venosa superficial de membros inferiores, comparou fondaparinux na dose de 2,5mg, via subcutânea, umax/dia por 45 dias, com placebo. O estudo demonstrou que o tratamento ativo reduziu a incidência de desfechos compostos de TVP sintomática, TEP, extensão da trombose para a junção safeno-femoral, recorrência de trombose venosa superficial e morte (0,9% no grupo de tratamento ativo contra 5,9% no placebo) com uma redução de risco relativo de 85% em favor do fondaparinux (p<0,001). Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação a complicações hemorrágicas entre os dois grupos⁵⁴.

Tabela 9 – Recomendações para utilização de fondaparinux como tratamento de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Para o tratamento de TVP, a dose preconizada é de 7,5mg/dia, para pacientes com peso entre 50 e 100 kg. Para pacientes com peso menor que 50kg, a dose é de 5mg/dia e para os maiores de 100kg, a dose preconizada é de 10mg/dia.	A	53,54
Ila	É contraindicado o uso de fondaparinux para o tratamento de TVP em pacientes com clearance de creatinina <30ml/min.	C	53,54

TVP, trombose venosa profunda.

7.4.5. Dabigatрана

7.4.5.1. Profilaxia

Quatro estudos randomizados, controlados e duplo-cegos, avaliaram a eficácia e segurança da dabigatрана na profilaxia de TEV na cirurgia para prótese de joelho ou quadril. O evento primário foi TEV total (incluindo TEP, TVP proximal e distal, sintomática e assintomática (por venografia) e a mortalidade por qualquer causa.

O estudo RE-NOVATE incluiu 3.494 pacientes submetidos à cirurgia de prótese de quadril e avaliou a dose de dabigatрана de 150mg ou 220mg 1x/dia em comparação à enoxaparina 40mg/dia, com duração de 28 a 35 dias. O evento primário com 220mg de dabigatрана, 150mg de dabigatрана ou enoxaparina foi de 6%, 8,6% e 6,7%, respectivamente. Esses resultados demonstraram que a dabigatрана não é inferior à enoxaparina. Nesses mesmos grupos, a incidência de sangramento maior foi que 2%, 1,3% e 1,6%, respectivamente. Portanto, não houve diferença entre os grupos⁵⁵.

O estudo RE-NOVATE II avaliou apenas a dose de 220mg da dabigatрана em pacientes submetidos à prótese de quadril, e incluiu 2.055 pacientes. O evento primário com dabigatрана ou enoxaparina ocorreu em 7,7% e 8,8%, e o sangramento maior em 1,4 e 0,9%, respectivamente. Portanto, não houve diferença entre os grupos tanto em relação à segurança como à eficácia⁵⁶.

O estudo RE-MOBILIZE incluiu 2.615 pacientes e comparou dabigatрана 150mg ou 220mg 1x/dia com enoxaparina 30mg 2x/dia, por um período de 12 a 15 dias, em cirurgia de prótese de joelho. O evento primário ocorreu em 33,7%, 31,1% e 25,3%, respectivamente. O sangramento maior ocorreu em 0,6%, 0,6% e 1,4%, respectivamente. Portanto, os resultados demonstram que, apesar da mesma segurança, a eficácia foi menor com o uso da dabigatрана⁵⁷.

No estudo RE-MODEL, foram incluídos 2.076 pacientes que receberam dabigatрана 150mg ou 220mg 1x/dia, ou enoxaparina 40mg 1x/dia, por 6 a 10 dias. O evento primário ocorreu em 40,5%, 36,4% e 37,7%, respectivamente. O sangramento maior ocorreu em 1,3%, 1,5% e 1,3%, respectivamente. Portanto, a dabigatрана não foi inferior à enoxaparina, com a mesma segurança⁵⁸.

Uma meta-análise que avaliou apenas a dose de 220mg de dabigatрана, nos estudos RE-MODEL, RE-NOVATE e RE-

-MOBILIZE demonstrou não inferioridade e mesmo risco hemorrágico da dabigatрана em relação à enoxaparina⁵⁹.

Outra meta-análise incluindo os quatro estudos demonstrou que a ocorrência de TEV e mortalidade decorrente de TEV foi 3%, 3,8% e 3,3% nos grupos dabigatрана 220mg, dabigatрана 150mg e enoxaparina, respectivamente. O sangramento maior ocorreu em 1,4%, 1,1% e 1,4%, respectivamente. Portanto, a dabigatрана foi tão eficaz quanto a enoxaparina, com o mesmo risco hemorrágico⁶⁰.

Nenhum estudo comparou a tromboprofilaxia com a dabigatрана *versus* não tromboprofilaxia nas cirurgias de prótese de joelho e quadril.

O NICE Guidance considera que a dabigatрана é segura e adequada para a profilaxia primária em prótese de joelho e quadril, tendo custo/efetividade adequada, ressaltando a falta de um antídoto, e que a dose de 150mg/dia seria mais adequada nos pacientes com alteração renal ou em idosos. A dabigatрана pode ser considerada uma alternativa nas situações em que a enoxaparina é indicada⁶¹.

O 9th ACCP Guidelines empregando os dados obtidos nesses quatro estudos descritos anteriormente, considerou que a dabigatрана na dose de 220mg foi similar à enoxaparina em relação à ocorrência de TEV sintomático (TEP: RR, 1.22; 95% CI, 0.52-2.85; TVP: RR, 0.7; 95% CI, 0.12-3.91) e de sangramento maior (RR, 1.06; 95% CI, 0.66-1.72). O risco absoluto de sangramento e TEV foi semelhante, com um evento para cada 1.000 pacientes. Na dose de 150mg, a dabigatрана falhou em demonstrar ou excluir um efeito benéfico de prevenção de TEV em relação à enoxaparina (TEP: RR, 0.31; 95% CI, 0.04-2.48; TVP sintomática: RR, 1.52; 95% CI, 0.45-5.05). Portanto, baseando-se em evidência de moderada qualidade, a dabigatрана pode ser considerada similar à enoxaparina em eficácia e segurança, mas pela maior experiência com enoxaparina indica-se esse medicamento com primeira escolha⁶².

Para a profilaxia de TEV em cirurgias de prótese de quadril e joelho, recomenda-se a dose de 150mg ou 220mg 1x/dia, por um período de 28 a 35 dias ou 14 dias, respectivamente. O medicamento deve ser iniciado de 1 a 4 horas após o procedimento cirúrgico, e com a hemostasia restabelecida com metade da dose. A escolha da dose fica a critério médico, considerando-se a idade, depuração de creatinina e uso de outros medicamentos que interagem com a dabigatрана.

Tabela 10 – Recomendações para utilização de dabigatрана como profilaxia de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
Ila	Profilaxia de TEV em pós-operatório de cirurgia de prótese de quadril e joelho na dose de 150mg ou 220mg/dia.	A	60

TEV, tromboembolismo venoso.

7.4.5.2. Tratamento

Os estudos realizados em pacientes com TVP aguda ou crônica foram analisados com o objetivo de avaliar a não inferioridade e segurança da dabigatрана em comparação à varfarina, sempre considerando a ocorrência de TEV sintomático.

O estudo RE-COVER foi um estudo fase III duplo-cego, randomizado e controlado, de tratamento de TEV agudo. Um total de 2.539 pacientes, após o tratamento convencional com enoxaparina por um mínimo de 5 dias, receberam 150mg de dabigatрана 2x/dia, ou varfarina com ajuste de dose para um

RNI (razão normalizada internacional) entre 2,0-3,0, por 6 meses. Os resultados mostraram que a recorrência de TEV (2,4% versus 2,1%, RR 1,10; 95% CI; 0,65-1,84) e de sangramento maior (1,6% versus 1,9%, RR 0,83; 95% CI; 0,46-1,49) foram semelhantes. No período de inclusão do estudo, 786 pacientes (31%) apresentavam sintomas de TEP. Os resultados não mostraram diferença na resposta à dabigatrana, em relação a recorrência de TEV ou sangramento, nesse subgrupo de pacientes⁶³.

O estudo RE-MEDY comparou o uso de 150mg de dabigatrana 2x/dia, e varfarina com ajuste de dose para um RNI entre 2,0-3,0, por 6 a 36 meses, após um período de tratamento convencional de TEV por 3 a 12 meses. Foram incluídos 2.856 pacientes; a recorrência de TEV ocorreu em 1,8% e 1,3% (RR 1,44; 95% CI; 0,79-2,62), e de sangramento maior em 0,9% e 1,8% (RR 0,56; 95% CI; 0,27-1,01), respectivamente. Esses resultados demonstram que a eficácia da dabigatrana é semelhante à da varfarina, com o mesmo risco hemorrágico. Observou-se uma incidência aumentada de eventos coronários agudos. Os resultados deste estudo ainda não foram publicados.

O RE-SONATE é um estudo que se iniciou em 2011 e tem o objetivo de avaliar a não inferioridade da dabigatrana em relação ao placebo quanto à recorrência de TEV sintomática. Após um período de tratamento convencional de 6 a 18 meses, os pacientes serão incluídos no estudo para um tratamento adicional de 6 meses.

O 9º ACCP, já citado, considera que a indicação da dabigatrana para o tratamento do TEV agudo tem uma evidência de qualidade moderada provocada por graves imprecisões relativas às diversas ocorrências e pela falta de dados em relação à segurança de longo prazo. Como foram incluídos muito poucos pacientes com câncer, esses resultados não podem ser extrapolados para esse grupo de pacientes.

Alguns aspectos que devem ser avaliados na escolha do anticoagulante é a tolerância do paciente a injeções diárias, histórico de plaquetopenia induzida pela heparina, função renal, necessidade de controle laboratorial, custo do tratamento e disponibilidade de antídoto para o tratamento das intoxicações. A dabigatrana pode ser muito menos incômoda ao paciente, mas ainda há falta de estudos na fase IV, para melhor embasar a segurança do uso desse medicamento, particularmente em relação a sangramento e complicações hepáticas. Também há a limitação de uso em pacientes com alteração renal e não existe nenhum antídoto. Em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50ml/min ou idade superior a 75 anos, a dose pode ser reduzida para 150mg ao dia. Da mesma forma, como mencionado no estudo RE-COVER, a dose deverá ser reduzida para 150mg ao dia quando houver concomitante administração de inibidores potentes da glicoproteína P, tais como amiodarona ou verapamil.

Tabela 11 – Recomendações para utilização de dabigatrana como tratamento de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIa	Tratamento de TEV agudo e crônico na dose de 150mg 2x/dia.	B	63

TEV, tromboembolismo venoso.

7.4.6. Rivaroxabana

7.4.6.1. Profilaxia

Os estudos mais importantes para análise da eficácia e segurança da rivaroxabana para profilaxia primária de TEV em cirurgias de prótese de joelho e quadril são os estudos RECORD 1-4, controlados, randomizados, duplo-cego, fase III. O evento primário foi TEV total, incluindo TEP, TVP proximal e distal, sintomática e assintomática (por venografia), e mortalidade por qualquer causa.

No estudo RECORD 1, que incluiu 4.541 pacientes submetidos à prótese de quadril, a rivaroxabana foi administrada na dose de 10mg 1x/dia com início no dia da cirurgia, e comparado à enoxaparina 40mg 1x/dia iniciada 1 dia antes da cirurgia, por 35 dias. A rivaroxabana foi superior à enoxaparina tanto em relação ao evento primário (1,1% versus 3,7%, RR, 0,3; 95% CI, 0,18-0,51, $p < 0,001$), como em relação à ocorrência de TEV (0,2% versus 2,0%, RR, 0,12, 95% CI, 0,04-0,34, $p < 0,001$). O sangramento maior foi semelhante nos dois grupos (0,3% versus 0,1%, RR, 3,02 95% CI, 0,61-14,95, $p = 0,18$). Esses resultados demonstram que a rivaroxabana foi mais eficaz que a enoxaparina, e com a mesma segurança⁶⁴.

O estudo RECORD 2 comparou 2.509 pacientes, com 35 dias de profilaxia com rivaroxabana 10mg 1x/dia com 40mg de enoxaparina 1x/dia, por 15 dias. O evento primário teve menor incidência no grupo da rivaroxabana em comparação ao da enoxaparina (2,0% versus 9,3%, RR 0,21, 95% CI 0,13-0,35, $p < 0,001$), assim como o TEV (0,6% versus 5,1%, RR, 0,12, 95% CI, 0,04-0,34, $p < 0,001$). A incidência de sangramento maior ou clinicamente significativo foi semelhante nos dois grupos (0,1% versus 0,1%, RR, 1,0, 95% CI, 0,06-15,98 e 9,9% versus 8,21%, RR, 1,20, 95% CI, 0,93-1,54, respectivamente)⁶⁵. Portanto, a rivaroxabana foi mais eficaz com a mesma segurança que a enoxaparina. Contudo é importante ressaltar que a enoxaparina foi utilizada apenas por 15 dias e a rivaroxabana por 35 dias.

O RECORD 3 ($n = 2.531$) comparou em pacientes submetidos à prótese de joelho 10mg de rivaroxabana 1x/dia com 40mg de enoxaparina ao dia, por 10 a 14 dias. A rivaroxabana foi superior à enoxaparina tanto em relação à prevenção do evento primário (1,1% versus 3,7%, RR, 0,3; 95% CI, 0,18-0,51, $p < 0,001$), como do TEV (0,2% versus 2,0%, RR, 0,12, 95% CI, 0,04-0,34). O sangramento maior foi semelhante nos dois grupos (0,3% versus 0,1%, RR, 3,02 95% CI, 0,61-

14,95)⁶⁶. Portanto, a rivaroxabana foi mais eficaz com a mesma segurança que a enoxaparina.

No estudo RECORD 4 ($n = 3.148$) a rivaroxabana foi empregada na dose de 10mg 1x/dia em comparação com a enoxaparina 30mg 2x/dia, para cirurgia de prótese de joelho. O evento primário foi menos prevalente no grupo da rivaroxabana (6,9% versus 10,1%, RR 0,69, 95% CI, 0,51-0,92, $p < 0,001$) assim como o TEV (1,2% versus 2,0%, RR 0,59, 95% CI, 0,30-1,16). O sangramento foi semelhante entre os dois grupos (0,7% versus 0,3%, RR, 2,47, 95% CI, 0,78-7,86)⁶⁷. Portanto esses resultados confirmam aqueles observados no estudo RECORD 3.

A incidência de sangramento clinicamente significativo também foi baixa em todos os estudos: RECORD 1: 5,8% versus 5,8%; RECORD 2: 6,5% versus 5,5%; RECORD 3: 4,3% versus 4,4%; e RECORD 4: 10,2% versus 9,2%.

Uma meta-análise de 8 estudos clínicos randomizados, com a inclusão de 15.586 pacientes submetidos à prótese de joelho ou quadril, mostrou que o uso da rivaroxabana estava associado a menor incidência de TEV e todas as causas de óbito (9.244 pacientes, RR 0,56, 95% CI, 0,39-0,80), e sangramento semelhante (sangramento maior: 13.384 pacientes, RR 1,65, 95% CI 0,93-2,93; sangramento clinicamente significante: 13.384 pacientes, RR 1,21, 95% CI 0,98-1,50; eventos hemorrágicos totais: 13.384 pacientes, RR 1,10, 95% CI 0,97-1,24)⁶⁸.

Contudo, uma crítica ao método de avaliação do sangramento nesses estudos é que somente se considerou o sangramento que necessitou de reoperação e não o sangramento no local cirúrgico, e a queda de hemoglobina foi comparada com o primeiro dia do pós-operatório e não com o pré-operatório.

Além disso, aproximadamente 30 a 39% dos pacientes dos estudos RECORD foram excluídos da análise de intenção de tratamento, por causa de uma avaliação inadequada da TVP, e o RECORD 4 foi totalmente excluído da decisão de aprovação pelo FDA. A monitorização inadequada e perda de dados compromete as análises e não confirmam a superioridade da rivaroxabana sobre a enoxaparina e o sangramento foi considerado semelhante.

O NICE Guidance considera que a rivaroxabana é mais eficaz que a enoxaparina na prevenção do TEV, mas o risco de sangramento maior é mais elevado (considerando-se o RR dos estudos), e que o mesmo pode ser considerado uma alternativa nas situações em que a enoxaparina é indicada. Quanto à comparação indireta entre a rivaroxabana e a dabigatrana, a primeira reduziu significativamente o risco de TEV, mas o risco de sangramento favoreceu a dabigatrana, considerando-os medicamentos similares.

O 9° ACCP Guidelines incluiu 7 estudos clínicos randomizados, com mais de 10.000 pacientes, para avaliar a indicação da rivaroxabana na tromboprofilaxia de prótese de joelho e quadril. O rivaroxaban reduziu a TVP sintomática

em 50% (RR, 0,41; 95% CI, 0,20-0,83) com um aumento do sangramento maior ou que necessitou de reoperação (sangramento maior: RR, 1,58; 95% CI, 0,84-2,97; sangramento com necessidade de reoperação: RR, 2,0; 95% CI, 0,86-4,83; ambos: RR, 1,73; 95% CI, 0,94-3,17). O risco absoluto de sangramento maior foi baixo, mas os critérios de avaliação de sangramento citados anteriormente não foram adequados. A estimativa é que, em 1.000 pacientes, para a redução de 5 TVP sintomáticas, ocorreriam 9 sangramentos maiores.

Em relação à tromboprofilaxia estendida na prótese de quadril, que incluiu mais de 2.400 pacientes, a rivaroxabana reduziu significativamente o TEV sintomático (TVP sintomática: RR, 0,18; 95% CI, 0,04-0,82; TEP: RR, 0,25; 95% CI, 0,02-2,2). Contudo é importante ressaltar que a enoxaparina foi utilizada somente nos primeiros 12 dias. A análise de sangramento também teve as mesmas limitações dos estudos anteriores e houve apenas 1 sangramento em ambos os grupos. Espera-se que em 1.000 pacientes ocorram 12 TVP sintomáticas a menos no grupo da rivaroxabana. Contudo, graças aos resultados incertos em relação ao sangramento, fica a dúvida se os efeitos benéficos não seriam suplantados pelo aumento do risco hemorrágico.

Baseando-se nesses estudos, considerados de evidência de moderada qualidade, o maior risco hemorrágico e falta de dados de segurança de longo prazo, o ACCP ainda indica como primeira escolha na tromboprofilaxia de prótese de joelho e quadril a enoxaparina, mesmo com o inconveniente de injeções subcutâneas.

O estudo MAGELLAN⁶⁹, randomizado, duplo-cego, avaliou a rivaroxabana na profilaxia de TEV em pacientes clínicos hospitalizados. Foram incluídos 5.932 pacientes que utilizaram 10mg de rivaroxabana ao dia por 35 dias, ou enoxaparina 40mg ao dia por 10 dias. Os pacientes também utilizaram 35 dias de placebo via oral ou 10 dias de placebo subcutâneo. Os fatores de risco foram doença infecciosa, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória, câncer, acidente vascular cerebral isquêmico, e doença inflamatória ou reumatológica. Os resultados mostraram que a rivaroxabana reduziu a incidência de TEV aos 35 dias (4,4% versus 5,7%, RR, 0,77, 95% CI, 0,62-0,96; $p = 0,02$), mas com aumento significativo de sangramento (1,9% versus 0,6%, RR, 0,77, 95% CI, 0,62-0,96; $p = 0,02$), o que suplantou o benefício de seu uso. Uma das discussões sobre o estudo é que a heterogeneidade dos pacientes e a comparação com placebo justificam esses achados, e que uma avaliação em subgrupos e comparação com enoxaparina de longo prazo pode ser importante, uma vez que o TEV também é comum em pacientes clínicos hospitalizados. Os resultados deste estudo ainda não foram publicados. Para profilaxia de TEV em cirurgias de prótese de quadril e joelho, recomenda-se a dose de 10mg 1x/dia, por um período de 35 dias e 14 dias, respectivamente. O medicamento deve ser iniciado de 6 a 8 horas após o procedimento cirúrgico e com a hemostasia restabelecida.

Tabela 12 – Recomendações para utilização de rivaroxabana como profilaxia de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
Ila	Profilaxia de TEV em pós-operatório de cirurgia de prótese de quadril e joelho na dose de 10mg ao dia.	A	67,69

TEV, tromboembolismo venoso.

7.4.6.2. Tratamento

A eficácia e segurança da rivaroxabana no tratamento agudo e de longo prazo da TEV foram avaliadas em mais de 4.600 pacientes em dois estudos clínicos controlados randomizados de fase III, EINSTEIN DVT⁷⁰ e EINSTEIN EXTENSION⁷¹. Ambos os estudos utilizaram os mesmos objetivos primários (TEV sintomático recorrente, definido como TVP recorrente ou TEP fatal ou não fatal) e secundários (TVP recorrente, TEP não fatal e mortalidade por todas as causas) de avaliação da eficácia. Nesses estudos, os doentes com comprometimento renal moderado (depuração de creatinina entre 30-49ml/min) foram tratados com a mesma dose que os doentes com taxa de depuração da creatinina superior a 50ml/min.

Uma diferença do EINSTEIN DVT e do RE-COVER, é que a rivaroxabana foi iniciado logo após o diagnóstico de TEV e não após o uso de enoxaparina.

No estudo EINSTEIN (n = 3.449), a rivaroxabana foi utilizada na dose de 15mg 2x/dia, por 3 semanas, seguida de 20mg ao dia por 3, 6 ou 12 meses, e comparada à enoxaparina por um mínimo de 5 dias e varfarina com ajuste de dose para um RNI entre 2,0-3,0. Foram incluídos apenas pacientes com TVP proximal sintomática e excluídos aqueles com TEP sintomático. Os resultados mostraram que a recorrência de TEV (2,1% versus 3,0%, RR 0,70; 95% CI; 0,46-1,07) e de sangramento maior (0,8% versus 1,2%, RR 0,70; 95% CI; 0,35-1,38, P=0,21) foram semelhantes a enoxaparina e varfarina para o tratamento da TEV na fase aguda.

No estudo EINSTEIN EXTENSION (n = 1.196), pacientes com TVP proximal previamente tratados com rivaroxabana ou com enoxaparina e varfarina, por 6 a 12 meses, utilizaram a rivaroxabana 20mg ao dia ou placebo para tratamento adicional de 6 a 12 meses. Os resultados mostraram que a

rivaroxabana foi superior ao placebo em relação aos objetivos primários e secundários de eficácia (1,3% versus 7,1%, RR 0,19; 95% CI; 0,09-0,40, p<0,001) com um aumento não significativo no sangramento (0,7% versus 0%, RR 7,89; 95% CI; 0,42-148,99).

O 9º ACCP considera que a indicação da rivaroxabana para o tratamento da TVP aguda e de longo prazo tem uma evidência de qualidade moderada proocada por graves imprecisões relativas às diversas ocorrências e pela falta de dados em relação à segurança de longo prazo. Como foram incluídos muito poucos pacientes com câncer, esses resultados não podem ser extrapolados para esse grupo de pacientes.

Alguns aspectos que devem ser avaliados na escolha do anticoagulante é a tolerância do paciente a injeções diárias, histórico de plaquetopenia induzida pela heparina, função renal, necessidade de controle laboratorial, custo do tratamento e disponibilidade de antídoto para o tratamento das intoxicações. A rivaroxabana pode ser muito menos incômoda ao paciente, mas esteve associada a um maior sangramento nos estudos de tromboprofilaxia primária. Ainda há falta de estudos na fase IV, para melhor embasar a segurança do uso desse medicamento, particularmente em relação ao sangramento e complicações hepáticas. Também há a limitação de uso em pacientes com alteração renal e não existe nenhum antídoto. Apesar de ainda não bem estabelecido, deve-se ter precauções na administração de rivaroxabana em pacientes com depuração de creatinina entre 15 e 30ml/min, doença hepática (Child-Pugh classes B e C), uso concomitante de inibidores/indutores de CYP3A4 ou glicoproteína P (amiodarona, verapamil, macrolídeos, rifampicina, fenitofina, carbamazepina, fenobrabital) e uso de anti-inflamatórios não hormonais e inibidores plaquetários.

Tabela 13 – Recomendações para utilização de rivaroxabana como tratamento de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIa	Tratamento de TEV agudo e crônico na dose de 15mg 2x/dia nos primeiros 21 dias seguido de 20mg 1x/dia durante 3, 6, 12 meses ou tempo maior a critério médico.	B	70,71

TEV, tromboembolismo venoso.

7.4.7. Apixabana

7.4.7.1. Profilaxia

A eficácia e a segurança da apixabana para profilaxia primária de TEV em pacientes submetidos à prótese de quadril e joelho foram avaliadas em três estudos clínicos controlados, randomizados, duplo-cego, fase III, ADVANCE 1-3. O evento primário foi considerado o TEV total (incluindo TEP, TVP proximal e distal, sintomática e assintomática por venografia) e mortalidade por qualquer causa.

No estudo ADVANCE 1, 3.195 pacientes submetidos à prótese de joelho utilizaram apixabana na dose de 2,5mg 2x/dia com início no dia da cirurgia, ou enoxaparina 30mg 2x/dia iniciada 1 dia antes da cirurgia, por 10 a 14 dias. A apixabana foi semelhante à enoxaparina em relação à incidência

de TEV total e óbito (9,9% versus 8,8%, RR 1,02; 95% CI, 0,78-1,32, p=0,06). O sangramento maior ou clinicamente significativo foi menor no grupo da apixabana (2,9% versus 4,3%, RR, 0,67 95% CI, 0,47-0,97, p=0,03)⁷².

O estudo ADVANCE 2⁷³ comparou 3.057 pacientes submetidos à artroplastia de joelho que receberam 2,5mg de apixabana 2x/dia ou 40mg de enoxaparina 1x/dia, por 10 a 14 dias. A primeira dose de apixabana foi administrada de 12 a 24 horas após a cirurgia, enquanto a enoxaparina foi iniciada de 9 a 15 horas antes da cirurgia. Houve menor incidência do evento primário no grupo do apixabana (15,06% versus 24,37%, RR 0,62, 95% CI 0,51-0,34, p<0,0001), com sangramento maior ou clinicamente significativo semelhante nos dois grupos (4% versus 5%, RR 0,74, 95% CI, 0,52-1,05, p=0,08).

O estudo ADVANCE 3⁷⁴ (n = 5.407) comparou 2,5mg de apixabana 2x/dia com 40mg de enoxaparina, por 35 dias, em cirurgia para prótese de quadril. A apixabana foi superior a enoxaparina em relação ao evento primário (1,4% versus 3,9%, RR, 0,36; 95% CI, 0,22-0,54, p<0,001). O sangramento maior ou clinicamente significativo foi semelhante nos dois grupos (4,8% versus 5,0%, RR, 0,96, 95% CI, 0,76-1,21, p=0,68).

Uma meta-análise⁷⁵ incluiu os três estudos (n = 7.337) que avaliaram o uso da apixabana 2,5mg 2x/dia em comparação à enoxaparina (40mg ao dia ou 30mg 2x/dia) para profilaxia de TEV em cirurgias de prótese de joelho. O risco de TEV para o apixabana e enoxaparina foi de 0,47 (95% CI, 0,27-0,82, 0,6% versus 1,2%) e 2,09 (95% CI: 0,99-4,45, 0,6% versus 0,3%), respectivamente. Os óbitos ocorreram em 0,2% no grupo da apixabana e 0,09% no grupo da enoxaparina (OR=1,74; 95% CI, 0,51-5,95). A apixabana esteve associada a um menor risco hemorrágico (OR=0,55, 95% CI: 0,32-0,96). Esses dados demonstraram que nas cirurgias de prótese de joelho a apixabana é mais eficaz e segura que a enoxaparina.

O NICE Guidance considerou o apixabana com eficácia superior à enoxaparina e menor risco hemorrágico, apesar de não estatisticamente significativo. Contudo também alerta para o pequeno período de observação em relação aos eventos adversos.

O 9º ACCP avaliou quatro estudos que incluíram mais de 12.000 pacientes sob uso de apixabana para profilaxia de prótese de joelho ou quadril. A apixabana reduziu a ocorrência de TVP sintomática em 59% (RR, 0,41; 95% CI, 0,18-0,95) e teve pouco ou nenhum efeito sobre a ocorrência de sangramento maior (RR, 0,76; 95% CI, 0,44-1,32) ou sangramento que necessitou de reoperação (RR, 0,82; 95% CI, 0,15-4,58), em comparação à enoxaparina. Contudo, a mesma crítica em relação aos dois estudos com rivaroxabana também pode ser feita aos estudos ADVANCE 2 e 3, pois a queda de hemoglobina foi calculada em relação à hemoglobina do primeiro dia pós-operatório e não ao pré-operatório, podendo subestimar a taxa de sangramento maior. Os resultados falharam em demonstrar um efeito benéfico ou deletério do apixabana em relação à TEP não fatal (RR, 1,09; 95% CI, 0,31-3,88) e a mortalidade total (RR, 1,87; 95% CI, 0,61-5,74). Os 5 óbitos observados foram no grupo da apixabana. As melhores estimativas sugerem que a apixabana previne 7 TVP sintomáticas em 1.000 pacientes, sem aumento importante de sangramento maior (menos 8 a mais em 5 casos). Contudo, os resultados falharam em demonstrar uma diferença quando todos os TEVs fatais e não fatais foram incluídos. Portanto, baseado em evidência de moderada qualidade, a apixabana foi considerada

semelhante à enoxaparina em relação à segurança quanto à ocorrência de TEV sintomático e ao risco hemorrágico, que foi pouco frequente. Contudo, graças à falta de resultados de segurança de longa duração em estudos na fase IV, ainda há indicação preferencial de enoxaparina.

O estudo ADOPT⁷⁶ foi o estudo que avaliou a apixabana na prevenção do TEV em pacientes com doença aguda, hospitalizados, com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória ou outro quadro clínico agudo e pelo menos mais um fator de risco para TEV. Foram incluídos 6.528 pacientes, que utilizaram apixabana 2,5mg 2x/dia por 30 dias ou enoxaparina 40mg 1x/dia por 6 a 14 dias. A ocorrência de TEV foi semelhante entre os grupos (2,71% versus 3,06%; RR, 0,87; 95% CI, 0,62-1,23), com maior sangramento no grupo da apixabana (2,7% versus 2,1%, RR, 1,28; 95% CI, 0,93-1,76). Portanto, esses resultados evidenciam que a apixabana para a profilaxia de TEV em pacientes clínicos hospitalizados não foi superior à enoxaparina e esteve associado a um maior sangramento, não sendo indicado o seu uso nessa situação.

Para profilaxia de TEV em cirurgias de prótese de quadril e joelho, recomenda-se a dose de 2,5mg 2x/dia, por um período de 32 a 38 dias e 10 a 14 dias, respectivamente. O medicamento deve ser iniciado de 12 a 24 horas após o procedimento cirúrgico e com a hemostasia restabelecida.

Alguns aspectos que devem ser avaliados na escolha do anticoagulante é a tolerância do paciente a injeções diárias, histórico de plaquetopenia induzida pela heparina, função renal, necessidade de controle laboratorial, custo do tratamento e disponibilidade de antídoto para o tratamento das intoxicações. A apixabana pode ser muito menos incômoda ao paciente, e semelhante ou superior à enoxaparina em relação à eficácia e segurança na tromboprofilaxia de cirurgias de prótese de joelho e quadril. Ainda há falta de estudos na fase IV, para melhor embasar a segurança do uso desse medicamento, particularmente em relação ao sangramento e complicações hepáticas. Há uma menor limitação em pacientes com alteração renal, quando comparada a dabigatran e rivaroxabana, e não existe nenhum antídoto. Apesar de ainda não bem estabelecido, deve haver precauções na administração de apixabana em pacientes com depuração de creatinina entre 15 e 30ml/minuto, doença hepática (Child-Pugh classes A e B), uso concomitante de inibidores/indutores de CYP3A4 ou glicoproteína P (amiodarona, verapamil, macrolídeos, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobrabitral), uso de anti-inflamatórios não hormonais e inibidores plaquetários e pacientes com aumento de transaminase hepática.

Tabela 14 – Recomendações para utilização de apixabana como profilaxia de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
Ila	Profilaxia de TEV em pós-operatório de cirurgia de prótese de quadril e joelho na dose de 2,5mg 2x/dia.	A	75,78

TEV, tromboembolismo venoso.

7.4.7.2. Tratamento

Não existem até o momento recomendações para o uso da apixabana no tratamento de TEV. Estudos estão em andamento.

7.5. Comparação entre os novos anticoagulantes

A comparação de apixabana, dabigatrana e rivaroxabana na profilaxia de TEV em prótese de joelho ou quadril é indireta, e realizada através dos vários estudos que compararam esses novos anticoagulantes com a enoxaparina. Uma das críticas a esse tipo de comparação é que pode haver diferença no desenho dos estudos, além dos centros onde os mesmos foram desenvolvidos.

Uma revisão⁷⁷ incluindo apenas estudos randomizados na comparação entre a segurança e a eficácia do apixabana em relação aos outros anticoagulantes na profilaxia de TEV em cirurgias de prótese de joelho e quadril revelou que TEV e óbitos são mais frequentes com a dabigatrana quando comparada à apixabana na cirurgia de quadril (OR, 2,51; 95% CI, 1,50-4,21) e joelho (OR, 1,72; 95% CI, 1,22-2,42). A rivaroxabana foi semelhante à apixabana em cirurgias de quadril e joelho (OR, 0,69; 95% CI, 0,38-1,25 e OR, 0,83; 95% CI, 0,57-1,19, respectivamente). Não houve diferença em relação ao sangramento maior.

Outra meta-análise⁷⁸ que incluiu 12 estudos com uso de rivaroxabana ou apixabana em comparação à enoxaparina demonstrou que a apixabana está associada a uma menor incidência de sangramento em cirurgias de prótese de joelho (6.496 pacientes, RR 0,56, 95% CI 0,32-0,96) com o mesmo número de casos de sangramento maior (5.699 pacientes, RR 1,40, 95% CI, 0,56-3,52). Não houve diferença no sangramento nas próteses de quadril.

Maratea e cols.⁷⁹ avaliaram oito estudos comparando os novos anticoagulantes na profilaxia de TEV para prótese de joelho e quadril. A dabigatrana 150mg ao dia foi menos eficaz que a apixabana 2,5mg 2x/dia (RR 2,0, 95% CI, 1,61 – 2,50) e a rivaroxabana 10mg ao dia (RR 2,38, 95% CI, 1,85-3,03). A dabigatrana 220mg ao dia também foi menos eficaz que a apixabana 2,5mg 2x/dia (RR 1,66, 95% CI, 1,33-2,08) e a rivaroxabana 10mg ao dia (RR 2,38, 95% CI, 1,85-3,03). Não houve diferença na eficácia da dabigatrana nas doses de 150mg e 220mg ao dia (RR 0,83, 95% CI, 0,67-1,02). A rivaroxabana 10mg ao dia foi superior ao apixabana 2,5mg 2x/dia (RR 0,70, 95% CI, 0,53-0,90). A comparação indireta entre a rivaroxabana e a dabigatrana para a tromboprofilaxia primária na prótese de joelho e quadril demonstrou que a rivaroxabana foi superior à dabigatrana na prevenção do TEV RR 0,50 (95% CI, 0,37-0,68), mas com maior risco hemorrágico RR 1,14 (95% CI, 0,80-1,64).

Recentemente, houve a publicação de uma meta-análise⁸⁰ em que se demonstrou que o uso de potentes anticoagulantes, incluindo dabigatrana e rivaroxabana, estão associados à maior mortalidade, quando comparadas a métodos mecânicos e varfarina. Contudo, como pontuado por Eriksson e cols.⁸¹, esse estudo apresenta inúmeras falhas, desde a inclusão de estudos com desenhos diferentes, generalizando o resultado observado com um anticoagulante para o grupo total, diferentes durações de profilaxia, falta de correção dos resultados por fatores intervenientes, entre outros.

7.6. Bivalirudina

Identificamos um único estudo⁸² aberto de fase II, com 222 pacientes, que avaliou eficácia e segurança de diferentes doses de bivalirudina na profilaxia de TEV em pacientes submetidos a grandes cirurgias ortopédicas de quadril e joelho. Foram avaliados seis diferentes regimes que variaram de 0,3mg/kg a cada 12h até 1,0mg/kg a cada 8h por via subcutânea. No momento da alta os pacientes eram submetidos à venografia bilateral e a dose mais alta foi a que apresentou as menores taxas de TVP total (17%) e TVP proximal (2%), que foram significativamente diferentes das doses menores, cujas incidências agrupadas foram de 43% de TVP total e 20% de TVP proximal ($p=0,01$ e $p=0,023$, respectivamente). Graças à falta de estudos, não é possível fazer recomendações para o uso de bivalirudina no tratamento e profilaxia da TVP.

7.7. Terapia antiplaquetária no TEV

Fisiopatologicamente, trombose arterial e venosa são consideradas entidades distintas, com a trombose arterial envolvendo principalmente plaquetas (coágulo branco) e a trombose venosa sendo causada pela formação de fibrina e deposição de hemácias (trombo vermelho). Todavia, algumas características são comuns tanto aos eventos arteriais como venosos. Na realidade, plaquetas, fibrina e hemácias estão presentes tanto em trombos arteriais quanto venosos, embora em proporções diferentes. Também há evidências de que ocorre ativação plaquetária em trombos venosos e que a inibição da P-selectina, uma proteína encontrada na superfície de plaquetas ativadas, pode levar à resolução de trombose venosa⁸³. Tais fatos podem justificar algum efeito dos antiplaquetários na prevenção de eventos venosos.

Embora haja muitas evidências no que diz respeito ao efeito benéfico dos antiplaquetários na profilaxia secundária de eventos arteriais, estas medicações não foram estudadas no tratamento da TVP ou do TEP e os dados relacionados à profilaxia de TEV são pouco consistentes. Há estudos que sugerem uma redução no risco de TEV de cerca de 25% após procedimentos cirúrgicos, mas não há indicação de que este seja um método ideal de profilaxia, nem estudos bem desenhados de comparação direta com heparinas ou com cumarínicos⁸⁴.

Dois meta-análises, uma em pacientes de cirurgia geral publicada em 1988⁶ e outra em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril, publicada em 1994⁸⁵, não demonstraram efeito benéfico da aspirina na redução de TEV. Por outro lado, em uma revisão sistemática publicada também em 1994, e que incluiu dados de 9.623 pacientes, sendo 814 clínicos e 8.809 cirúrgicos, os autores concluem que as medicações antiplaquetárias diminuíram em 39% a incidência de TVP e em 64% a incidência de TEP, e que o efeito foi detectado tanto nos diversos grupos de pacientes cirúrgicos como nos pacientes clínicos de alto risco⁸⁶. A validade de tais conclusões, entretanto, tem sido amplamente questionada. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentava N inferior a 200, não era cego e havia sido publicada nas décadas de 1970 e 80. Houve ainda uma ampla gama de

medicações utilizadas, incluindo AAS (ácido acetilsalicílico, aspirina) em doses variadas, dipiridamol, suloctidil, hidroxilcloroquina, ticlopidina e sulfopirizone isolados ou em associação. O método de detecção de TEV foi bastante variado e, em cinco estudos, houve utilização concomitante de HNF. Por fim, a análise dos diversos subgrupos não demonstrou redução no risco de TEV nos pacientes clínicos de alto risco.

Um grande estudo⁸⁷ prospectivo, randomizado, com 17.444 pacientes, comparou o efeito da aspirina com placebo na incidência de TEV após cirurgia ortopédica, sendo 13.356 fraturas de quadril, 2.648 artroplastias de quadril e 1.440 artroplastias de joelho. Utilizou-se AAS 160mg ou placebo durante 35 dias, e o objetivo foi avaliar morbidade e mortalidade intra-hospitalar até o final dos 35 dias. Vale ressaltar que foi utilizada HNF em 18% dos pacientes, HBPM em 26% e meias elásticas de compressão gradual (MECG) em 30%. No grupo que utilizou AAS, houve uma redução significativa na incidência de TEV total, HR= 0,71 (IC 95% 0,54-0,94); TVP, HR= 0,71 (IC 95% 0,52-0,97) e TEP fatal HR=0,42 (IC 95% 0,24-0,73). Esta redução do risco manteve-se naqueles pacientes sem uso de heparina ou em uso de HNF, mas não foi observada naqueles em uso concomitante de HBPM. Nos pacientes submetidos à artroplastia de quadril ou joelho, o uso de AAS não reduziu a incidência de TVP ou TEP.

Identificamos apenas três pequenos estudos de comparação direta de AAS com medicações habitualmente utilizadas para profilaxia de TEV. Um deles comparou a eficácia e a segurança do AAS com a do danaparóide em 251 pacientes submetidos à cirurgia por fratura de quadril. Trata-se de um estudo cego e randomizado, e a dose de AAS utilizada foi de 100mg 2x/dia, durante 14 dias. Todos os pacientes realizavam

fibrinogênio marcado ou pletismografia e os casos suspeitos de TVP foram confirmados com venografia. A incidência de TEV foi significativamente menor no grupo danaparóide [27,8% versus 44,3% no grupo AAS, RRR=37,3 (IC 95% 3,7-59,7)] e a incidência de hemorragias foi de 1,6% no grupo danaparóide versus 6,4% nos pacientes que receberam placebo (p=NS)⁸⁸.

Em outro estudo, 312 pacientes submetidos à artroplastia de quadril ou joelho foram randomizados para AAS 325mg 2x/dia ou varfarin. A incidência de TEV foi de 33,1% no grupo da aspirina e de 24,7% no grupo varfarin (p=NS)⁸⁹. Em um último estudo em artroplastia de joelho, Westrich e cols.⁹⁰ randomizaram 275 pacientes para receber AAS 325mg, iniciando no dia da cirurgia, ou enoxaparina 30mg 2x/dia, mas iniciada apenas 48h após a cirurgia. As medicações foram mantidas por 3 semanas, sendo a dose de enoxaparina reduzida para 40mg 1x/dia após a alta. A incidência de TEV foi de 17,8% no grupo AAS versus 14,1% no grupo enoxaparina (p=NS). Em ambos os estudos o tamanho da amostra foi pequeno e a falta de poder do estudo pode explicar porque as diferenças detectadas entre AAS e o grupo controle não foram estatisticamente significativas. Além disso, o início tardio da enoxaparina no estudo de Westrich pode ter colaborado para os eventos de TEV detectados nesse grupo.

A análise de dados conjuntos de dois estudos recentes^{91,92} sugerem um efeito benéfico do AAS 100mg por dia, nos pacientes que suspendem a anticoagulação oral após 3 a 6 meses do tratamento da TVP. Verifica-se uma redução de pelo menos 30% na recorrência de episódios de TEV além de redução de 42% na recorrência de outros eventos vasculares nestes pacientes.

Tabela 15 – Recomendações para utilização de agentes antiplaquetários como profilaxia e/ou tratamento de tromboembolismo venoso

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIb	AAS na profilaxia de TEV em pacientes submetidos à cirurgia geral ou cirurgia maior ortopédica.	C	89,91,92

AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina); TEV, tromboembolismo venoso.

Referências

- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- Rocha AT, Paiva EF, Bernardo WM. Atualização em tromboembolismo venoso: profilaxia em pacientes clínicos - Parte I. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(3):249-50.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-7.
- Schultz DJ, Brasel KJ, Washington L, Goodman LR, Quicken RR, Lipchik RJ, et al. Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured trauma patients. J Trauma. 2004;56(4):727-31.
- Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest. 2011;139(1):69-79.
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. Ann Surg. 1988;208(2):227-40.
- Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, Van Melle G, Treyvaud JM, Livio JJ, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. N Engl J Med. 1983;309(16):954-8.
- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V; American Heart Association. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2001;103(24):2994-3018.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention

- Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711. Erratum in: *Stroke*. 2007;38(6):e38. *Stroke*. 2007;38(9):e96.
10. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):546S-92S.
 11. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniac A, Renault A, et al; VICTORIAh (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2005;65(6):865-9.
 12. Broderick JP, Deringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*. 2007;38(3):1072-5.
 13. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):340S-80S. Erratum in *Chest*. 2011;139(5):1261.
 14. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994;36(6):417-22.
 15. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81.
 16. Wheeler AP, Jaquiss RD, Newman JH. Physician practices in the treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 1988;148(6):1321-5.
 17. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Buller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1992;116(4):279-84.
 18. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A; Galilei Investigators. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin versus fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1077-83.
 19. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al; Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2006;296(8):935-42.
 20. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1997;157(20):2562-8.
 21. Pini M, Pattachini C, Quintavalla R, Poli T, Megha A, Tagliaferri A, et al. Subcutaneous versus intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis: a randomized clinical trial. *Thromb Haemost*. 1990;64(2):222-6.
 22. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1990;322(18):1260-4.
 23. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet*. 1986;2(8519):1293-6.
 24. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007;146(4):278-88.
 25. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(3):405-14.
 26. Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8 (3):CD003747.
 27. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost*. 1996;76(4):529-34.
 28. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF, et al; LIFENOX Investigators. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2463-72.
 29. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW; THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003;145(4):614-21.
 30. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
 31. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):181-8.
 32. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999;130(10):800-9.
 33. Lopaciuk S, Meissner AJ, Filipecki S, Zawilska K, Sowier J, Ciesielski L, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a Polish multicenter trial. *Thromb Haemost*. 1992;68(1):14-8.
 34. Wilke T, Müller S. Nonadherence in outpatient thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(6):691-700.
 35. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(4):389-96.
 36. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348(9025):423-8.
 37. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):897-902.
 38. Campbell IA, Bentley DP, Prescott R, Routledge P, Shetty HG, Williamson JJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334(7595):674.

39. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
40. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators*. *N Engl J Med*. 2001;345(3):165-9.
41. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*. 2008;112(3):511-5.
42. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(6):393-8.
43. Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? *Saudi Med J*. 2004;25(7):848-51.
44. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, et al; AESOPUS Investigators. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):577-85.
45. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVIK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103(20):2453-60.
46. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1425-34.
47. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999;340(12):901-7. Erratum in *N Engl J Med*. 1999;341(4):298.
48. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332(7537):325-9.
49. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M; PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92(10):1212-20.
50. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet*. 2002;359(9319):1715-20.
51. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1833-40.
52. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al; Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):867-73.
53. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1305-10.
54. Bozzato S, Rancan E, Ageno W. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis in the legs: the CALISTO study. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(5):835-7.
55. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-56.
56. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost*. 2011;105(4):721-9.
57. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate versus North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009;24(1):1-9.
58. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-85.
59. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for prevention of thromboembolism following total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):77-85.
60. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, et al; RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res*. 2010;126(3):175-82.
61. United Kingdom. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guidance: venous thromboembolism - dabigatran (TA157). [Access on 2012 Oct 10]. Available from: <http://www.nice.org.uk/TA157>.
62. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e278S-325S.
63. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
64. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765-75.
65. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31-9.
66. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776-86.
67. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin

- for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673-80.
68. Cao YB, Zhang JD, Shen H, Jiang YY. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(11):1099-108.
69. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost*. 2011;105(3):444-53.
70. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.
71. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(7):841-4.
72. Lassen MR, Raskob CE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009;361(6):594-604.
73. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.
74. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2487-98.
75. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):245-53.
76. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-77.
77. Cohen A, Drost P, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Rublee D, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(6):611-27.
78. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012;17(3):266-76.
79. Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: indirect comparison of three new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2011;9(9):1868-70.
80. Sharrock NE, Gonzalez Della Valle A, Go G, Lyman S, Salvati EA. Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(3):714-21.
81. Eriksson BI, Friedman RJ, Cushner FD, Lassen MR. Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(8):2009-11.
82. Ginsberg JS, Nurmohamed MT, Gent M, MacKinnon B, Sicurella J, Brill-Edwards P, et al. Use of Hirulog in the prevention of venous thrombosis after major hip or knee surgery. *Circulation*. 1994;90(5):2385-9.
83. Myers DD Jr, Wroblewski SK, Longo C, Bedard PW, Kaila N, Shaw GD, et al. Resolution of venous thrombosis using a novel oral small-molecule inhibitor of P-selectin (PSI-697) without anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2007;97(3):400-7.
84. Watson HG, Chee YL. Aspirin and other antiplatelet drugs in the prevention of venous thromboembolism. *Blood Rev*. 2008;22(2):107-16.
85. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA*. 1994;271(22):1780-5.
86. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ*. 1994;308(6923):235-46.
87. PEP Trial Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000;355(9212):1295-302.
88. Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS, Powers PJ, Levine MN, Geerts WH, et al. Low-molecular-weight heparinoid organ is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation*. 1996;93(1):80-4.
89. Lotke PA, Palevsky H, Keenan AM, Meranze S, Steinberg ME, Ecker ML, et al. Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;324:251-8.
90. Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, Laskin RS, Haas SB, Sculco TP. VenaFlow plus Lovenox versus VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006;21(6 Suppl 2):139-43.
91. Beccatini C, Agnelli G, Schenone, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959-67. Erratum in *N Engl J Med*. 2012;367(16):1573.
92. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979-87.

8. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na insuficiência cardíaca

8.1. Introdução

A anticoagulação plena em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) tem sido alvo de diferentes estudos ao longo dos últimos anos. Ainda hoje seu emprego de forma ampla é alvo de críticas, sendo indicada somente em situações específicas. Novas medicações têm sido desenvolvidas recentemente, porém ainda sem função estabelecida e nem de forma definitiva neste meio. Abaixo, esta diretriz concentra-se em relatar as indicações de antitrombose especificamente em IC, atentando para os principais estudos já desenvolvidos na área.

8.2. Anticoagulação na insuficiência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial

A redução de fração de ejeção de ventrículo esquerdo e a fibrilação atrial (FA) não reumática são preditores independentes de acidente vascular cerebral (AVC)^{1,2}. Entretanto, os dados são conflitantes quanto ao valor preditor de história de IC, uma vez que a prevenção antitrombótica está associada a aumento do risco de sangramento³⁻⁵. Adicionalmente, o AAS (ácido acetilsalicílico) pode teoricamente interagir com inibidores da enzima conversora de angiotensina diminuindo o benefício dos mesmos⁴. As recomendações de profilaxia estão baseadas no efeito clínico considerando-se o risco de AVC versus risco de sangramento⁵.

8.2.1. Aplicação de escores de risco de tromboembolismo na fibrilação atrial

Para orientação de uso de medicações visando diminuir a incidência de fenômenos tromboembólicos usualmente se utiliza de escores de risco. Entretanto, todos os escores

publicados tem somente modesta habilidade de prever AVC em FA (estatística entre 0,55 e 0,70)⁶. O mais validado é o CHADS₂ para estratificação de risco (C, piora da insuficiência cardíaca; H, história de hipertensão; A, idade ≥75 anos; D, diabetes; S, AVC ou episódio isquêmico transitório)⁷. Cada fator de risco tem peso de 1 ponto, exceto o S que tem peso 2, sendo preconizada a anticoagulação com varfarina caso o escore seja ≥2. Recentemente, tem-se utilizado o CHA₂DS₂VASc incorporando novos fatores de risco⁸. A idade ≥75 anos passa a valer 2 pontos; além disso, V significa infarto agudo do miocárdio prévio, doença vascular periférica ou placa na aorta e tem valor de 1 ponto; A, idade entre 65-74 soma mais 1 ponto; assim como sexo feminino representado pelas letras Sc. Consideram-se os valores da versão anterior do escore, sendo baixo risco para FA na ausência de fator de risco e risco intermediário com escore de 1. Já o alto risco é considerado quando escore ≥2. Não existem estudos prospectivos específicos para IC. (A Seção 4, intitulada Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na fibrilação atrial, também aborda os escores CHADS₂ e CHA₂DS₂VASc.)

Toda a indicação de medicamentos deve ser também avaliada diante do escore de risco de sangramento HAS-BLED (H, hipertensão arterial com sistólica ≥160mmHg com peso de 1 ponto; A, função hepática ou renal alteradas com 1 ponto cada; S, AVC, 1 ponto; B, sangramento, 1 ponto; L, RNI lábil, 1 ponto; E, idoso (>75 anos), 1 ponto; D, droga ou álcool com 1 ponto cada)⁹. Três ou mais pontos indicam alto risco de sangramento em um ano e o uso de medicações na prevenção de tromboembolismo tem que ser balanceado frente ao risco. Para justificar medicações que não estão associadas à redução de mortalidade, o número de AVCs não fatais evitados deve ser maior que 1/3 do número de episódios de sangramento maiores extracranianos⁶. (A Seção 4, intitulada Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na fibrilação atrial, também aborda os escores HAS-BLED.)

Tabela 1 – Recomendações para o uso de anticoagulantes e antiplaquetários em pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Anticoagulante oral antagonista da vitamina K para pacientes com FA e IC com piora recente ou redução da FEVE para <0,35, e escore CHADS ₂ /CHA ₂ DS ₂ VASc ≥2.	A	5-8
	AAS ou clopidogrel para pacientes com FA e IC em risco de eventos tromboembólicos intermediário e/ou alto (CHADS ₂ ≥1) e com contra-indicação para anticoagulante oral por sangramento.	A	5-8
IIa	Anticoagulante oral antagonista da vitamina K para pacientes com FA e IC com piora recente ou redução da FEVE para <0,35, e escore CHADS ₂ /CHA ₂ DS ₂ VASc=1, sem fatores de risco adicionais.	A	5-8

FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina); FA, fibrilação atrial; IC, insuficiência cardíaca.

8.3. Anticoagulação na insuficiência cardíaca em pacientes em ritmo sinusal

Em pacientes com IC em ritmo sinusal, o estudo WATCH avaliou, em 23 meses, pacientes em uso de antagonista de vitamina K com dose ajustada de acordo com o RNI, apresentando incidência de AVC de 0,7% em comparação com

2,1%, sob o uso de 162mg de AAS e 2,5% sob o uso de clopidogrel 75mg (p<0,05)¹⁰. Hospitalizações foram maiores no grupo AAS (22,2%) versus grupo antagonista da vitamina K. Não houve diferença quanto à mortalidade. Entretanto, não houve grupo placebo. O estudo WASH com número limitado de pacientes com IC e ritmo sinusal não demonstrou benefício do antagonista de vitamina K quanto à mortalidade,

mas reduziu a incidência de AVC em comparação com placebo e AAS. Hospitalização foi mais frequente no grupo AAS 300mg (58%) versus 42% do grupo antagonista da vitamina K, e 48% sem profilaxia ($p=0,05$)¹¹. No estudo WARCEF¹², recém-publicado, avaliou-se 2.305 pacientes de 176 centros em 11 países, com FEVE inferior a 35%, em ritmo sinusal. Este estudo duplo-cego comparou o tratamento com varfarina com INR alvo de 2-3,5 versus aspirina numa dose de 325mg

diariamente. O acompanhamento médio do estudo foi de 3,5 anos, e em comparação com a aspirina, a varfarina não reduziu significativamente a taxa de desfecho primário (7,47 eventos por 100 pacientes-anos no braço varfarina e 7,93 no grupo de aspirina).

Atualmente, portanto, a anticoagulação plena é indicada para pacientes com IC em ritmo sinusal, somente como profilaxia secundária para eventos tromboembólicos.

Tabela 2 – Recomendações para o uso de anticoagulantes e antiplaquetários em pacientes com insuficiência cardíaca em ritmo sinusal

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Anticoagulante oral antagonista da vitamina K para trombos intracavitários.	C	5,6
	AAS para cardiomiopatia isquêmica com risco moderado ou alto de evento coronário, com reduzido risco de hospitalização por IC.	A	5,6
Ila	Anticoagulante nos primeiros 6 meses após IM de parede anterior com disfunção sistólico sem trombo.	C	5,6
III	Medicação antitrombótica para prevenção primária em pacientes com IC não hospitalizados ou sem estarem imobilizados, sem fator de risco adicional*, sem episódio prévio tromboembólico, sem trombo intracavitário, e em ritmo sinusal.	B	5,6

AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina); IM, infarto do miocárdio; IC, insuficiência cardíaca. *Fração de ejeção de ventrículo esquerdo <0,35, hipertensão arterial, idade >75 anos, diabetes e acidente vascular cerebral prévio.

8.4. Novos anticoagulantes na insuficiência cardíaca

No cenário da FA, novos anticoagulantes têm sido propostos recentemente. Os ensaios clínicos RE-LY, ROCKET AF, e ARISTOTLE foram publicados recentemente e compararam varfarina com dabigatrana, rivaroxabana e apixabana para prevenção do desfecho primário de AVC ou embolia sistêmica. No RE-LY que testou a dabigatrana, um inibidor competitivo da trombina, de 18.113 pacientes com FA, 5.793 eram portadores de IC (32%)¹³. Na análise de subgrupos pré-especificada de pacientes sintomáticos para IC, dabigatrana nas doses de 110mg e 150mg utilizado 2x/dia não foi inferior ou superior à varfarina para prevenção do desfecho primário, embora no grupo total na dose de 150mg tenha reduzido o desfecho primário de 1,53% para 1,11% ($p<0,001$ para superioridade). Não houve diferença quanto à mortalidade. Pacientes com depuração de creatinina <30ml/min não devem receber dabigatrana e pacientes com algum grau de insuficiência renal ou de baixo peso devem receber dose menor¹⁴. No estudo ROCKET, avaliou-se a rivaroxabana, um inibidor direto do fator X ativado, com inclusão de 14.264 pacientes sendo 8.851 portadores de IC (62%). A rivaroxabana não foi

inferior à varfarina no grupo total e em portadores de IC na prevenção de AVC ou embolia sistêmica¹⁵. Já o estudo ARISTOTLE testou a apixabana, inibidor do fator X ativado, em 18.201 pacientes sendo 6.451 com IC¹⁶. No grupo total em comparação com a varfarina, a apixabana reduziu o desfecho primário de 1,6% para 1,27% ($p=0,01$ para superioridade) e sangramento importante de 3,09% para 2,13% ($p<0,001$), mas a redução de mortalidade foi de 3,95% para 3,52% com $p=0,047$, ou seja, próximo de 0,05 apesar da inclusão de um número elevado de pacientes. Entretanto, na análise de subgrupo em pacientes com IC, a apixabana não foi superior à varfarina. A utilização destes novos anticoagulantes tem as desvantagens do custo superior e das limitações do tratamento de episódios de sangramento, mas com a vantagem da não necessidade de monitorização do RNI, importante em pacientes não aderentes a um protocolo de controle adequado. Mas as limitações mais importantes são a falta de estudos de fase IV para avaliar segurança na população sob mundo real de utilização, e de estudos específicos para IC. Também não existem publicações com inclusão de pacientes com IC causada pela doença de chagas, o que seria impor-

Tabela 3 – Recomendações para o uso de novos anticoagulantes orais em pacientes com insuficiência cardíaca.

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Anticoagulante oral não antagonista de vitamina K para pacientes não aderentes ou sem disponibilidade para controle adequado de RNI para ajuste de dose do antagonista ou variabilidade não controlada do RNI >3 ou <2.	C	5,6,13-16
Ila	Inibidor competitivo da trombina, ou inibidor do fator X ativado como alternativa ao antagonista de vitamina K, em pacientes com indicação de uso de anticoagulante oral com antagonista de vitamina K.	C	5,6,13-16

RNI, relação normalizada internacional.

tante porque existe sugestão de que microembolismo seria mais frequente nesta doença¹⁷.

8.5. Anticoagulação na insuficiência cardíaca por doença de chagas

A doença de chagas permanece sendo um grave problema de saúde pública no Brasil com um contingente de cerca de 5 milhões de infectados. Sabe-se que 30% desses pacientes desenvolverão a forma clínica sintomática que é a cardiopatia chagásica crônica (CCC), sendo o estágio de maior gravidade da doença. Suas manifestações clínicas mais comuns são taquicardias, bradiarritmias, fenômenos tromboembólicos e IC¹⁸.

Os fenômenos tromboembólicos são complicações frequentes por causa da presença de discinesias e aneurismas ventriculares, dilatação das câmaras cardíacas, estase venosa e presença de fibrilação atrial¹⁹.

A presença destes fatores favorece a formação de trombos intracavitários com conseqüente embolização sistêmica ou pulmonar. A doença de chagas é a terceira causa de IC no Brasil²⁰. A incidência anual de fenômenos tromboembólicos é de 1 a 2% na CCC, estando associados com aneurisma da ponta do ventrículo esquerdo e trombose mural.

Diante das peculiaridades da doença de chagas, a última atualização da diretriz brasileira de IC crônica considera que

o tratamento da IC de origem chagásica é semelhante ao de outras etiologias, diferindo apenas no nível de evidência³.

8.5.1. Aplicação de escores de risco de tromboembolismo na doença de chagas

Para o tratamento com a finalidade de reduzir os fenômenos tromboembólicos na IC, na presença de FA, utiliza-se o CHADS₂ como estratificação de risco e mais recentemente o CHA₂DS₂VASC. Segue-se, dessa forma, a mesma recomendação de outras formas de IC para o uso de varfarina.

Um trabalho brasileiro publicado em 2008²¹ mostrou o desenvolvimento de um escore (IPEC/FIOCRUZ — Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz), para avaliar o risco e prevenir o acidente vascular encefálico especificamente em doença de chagas. A presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo contribuiu com 2 pontos, e aneurisma apical, alteração da repolarização ventricular e idade >48 anos com 1 ponto cada. Analisando o risco/benefício, a varfarina estaria indicada para pacientes com 4 a 5 pontos (neste subgrupo há incidência de 4,4% de AVC versus 2% de sangramento grave ao ano). No subgrupo com escore de 3 pontos, as taxas de eventos e sangramento com anticoagulante se equivalem, podendo ser indicados varfarina ou AAS. Em pacientes que perfazem 2 pontos, graças à baixa incidência de AVC, recomenda-se AAS ou nenhuma profilaxia.

Ver Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Recomendações para o uso de anticoagulantes orais na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	FA com disfunção sistólica ou escore CHADS ₂ >2	C	5,18
	Trombose mural	C	5,18
	AVC embólico prévio	C	5,18
IIb	Escore IPEC/FIOCRUZ ≥3	B	21
	Aneurisma de ponta de ventrículo esquerdo sem trombose	C	5,18

FA, fibrilação atrial; AVC, acidente vascular cerebral; IPEC/FIOCRUZ, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz.

Tabela 5 – Recomendações para o uso de antiagregantes plaquetários na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIa	Fibrilação atrial com escore CHADS ₂ = 1	C	5,18
IIb	Escore IPEC/FIOCRUZ ≥2	B	21

FA, fibrilação atrial; IPEC/FIOCRUZ, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz.

8.5.2. Anticoagulação com heparina em pacientes com doença de chagas

Anticoagulantes como heparina não fracionada de baixo peso molecular podem ser utilizados neste grupo de pacientes. Outros antiagregantes plaquetários e anticoagulantes não foram testados na população chagásica, não havendo portanto recomendação na sua indicação. As recomendações seguem a mesma linha de pacientes com IC de outra etiologia.

8.5.3. Utilização de novos anticoagulantes orais em pacientes com doença de chagas

Ensaio clínico recentes como RE-LY, ROCKET AF e ARISTOTLE compararam dabigatrana, rivaroxabana e apixabana contra varfarina para prevenção de tromboembolismo sistêmico. No entanto, não houve inclusão de pacientes chagásicos nestes estudos, não havendo evidência para sua utilização nesse grupo de pacientes^{13,15,16}.

8.6. Referências

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Heart Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
2. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336(4):251-7.
3. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl. 1):1-71.
4. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, et al; ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002;360(9339):1037-43. Erratum in *Lancet*. 2003;361(9351):90.
5. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 supl. 1):1-33.
6. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
7. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-70.
8. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
9. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
10. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, et al; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure (WATCH) Trial. *Circulation*. 2009;119(12):1616-24.
11. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004;148(1):157-64.
12. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859-69.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
14. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med*. 2009;361(12):1200-2.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
17. Jesus PA, Neville I, Cincurá C, Menezes DF, Vieira-de-Melo RM, Lacerda AM, et al. Stroke history and Chagas disease are independent predictors of silent cerebral microembolism in patients with congestive heart failure. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(1):19-23.
18. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz latino americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl. 3):1-48.
19. Nunes Mdo C, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(7):761-7.
20. Bestetti RB, Theodoropoulos TA, Cardinalli-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J*. 2008;156(3):422-30.
21. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):306-10.

9. Utilização de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no período perioperatório de cirurgia cardíaca e não cardíaca

9.1. Introdução

Na fisiopatogenia de certas doenças cardiovasculares frequentemente encontramos algumas complicações tromboembólicas, motivo pelo qual sua terapêutica contempla a utilização de drogas que inibem a agregação plaquetária e outras que retardam a coagulação sanguínea. No entanto, no período perioperatório esta ação pode ser inconveniente, porque a coagulação sanguínea terá que estar parcialmente ou totalmente íntegra para o sucesso do procedimento cirúrgico. Isto cria um paradoxo que terá que ser enfrentado pelos profissionais envolvidos nos procedimentos perioperatórios que deverão usar as evidências para pender a balança: risco de sangramento/risco de evento tromboembólico para o lado de maior segurança do paciente. Esperamos que as recomendações a seguir ajudem os consultores a encontrar o menor risco.

9.2. Indicações de antiagregantes plaquetários em cirurgia cardíaca

9.2.1. AAS

O efeito do AAS (ácido acetilsalicílico) está plenamente demonstrado em redução de mortalidade, infarto do miocárdio e tromboembolismo cerebral em pacientes de risco para eventos tromboembólicos, ao preço de maior risco de sangramentos¹. Doses de 75-100mg são igualmente eficazes que doses de mais de 300mg, com menor risco de sangramento². Por outro lado, é reconhecida a variabilidade de resposta individual à administração de AAS, como dos demais

antiplaquetários. Entretanto, não há meios clínicos práticos de personalizar sua administração e dosagem.

Em pacientes que vão para cirurgia cardíaca, a relação risco/benefício da manutenção do AAS no pré-operatório depende da urgência, do risco cardiovascular do paciente, das medicações antitrombóticas associadas e do risco de sangramento³.

Embora no passado tenha havido recomendação para interrupção do uso de AAS por 3 a 5 dias previamente à cirurgia cardíaca, isto não é mais recomendado há alguns anos pela maioria dos centros⁴. As diretrizes atuais da American Heart Association/American College of Cardiology para cirurgia de revascularização inclusive recomendam a administração de AAS previamente ao procedimento cirúrgico, como Classe I, pois há evidências de sua relação com melhores desfechos pós-operatórios⁵. No manejo perioperatório moderno, eventuais sangramentos são raramente associados à administração mantida de AAS (ver Tabela 1).

9.2.2. Tienopiridínicos

O agente de primeira geração desta classe empregada em clínica foi a ticlopidina. Na segunda geração, foi introduzido o clopidogrel, que passou a ser preferido pela menor incidência de discrasias sanguíneas e toxicidade à medula óssea⁶. Mais recentemente, foi introduzido o prasugrel. Medicamentos antiplaquetários desta classe estão relacionados à importante sangramento no pós-operatório e devem ser evitados, ou requerem medidas específicas no manejo perioperatório. Todos eles bloqueiam irreversivelmente a agregação plaquetária, sem disponibilidade de antídotos. Desta forma, para restaurar a função das plaquetas, é necessário interrompê-los e aguardar um intervalo de tempo suficiente para se renovar a população plaquetária circulante, em geral após 5 a 7 dias.

Por causa de algumas características diferentes, específicas de cada agente, elas devem ser comentadas separadamente (ver Tabela 2).

Tabela 1 – Recomendações para utilização de AAS em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	AAS deve ser mantido em pacientes com SCA que vão à cirurgia de revascularização miocárdica.	B	4,5
IIa	Suspensão pré-operatória de AAS poderia beneficiar pacientes de alto risco para sangramento ou para complicações transfusionais, ou ainda aqueles que se recusam a receber transfusões, como os seguidores de algumas religiões, como os Testemunhas de Jeová.	B	4,5
	Em pacientes sem SCA e que vão para cirurgias absolutamente eletivas é razoável suspender o AAS para reduzir riscos de sangramento.	A	4,5

SCA, síndromes coronárias agudas.

Tabela 2 – Recomendações para utilização de tienopiridínicos em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Fármacos tienopiridínicos (ticlopidina e clopidogrel) devem ser retirados por 5 a 7 dias, antes da cirurgia de revascularização miocárdica.	B	4,9,10
	Administração de heparina não fracionada e AAS é útil para prevenir eventos isquêmicos após supressão de clopidogrel, no período pré-operatório imediato.	B	4,9,10
IIb	Testes de agregação plaquetária (<i>point-of-care testing</i>) podem ser úteis para identificar pacientes não responsivos ao clopidogrel.	C	4,9,10

9.2.2.1. Ticlopidina

Este tienopiridínico de primeira geração reduz a incidência de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio e morte de causa vascular, com efeito superior ao AAS. O efeito máximo ocorre após 3 a 5 dias e perdura por até 10 dias após sua interrupção. Os efeitos adversos incluem diarreia, reações alérgicas, urticária e eritema, além de distúrbios hemorrágicos (epistaxes, equimoses, menorragia) e hematológicos (leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia)⁷.

Em revisões sistemáticas de grandes ensaios clínicos, considerou-se pelo menos tão eficaz ou melhor que AAS na prevenção de eventos cardiovasculares. Porém, com o advento do clopidogrel, droga da mesma classe e com menos efeitos colaterais, passou a ter papel secundário na prática clínica, principalmente por causa das ocorrências de diarreia e neutropenia⁸.

9.2.2.2. Clopidogrel

Esse tienopiridínico, inibidor do receptor ADP P2Y12 é o mais largamente utilizado. Bloqueia irreversivelmente a agregação plaquetária e por isto deve ter sua administração interrompida por 5 a 7 dias antes do procedimento cirúrgico, para que seja provido tempo suficiente para a renovação da população plaquetária.

Recente análise multicêntrica avaliou o impacto da exposição a clopidogrel por tempo igual ou inferior a 5 dias antes de cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com síndromes coronárias agudas (SCA), para os desfechos de reoperação, sangramento maior e tempo de hospitalização. Encontrou-se risco ajustado de reoperação (odds ratio, OR) de 9,80, 95% CI 2,18 a 43,95 ($p=0,01$) no grupo em uso de clopidogrel, no qual o índice de reoperações foi 6,4%, comparado com 1,7% no grupo sem clopidogrel ($p=0,004$)⁹.

Por outro lado, outra análise recente, que inclui três diferentes décadas, com resultados comparados, mostra, de forma muito interessante, que o manejo de pacientes cirúrgicos sob uso de clopidogrel vem melhorando, pela redução significativa da ocorrência de sangramentos e da mortalidade nos anos mais recentes¹⁰.

Existe variabilidade individual na resposta ao clopidogrel, graças a características genéticas de cada paciente. Por esta razão, há recomendação para se realizar avaliação laboratorial (*point of care testing*) a fim de verificar sua ação do paciente específico³.

Para pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) recente, estabilizados com tratamento medicamentoso, a estratégia preferida é a descontinuação do mesmo por 5 dias antes da cirurgia, como citado acima. Durante esse período, recomenda-se administração de AAS 100mg/dia e heparina. Para pacientes em alto risco de eventos isquêmicos graves (prévia cirurgia de revascularização miocárdica, em procedimentos complexos ou com comorbidades não cardíacas), embora pouco praticada, existe a recomendação de fazer a antiagregação plaquetária como “ponte para cirurgia” com as drogas de curta duração, inibidoras da glicoproteína IIb/IIIa, como eptifibatide e tirofiban⁴.

9.2.3. Inibidores de glicoproteína IIb/IIIa

Fármacos desta classe bloqueiam a rota final da agregação plaquetária, impedindo a ligação do fibrinogênio aos receptores glicoproteína (GP) IIb/IIIa e sua conversão em fibrina. As drogas disponíveis em clínica são tirofiban, abciximab e eptifibatide, todas para administração endovenosa. Seu rápido início de ação, que ocorre minutos após a administração e sua potência, tornam-nas particularmente eficazes para uso em angioplastias coronárias percutâneas e SCA, mas ao custo de maior risco de sangramento¹¹. Existem variações quanto ao mecanismo de ação e duração do efeito entre elas:

- *Tirofiban e eptifibatide*. São agentes com efeito de curta duração e reversível. O tirofiban é um peptídeo-mimético com sequência de aminoácidos similar ao fibrinogênio e o eptifibatide é um hexapeptídeo que inclui 3 aminoácidos em sequência similar ao veneno ofídico botrópico¹².
- *Abciximab*. É um anticorpo monoclonal de longa ação que inibe a geração da trombina. Tem meia-vida curta no plasma e demonstra reatividade cruzada com receptores de leucócitos. Tem ação potente na inibição das plaquetas, com recuperação gradual após 24 a 48 horas da cessação da administração¹².

Há recomendação de uso desses agentes, juntamente com a heparina não fracionada, por curto período de tempo pré-operatório, como ponte para a cirurgia, em pacientes com SCA que vinham em uso de clopidogrel. Este deve ser retirado ao menos 5 dias antes da cirurgia. Durante esse período, recomenda-se continuar com AAS em dose baixa (até 100mg) e heparina. Uma alternativa, embora pouco praticada na clínica, seria a administração de inibidores da GP IIb/IIIa, para prevenir eventos isquêmicos na fase de espera para a cirurgia, mas ao custo de maior risco de sangramento. Em pacientes de alto risco para sangramento, existe a alternativa de fazer esta ponte com emprego de balão intra-aórtico por 48-72 horas prévias ao procedimento cirúrgico⁴. No Brasil, a ponte pós-clopidogrel tem sido mais praticada com heparina não fracionada e manutenção do AAS.

Pacientes que vão à cirurgia em uso de inibidores da GP IIb/IIIa requerem medidas especiais e suspensão da medicação, se não for possível antes, no momento do procedimento. Eptifibatide e tirofiban têm meia-vida curta, de cerca de 2 horas, e poderá haver recuperação da agregação plaquetária já ao final da cirurgia de revascularização. Já com abciximab, embora tenha meia-vida curta no plasma (10 min), a dissociação das plaquetas ocorre gradualmente e com meia-vida de 4 horas, de maneira que a função plaquetária retornará ao normal após 24-48 horas, podendo haver efeito rebote posterior. Caso ocorra sangramento excessivo, as recomendações incluem transfusão de plaquetas frescas, bem como suplementação de fibrinogênio com plasma fresco ou crioprecipitado, todas estas medidas isoladamente ou em combinação¹³ (ver Tabela 3).

9.2.4. Inibidores do receptor P2Y12

Para que ocorra a completa agregação é necessário o bloqueio de ambos os receptores (P2Y1 e P2Y12), entretanto, o P2Y12 predomina, e sua ligação com a adenosina resulta em um aumento na produção de tromboxano e agregação plaquetária prolongada¹⁴⁻¹⁸.

Tabela 3 – Recomendações para utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Em pacientes estáveis, inibidores da GP IIb/IIIa devem ser suspensos por 48 horas antes de cirurgia de revascularização.	B	4
IIa	Em SCA e pacientes sob risco de eventos isquêmicos, tirofiban e eptifibatide podem ser mantidos até o momento da cirurgia, sendo suspensos após seu início e precauções tomadas para reversão de sangramento por deficiência da agregação plaquetária ao final da cirurgia.	B	4
IIb	Tirofiban e eptifibatide podem ser utilizados como ponte para cirurgia nos pacientes de SCA que tiveram clopidogrel suspenso pré-operatoriamente.	C	4

GP, glicoproteína; SCA, síndromes coronárias agudas.

A terapia antiplaquetária recomendada para pacientes com SCA e para aqueles que irão se submeter a implante de stents coronários é composta pelo uso de ácido acetilsalicílico e um inibidor do receptor P2Y12^{19,20}.

Os novos inibidores do receptor P2Y12 alteram a conformação deste receptor, resultando em inibição reversível do mesmo, ao contrário do que ocorria com o uso dos antigos inibidores plaquetários como a ticlopidina e o clopidogrel, que se uniam irreversivelmente à plaqueta^{21,22}. A inibição plaquetária obtida pelos novos inibidores, prasugrel e ticagrelor, tem início mais cedo, em média de 15 a 30 minutos após a dose inicial contra 1 a 2 horas após a dose inicial de clopidogrel, que tem um efeito maior, de 60 a 70% de inibição após 2 a 4 horas da dose inicial contra 30% após 5 horas da dose inicial de clopidogrel, e ainda apresenta uma durabilidade de ação maior, de até 10 dias contra 7 do clopidogrel²³⁻³⁰. Pacientes portadores de SCA tratados com prasugrel estão mais protegidos contra eventos isquêmicos quando comparados aos pacientes tratados com clopidogrel. Entretanto, apresentam um risco maior de sangramento³¹.

Na literatura, alguns fatores são relacionados com um risco aumentado de sangramento pós-operatório como idade avançada, anemia pré-operatória, operações de emergência, cirurgias com longo tempo de circulação extracorpórea, e algumas outras comorbidades como insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência renal. Além destas, um fator importante associado a sangramento é a utilização de agentes antiplaquetários no pré-operatório. Este tipo de medicamento é comum em pacientes portadores de doença coronária, especialmente os com SCA. Uma série de trabalhos evidenciou que o uso do inibidor do receptor P2Y12 está associado a um sangramento maior e que nem mesmo as operações sem circulação extracorpórea (CEC) parecem prevenir isto^{9,32-34}. Três estudos sugerem que o uso de bloqueadores do receptor P2Y12 associado ao AAS diminui a incidência de eventos isquêmicos e não aumenta o índice de sangramento desde que as drogas bloqueadoras do receptor P2Y12 sejam interrompidas com pelo menos 5 dias antes da operação³⁵⁻³⁷. Dois estudos recentes mostram que a interrupção 3 dias antes da cirurgia coronária já seria suficiente^{38,39}.

Os dois novos agentes bloqueadores do receptor P2Y12, prasugrel e ticagrelor, quando comparados ao clopidogrel,

não apresentaram em algumas séries um aumento excessivo no sangramento^{40,41}. Entretanto, este fato não está associado a operações coronárias, ou seja, mesmo que não seja demonstrado um aumento na incidência de sangramento com o uso destas medicações, o sangramento associado à revascularização cirúrgica do miocárdio em pacientes fazendo uso destes novos agentes antiplaquetários continua aumentado⁴¹. Há trabalhos que demonstram uma chance de sangramento até 4 vezes maior do prasugrel quando comparado ao clopidogrel e, quando comparamos o ticagrelor com o clopidogrel, ambos apresentam o mesmo risco de sangramento durante a cirurgia se a medicação foi ingerida até 72 horas antes da operação^{31,42}.

A Society of Thoracic Surgery (STS), em diretriz publicada em 2011³, recomenda a interrupção dos agentes bloqueadores dos receptores P2Y12 por pelo menos 3 dias antes da realização do procedimento cirúrgico. A recomendação prévia era de que se esperasse de 5 a 7 dias após a interrupção destes medicamentos para se realizar a operação. Muitos cirurgiões, entretanto, não esperavam por este período de tempo³⁷ e, como alguns estudos^{38,39} sugerem que 3 dias são suficientes, esta é a recomendação atual da STS.

O AAS diminui a incidência de oclusão de enxertos venosos no período pós-operatório. A literatura apresenta uma revisão sistemática da expansão deste conceito para as drogas antiplaquetárias⁴³. O seu uso sistemático após a revascularização do miocárdio aumenta a incidência de reoperação causada pelo sangramento e não está indicado diante das evidências disponíveis no momento. O uso dos bloqueadores do receptor P2Y12 está indicado nos pacientes com alguma contraindicação para o uso do AAS no pós-operatório⁴⁴. Nos casos em que seu uso é mandatório, a sua reintrodução deve ser feita 48 horas após o término da cirurgia.

A American Heart Association, em conjunto com a American Association for Thoracic Surgery e com a STS, em sua diretriz para cirurgia de revascularização do miocárdio de 2011, em relação ao manejo de drogas antiplaquetárias, recomendam a suspensão do ticagrelor por 5 dias antes da cirurgia, e do prasugrel por 7 dias antes do procedimento. Nos casos de operações de urgência, recomenda-se que, quando possível, estes medicamentos sejam suspensos por pelo menos 24 horas⁵ (ver Tabela 4).

Tabela 4 – Recomendações para utilização de bloqueadores do receptor P2Y12 em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Não há grandes estudos comparando o uso, ou não, do prasugrel e do ticagrelor durante as operações coronárias. Ticagrelor deve ser suspenso de 3-5 dias antes da cirurgia e prasugrel por 7 dias antes do procedimento.	B	35-37
I	Nas situações de urgência e emergência onde a suspensão do bloqueador do receptor P2Y12 não ocorre, o paciente apresenta risco aumentado de sangramento, com o ticagrelor um risco similar ao dos usuáries de clopidogrel, e com o prasugrel um risco até 4 vezes maior. Se for possível, parar o prasugrel ou o ticagrelor 24 horas antes.	C	31,42
IIa	O uso dos bloqueadores do receptor P2Y12 está indicado nos pacientes com alguma contraindicação para o uso do AAS no pós-operatório. Nos casos em que o paciente for obrigado a utilizá-los, seu uso deve ser reiniciado 48 horas após o término da operação.	B	5,44
III	Não há benefício na reintrodução precoce ou no uso sistemático dos bloqueadores do receptor P2Y12 no pós-operatório de revascularização do miocárdio.	C	5,44

9.2.5. Cilostazol

Droga inibidora da cAMP, tem função antiplaquetária e vasodilatadora. Tem sido utilizada com bons resultados em pacientes com doença vascular periférica grave e claudicação intermitente⁴⁵, na prevenção secundária de AVC⁴⁶ e, nas doenças coronárias, ajuda a reduzir a reestenose intrastent^{47,48}. Utilizada como parte da terapia tripla associada ao AAS e clopidogrel, diminui a agregação plaquetária em pacientes com infarto agudo do miocárdio que vão para angioplastia primária⁴⁹. Alguns estudos mostram que sua associação com o AAS não aumenta o tempo de sangramento⁵⁰.

O cilostazol tem também um efeito sobre a musculatura lisa dos vasos que impediria a ocorrência de hiperplasia^{51,52}. Este efeito, além de prevenir a reestenose intrastent, pode diminuir uma possível hiperplasia intimal que ocorre nos pontos de anastomoses coronárias⁵³.

Onoda K e cols.⁵⁴ demonstraram os benefícios da associação do cilostazol com o AAS nos pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sem CEC. Os autores citam que nas operações sem circulação extracorpórea ocorre um estado de hipercoagulabilidade^{55,56}, e que o cilostazol é benéfico no pós-operatório imediato. Neste estudo, tanto o cilostazol quanto o AAS foram suspensos 7 dias antes da operação (ver Tabela 5).

Tabela 5 – Recomendações para utilização de cilostazol em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Há pouca literatura relacionando o cilostazol com a cirurgia cardíaca. Trata-se de um agente inibidor plaquetário e, como tal, seu uso deve ser suspenso por no mínimo 72 horas antes da cirurgia.	C	5
IIa	Não há na literatura relatos de sangramento aumentado em pacientes que necessitaram de cirurgia de urgência e emergência. O seu uso no período pós-operatório, quando associado ao AAS, parece trazer algum grau de proteção quanto à oclusão de enxertos, podendo ser iniciado no pós-operatório imediato.	C	54

9.2.6. Dipiridamol e terapia tripla

Os artigos referentes ao dipiridamol são antigos, sendo as últimas publicações de aproximadamente 20 anos atrás. Teoh KH e cols.⁵⁷, em 1988, publicaram um artigo prospectivo e randomizado em 58 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea em que 40 pacientes receberam dipiridamol pré e transoperatório, comparado com um grupo controle de 18 pacientes. A administração pré-operatória do dipiridamol resultou em menor perda sanguínea e menor necessidade de transfusão de hemocomponentes, ambas com significância estatística. Os autores concluíram dizendo que o dipiridamol resulta em aumento no número de plaquetas e reduz o risco de sangramento pós-operatório.

Em 1975, outro estudo⁵⁸ avaliou 12 pacientes submetidos a operações cardíacas com circulação extracorpórea que receberam dipiridamol no pré e transoperatório, comparados com um grupo controle de 38 pacientes. Como o primeiro estudo, relatou aumento no número de plaquetas e não detectou a presença de sangramento aumentado no pós-operatório.

Chesebro e Fuster, em 1986⁵⁹, publicaram um estudo avaliando a eficácia do dipiridamol em prevenir oclusão precoce de ponte de veia safena. Os autores relataram que o agente diminui a deposição plaquetária no enxerto durante a cirurgia e a sua utilização já no período pré-operatório é importante. Como os demais, também não referiram aumento no sangramento pós-operatório.

Em 1978, outro estudo⁶⁰ avaliou terapia antitrombótica em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com ponte de safena e artéria torácica interna. Nesta série, os autores relataram que há um benefício evidente em termos de redução na taxa de oclusão de enxertos em um ano de pós-operatório nos pacientes que receberam dipiridamol, sem apresentar um aumento na incidência de sangramento imediatamente após a cirurgia^{60,61}.

O artigo mais recente é de 1993, referindo um benefício em relação à diminuição na taxa de oclusão de enxertos no

pós-operatório tardio nos pacientes que usaram dipiridamol, sem relatar aumento no sangramento no pós-operatório imediato. Na diretriz de 2011 da STS^{62,63} e da Sociedade Americana de Anestesiologia³, o dipiridamol não é citado como agente responsável por aumento de sangramento pós-operatório.

Com relação à terapia tripla não existe nenhuma evidência segura a ser considerada, motivo pelo qual devemos levar em consideração as evidências que temos das drogas isoladamente (ver Tabela 6).

Tabela 6 – Recomendações para utilização de dipiridamol e terapia tripla em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Não há na literatura relatos de sangramento aumentado em pacientes que necessitaram de cirurgia cardíaca em uso de dipiridamol.	B	4,5
	Em relação à terapia tripla, deve-se respeitar as indicações para suspensão de cada agente individualmente.	B	60,61

9.3. Indicações de anticoagulantes em cirurgia cardíaca

9.3.1. Heparina

Pacientes com SCA podem necessitar de tratamento cirúrgico para revascularização miocárdica. Quando em uso de heparina, apresentam maior risco de sangramento pós-operatório com maior necessidade de revisão cirúrgica e de transfusão sanguínea⁶⁴⁻⁷³. Portanto, o potencial benefício clínico do uso da heparina no pré-operatório, até o

momento cirúrgico, deve ser balanceado com o risco de maior sangramento no pós-operatório e maior necessidade de transfusão sanguínea que pode levar ao aumento das complicações clínicas e morte em 30 dias^{74,75}. Ambos, a transfusão de hemoderivados ou a re-exploração cirúrgica, acarretam piora da evolução clínica do paciente, além dos prejuízos econômicos como aumento dos custos e prolongamento do tempo de internação (ver Tabela 7).

Tabela 7 – Recomendações para utilização de heparina em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
Ila	Em pacientes que estão recebendo heparina não fracionada por síndrome coronária aguda (SCA) ou como transição de anticoagulação oral ou de antiagregantes plaquetários é aconselhável suspender a heparina não fracionada de 4 a 6 horas antes da cirurgia.	C	4,5
	Em pacientes em uso de HBPM por SCA ou em situações de transição de anticoagulação oral ou de antiagregantes plaquetários, a HBPM deve ser suspensa 24 horas antes da cirurgia.	C	4,5

HBPM, heparina de baixo peso molecular; SCA, síndrome coronária aguda.

9.3.2. Varfarina

O manejo de pacientes em uso de anticoagulantes no perioperatório depende do risco de o paciente apresentar eventos tromboembólicos quando descontinuar o uso do anticoagulante e do risco de sangramento, caso a anticoagulação não seja suspensa. A anticoagulação no perioperatório está associada a um aumento de 3,0% de sangramentos graves. Está demonstrado que RNI < 1,5 não está associado a maior sangramento no perioperatório⁷⁶⁻⁷⁸. É importante um ajuste adequado da anticoagulação para minimizar os eventos tromboembólicos e hemorrágicos.

A suspensão do anticoagulante aumenta o risco de fenômenos embólicos como AVC e trombose de próteses mecâ-

nicas, e este risco varia de acordo com a presença de outras comorbidades. Estes eventos podem trazer consequências clínicas devastadoras: o AVC pode levar a uma grande incapacidade ou morte em 70% dos pacientes; trombose de prótese mecânica pode ser fatal em 15% dos pacientes⁷⁶.

De acordo com os riscos para eventos embólicos no perioperatório e das comorbidades associadas, será utilizada uma estratificação de risco em alto, moderado e baixo risco⁷⁸ (ver Tabelas 8 e 9).

Quando a normalização do RNI deve ser rápida, faz-se a reposição dos fatores deficientes: o plasma fresco congelado (PFC) e o concentrado de complexo protrombínico (Resolução RDC nº 10, de 23 de janeiro de 2004,

Tabela 8 – Classificação de risco de eventos embólicos no período perioperatório

Risco	Situações clínicas
Alto	Próteses mecânicas: qualquer prótese mecânica em posição mitral, prótese mecânica antiga em posição aórtica ou com AVC/AIT nos 3 últimos meses.
	FA com CHADS ₂ ≥5, associada à doença valvar ou com AVC/AIT nos últimos 3 meses.
	TEV recente nos últimos 3 meses ou associado à trombofilia grave (deficiência de proteína C ou S ou de antitrombina, ou presença de anticorpo antifosfolípide).
Intermediário	Próteses mecânicas aórticas com FA, AVC/AIT prévio, idade >70 anos, IC, HA ou diabetes.
	FA com CHADS ₂ = 3 ou 4.
	TEV nos últimos 3 a 12 meses, trombofilias leves (mutações heterozigóticas do fator V de Leiden ou do fator II), TEV recorrente ou neoplasia ativa.
Baixo	Prótese mecânica aórtica sem fatores de risco para AVC.
	FA com CHADS ₂ = 0 a 2, sem AVC/AIT prévios.

AVC/AIT, acidente vascular cerebral/acidente isquêmico transitório; TEV, tromboembolismo venoso; IC, insuficiência cardíaca; HA, hipertensão arterial; FA, fibrilação atrial.

Tabela 9 – Recomendações para utilização de varfarina em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
Pacientes de alto risco para tromboembolismo			
I	Interromper a varfarina 5 dias antes da operação e aguardar RNI <1,5.	C	4,5,76-78
	Iniciar heparina não fracionada ou HBPM dose plena quando RNI <2,0.	C	4,5,76-78
	Suspender heparina não fracionada endovenosa 4 horas antes do procedimento e a HBPM subcutânea 24 horas antes.	C	4,5,76-78
Pacientes de risco intermediário para tromboembolismo			
IIa	Dependendo da avaliação individual de cada paciente, pode-se seguir as orientações tanto para alto como para baixo risco.	C	4,5,76-78
Pacientes de baixo risco para tromboembolismo			
IIa	Interromper a varfarina 5 dias antes da operação e aguardar RNI <1,5 para a realização do procedimento.	C	4,5,76-78
	No pré-operatório, pode-se usar heparina não fracionada ou HBPM profilática.	C	4,5,76-78
	No pós-operatório, se indicado, usar heparina não fracionada ou HBPM profilática pelo tipo de procedimento e reiniciar o anticoagulante de 12 a 14 horas após o procedimento cirúrgico.	C	4,5,76-78

RNI, relação de normalização internacional; HBPM, heparina de baixo peso molecular.

da Agência de Vigilância Sanitária [ANVISA] determina que para a “correção de hemorragias por uso de anticoagulantes cumarínicos, ou reversão rápida dos efeitos dos cumarínicos, o produto de escolha é o complexo protrombínico. Como a disponibilidade desse tipo de concentrado ainda não é suficientemente ampla nos hospitais brasileiros, o uso de PFC é uma alternativa aceitável”⁷⁹.

Para o concentrado de complexo protrombínico ainda não existe padronização da dose a ser empregada, no entanto sugere-se sua administração de acordo com o valor do RNI do paciente em questão (ver Tabelas 10 e 11).

9.3.3. Fondaparinux

O fondaparinux é um pentassacarídeo sintético que inibe seletivamente o fator Xa através da ligação à antitrombina.

O fondaparinux liga-se à antitrombina com maior afinidade que o pentassacarídeo nativo da heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM). Essa ligação provoca alteração conformacional na antitrombina que potencializa (por um fator de 300) o efeito natural inibitório da antitrombina contra o fator Xa. Esta é a base da capacidade do fondaparinux para servir como anticoagulante⁸⁰⁻⁸⁵.

O fondaparinux foi estudado nas doenças coronárias, incluindo angina instável, infarto agudo do miocárdio, bem como em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea^{86,87}.

Em pacientes que estão em uso de fondaparinux e necessitam de cirurgia eletiva, a atividade anticoagulante persiste por cerca de 3 a 5 meias-vidas após a suspensão do agente, ou por um período de 2 a 4 dias em pacientes com função

Tabela 10 – Recomendações para utilização de varfarina em pré-operatório de cirurgia cardíaca em situações de urgências e orientações para reintrodução no período pós-operatório

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Em cirurgias de urgência, deve-se realizar a suspensão do agente anticoagulante, administração de vitamina K (2,5 a 5,0mg) por via endovenosa, ou vitamina K oral e reposição dos fatores deficientes como concentrado de complexo protrombínico ou PFC.	C	4,5,76-78
	Em cirurgias eletivas, deve-se realizar a suspensão do agente antivitamina K associada ao uso de vitamina K1, na dose de 2,5 a 5mg por via endovenosa.	C	4,5,76-78
	Para reintrodução do agente no período pós-operatório, em pacientes de alto risco para tromboembolismo, reiniciar heparina não fracionada ou HBPM em dose plena e a varfarina, de 12 a 24 horas após o procedimento, e suspender a heparina somente quando o RNI estiver dentro da faixa terapêutica.	C	4,5,76-78
	Recomenda-se iniciar o anticoagulante oral de 12 a 24 horas após a cirurgia (noite ou na manhã seguinte).	C	4,5,76-78

PFC, plasma fresco congelado; HBPM, heparina de baixo peso molecular.

Tabela 11 – Dose de concentrado de complexo protrombínico a ser administrado para reversão da anticoagulação oral de acordo com o valor do RNI

RNI	Dose de concentrado de complexo protrombínico
2,0 – 3,9	25U/Kg
4,0 – 5,9	35U/Kg
≥6,0	50U/Kg

RNI, relação de normalização internacional.

renal normal. Um período mais longo seria necessário em pacientes com função renal reduzida. Não há antídoto disponível para reduzir este período de espera. Alguns estudos mostram que doses elevadas de fator VIIa recombinante (90mcg/kg) têm sido capazes de normalizar, em até 6 horas, o TTPA parcialmente prolongado, o potencial de trombina endógena, e a ativação de protrombina *in vivo* em voluntários saudáveis que receberam 10mg de fondaparinux^{85,88}. Recentemente, para tornar o uso de fondaparinux mais seguro, desenvolveu-se uma variante antitrombina como um antídoto para derivados de heparina⁸⁹. Entretanto, não há estudos sistemáticos com pacientes com sangramento (ver Tabela 12).

Tabela 12 – Recomendações para utilização de fondaparinux em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIa	Pacientes com doença coronária em uso de fondaparinux, dose terapêutica, e que necessitam de tratamento cirúrgico, é aconselhável suspender o agente 4 dias antes do procedimento, ao invés de 2 dias antes.	C	4,5,85,88

9.3.4. Bivalirudina

A segurança e eficácia da bivalirudina foram investigadas em uma série de ensaios clínicos em pacientes com SCA. Quando comparada em monoterapia com as heparinas, isoladas ou em combinação com antiplaquetários, a bivalirudina reduziu os desfechos primários combinados (morte, infarto do miocárdio e revascularização urgente) assim como também diminuiu significativamente as complicações hemorrágicas⁸⁷⁻⁹⁶. Graças aos resultados desses estudos e seus efeitos benéficos, a bivalirudina tem sido recomendada pelas diretrizes internacionais para uso em pacientes com SCA tratados de forma invasiva^{91,92}.

A bivalirudina exibe um efeito anticoagulante linear dose-resposta. O tempo de protrombina, o tempo de trombolastina parcial ativada (TTPA), o tempo de trombina e o tempo de coagulação ativado aumentam linearmente com o aumento da dose de bivalirudina⁹⁷. Uma dose de 0,2mg de bivalirudina/kg/h aumentou o tempo de protrombina de

12 para 16 seg, TTPA de 27 para 62 segundos, e tempo de trombina de 15 para 73 segundos⁹⁸. O aumento da taxa de infusão de bivalirudina para 1mg/kg/h resultou em um TTPA médio de 98 segundos, que voltou para linha de base dentro de 4 horas de suspensão da infusão⁹⁹ (ver Tabela 13).

9.3.5. Dabigatrana

A dabigatrana é um medicamento que age na inibição direta da enzima trombina, responsável pela conversão de fibrinogênio em fibrina. Seu uso foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos em 2008 e recentemente pela ANVISA no Brasil e pelo FDA americano. É um agente de uso oral que pode ser utilizado em única dose diária, sem a necessidade de monitoração de seu efeito. Contudo, a dabigatrana não possui antídotos disponíveis⁷⁸.

A dabigatrana tem meia-vida entre 11 e 22 horas em pacientes com função renal normal, podendo chegar até 35 horas em pacientes com disfunção renal. Portanto, em pro-

cedimentos com maior risco de sangramento, a dabigatrana deve ser suspensa entre 2 e 6 dias antes da operação^{100,101}.

Em caso de intervenção aguda, a dabigatrana deve ser temporariamente suspensa e a cirurgia deve ser adiada até, pelo

menos, 12 horas após a última dose. Se a cirurgia não puder ser adiada, considerar os riscos de hemorragia. Este risco de hemorragia deve ser ponderado em relação à urgência da intervenção (ver Tabela 14).

Tabela 13 – Recomendações para utilização de bivalirudina em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIa	Pacientes com SCA e em uso de bivalirudina que necessitam de tratamento cirúrgico para revascularização do miocárdio é aconselhável a suspensão do agente 4 horas antes da cirurgia, ao invés de suspendê-la no centro cirúrgico.	C	4,5,99
	Pacientes que apresentaram trombocitopenia induzida pela heparina (aguda ou subaguda) na presença de anticorpo positivo e que necessitam de cirurgia cardíaca de urgência é aconselhável o uso da bivalirudina, ao invés de outros anticoagulantes que não a heparina.	C	4,5

SCA, síndrome coronária aguda.

Tabela 14 – Recomendações para utilização de dabigatrana em pré-operatório de cirurgia cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIa	Em pacientes com função renal normal e que necessitam de cirurgia cardíaca eletiva, a dabigatrana pode ser suspensa 48 horas antes e assegurar uma adequada hemostasia.	C	5,100,101
	Em procedimentos considerados de baixo risco de sangramento, a dabigatrana pode ser suspensa 24 horas antes.	C	5,100,101
	Em pacientes com comprometimento da função renal (depuração de creatinina <50%), o período de interrupção do agente varia de 4 a 6 dias.	C	5,100,101

9.3.6. Rivaroxabana

É um anticoagulante com inibição direta do fator X ativado¹⁰². Está indicado na prevenção de tromboembolismo venoso, na prevenção de acidente vascular cerebral e na prevenção da embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial^{102,103}. A rivaroxabana não deve ser usada em pacientes com insuficiência renal, com doença hepática associada à coagulopatia e em pacientes fazendo uso de antimicóticos e inibidores da protease para HIV. Não deve ser usada em menores de 18 anos e em gestantes por causa do risco de toxicidade, uma vez que passa pela placenta e, também, durante a amamentação, pois o agente é excretado no leite materno¹⁰⁰. A rivaroxabana tem meia-vida média de 12 horas e varia com a função renal¹⁰⁰. Em situações de emergência, em que é necessária a reversão dos efeitos anticoagulantes da rivaroxabana, pode ser utilizado o concentrado de complexo de protrombina fator 4, na dose de 50UI/kg. Outros produtos, como plasma e crioprecipitados, não revertem o efeito anticoagulante desse agente¹⁰⁰ (ver Tabela 15).

9.3.7. Apixabana

A apixabana é um dos mais novos anticoagulantes orais e também age por inibição direta do fator X ativado. Tem mostrado eficácia e segurança na prevenção e tratamento de tromboembolismos^{75,81,82,87}. Há poucos estudos clínicos e o que se tem preconizado são recomendações semelhantes a outros inibidores diretos do fator X ativado como a dabigatrana.

9.4. Indicações de antiagregantes plaquetários em cirurgia não cardíaca

9.4.1. AAS

Uma grande meta-análise envolvendo pacientes submetidos a operações não cardíacas demonstrou que aqueles em uso de AAS apresentavam um aumento de até 50% na taxa de sangramento perioperatório. No entanto, à exceção de neurocirurgia e ressecção transuretral de próstata, não houve aumento na ocorrência de sangramentos considerados graves¹⁰⁴.

Até o momento, apenas um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado foi publicado sobre o uso de AAS no perioperatório de operações não cardíacas. Envolveu 220 pacientes vasculopatas que já faziam uso de AAS (ou seja, pacientes em prevenção secundária) e que seriam submetidos a intervenções cirúrgicas não cardíacas. Esses pacientes foram randomizados para manter o AAS ou descontinuar-lo no período perioperatório. A elevação pós-operatória de troponina (objetivo primário) foi menor no grupo que manteve o AAS, mas não alcançou significância estatística, provavelmente pelo pequeno número de pacientes do estudo. No entanto, houve uma redução significativa de eventos cardíacos maiores nos pacientes que mantiveram o AAS no perioperatório em relação aos pacientes que tiveram o AAS suspenso (1,8% x 9,0%, p=0,02). Apesar de não ter sido desenhado para esse objetivo, o estudo também não demonstrou diferença na taxa de complicações hemorrágicas entre os grupos¹⁰⁵.

Tabela 15 – Recomendações para utilização de rivaroxabana em pré-operatório de cirurgia cardíaca.

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIa	Em pacientes com função renal normal e que necessitam de cirurgia cardíaca eletiva, a rivaroxabana deve ser suspensa pelo menos 24 horas antes da cirurgia.	C	5,100,101
	Em pacientes com comprometimento da função renal (depuração de creatinina <50%), o período de interrupção do agente deve ser de 4 dias.	C	5,100,101

Para a maioria das situações, a avaliação da relação risco/benefício da terapia antiagregante no coronariopata que vai ser submetido à intervenção não cardíaca é favorável à manutenção do AAS. Situações de exceção consistem em operações neurológicas (onde mesmo pequenos sangramentos podem

ser catastróficos), prostatectomias transuretrais (exemplo de procedimento sem hemostasia primária) e outras circunstâncias em que o risco de sangramento seja proibitivo. Nesses casos, o período mínimo de 7 dias deve ser respeitado para a reversão dos efeitos antiplaquetários do agente (ver Tabela 16).

Tabela 16 – Recomendações para utilização de AAS em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Pacientes em uso de AAS para prevenção secundária em programação de operações não cardíacas, devem manter o uso do AAS em dose reduzida (75 a 100mg/dia), exceto nas neurocirurgias e ressecção transuretral de próstata.	B	104,105
	Pacientes em uso de AAS para prevenção primária, devem suspender 7 dias antes.	C	104,105

AAS, ácido acetilsalicílico (*aspirina*).

9.4.2. Tienopiridínicos

Em uma revisão sistemática de 37 estudos sobre o uso de tienopiridínicos no perioperatório, Au e cols.¹⁰⁶ concluíram que o uso do tienopiridínico no perioperatório aumenta a necessidade de reoperação por sangramento: 4,3% x 1,8% (OR 2,62; 95% IC 1,96-3,46) e a mortalidade: 3,7% x 2,6% (OR 1,38; 95% IC 1,1-1,69). Entretanto, apenas seis estudos avaliaram pacientes submetidos a operações não cardíacas e, nestes pacientes, a taxa de eventos foi baixa para permitir conclusões definitivas (6 sangramentos com necessidade de reoperação em 230 pacientes e 14 óbitos em 492 pacientes)¹⁰⁶.

Em pacientes submetidos a operações vasculares, apesar de existir um maior número de estudos, estes são com pequeno número de pacientes ou de eventos, ou observacionais e retrospectivos, também não permitindo uma conclusão definitiva. Burdett e cols.¹⁰⁷ avaliaram 113 pacientes com isquemia crítica de membro inferior submetidos à revascularização de membros inferiores, amputação ou endarterectomia femoral que foram randomizados para receber clopidogrel 600mg de 4 a 28 horas antes da operação ou placebo, mantendo 75mg por dia após a cirurgia. Todos os pacientes recebiam AAS. Não houve diferença entre sangramentos maiores com risco de vida entre os grupos: 7 (14%) no grupo clopidogrel e 6 (10%) no grupo placebo ($p=0,56$). Entretanto, os pacientes do grupo clopidogrel apresentaram uma elevação no número de sangramentos maiores sem risco de vida: 11 (22%) no grupo clopidogrel versus 4 (7%) no grupo placebo ($p=0,024$). Além disso, 20 pacientes (40%) recebendo clopidogrel necessitaram de transfusão de concentrado de hemácias versus apenas 8 (14%) do grupo placebo

($p=0,0019$). Não houve diferença entre os grupos quando a presença de sangramentos menores ($p=0,12$), duração da operação ($p=0,6$) ou da internação hospitalar ($p=0,72$)¹⁰⁷. De Borst e cols.¹⁰⁸ avaliaram três diferentes estratégias de antiagregação plaquetária em 102 pacientes antes de endarterectomia de carótida. Os pacientes eram divididos em três grupos: dipiridamol + AAS, dipiridamol + AAS + clopidogrel e dipiridamol + AAS + dextran 40mg. Não houve diferença entre os grupos quanto à necessidade de reoperação por sangramento, que ocorreu em apenas 5 pacientes, limitando consideravelmente o poder do estudo¹⁰⁸.

Payne e cols.¹⁰⁹ randomizaram 100 pacientes para receber clopidogrel 75mg ou placebo, além de AAS em pacientes que seriam submetidos à endarterectomia de carótidas. Não houve diferença entre os grupos quanto à necessidade de transfusão sanguínea ($p=1,0$) e volume do dreno ($p=0,65$). Entretanto, houve um aumento no tempo necessário até o fechamento da incisão cirúrgica ($p=0,004$) e uma tendência a um aumento na presença de hematoma cervical (13% x 6%; $p=0,47$) e necessidade de reexploração cirúrgica (11% x 6%) no grupo clopidogrel sem significância estatística¹⁰⁹. Outros estudos observacionais que avaliaram o uso de clopidogrel associado ao AAS no perioperatório de endarterectomia de carótidas também tinham pequeno número de pacientes estudados e poucos eventos, não sendo possível encontrar diferenças significativas entre os grupos¹¹⁰. Stone e cols.¹¹¹ realizaram um estudo observacional com 10.406 pacientes submetidos a endarterectomia de carótidas, revascularização de membros inferiores, correção de aneurisma de aorta abdominal convencional e endovascular. Destes pacientes,

2.010 (19,3%) não receberam antiagregantes, 7.132 (68,5%) receberam AAS, 229 (2,2%) receberam clopidogrel e 1.017 (9,7%) receberam dupla antiagregação. Não houve diferença entre os grupos quanto à reoperação por sangramento (sem antiagregantes 1,5%, AAS 1,3%, clopidogrel 0,9%, AAS com clopidogrel 1,5%; $p=0,74$) ou necessidade de transfusão (sem antiagregantes 18%, AAS 17%, clopidogrel 0%, AAS com clopidogrel 24%; $p=0,1$). Entretanto, o número de pacientes que receberam clopidogrel nos grupos de correção de aneurisma de aorta era pequeno para permitir conclusões sobre o uso de clopidogrel nesta população¹¹¹.

Para pacientes submetidos a operações não vasculares, as evidências são ainda mais escassas. Um estudo retrospectivo comparou 28 pacientes que tomaram clopidogrel até 6 dias antes de cirurgias gerais com 22 pacientes que suspenderam por 7 ou mais dias. Os pacientes em uso do clopidogrel apresentaram maior número de sangramentos com necessidade de transfusão que aqueles que suspenderam o clopidogrel 7 ou mais dias antes da operação (21,4% x 9,5%, respectivamente), porém sem significância estatística ($p=0,53$). Cerca de 32% dos pacientes do grupo clopidogrel e 40% do grupo suspensão do clopidogrel estavam em uso de AAS. Nenhum paciente apresentou sangramento necessitando de reoperação e não houve diferença entre os grupos quanto à mortalidade ou tempo de internação hospitalar¹¹².

Sim e cols.¹¹³ avaliaram retrospectivamente 21 pacientes em uso de clopidogrel submetidos à correção cirúrgica de fratura de fêmur e compararam com 114 pacientes controle, demonstrando que não houve diferença entre os grupos quanto a necessidade de transfusão ou presença de hematoma na ferida operatória¹¹³. Recentemente, Chechik e cols.¹¹⁴ avaliaram 60 pacientes com fratura de fêmur que estavam em uso de clopidogrel, sendo que 30 pacientes operaram na vigência do agente e 30 pacientes operaram apenas 5 dias após

sua suspensão. Não houve diferença entre os grupos quanto à necessidade de transfusão ou mortalidade, e houve uma tendência a um maior número de complicações clínicas relacionadas à imobilidade (tromboembolismo pulmonar, úlceras de pressão, edema pulmonar e sepse) no grupo que retardou a cirurgia por causa do uso do clopidogrel¹¹⁴. Estes dados são importantes porque a operação precoce em pacientes com fratura de fêmur reduz a mortalidade, e retardar a operação por causa do uso do clopidogrel pode trazer mais malefício que benefício. Além disso, a suspensão do antiagregante em pacientes com doença coronária aumenta o risco de SCA¹¹⁵.

Em outro estudo retrospectivo, comparou-se 142 pacientes que tomavam clopidogrel com 1.243 pacientes controle submetidos à polipectomia colonoscópica quanto à ocorrência de sangramento imediato e tardio. Setenta e sete pacientes (54%) do grupo clopidogrel também recebiam AAS. Não houve diferença entre os grupos no sangramento imediato (2,1% x 2,1%), mas os pacientes recebendo clopidogrel apresentaram maior número de sangramentos tardios (3,5% x 1,0%; $p=0,02$) e maior necessidade de internação, transfusão ou intervenção adicional (2,1% x 0,4%; $p=0,04$). Devemos considerar que os 8 pacientes do grupo clopidogrel que apresentaram sangramento estavam em uso de AAS. Na análise multivariada, as variáveis independentemente relacionadas ao sangramento foram o uso de dupla antiagregação (OR 3,69; IC 95% 1,6-8,52; $p=0,002$) e o número de pólipos ressecados (OR 1,28; IC 95% 1,19-138; $p<0,001$)¹¹⁶.

Talvez a antiagregação isolada com clopidogrel não confira um risco tão grande de sangramento, porém não existem evidências até o momento que comprovem esta afirmação.

A decisão sobre a manutenção ou suspensão do antiagregante deve sempre ser realizada após discussão multidisciplinar entre o cardiologista/clínico, anestesiológico e cirurgião sobre os seus riscos e benefícios (ver Tabela 17).

Tabela 17 – Recomendações para utilização de tienopiridínicos em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Para pacientes que usam o clopidogrel/ticlopidina como prevenção primária, eles devem ser suspensos 5 dias antes do procedimento cirúrgico.	C	112
	Para pacientes que usam o clopidogrel/ticlopidina para prevenção secundária, considerar o risco de sangramento. Quando o risco de sangramento for moderado ou alto, deve-se suspender o tienopiridínico 5 dias antes do procedimento.	C	115
IIa	Em prevenção secundária, quando o risco de sangramento for baixo, deve-se manter o antiagregante no perioperatório.	C	115

9.4.3. Pacientes com stent coronário

Cerca de 5% dos pacientes submetidos a angioplastias coronárias com colocação de stent farão operações não cardíacas dentro de 1 ano¹¹⁷. A suspensão prematura da dupla antiagregação é o principal fator de risco para trombose do stent, sendo que a mortalidade relacionada à trombose pode chegar a 45%¹¹⁸. Outros fatores de risco para trombose do stent farmacológico são: idade avançada, stent colocado por causa de SCA, diabetes mellitus, fração de ejeção do ventrí-

culo esquerdo reduzida, insuficiência renal crônica e características angiográficas (lesões ostiais, stents longos, bifurcações, vasos pequenos)¹¹⁹. Pacientes submetidos à angioplastia com stent devem manter o uso de AAS indefinidamente e o uso dos tienopiridínicos por no mínimo 1 mês para stent convencional e 12 meses para stent farmacológico¹²⁰. Em cerca de 30 a 40% dos pacientes que suspendem prematuramente a dupla antiagregação, o motivo da suspensão é uma intervenção cirúrgica¹²¹.

A realização de operações não cardíacas menos de 2 semanas após angioplastia com stent convencional apresenta taxas de complicações perioperatórias proibitivas (infarto agudo do miocárdio ou complicações hemorrágicas)¹²². Nuttall e cols.¹²³ avaliaram retrospectivamente 899 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas até 1 ano após angioplastia com stent convencional. Quarenta e sete pacientes (5,2%) apresentaram evento cardiovascular (morte, infarto agudo do miocárdio, necessidade de revascularização). A taxa de eventos cardiovasculares foi 10,5% quando a operação se realizou menos de 30 dias após a angioplastia, 3,8% entre 31 e 90 dias e 2,8% após 91 dias. Portanto, o risco de complicações cardiovasculares diminuiu significativamente a cada 30 dias passados entre a angioplastia e a operação ($p=0,003$)¹²³. Por outro lado, o mesmo desenho do estudo realizado com 520 pacientes submetidos à angioplastia com stent farmacológico revelou que a taxa de eventos cardiovasculares foi constante durante o primeiro ano após a angioplastia. Somente após 1 ano da angioplastia com stent farmacológico houve redução

da taxa de eventos cardiovasculares¹²⁴. Por isto, a operação não cardíaca eletiva deve ser postergada por no mínimo 1 mês após angioplastia com stent convencional e 1 ano após angioplastia com stent farmacológico^{78,121}.

Eisenberg e cols.¹²⁵ realizaram uma análise retrospectiva em 161 casos de trombose de stent farmacológico para determinar o tempo médio entre a parada da dupla antiagregação e a trombose. O tempo médio para ocorrência da trombose do stent foi 7 dias após a parada simultânea ou sucessiva do AAS e clopidogrel, enquanto para pacientes que pararam somente o clopidogrel e mantiveram o AAS, este tempo foi de 122 dias. Além disso, entre os 94 pacientes que mantiveram o AAS e descontinuaram o clopidogrel, em apenas 6 casos a trombose do stent ocorreu nos primeiros 10 dias¹²⁵. Portanto, em pacientes com indicação de suspensão do clopidogrel para o procedimento cirúrgico, este deve ser reintroduzido o mais precocemente possível, de preferência antes de 10 dias da sua suspensão, para evitar a trombose do stent⁷⁸ (ver Tabela 18).

Tabela 18 – Recomendações para utilização de tienopiridínicos em pré-operatório de cirurgia não cardíaca com colocação de stent coronário recente

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Manter uso de AAS em todo período perioperatório*, suspensão do tienopiridínico 5 dias antes da operação e reintrodução o mais precocemente possível, de preferência antes que o paciente complete 10 dias da suspensão.	C	78
IIa	Manutenção de dupla antiagregação em procedimentos de baixo risco de sangramento.	C	78

*Exceto nas neurocirurgias e ressecção transuretral de próstata.

9.4.4. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Um estudo inicial avaliou a eficácia e segurança do tirofiban como “ponte” no perioperatório em pacientes com stents farmacológicos submetidos a operações antes de um ano, necessitando de suspensão do clopidogrel. Foram incluídos 30 pacientes que necessitavam de operações de urgência com stent farmacológico há menos de 6 meses ou há menos de 1 ano, mas com fatores de risco para trombose do stent. O clopidogrel foi suspenso 5 dias antes do procedimento e o tirofiban iniciado 4 dias antes. A infusão do tirofiban foi suspensa 4 horas antes do procedimento (8 horas se a depuração de creatinina era menor que 30ml/min), reiniciada 2 horas após e suspensa 4 horas após a dose do clopidogrel. O clopidogrel foi reiniciado com dose de ataque de 300mg logo após a liberação da ingestão via oral. Não houve nenhum evento cardiovascular durante a hospitalização. Um paciente apresentou sangramento maior (proctorragia no 7º dia do pós-operatório) com necessidade de transfusão que reverteu após clipagem colonoscópica e dois pacientes apresentaram sangramentos menores com necessidade de transfusão¹²⁶. Este foi um estudo piloto com poucos pacientes avaliados e nenhum evento isquêmico, o que não permite a recomendação da “ponte” com tirofiban como rotina, mas ela pode ser realizada em pacientes de muito alto risco para trombose do stent.

Cabe ressaltar que o uso da heparina não fracionada ou de baixo peso molecular como “ponte” para prevenção da trombose do stent não está indicado porque estes agentes não apenas protegem da trombose do stent como tem um efeito protrombótico rebote após sua suspensão.

O abciximab é um inibidor irreversível das plaquetas com duração de ação de 7 dias, portanto não há nenhuma indicação para o seu uso no perioperatório de operações não cardíacas em função do alto risco de hemorragia¹¹⁸ (ver Tabela 19).

9.4.5. Cilostazol

O cilostazol apresenta meia-vida de aproximadamente 10 horas. É comumente descontinuado por uma elevada ocorrência de efeitos colaterais, como cefaleia e distúrbios gastrointestinais. Além disso, é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca pelo potencial de indução de arritmias ventriculares¹²⁷.

Não existem estudos avaliando os benefícios ou potenciais malefícios do uso de cilostazol no perioperatório de operações não cardíacas. Pelo potencial aumento do risco de sangramento e ausência de evidências comprovando o benefício da sua manutenção nesse contexto, a recomendação desta diretriz é de suspender o seu uso no dia anterior à operação não cardíaca planejada (ver Tabela 20).

Tabela 19 – Recomendações para utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
IIb	Pacientes portadores de stent farmacológico há menos de 1 ano com fatores de risco para trombose do stent que serão submetidos a operações de urgência com risco de sangramento intermediário ou alto.	C	126
	Pacientes portadores de stent farmacológico há menos de 1 ano que serão submetidos a operações de urgência com risco de sangramento intermediário ou alto quando for necessário a suspensão simultânea do AAS e do clopidogrel.	C	126

Tabela 20 – Recomendações para utilização de cilostazol em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Em pacientes com doença vascular periférica que utilizam cilostazol, suspender o seu uso no dia anterior à operação não cardíaca planejada.	C	128

9.4.6. Dipiridamol

Da mesma forma que o cilostazol, o dipiridamol tem meia-vida de aproximadamente 10 horas. Apesar de apresentar efeitos reversíveis na função plaquetária, o dipiridamol proporciona um aumento do risco de sangramento, principalmente quando coadministrado com o AAS¹²⁸⁻¹³⁰.

Um estudo realizado em 102 pacientes submetidos à endarterectomia de carótida analisou a taxa de embolização cerebral pós-operatória detectada por Doppler transcraniano, considerando três diferentes regimes de antiagregação,

todos eles incluindo a combinação AAS e dipiridamol. Não houve diferença de eventos embólicos entre os grupos (apesar do reduzido número de pacientes), mas observou-se uma taxa de sangramento maior que a habitual nesse tipo de procedimento, em todos os grupos¹²⁸⁻¹³⁰. Pelo potencial de aumento no risco de sangramento, parece prudente a suspensão do dipiridamol no dia anterior à realização de operações não cardíacas. A avaliação do risco/benefício da manutenção do AAS deve ser feita de maneira individualizada (ver Tabela 21).

Tabela 21 – Recomendações para utilização de dipiridamol em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Em pacientes que utilizam a combinação dipiridamol + AAS para prevenção secundária de isquemia cerebral, suspender o uso de dipiridamol no dia anterior à operação não cardíaca planejada.	C	128-130

9.5. Indicações de anticoagulantes em cirurgia não cardíaca

9.5.1. Heparina

9.5.1.1. Terapia ponte de anticoagulação no perioperatório

Na ausência de estudos randomizados que avaliem os riscos e benefícios da terapia ponte de anticoagulação, os esquemas de transição de anticoagulante oral no perioperatório são bastante variados em diferentes serviços. Desta forma, não há um esquema estabelecido para o manejo da anticoagulação no perioperatório. O principal objetivo de realizar a terapia ponte de anticoagulante oral é minimizar ao máximo o risco de eventos tromboembólicos arteriais em pacientes portadores de próteses valvares metálicas, de fibrilação atrial e evitar recorrência de eventos tromboembólicos prévios. Dessa forma, a indicação de uma transição de anticoagulação oral para via parenteral ou subcutânea baseia-se em dois fatores principais: o risco de eventos tromboembólicos na suspensão

de anticoagulação e o risco de sangramento do paciente e da cirurgia proposta⁷⁸.

As diretrizes existentes preconizam a estimativa de risco de tromboembolismo e a avaliação do risco de sangramento perioperatório para definição do manejo da anticoagulação perioperatória^{78,131}. A estimativa de risco de eventos tromboembólicos perioperatórios é baseada principalmente nas três condições clínicas que resultam na indicação de anticoagulação oral no paciente: presença de prótese valvar mecânica, portadores de fibrilação atrial ou história de TEV prévia. Tanto a diretriz de Perioperatório da Sociedade Brasileira de Cardiologia como a última atualização de American College of Chest Physicians classificam de forma semelhante a estimativa de risco de eventos tromboembólicos no perioperatório, conforme já apresentado na Tabela 8^{78,131}.

De forma geral, nos procedimentos cirúrgicos com baixo risco de sangramento, não há necessidade de suspensão de anticoagulante oral. Os procedimentos podem ser realiza-

dos com RNI terapêutico^{78,131}. Nos pacientes classificados como de baixo risco para eventos tromboembólicos, não há necessidade de manter a anticoagulação plena em todo período perioperatório graças à baixa incidência de eventos tromboembólicos arteriais nesta população. Indica-se a suspensão temporária de anticoagulante oral e uso de dose de heparina profilática para prevenção de eventos tromboembólicos no perioperatório. Nos pacientes considerados de alto risco de eventos tromboembólicos a serem submetidos a procedimentos cirúrgicos com risco moderado a alto de sangramento, indica-se a terapia ponte de anticoagulação oral no perioperatório. Nos pacientes de risco moderado, as duas condutas acima são adotadas e aceitas. Normalmente, a indicação de transição ou não de anticoagulante oral fica a critério do julgamento médico.

9.5.1.2. Prótese mecânica valvar

Os pacientes portadores de próteses mecânicas valvares são considerados como um grupo de alto risco para eventos tromboembólicos, pois a taxa de eventos chega a cerca de 8% em pacientes sem uso de anticoagulação. A interrupção do uso de anticoagulante oral no perioperatório pode levar a eventos tromboembólicos como AVC, embolização sistêmica e/ou trombose de prótese.

Não existem estudos clínicos randomizados com metodologia adequada que tenham avaliado estratégias de terapia ponte de anticoagulação em portadores de próteses mecânicas valvares. Os estudos existentes que avaliaram anticoagulação em portadores de próteses mecânicas no perioperatório são bastante escassos e limitados. Os primeiros estudos são séries retrospectivas e um único estudo prospectivo com pequeno número de pacientes onde a anticoagulação perioperatória era suspensa ou realizada com heparina não fracionada¹³²⁻¹³⁴. Desta forma, a anticoagulação perioperatória era suspensa (portadores de prótese mecânica valvar em posição aórtica) ou realizada com uso de heparina não fracionada em portadores de próteses valvares em posição mitral. Os resultados destes estudos são bastante limitados, pois não havia esquema estabelecido de manejo de anticoagulação e os resultados de seguimento não foram adequadamente registrados¹³²⁻¹³⁴.

Na ausência de evidências científicas da melhor estratégia de manejo de anticoagulação no perioperatório, nos pacientes com indicação de terapia ponte, a conduta padrão habitualmente mais adotada era a internação do paciente e realização de transição da anticoagulação para heparina não fracionada no perioperatório. Esta preferência de abordagem de anticoagulação foi confirmada de acordo com o estudo canadense que avaliou a preferência do tipo de heparina utilizada como terapia ponte da anticoagulação em portadores de próteses mecânicas valvares, onde os médicos preferiram a utilização de heparina não fracionada pela sua segurança e efetividade¹³⁵.

Nos últimos anos, essa prática vem sendo substituída pela utilização de HBPM como forma de terapia ponte de anticoagulação pela possibilidade de realização em ambiente extra-hospitalar. Existem poucos estudos que avaliaram a utilização de HBPM como terapia ponte de anticoagulação no perioperatório que incluíram pacientes portadores de próte-

ses mecânicas valvares. Num estudo de revisão realizado por Spyropoulos e cols.¹³⁶, onde cinco estudos avaliaram eficácia e segurança de transição de anticoagulação com HBPM, incluiu-se ao todo 749 pacientes portadores de próteses mecânicas valvares e a taxa de complicações cardioembólicas foi de 0,4% e de sangramento de 2,8%, mostrando a segurança para utilização de HBPM em pacientes com próteses mecânicas valvares¹³⁶.

Nos pacientes nos quais se indica a manutenção de anticoagulação perioperatória, habitualmente a terapia de anticoagulação oral com varfarina é suspensa 5 dias antes do procedimento cirúrgico e iniciada terapia ponte com heparina de curta duração neste período. Esta transição pode ser realizada tanto com heparina não fracionada via endovenosa como com HBPM via subcutânea, na dose terapêutica, sendo que as últimas doses das heparinas suspensas antes da operação devem respeitar a meia-vida da medicação utilizada. Entre as duas estratégias disponíveis com uso de heparina, a utilização de heparina não fracionada como ponte da anticoagulação oral implica necessariamente na internação do paciente antes do procedimento cirúrgico para esta finalidade. O uso de heparina endovenosa necessita ainda de monitorização e controle de TTPA para ajuste da dose terapêutica, com intuito de manter TTPA entre 1,5 a 2,5. Normalmente, a sua utilização fica mais reservada para pacientes com contraindicação ao uso de HBPM, como nos pacientes com insuficiência renal grave ou pacientes em diálise. A transição de anticoagulação com HBPM parece uma alternativa favorável graças à possibilidade de sua administração extra-hospitalar, sem necessidade de monitorização laboratorial do nível terapêutico. Entretanto, existem algumas situações onde se deve evitar o seu uso, principalmente nos pacientes com insuficiência renal com depuração de creatinina baixa (<30ml/min).

Não existem na literatura estudos randomizados que tenham comparado estratégias diferentes de manejo de anticoagulação no perioperatório e qual seria a conduta mais adequada de transição de anticoagulação. Os estudos existentes, na maioria dos casos, são observacionais, alguns prospectivos e outros retrospectivos, que avaliaram diferentes formas de transição de anticoagulação.

O estudo REGIME procurou avaliar o manejo de anticoagulação perioperatória com as duas formas de heparinas. Foi um estudo multicêntrico, prospectivo e observacional envolvendo 14 centros americanos e canadenses onde foram coletados informações sobre a anticoagulação recebida no perioperatório. A decisão sobre qual tipo de terapia ponte seria utilizada para transição ficou a cargo do médico clínico responsável. Foram incluídos 901 pacientes divididos em dois grupos: grupo que recebeu heparina não fracionada como ponte (180 pacientes) e grupo que recebeu HBPM administradas 2x/dia (721 pacientes). A porcentagem dos pacientes que recebeu a dose de heparina pós-operatória foi semelhante nos dois grupos (91,1% heparina não fracionada x 92,6% HBPM, $p=0,49$). A taxa de eventos tromboembólicos foi baixa nos dois grupos, 2,4% no grupo heparina não fracionada x 0,9% no grupo HBPM. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de sangramento maior entre os dois grupos: 5,5% heparina não fracionada x 3,3%

HBPM, $p=0,25$. O grupo de pacientes que recebeu ponte com HBPM teve mais procedimentos realizados em regime ambulatorial ou teve internação <24 horas (63,6% x 6,1%, $p<0,001$). Entre os pacientes operados em regime hospitalar, o grupo de HBPM apresentou também menor tempo de internação quando comparado com heparina não fracionada (4,6 x 10,3 dias, $p<0,001$). Apesar de ser o primeiro estudo que comparou a terapia de transição de anticoagulação, o estudo apresenta limitações importantes por não ser randomizado e não ter um grupo controle. Pelos resultados apresentados, as duas estratégias se mostraram eficazes e seguras como terapia ponte de anticoagulação oral, entretanto a HBPM tem a facilidade de poder ser utilizada em ambiente extra-hospitalar¹³⁷.

Com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de HBPM como terapia ponte de anticoagulação, Douketis e cols.¹³⁸ realizaram um estudo consecutivo com 650 pacientes portadores de prótese valvar mecânica, fibrilação atrial e antecedente de acidente vascular encefálico. Os pacientes tiveram a suspensão de varfarina 5 dias do procedimento cirúrgico e receberam transição de anticoagulação com dalteparina 100UI/kg 2x/dia, iniciada em média 3 dias antes da cirurgia, sendo que a última dose de dalteparina pré-operatória era administrada pelo menos 12 horas antes da cirurgia para evitar sangramentos. Nos pacientes submetidos a cirurgias classificadas como de alto risco de sangramento, a dose de dalteparina pós-operatória não era administrada. Os principais desfechos analisados foram: tromboembolismo, sangramento maior e mortalidade. A anticoagulação oral era reiniciada no dia seguinte à cirurgia. Num seguimento médio de 13,8 dias, houve uma baixa incidência de eventos tromboembólicos 0,4% e de sangramento 0,7% a 1,8% neste grupo¹³⁸.

Outro estudo de coorte multicêntrico, prospectivo, publicado no mesmo ano, também procurou avaliar a segurança e eficácia de terapia ponte com HBPM. O estudo incluiu pacientes com alto risco de tromboembolismo arterial (portadores de próteses mecânicas valvares e fibrilação atrial). Foram incluídos 224 pacientes sendo 112 com prótese mecânica valvar e 112 pacientes com fibrilação atrial. O anticoagulante oral foi suspenso 5 dias antes da cirurgia e a transição de anticoagulação foi realizada com HBPM, iniciadas 3 dias do pré-operatório e mantido por 4 dias do pós-operatório. A dose pré-operatória administrada foi de dalteparina 200UI/kg por dia, sendo que no dia anterior à cirurgia os pacientes receberam dose de 100UI/kg. No pós-operatório, a varfarina era reiniciada no primeiro dia depois da cirurgia juntamente com dose de dalteparina 200UI/kg, ou nos pacientes com alto risco de sangramento, a dose administrada foi dose fixa de 5000UI. A taxa de eventos tromboembólicos foi de 3,6% e de sangramento de 6,7%. Os autores concluíram que a transição com HBPM é possível, entretanto necessita de estudos randomizados e controlados para melhor definição de estratégia¹³⁹.

Ainda avaliando a utilização de HBPM com terapia ponte de anticoagulação, o estudo PROSPECT procurou avaliar a segurança da transição de anticoagulação oral com enoxaparina 1,5mg/kg em dose diária administrada em regime domiciliar. Foi uma coorte prospectiva multicêntrica de 260 pacientes, portadores de fibrilação atrial ou tromboembolismo venoso onde o desfecho primário do estudo foi a incidência de san-

gramento. A taxa de sangramento maior observada no estudo foi de 3,5%, entretanto os autores observaram que ao analisar o risco de sangramento conforme tipo de procedimento cirúrgico, o grupo de pacientes submetidos a cirurgias maiores (ortopédicas, cardiovasculares e gerais) teve maior taxa de sangramento quando comparado com os pacientes submetidos a procedimentos menores, 20% x 0,7%¹⁴⁰.

Em 2009, publicou-se um estudo de coorte prospectivo onde foram estudados pacientes em uso crônico de anticoagulação oral e submetidos a diferentes esquemas de ponte de anticoagulação para procedimentos cirúrgicos. A varfarina era suspensa 5 dias antes da cirurgia, e iniciada HBPM (nadroparina ou enoxaparina) a partir de 4 dias antes da cirurgia. Última dose de HBPM era administrada pelo menos 12 horas antes da cirurgia. Para transição de anticoagulação, duas estratégias foram adotadas. Os pacientes classificados como de alto risco de eventos tromboembólicos receberam ponte com HBPM dose plena 2x/dia. Todos os outros pacientes classificados como de risco moderado ou de baixo risco receberam somente HBPM dose profilática 1x/dia. Dos 1.262 pacientes incluídos no estudo, 23,4% foram considerados como de alto risco de eventos tromboembólicos e receberam transição com heparina dose plena, enquanto que 76,6% dos pacientes receberam somente a heparina dose profilática. Em termo de eficácia, registrou-se apenas 5 casos de eventos tromboembólicos, com uma incidência de 0,4% (IC 95% 0,1~0,9), todos ocorridos no grupo de alto risco. A incidência de sangramento maior foi de 1,2% no estudo, sendo que maior no grupo de alto risco x moderado/baixo risco (2,7% x 0,7%, $p=0,011$). A taxa de sangramento menor foi de 4,2% e também mais significativo no grupo de pacientes que receberam a transição com heparina dose plena¹⁴¹.

Um estudo de farmacoeconomia que comparou o custo com os dois esquemas de transição de anticoagulação peri-procedimento, mostrou vantagem da utilização de HBPM como terapia de transição para anticoagulação no perioperatório, por causa de menor custo quando comparado à utilização de transição com heparina endovenosa, graças à possibilidade de administração em ambiente extra-hospitalar, com redução do custo de internação⁷⁷.

Em resumo, os estudos mostram a preferência de realização de terapia ponte de anticoagulação com HBPM por causa de sua facilidade de administração, sem necessidade de internação hospitalar e menor custo. Por outro lado, nos casos onde o uso de HBPM é contraindicado, prevalece a indicação de terapia com heparina não fracionada.

9.5.1.3. Tempo para suspensão da heparina antes da cirurgia

Não há estudos que avaliaram o tempo de suspensão de heparina no pré-operatório. A indicação é baseada principalmente na meia-vida da heparina. Graças à meia-vida curta, com eliminação de 30 a 120 minutos, acredita-se ser seguro suspender a heparina não fracionada de 4 a 6 horas antes da cirurgia¹³¹.

Em relação à HBPM, em estudos observacionais clínicos, a suspensão de HBPM 12 horas antes da cirurgia não mostrou aumento de sangramento na cirurgia. Entretanto, em estudos que avaliaram desfechos substitutos como a

dosagem de nível de anti-Xa, mostrou-se que mais de >90% dos pacientes que receberam última dose de heparina 12 horas antes da cirurgia ainda apresentavam efeito anticoagulante, e em >34% os pacientes mantinham nível anticoagulante terapêutico. Por causa destes achados, atualmente, recomenda-se que a HBPM seja suspensa pelo menos 24 horas antes da cirurgia¹³¹.

O reinício de HBPM no pós-operatório deve levar em consideração a efetividade da hemostasia e risco de sangramento. Em cirurgias de alto risco de sangramento, o reinício deve ser postergado por pelo menos 24 horas após o término da cirurgia, idealmente de 48 a 72 horas. Em cirurgias com baixo ou risco moderado de sangramento, o reinício pode ser feito em 24 horas pós cirurgia¹³¹ (ver Tabela 22).

Tabela 22 – Recomendações para utilização de heparina em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	A heparina não fracionada e a HBPM são estratégias efetivas e seguras para uso como profilaxia de TEV no perioperatório de operações não cardíacas.	A	78,131
	A utilização de heparina não fracionada para profilaxia de TEV no perioperatório deve ser iniciada 2 horas antes da cirurgia e manter no pós-operatório no intervalo de 8/8 horas ou de 12/12 horas, no caso de hemostasia efetiva.	A	78,131
	A profilaxia estendida com HBPM (4 semanas) deve ser indicada para os pacientes com alto risco de TEV, principalmente aqueles submetidos a cirurgias de quadril.	A	78,131,135
	Nos pacientes com indicação de profilaxia de TEV, a heparina não fracionada deve ser administrada por um período de 5 a 7 dias para cirurgias gerais e de 7 a 10 dias para cirurgias ortopédicas.	C	78,131,135
	Para pacientes recebendo ponte com dose terapêutica de heparina não fracionada ("ponte"), recomenda-se suspender este tratamento 4 a 6 horas antes do procedimento.	C	78,131,135
IIa	Nos pacientes com indicação de profilaxia de TEV, a HBPM deve ser administrada por um período de 7 a 10 dias.	C	78,131
	A profilaxia do TEV com HBPM no perioperatório pode ser iniciada 12 horas tanto no pré ou como no pós-operatório, com eficácia semelhante.	C	78,131
	Para pacientes recebendo ponte com dose terapêutica de HBPM ("ponte"), recomenda-se administrar a última dose 24 horas antes.	C	78,131,136
IIb	Para pacientes recebendo ponte com dose terapêutica de HBPM ("ponte") e que serão submetidos a intervenções de alto risco de sangramento, recomenda-se reiniciar o tratamento com HBPM de 48 a 72 horas após a intervenção.	C	78,131,136
	A profilaxia de fenômenos tromboembólicos arteriais ou venosos com HBPM no perioperatório pode ser iniciada no pós-operatório, de 4 a 6 horas do fim do procedimento cirúrgico, em casos onde há hemostasia efetiva e baixo risco de sangramento.	C	78,131

HBPM, heparina de baixo peso molecular; TEV, tromboembolismo venoso.

9.5.2. Varfarina

O uso de anticoagulantes no perioperatório depende do risco do paciente de apresentar eventos tromboembólicos quando houver descontinuação do anticoagulante e do risco de sangramento, caso a anticoagulação não seja suspensa. A suspensão do anticoagulante aumenta o risco de fenômenos embólicos, como acidente vascular cerebral, trombose de próteses mecânicas, e este risco varia de acordo com a presença de outras comorbidades e fatores de risco^{77,78,81,142}. Estes eventos podem trazer consequências clínicas devastadoras: o acidente vascular cerebral pode levar a uma grande incapacidade ou morte em 70% dos pacientes; a trombose de prótese mecânica pode ser fatal em 15% dos pacientes⁷⁷.

Da mesma forma que em cirurgias cardíacas, de acordo com seus riscos para eventos embólicos no perioperatório e comorbidades, deve-se utilizar uma estratificação de risco em alto, moderado e baixo risco, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia na II Diretriz de Perioperatório (Tabela 8)⁷⁸.

As recomendações para suspensão da varfarina no período perioperatório encontram-se nas tabelas abaixo. Em casos de

cirurgia de reintrodução do agente, urgência/emergência ou necessidade de reversão rápida do efeito da varfarina, são mantidas as mesmas recomendações já mencionadas para cirurgias cardíacas (ver Tabela 23).

9.5.2.1. Procedimentos com baixo risco de sangramento

São considerados procedimentos de baixo risco de sangramento os seguintes: cirurgia de catarata, procedimentos dermatológicos menores e procedimentos dentários (como: higiene, extração simples, restauração, procedimentos endodônticos e protéticos). Nesses casos, devem-se seguir as recomendações listadas na Tabela 24.

9.5.3. Fondaparinux

Há dois estudos randomizados duplo-cegos que avaliaram a eficácia de fondaparinux como profilaxia em perioperatório de cirurgias gerais. No primeiro estudo, a fondaparinux foi comparada com dalteparina em pacientes com alto risco de TEV para cirurgias abdominais. Foram randomizados 2.927 pacientes selecionados de 131 centros em 22 países. A administração de fondaparinux foi feita após 6 horas do término da cirurgia e a dalteparina era administrada com primeira

Tabela 23 – Recomendações para utilização de varfarina em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Para realização de exame de colonoscopia no qual pode haver necessidade de biópsia de pólipos de maior dimensão (>1,2cm de comprimento), deve haver suspensão da varfarina 5 dias antes da intervenção.	C	77,78,131
	Pacientes com TEP nos últimos 3 meses, FA de alto risco (AVC/AIT prévio ou múltiplos fatores de risco), prótese valvar mecânica em posição mitral devem receber "ponte" com heparina.	C	77,78,131
	No pós-operatório de operações de alto risco hemorrágico, a "ponte" com heparina para posterior reintrodução da varfarina não deve iniciar antes de 48 horas.	C	77,78,131
IIa	Para pacientes com FA de baixo risco (sem AVC/AIT), a varfarina pode ser suspensa sem necessidade de "ponte" com heparina.	C	77,78,131
	No pós-operatório de cirurgias não cardíacas nas quais houve adequada hemostasia, indica-se o reinício do tratamento com varfarina de 12 a 24 horas depois da operação.	C	77,78,131
	Para pacientes com prótese valvar mecânica, FA ou TVP associados a alto risco de tromboembolismo, é necessário realizar "ponte" com heparina ("ponte").	C	77,78,131
	Para pacientes com prótese valvar mecânica, FA ou TVP associados a baixo risco de tromboembolismo, não é necessário realizar "ponte" com heparina ("ponte").	C	77,78,131
	Para pacientes com prótese valvar mecânica, fibrilação atrial ou TVP associados a risco moderado de tromboembolismo, a opção pela realização de ponte com heparina ("ponte") deve ser individualizada, pesando os fatores de risco inerentes ao caso.	C	77,78,131

FA, fibrilação atrial; TEP, tromboembolismo pulmonar; AVC/AIT, acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório; TVP, trombose venosa profunda.

Tabela 24 – Recomendações para utilização de varfarina em pré-operatório de cirurgia não cardíaca com baixo risco de sangramento

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Para alguns procedimentos invasivos como injeções intra-articulares, catarata, procedimentos endoscópicos (incluindo biópsia de mucosa em indivíduos com baixo risco de sangramento e elevado risco trombótico) não é preciso realizar a suspensão da varfarina nem há necessidade de realizar procedimento de "ponte". Esta recomendação vale, entretanto, somente para indivíduos com RNI na faixa terapêutica (entre 2 e 3).	B	77,78,131

RNI, relação de normalização internacional.

dose de 2.500UI 2 horas antes da cirurgia, e segunda dose 12 horas após o término da cirurgia. Em dias subsequentes, a dose administrada de dalteparina foi de 5.000UI diária. O desfecho primário de eficácia do estudo foi a ocorrência de TEV (sintomático ou assintomático). O desfecho de segurança adotado no estudo era o sangramento maior. A taxa de TEV encontrada foi de 4,6% no grupo fondaparinux x 6,1% no grupo dalteparina, com redução de risco relativo de 24,6% (IC 95% 9,0-47,9), mas estatisticamente não significativa, $p=0,14$. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sangramento entre os dois grupos (3,4% no fondaparinux x 2,4% dalteparina, $p=0,12$). Os resultados mostraram que fondaparinux não foi superior à dalteparina como profilaxia em cirurgias gerais, mas na análise de não inferioridade, mostrou-se que é pelo menos tão efetivo quando a HBPM¹⁴³.

Num outro estudo randomizado duplo-cego, placebo controlado de cirurgias gerais intra-abdominais, os pacientes eram randomizados para receber profilaxia com fondaparinux na dose 2,5mg iniciada de 6 a 8 horas do pós-operatório + compressão pneumática intermitente x compressão pneumática intermitente isoladamente. O desfecho primário é a ocorrência de eventos tromboembólicos venosos até o décimo

dia do pós-operatório. Foram randomizados 1.309 pacientes de 50 centros. Como resultado, o grupo de pacientes que recebeu fondaparinux apresentou menor taxa de TEV, 1,7% x 5,3% (ORR de 69,8%, IC 95 % 27,9-87,3; $p=0,004$). Fondaparinux ainda reduziu a taxa de TVP proximal em 86,2%, $p=0,037$, mas não houve diferença na taxa de TEV sintomático ou de mortalidade entre os dois grupos. O sangramento maior foi de 1,6% no fondaparinux x 0,2% no grupo controle, $p=0,006$. Entre os casos de sangramento, não houve nenhum sangramento fatal ou em órgão crítico. A maioria dos sangramentos observados foi em ferida operatória¹⁴⁴.

Estes estudos mostram que fondaparinux é uma medicação eficiente para ser utilizada como tromboprofilaxia no perioperatório, tanto de cirurgias gerais como ortopédicas. Entretanto a sua utilização está relacionada a um risco maior de sangramento.

Em estudos de meta-análises prévias, a tromboprofilaxia com heparina não fracionada mostrou-se eficaz em redução de mortalidade¹⁴⁵, enquanto que o mesmo não foi observado com HBPM¹⁴⁶. Com objetivo de analisar o efeito de fondaparinux sobre a mortalidade nos estudos de prevenção de tromboembolismo venoso, realizou-se a seguinte meta-análise. Foram incluídos oito estudos randomizados de fase III, duplo-

-cegos, com 13.085 pacientes, em estudos de prevenção de TEV com fondaparinux na dose 2,5mg ao dia comparado a HBPM (em cinco estudos) ou placebo (em três estudos). O objetivo principal do estudo era a análise de fondaparinux sobre a mortalidade em 30 dias, sendo considerado como dia 1, o dia de randomização. Dos oito estudos incluídos nesta metanálise, sete foram em contexto perioperatório (cirurgias abdominais ou ortopédicas), totalizando 12.236 pacientes e um estudo de pacientes clínicos. A dose de fondaparinux, nos estudos cirúrgicos, foi administrada 6±2 horas após a cirurgia e a segunda dose, pelo menos 12 horas após a primeira dose e antes de 24 horas antes de fim da cirurgia. Resultado da meta-análise mostrou uma redução de risco de mortalidade de 21% no grupo que recebeu fondaparinux comparado com grupo controle, mas estatisticamente não significativo (1,6% x 2,1%, com OR 0,79, IC 95% 0,6-1,01; p=0,058). Este resultado foi consistente tanto na comparação de fondaparinux com HBPM (fondaparinux 1,5% x HBPM 1,9%, OR 0,78 com IC 95% de 0,58-1,06; p=0,11) ou de fondaparinux versus placebo (2,0% x 2,6%, OR 0,77, com IC 95% 0,46-1,26; p=0,3). Desta forma, conclui-se que a fondaparinux não apresentou influência na mortalidade perioperatória nos estudos analisados¹⁴⁷.

Da mesma casuística da meta-análise anterior, os autores realizaram a análise da associação entre a ocorrência de san-

gramento e a mortalidade em 30 dias e procuraram identificar os fatores de risco associados ao risco de sangramento. Os fatores de risco identificados como preditores de maior risco de sangramento foram: idade, sexo masculino, baixo peso, depuração de creatinina reduzida, cirurgia de quadril e qualquer tipo de cirurgia, ausência de história de TEV e tratamento com fondaparinux. E os pacientes que apresentaram algum tipo de sangramento tiveram um aumento de mortalidade de quase 7 vezes maior quando comparado ao grupo sem sangramento, OR 6,83, IC 95% 4,57-10,22; p<0,001, independentemente da profilaxia recebida. Este foi o primeiro estudo que estabeleceu a relação entre o sangramento e o aumento da mortalidade em estudos de prevenção de TEV¹⁴⁸.

Estes resultados dos estudos apresentados mostram a eficácia de fondaparinux como uma estratégia eficaz na prevenção de trombofilaxia no perioperatório de operações não cardíacas, tendo mostrado eficácia semelhante ou maior quando comparado com HBPM. Entretanto, o uso de fondaparinux está relacionado a uma maior taxa de sangramentos não fatais, com necessidade de mais transfusões sanguíneas no perioperatório.

Não há estudos na literatura que avaliaram uso de fondaparinux como terapia ponte para anticoagulação provavelmente por causa de sua meia-vida prolongada e risco de sangramento perioperatório (ver Tabela 25).

Tabela 25 – Recomendações para utilização de fondaparinux em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	A profilaxia com fondaparinux deve ser iniciada no pós-operatório, idealmente de 6 a 9 horas do término do procedimento cirúrgico.	A	143,144,147,148
Ila	A fondaparinux pode ser utilizada em situações onde está contraindicado o uso de heparinas como substituto para profilaxia de TEV, apesar de um risco maior de sangramento.	C	143,144,147,148

TEV, tromboembolismo venoso.

9.5.4. Dabigatrana

Em pacientes com função renal normal, a dabigatrana pode ser suspensa 48 horas antes e assegurar uma adequada hemostasia. Em procedimentos considerados de baixo risco de sangramento, a dabigatrana pode ser suspensa 24 horas antes. Estes procedimentos incluem cateterismo, ablação, endoscopia, colonoscopia sem remoção de pólipos, laparoscopia não complicada e pequenos procedimentos cirúrgicos ortopédicos¹⁰⁰. Para procedimentos cirúrgicos maiores eletivos em pacientes com função renal normal, recomenda-se a suspensão do agente por 1 a 2 dias¹⁰⁰. Em pacientes com comprometimento da função renal, o período de interrupção deve ser mais longo¹⁰¹.

Em pacientes com disfunção renal moderada, pacientes com mais de 75 anos e naqueles recebendo amiodarona, preconiza-se reduzir a dose padrão para 150mg/dia (dose inicial de 75mg, seguida da dose padrão de 150mg, 1x/dia)⁷⁸.

Deve-se ter a precaução quando o tratamento é temporariamente interrompido para intervenções e garantir a monitorização da anticoagulação. Isto deve ser considerado

para qualquer procedimento, e um teste de coagulação pode ajudar a determinar se a hemostase continua alterada ou não.

Em caso de uma intervenção aguda, a dabigatrana deve ser temporariamente suspensa e a cirurgia adiada até, pelo menos, 12 horas após a última dose¹⁰⁰. Se a cirurgia não puder ser adiada, considerar os riscos de hemorragia que devem ser ponderados em relação à urgência da intervenção¹⁰⁰.

A reintrodução da medicação depende exclusivamente dos riscos de sangramento no pós-operatório¹⁰⁰. Em casos de cirurgias abdominais, urológicas com hemostasia incompleta, o agente só deverá ser reintroduzido quando não houver sinais de sangramento ativo. Em casos de pequenos procedimentos, com boa hemostasia, o agente poderá ser iniciado de 4 a 6 horas após o procedimento com sugestão de usar meia dose (75mg) e depois manter a dose habitual¹⁰⁰ (ver Tabela 26).

9.5.5. Rivaroxabana

A suspensão do agente segue as mesmas recomendações seguidas para a dabigatrana. No entanto, o tempo adequado para suspensão da mesma encontra-se na Tabela 27.

Tabela 26 – Recomendações para utilização de dabigatrana em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Pacientes em uso crônico de dabigatrana devem ter a medicação suspensa 24 horas antes da cirurgia. Nos casos de disfunção renal moderada (depuração de creatinina <50ml/min) ou de operações de alto risco de sangramento, como neurocirurgias, a dabigatrana deve ser suspensa pelo menos 48 horas antes da operação.	C	78,100,101
	Nos casos de anestesia regional com catéter epidural, aguardar pelo menos 2 horas após a retirada do catéter para a primeira dose profilática de dabigatrana.	C	78,100,101
IIb	A reintrodução da anticoagulação plena com dabigatrana deve ocorrer pelo menos 24 horas após o término da operação, desde que a hemostasia esteja adequada.	C	78,100,101

Tabela 27 – Recomendações para utilização de rivaroxabana em pré-operatório de cirurgia não cardíaca

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência	Referências
I	Pacientes em uso crônico de rivaroxabana devem ter a medicação suspensa pelo menos 24 horas antes da cirurgia.	C	78,100
	Nos casos de anestesia regional com catéter epidural, aguardar pelo menos 6 horas após a retirada do catéter para a próxima dose profilática de rivaroxabana. Nos casos de catéter epidural mantido no pós-operatório para analgesia, a retirada deve ocorrer após 18 horas da última dose.	C	78,100
IIb	A reintrodução da anticoagulação plena com rivaroxabana deve ocorrer pelo menos 24 horas após o término da operação, desde que a hemostasia esteja adequada.	C	78,100

Em situações de emergência, em que é necessária a reversão dos efeitos anticoagulantes da rivaroxabana, pode-se utilizar o uso de concentrados de complexos de protrombina fator 4, na dose de 50IU/kg¹⁰⁰. Outros produtos, como plasma e crioprecipitados, não revertem o efeito anticoagulante desse agente¹⁰⁰.

Referente à reintrodução do agente no período pós-operatório, uma estratégia similar à usada para a dabigatrana pode ser utilizada nos casos de rivaroxabana. Iniciar com uma dose de 10mg, como primeira dose e depois manter a dose habitual¹⁰⁰.

9.5.6. Apixabana

Apixabana é um dos mais novos anticoagulantes orais e tem mostrado eficácia e segurança no tratamento de tromboembolismos¹⁴⁹. Praticamente após uma extensa revisão na literatura, a maioria das questões referentes ao período perioperatório não pode ser respondida de acordo com classe de recomendação e nível de evidência, pois é um agente novo, que continua sendo avaliado em ensaios clínicos.

9.6. Referências

1. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. Erratum in *BMJ*. 2002;324(7330):141.
2. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363(10):930-42.
3. Ferraris VA, Brown JR, Despotis CJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, International Consortium for Evidence Based Perfusion. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(3):944-82.
4. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, Mazer D, Singh S, Bittira B, et al. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2009;25(12):683-9.
5. Hills LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e123-210.
6. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation*. 1999;100(15):1667-72.
7. McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine: an updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs*. 1990;40(2):238-59.
8. Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD001246.
9. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhilber SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1693-701.
10. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2970-88.
11. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):2345-645.

12. Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1103-15.
13. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054
14. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2482-94.
15. Dorsan RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest.* 2004;113(3):340-5.
16. Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP. Molecular basis of ADP induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem.* 1998;273(4):2030-4.
17. Daniel JL, Dangelmaier C, Jin J, Ashby B, Smith JB, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP induced platelet activation. I. Evidence for three distinct ADP receptors on human platelets. *J Biol Chem.* 1998;273(4):2024-9.
18. Daniel JL, Dangelmaier C, Jin J, Kim YB, Kunapuli SP. Role of intracellular signaling events in ADP induced platelet aggregation. *Thromb Haemost.* 1999;82(4):1322-6.
19. Bassand JP, Hamm CW, Ardissimo D, Boersma E, Budjai A, et al; Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28(13):1598-660.
20. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527-33.
21. Hechler B, Eckly A, Ohlmann P, Cazenave JP, Gache C. The P2Y1 receptor, necessary but not sufficient to support full ADP-induced platelet aggregation, is not the target of the drug clopidogrel. *Br J Haematol.* 1998;103(3):858-66.
22. Micheson AD. P2Y12 antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):s33-8.
23. Caplain H, Cariou R. Long term activity of clopidogrel: a three month appraisal in health volunteers. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25 (Suppl) 2:21-4.
24. Thebault JJ, Kieffer G, Lowe GD, Nimmo WS, Cariou R. Repeated dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25 (Suppl 2):9-14.
25. Weber AA, Braum M, Hohlfeld T, Schwippert B, Tschöpe D, Schror K. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(3):333-6.
26. Asai F, Jakubowski JA, Naganuma H, Brandt JT, Matsushima N, Hirota T, et al. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y12 inhibitor: a single ascending dose study in healthy humans. *Platelets.* 2006;17(4):209-17.
27. Jakubowski JA, Payne CD, Brandt JT, Weerakkody GJ, Farid NA, Small DS, et al. The platelet inhibitory effects and pharmacokinetics of prasugrel after administration of loading and maintenance doses in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47(3):377-84.
28. Matsushima N, Jakubowski JA, Assai F, Naganuma H, Brandt JT, Hirota T, et al. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y12 inhibitor: a multiple dose study in healthy humans. *Platelets.* 2006;17(4):218-26.
29. Jakubowski JA, Matsushima N, Asai F, Naganuma H, Brandt JT, Hirota T, et al. A multiple dose of prasugrel (CS-747), a novel thienopyridine P2Y12 inhibitor, compared with clopidogrel in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(4):421-30.
30. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev.* 2007;25(4):357-74.
31. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.
32. Mahla E, Metzler H, Tantry US, Gurbel P. Controversies in oral antiplatelet therapy in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):1040-51.
33. Haydar AA, Abchee AB, El-Hajj II, Hujairi NM, Tfaily AS, et al. Bleeding post coronary artery bypass surgery. Clopidogrel cure or culprit? *J Med Liban.* 2006;54(1):11-6.
34. Vaccarino GN, Thierer J, Albertal M, Vrancic M, Piccinini F, Benzadón M, et al. Impact of clopidogrel in off pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):309-13.
35. 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(6):405-10.
36. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, Camp P, Walenga JM, Messmore HL, et al; Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). *Ann Thorac Surg.* 2005;79(4):1454-61.
37. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non ST-elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(2):281-6.
38. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, et al. Outcomes following pre operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(21):1965-72.
39. Maltis S, Perrault LP, Do QB. Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):127-31.
40. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57.
41. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9665):723-31.
42. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double blind assessment of the ONSET and OFFSET of antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009;120(25):2577-85.
43. Patel JH, Stoner JA, Owara A, Mathew ST, Thadani U. Evidence for using clopidogrel alone or in addition to aspirin in post coronary artery bypass surgery patients. *Am J Cardiol.* 2009;103(12):1687-93.
44. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing

- surgical revascularization for non S-T elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004;110(10):1202-8.
45. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double blind trial. *Circulation*. 1998;98(7):678-86.
 46. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuti Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo controlled double blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000;9(4):147-57.
 47. Tsuchikane E, Fukuhara A, Kobayashi T, Kirino M, Yamasaki K, Kobayashi T, et al. Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty. *Circulation*. 1999;100(1):21-6.
 48. Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZM, et al. Cilostazol for Restenosis trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation*. 2005;112(18):2826-32.
 49. Tanigawa T, Nishikawa M, Kitai T, Ueda Y, Okinaka T, Makino K, et al. Increased platelet aggregability in response to shear stress in acute myocardial infarction and its inhibition by combined therapy with aspirin and cilostazol after coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1054-9.
 50. Wilhite DB, Comerota AJ, Scilmielder FA, Throm RC, Gaughan JP, Rao AK. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. *J Vasc Surg*. 2003;38(4):710-3.
 51. Minami N, Suzuki Y, Yamamoto M, Kihira H, Imai E, Wada H, et al. Inhibition of shear stress-induced platelet aggregation by cilostazol, a specific inhibitor of cGMP-inhibited phosphodiesterase, in vitro and ex vivo. *Life Sci*. 1997;61(25):PL 383-9.
 52. Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, Maeda H, Hayashi S, Takai H, et al. Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(6):900-6.
 53. Takai S, Jin D, Nishimoto M, Sakaguchi M, Kirimura K, Yuda A, et al. Cilostazol suppresses intimal formation in dog grafted veins with reduction of angiotensin II forming enzymes. *Eur J Pharmacol*. 2001;411(3):301-4.
 54. Onoda K, Ohashi K, Hashimoto A, Okuda M, Shimono T, Nishikawa S, et al. Inhibition of platelet aggregation by combined therapy with aspirin and cilostazol after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14(4):230-7.
 55. Mariani MA, Gu YJ, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeweren W, et al. Procoagulant activity after off-pump coronary operations: is the current anticoagulation adequate? *Ann Thorac Surg*. 1999;67(5):1370-5.
 56. Kurlasky PA. Is there a hypercoagulable state after off-pump coronary artery bypass surgery? What do we know and what can we do? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(1):7-10.
 57. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, Wong PY, Mee AV, Ivanov J, et al. Dipyridamole preserved platelets and reduced blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96(2):332-41.
 58. Nuutinen LS, Mononen P. Dipyridamole and thrombocyte count in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(4):707-11.
 59. Chesebro JH, Fuster V. Platelet-inhibitor drugs before and after coronary artery bypass surgery and coronary angioplasty: the basis of their use, data from animal studies, clinical trial data, and current recommendations. *Cardiology*. 1986;73(4-5):292-305.
 60. Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Schwartz L, Théroux P, Turpie A. Antithrombotic therapy in patients with saphenous and internal mammary artery bypass grafts. *Chest*. 1995;108(4 Suppl):424S-30S.
 61. Nuutinen LS, Pihlajaniemi R, Saarela E, Karkola P, Hollmen A. The effect of dipyridamole on the thrombocyte count and bleeding tendency in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;74(2):295-8.
 62. van der Meer J, Hillege HL, Kootstra GJ, Ascoop CA, Mulder BJ, Pfisterer M, et al. Prevention of one-year vein-graft occlusion after aortocoronary-bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. The CABADAS Research Group of the Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. *Lancet*. 1993;342(8866):257-64.
 63. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, et al; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5 Suppl):S27-86.
 64. Chen KY, Rha SW, Li YJ, Poddar KL, Jin Z, Minami Y, et al; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Triple versus dual antiplatelet therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009;119(25):3207-14.
 65. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-82.
 66. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358(9282):605-13.
 67. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, Ahmed RJ, Xavier D, Pais P, et al; CREATE Trial Group Investigators. Effects of rivaroxan, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA*. 2005;293(4):427-35.
 68. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1477-88.
 69. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292(1):89-96.
 70. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2077-86.
 71. Jones HU, Muhlestein JB, Jones KW, Bair TL, Lavasani F, Sohrevardi M, et al. Preoperative use of enoxaparin compared with unfractionated heparin increases the incidence of re-exploration for postoperative bleeding after open-heart surgery in patients who present with an acute coronary syndrome: clinical investigation and reports. *Circulation*. 2002;106(12 Suppl 1):119-22.
 72. Kincaid EH, Monroe ML, Saliba DL, Kon ND, Byerly WG, Reichert MG. Effects of preoperative enoxaparin versus unfractionated heparin on bleeding indices in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(1):124-8.
 73. Renda G, Di Pillo R, D'Alleva A, Sciarilli A, Zimarino M, De Candia E, et al. Surgical bleeding after pre-operative unfractionated heparin and low molecular weight heparin for coronary bypass surgery. *Haematologica*. 2007;92(3):366-73.
 74. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(14):1559-67.

75. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
76. Holbrook A, Schulman S, Witt D, Vandvik P, Fish J, Kovacs M, et al; American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S-84S.
77. Kelling D, Bagling T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154(3):311-24.
78. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz de avaliação perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3 Suppl. 1):1-68.
79. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC nº10, de 23 de janeiro de 2004: aprova as diretrizes para o uso de plasma fresco congelado PFC e plasma virus inativo. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília (DF) de 26 de janeiro de 2004. [Acesso em 2004 jan 10]. Disponível em: http://redsang.ial.sp.gov.br/site/das_leis/rs10/pdf
80. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al; American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):299S-339S.
81. Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):593-603.
82. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*. 2011;9(9):1705-12.
83. Bauer KA. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58 (Suppl 2):S14-7.
84. Gallus AS, Coghlan DW. Heparin pentasaccharide. *Curr Opin Hematol*. 2002;9(5):422-9.
85. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106(20):2550-4.
86. Goodman SG, Menon V, Cannon CP, Steg G, Ohman EM, Harrington RA; American College of Chest Physicians. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):708S-75S.
87. Höchtel T, Farhan S, Wojta J, Huber K. New anticoagulant agents in acute coronary syndromes. *Heart*. 2011;97(3):244-52.
88. Bijsterveld NR, Vink R, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, Meijers JC, et al. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. *Br J Haematol*. 2004;124(5):653-8.
89. Bianchini EP, Fazavana J, Picard V, Borgel D. Development of a recombinant antithrombin variant as a potent antidote to fondaparinux and other heparin derivatives. *Blood*. 2011;117(6):2054-60.
90. Bates SM, Weitz JI. Direct thrombin inhibitors for treatment of arterial thrombosis: potential differences between bivalirudin and hirudin. *Am J Cardiol*. 1998;82(8B):12P-8P.
91. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120(22):2271-306. Erratum in: *Circulation*. 2010;121(12):e257.
92. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2909-45.
93. Anand SX, Viles-Gonzalez JF, Mahboobi SK, Heerdts PM. Bivalirudin utilization in cardiac surgery: shifting anticoagulation from indirect to direct thrombin inhibition. *Can J Anesth*. 2011;58(3):296-311.
94. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J*. 2001;142(6):952-9.
95. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289(7):853-63.
96. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355(21):2203-16.
97. Fox I, Dawson A, Loynds P, Eisner J, Findlen K, Levin E, et al. Anticoagulant activity of Hirulog, a direct thrombin inhibitor, in humans. *Thromb Haemost*. 1993;69(2):157-63.
98. Sharma GV, Lapsley D, Vita JA, Sharma S, Coccio E, Adelman B, et al. Usefulness and tolerability of hirulog, a direct thrombin-inhibitor, in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1993;72(18):1357-60.
99. Lidón RM, Théroux P, Juneau M, Adelman B, Maraganore J. Initial experience with a direct antithrombin, Hirulog, in unstable angina: anticoagulant, antithrombotic, and clinical effects. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1495-501.
100. Schulman S, Crowther M. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119(13):3016-23.
101. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(3):292-303.
102. Morell J, Sullivan B, Khalabuda M, McBride BF. Role of orally available antagonists of factor Xa in the treatment and prevention of thromboembolic disease: focus on rivaroxaban. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(9):986-1000.
103. Fleming TR, Emerson SS. Evaluating rivaroxaban for atrial fibrillation: regulatory considerations. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1557-9.
104. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G. 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(5):399-414.
105. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Jarhult J, Nystrom M, Petterson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010;104(3):305-12.

106. Au AG, Majumdar SR, McAlister FA. Preoperative thienopyridine use and outcomes after surgery: a systematic review. *Am J Med.* 2012;125(1):87-99.
107. Burdess A, Nimmo AF, Garden OJ, Murie JA, Dawson AR, Fox KA, et al. Randomized controlled trial of dual antiplatelet therapy in patients undergoing surgery for critical limb ischemia. *Ann Surg.* 2010;252(1):37-42.
108. de Borst GJ, Hilgevoord AA, de Vries JP, van der Mee M, Moll FL, van de Pavoordt HD, et al. Influence of antiplatelet therapy on cerebral microemboli after carotid endarterectomy using postoperative transcranial Doppler monitoring. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(2):135-42.
109. Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Thompson MM, London NJ, Bell PR, et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation.* 2004;109(12):1476-81.
110. Fleming MD, Stone WM, Scott P, Chapital AB, Fowl RJ, Money SR. Safety of carotid endarterectomy in patients concurrently on clopidogrel. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(5):612-5.
111. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, Nolan BW, Adams JE, Powell RJ, et al; Vascular Study Group of New England. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):779-84.
112. Ozao-Choy J, Tammara Y, Fradis M, Weber K, Divino CM. Clopidogrel and bleeding after general surgery procedures. *Am Surg.* 2008;74(8):721-5.
113. Sim W, Gonski PN. The management of patients with hip fractures who are taking Clopidogrel. *Australas J Ageing.* 2009;28(4):194-7.
114. Chechik O, Amar E, Khashan M, Kadar A, Rosenblatt Y, Maman E. In support of early surgery for hip fractures sustained by elderly patients taking clopidogrel: a retrospective study. *Drugs Aging.* 2012;29(1):63-8.
115. Collyer TC, Reynolds HC, Truyens E, Kilshaw L, Corcoran T. Perioperative management of clopidogrel therapy: the effects on in-hospital cardiac morbidity in older patients with hip fractures. *Br J Anaesth.* 2011;107(6):911-5.
116. Singh M, Mehta N, Murthy UK, Kaul V, Arif A, Newman N. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(6):998-1005.
117. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery - a prospective outcome study. *Br J Anaesth.* 2006;96(6):686-93.
118. Abualsaud AO, Eisenberg MJ. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):131-42.
119. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al; American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American Dental Association; American College of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):734-9.
120. 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(23):e574-651.
121. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, Eichinger S, von Heymann C, Hofmann N, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost.* 2011;105(5):743-9.
122. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1288-94.
123. Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, Michon PB, Hathaway MF, Lindeen KC, et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology.* 2008;109(4):588-95.
124. Rabbits JA, Nuttall GA, Brown MJ, Hanson AC, Oliver WC, Holmes DR, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology.* 2008;109(4):596-604.
125. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation.* 2009;119(12):1634-42.
126. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth.* 2010;104(3):285-91.
127. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e89S-119S.
128. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2008;39(5):1647-52. Erratum in *Stroke.* 2010;41(6):e455.
129. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3):CD001820.
130. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol.* 2004;75(1):40-7.
131. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.
132. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. Living with prosthetic heart valves. Subsequent noncardiac operations and the risk of thromboembolism or hemorrhage. *Am Heart J.* 1976;92(2):162-7.
133. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. The management of anticoagulation during noncardiac operations in patients with prosthetic heart valves: a prospective study. *Am Heart J.* 1978;96(2):163-5.
134. Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses: observations in 180 operations. *JAMA.* 1978;239(8):738-9.
135. Douketis JD, Crowther MA, Cherian SS, Kearon CB. Physician preferences for perioperative anticoagulation in patients with a mechanical heart valve who are undergoing elective noncardiac surgery. *Chest.* 1999;116(5):1240-6.
136. Spyropoulos AC, Turpie AG. Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long-term anticoagulation. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(5):373-9.
137. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J, Jacobson A, et al; REGIMEN Investigators. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on

- long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1246-52.
138. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1319-26.
139. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AG, Bates SM, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation.* 2004;110(12):1658-63.
140. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2211-8.
141. Pengo V, Cucchini U, Denas G, Erba N, Guazzaloca G, La RL, et al; Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA). Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation.* 2009;119(22):2920-7.
142. Machado FS. Peri-operatório do paciente em uso de anticoagulante. In: Machado FS, Martins MA, Caramelli B. (editores). Peri-operatório: procedimentos clínicos. São Paulo: Sarvier; 2004. p.105-9.
143. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005;92(10):1212-20.
144. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, Comp PC, Gent M, Muntz JE; Apollo Investigators. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1854-61.
145. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988;318(18):1162-73.
146. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001;88(7):913-30.
147. Eikelboom JW. Effect of fondaparinux 2.5 mg once daily on mortality: a meta-analysis of phase III randomized trials of venous thrombolism prevention. *Eur Heart J.* 2008;Suppl;10(Suppl C):C8-C13.
148. Eikelboom JW, Quinlan DJ, O'Donnell M. Major bleeding, mortality, and efficacy of fondaparinux in venous thromboembolism prevention trials. *Circulation.* 2009;120(20):2006-11.
149. Riva N, Donadim MP, Bozzato S, Ageno W. Novel oral anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Thromb Res.* 2013;131(Suppl 1):S67-70.

10. Peculiaridades dos antiagregantes plaquetários e anticoagulantes

10.1. Introdução

Nos últimos anos, ocorreram avanços no tratamento das cardiopatias, principalmente nas síndromes coronárias agudas e, mais recentemente, na prevenção de fenômenos tromboembólicos na fibrilação atrial. Estudos recentes e novas evidências mostram que o cardiologista está cada vez mais familiarizado com novos fármacos.

A introdução em nosso meio de novos medicamentos

antiagregantes plaquetários e anticoagulantes, torna oportuno o estudo de todas as peculiaridades desses agentes, como também a revisão e atualização dos agentes mais antigos ainda em uso na nossa prática diária.

Neste capítulo pretendemos revisar o mecanismo de ação farmacocinética, indicações terapêuticas, precauções, contraindicações, interações medicamentosas, risco de sangramento e particularidades para grupos especiais, permitindo ao leitor a utilização desses medicamentos com o máximo de eficácia e segurança.

10.2. Peculiaridades dos antiagregantes plaquetários

Tabela 1 – Peculiaridades da aspirina (ácido acetilsalicílico, AAS)

	Aspirina
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Acetilação irreversível da atividade de ciclo-oxigenase da prostaglandina H-sintetase-1 e prostaglandina H-sintetase-2, com maior seletividade para a prostaglandina H-sintetase-1
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • Rápida absorção gastrointestinal alta (estômago e duodeno) • Pico plasmático em 15-20 minutos • Meia-vida de 20 minutos • Inibição plaquetária em 40-60 minutos, persistindo por 7±2 dias • Apresentações entéricas: pico de absorção de 60 minutos; inibição plaquetária em 90 minutos
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenção e tratamento do AVC isquêmico, SCA, doença arterial periférica e prevenção de morte súbita
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Úlceras pépticas ativas • Diátese hemorrágica • Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico e outros salicilatos • História de asma induzida pelo uso de salicilatos ou substâncias com ação similar • Uso de metotrexato em dose alta • Último trimestre de gravidez
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de úlceras gastrointestinais
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dos efeitos de: cumarínicos, digoxina, heparina, sulfonilureias, metotrexato, digoxina, barbitúricos, lítio, AINH (ibuprofeno e naproxifeno podem reverter a inibição da Cox 1), sulfametoxazol/trimetopina, triiodotironina e ácido valproico • Redução nos efeitos de: diuréticos, aldosterona, diuréticos de alça, probenecid, sulfimpirazona e dos redutores da uricemia • O álcool potencializa os efeitos da aspirina
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestações hemorrágicas • Toxicidade gastrointestinal: náusea, vômito, empachamento, epigastralgia, úlcera gástrica • Hipersensibilidade: doença respiratória agravada por AAS (dispneia, broncoespasmo), urticária e angioedema, reações anafilactoides e anafilática
Testes de função plaquetária	<ul style="list-style-type: none"> • Não há evidências para o seu uso rotineiro até o momento.
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de sangramento dose dependente, 3 vezes maior no caso de histórico de úlcera péptica e 2 vezes maior em homens que em mulheres • Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar risco isquêmico/hemorrágico individualmente
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Uso cuidadoso em crianças e hepatopatas • Não é necessário o ajuste de dose para peso ou função renal
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Etiologia multifatorial • Risco de 2 a 4 vezes maior de infarto, AVC ou morte. • Não há evidência que suporte o aumento na dose de aspirina ou substituição por outro antiagregante plaquetário baseado em testes de função plaquetária graças a sua etiologia multifatorial
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas quando houver úlcera péptica conhecida • É recomendado na dupla antiagregação plaquetária
Dessensibilização	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar manifestação de hipersensibilidade com sintomas respiratórios ou cutâneos e prevenção secundária de eventos cardíacos (indicação de implante de stent ou recorrência de eventos cardíacos com terapia antiplaquetária simples) • Aplicar protocolo de dessensibilização de acordo com indicação do alergista.
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> • Não há indicação consistente. Veja seção 6, "Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes no Tromboembolismo Venoso, Heparina de Baixo Peso Molecular, Profilaxia"

Tabela 2 – Peculiaridades do clopidogrel

	Clopidogrel
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> Inibição irreversível do receptor P2Y12
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> Metabolização hepática Meia-vida de aproximadamente 8 horas Dose diária de 50-100mg tem inibição plaquetária estável de 50-60% após 4-7 dias Dose de ataque de 300mg tem ação mais rápida que uma dose de 75mg Dose de ataque de 600mg tem total efeito antiplaquetário em 2-4 horas A função plaquetária se normaliza após 7-10 dias de suspensão
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> Prevenção e tratamento da SCA e AVC isquêmico Doença arterial periférica sintomática
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidade Sangramento patológico ativo
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> Idade acima de 75 anos Trauma ou cirurgia recente Sangramento patológico recente Uso concomitante de antiagregantes ou anticoagulantes Pode haver reação de hipersensibilidade cruzada com outros tienopiridínicos Relatos de casos de PTT
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> Redução do efeito antiplaquetário com o uso concomitante de inibidores de bomba de prótons (principalmente omeprazol)
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> Manifestações hemorrágicas Plaquetopenia PTT (usualmente nos primeiros 15 dias de uso) — raro Neutropenia Rash cutâneo
Testes de função plaquetária	<ul style="list-style-type: none"> Não há evidências para o seu uso rotineiro até o momento Podem ser considerados em pacientes que desenvolvem SCA já em uso de clopidogrel ou serão submetidos a implante de stent intracoronário de muito alto risco (patência coronária derradeira ou tronco de coronária esquerda), com aumento na dose para 150mg/dia se inibição da agregação plaquetária <50%.
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar risco isquêmico/hemorrágico se história de AIT ou AVC, idade acima de 65 anos, peso <60kg, trauma, cirurgia ou sangramento patológico recente, úlcera péptica em atividade, doença hepática grave e uso concomitante de anticoagulantes ou anti-inflamatórios não hormonais Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar risco/benefício individualmente
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> Uso cuidadoso em idade acima de 75 anos, peso <60kg e hepatopatas Não é necessário ajuste de dose
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> Etiologia multifatorial (diferenças farmacocinéticas, interações medicamentosas, ligação ao seu receptor)
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> Apenas quando houver úlcera péptica conhecida (evitar o omeprazol)
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> Não há indicação

PTT, púrpura trombocitopênica trombótica; SCA, síndrome coronária aguda; AINH, anti-inflamatório não hormonal; TVP, trombose venosa profunda.

Tabela 3 – Peculiaridades da ticlopidina

	Ticlopidina
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> Inibição irreversível do receptor P2Y12
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> Até 90% de absorção após administração oral Pico plasmático em 1-3 horas Meia-vida de 24-36 horas após uma única dose, e de até 96 horas após 14 dias de uso
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> AVC isquêmico, AIT Síndrome Coronária Aguda Doenças arteriais periféricas Hipersensibilidade ou reações adversas ao uso de clopidogrel
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidade Sangramento ativo Disfunção hepática severa Neutropenia Plaquetopenia Antecedente de PTT ou anemia aplástica

Ticlopidina	
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar hematimetria a cada 2 semanas nos primeiros 4 meses • Suspender uso se neutrófilos <1.200/mm³ ou plaquetas <80.000/mm³ • Possível reação cruzada com clopidogrel e prasugrel
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar o uso de AINH (risco de sangramento) • Redução da depuração de teofilina • Redução de 15% no nível sérico de digoxina • Aumento do nível sérico de fenitoína
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia • Neutropenia, plaquetopenia • Aplasia de medula óssea • PTT • Toxicidade gastrointestinal: náusea, vômito, indigestão, epigastralgia
Testes de função plaquetária	<ul style="list-style-type: none"> • Não são recomendados rotineiramente até o momento.
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar risco isquêmico/hemorrágico em pacientes com história de AIT ou AVC, idade acima de 75 anos, peso <60 kg, trauma, cirurgia ou sangramento patológico recente, úlcera péptica em atividade, doença hepática grave e uso concomitante de anticoagulantes ou AINH, além de pacientes com neoplasias hematológicas. • Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Quando em uso, suspender no caso de plaquetas <80.000/mm³
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Uso restrito em disfunção hepática leve a moderada e IRC moderada a severa
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Não foi descrita até o momento
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas quando houver úlcera péptica conhecida
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> • Não há indicação

IAM, infarto agudo do miocárdio; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório; PTT, púrpura trombocitopênica trombótica; SCA, síndrome coronária aguda; AINH, anti-inflamatório não hormonal; TVP, trombose venosa profunda.

Tabela 4a – Peculiaridades dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa: tirofiban

Tirofiban	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonista reversível não peptídico, de baixo peso molecular, do receptor de glicoproteína IIb/IIIa
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • Uso endovenoso • Meia vida de 1,9-2,2 horas • Eliminação renal e biliar • Antiagregação plaquetária superior a 90% após infusão do bolus • Função plaquetária normal entre 4-8 horas após término da infusão
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Angina instável de alto risco e IAM sem elevação do segmento ST (pacientes não tratados previamente com tienopiridínicos) • Angina instável de alto risco e IAM sem elevação do segmento ST submetidos à intervenção coronária percutânea com alta carga trombótica e baixo risco de sangramento (tratados previamente com tienopiridínicos) • IAM com elevação do segmento ST encaminhado à angioplastia primária (casos selecionados; exemplo: alta carga trombótica)
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade • Plaquetopenia em exposição prévia a um inibidor da GP IIb/IIIa • Sangramento ativo • Sangramento relevante recente (até 30 dias) • Hipertensão não controlada (PAS >180mmHg ou PAD >110mmHg) • História ou sinais sugestivos de dissecção aórtica • Pericardite • AVC isquêmico nos últimos 30 dias ou passado de AVC hemorrágico • Patologia intracraniana (neoplasia, malformação arteriovenosa, aneurisma cerebral) • Coagulopatia (RNI >1,3), plaquetopenia (<100.000/mm³) e distúrbio da função plaquetária • Trauma ou cirurgia recente (até 30 dias) • Uso de trombolíticos nas últimas 48 horas • Insuficiência hepática grave
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar com cautela se: sangramento importante no último ano, punção não compressível nas últimas 24 horas, choque cardiogênico, plaquetopenia (<150.000/mm³), anemia (Hb <11g/dl e Htc <34%), hemorragia retiniana e pacientes dialíticos • Monitorar Hb, Htc e plaquetas após 6 horas de infusão e posteriormente ao menos 1x/dia

Tirofiban	
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> • Uso concomitante com omeprazol e levotiroxina aumenta a depuração do tirofiban (sem significado clínico conhecido) • Risco de sangramento aumentado quando associado a heparina, anticoagulantes orais e trombolíticos
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestações hemorrágicas, edema, dor pélvica, reação vasovagal, dissecação coronária, tontura, sudorese, náuseas, cefaléia, febre e calafrio • Trombocitopenia • Reações alérgicas (urticária, broncoespasmo, anafilaxia)
Testes de função plaquetária	<ul style="list-style-type: none"> • Não são recomendados rotineiramente até o momento.
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar risco isquêmico/hemorrágico • Não indicado em pacientes com alto risco de sangramento • Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado em pacientes com passado de plaquetopenia induzida por inibidores da GP IIb/IIIa • Cautela em pacientes com plaquetometria $<150.000/\text{mm}^3$ • Contraindicado se plaquetometria $<100.000/\text{mm}^3$
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Maior risco de sangramento acima dos 65 anos • A dose deve ser corretamente ajustada ao peso (dose elevada aumenta eventos hemorrágicos) • Eliminação reduzida em 50% na disfunção renal com filtração glomerular $<30 \text{ ml/min}$ (corrigir dose) • Eliminado durante hemodiálise • Depuração plasmática não se altera na disfunção hepática leve e moderada
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Não há relatos
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> • Indicado em pacientes com passado de sangramento gastrointestinal • Omeprazol aumenta a depuração do tirofiban (sem significado clínico conhecido)
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> • Não há indicação

GP, glicoproteína; IAM, infarto agudo do miocárdio; RNI, relação de normalização internacional; PAS pressão arterial sistólica; pressão arterial diastólica; AVC, acidente vascular cerebral; AINH, anti-inflamatório não hormonal; TVP, trombose venosa profunda.

Tabela 4b – Peculiaridades dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa: abciximab

Abciximab	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Fragmento de anticorpo monoclonal que inibe a agregação plaquetária por se ligar ao receptor de GP IIb/IIIa
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • Uso endovenoso • Inibe a agregação plaquetária em mais de 80% após 10 minutos da administração do bolus • Meia-vida plasmática inicialmente de 10 minutos e posteriormente cerca de 20 minutos • Função plaquetária recupera-se em 48h • Baixos níveis de bloqueio do receptor de GP IIb/IIIa podem se manter por até 15 dias
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Angina instável de alto risco e IAM sem elevação do segmento ST submetidos a intervenção coronária percutânea com alta carga trombótica e baixo risco de sangramento (tratados previamente com tienopiridínico) • Infarto com elevação do segmento ST encaminhado à angioplastia primária (casos selecionados; exemplo, alta carga trombótica)
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Alto risco de sangramento • Sangramento patológico ativo • Sangramento gastrointestinal ou geniturinário de significância clínica recente (6 semanas) • História de AVC há menos de dois anos ou AVC com déficit neurológico residual significante • Diátese hemorrágica • Uso de varfarina nos últimos sete dias ou RNI $>1,2$ • Trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) • Grande cirurgia ou trauma recentes (menos de 6 semanas) • Patologia intracraniana (neoplasia, malformação arteriovenosa, aneurisma cerebral) • Hipertensão não controlada (PAS $>180 \text{ mmHg}$ ou PAD $>110 \text{ mmHg}$) • História presumida ou documentada de vasculite • Hipersensibilidade
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar plaquetometria (antes da infusão, 2-4 horas após o bolus e após 24 horas) • Suspender medicação se plaquetometria $<100.000/\text{mm}^3$ ou queda superior a 25% do valor basal • Risco aumentado de sangramento em combinação com: anticoagulantes orais, AINH e tienopiridínicos • Ajuste adequado da dose de heparina (reduz o risco de sangramento) • Idade acima de 75 anos (não existem evidências de eficácia e segurança)

Abciximab	
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> Risco de sangramento aumentado quando associado a heparina, anticoagulantes orais e trombolíticos
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> Manifestações hemorrágicas Trombocitopenia Hipotensão e bradicardia Náuseas, vômitos e dor abdominal Dor lombar, dor torácica e dor no sítio de punção do cateterismo Edema periférico Reações alérgicas (raramente anafilaxia)
Testes de função plaquetária	<ul style="list-style-type: none"> Não são recomendados rotineiramente até o momento
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar risco isquêmico/hemorrágico. Não indicado em pacientes com alto risco de sangramento Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicado quando plaquetometria <100.000/mm³
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> Não há necessidade de ajuste de dose na insuficiência renal Não necessita de ajuste por idade até 75 anos (acima dessa idade não existem evidências) Contraindicado na insuficiência hepática grave
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> Não há relatos
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> Indicado se história de sangramento gastrointestinal prévio Não apresenta interação conhecida com essa classe de drogas
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> Não há indicação

GP, glicoproteína; IAM, infarto agudo do miocárdio; RNI, relação de normalização internacional; PAS pressão arterial sistólica; pressão arterial diastólica; AVC, acidente vascular cerebral; AINH, anti-inflamatório não hormonal; TVP, trombose venosa profunda.

Tabela 5 – Peculiaridades do prasugrel

Prasugrel	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> Pró-fármaco com uma etapa de metabolização hepática, seu metabólito ativo se liga seletiva e irreversivelmente aos receptores P2Y₁₂ e bloqueia a agregação plaquetária mediada por ADP
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> Rápida absorção após ingestão oral, com metabolismo predominantemente intestinal Pico plasmático do metabólito ativo após 30 minutos da ingestão O metabólito ativo tem meia-vida de aproximadamente de 7 horas A função plaquetária retorna ao normal entre 7-9 dias Cerca de 70% de eliminação renal
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome coronária aguda (com anatomia coronária conhecida e programação de intervenção coronária percutânea)
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> Passado de AVC isquêmico ou AIT Hipersensibilidade Sangramento ativo Insuficiência hepática grave
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> Cautela em pacientes com alto risco de sangramento: Idosos (≥75 anos) Suscetibilidade à hemorragia (trauma recente, cirurgia recente, hemorragia gastrointestinal recente ou úlcera péptica ativa) Baixo peso (<60kg) Uso concomitante de medicamentos que aumentam o risco hemorrágico (anticoagulantes orais, clopidogrel, AINH e fibrinolíticos)
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> Ação mais rápida quando administrado em jejum Dieta com alto teor de gordura ou de calorias reduz a velocidade de absorção Inibidor fraco do CYP2C9 pode interagir de forma importante com medicações com metabolização exclusiva por essa via (exemplo: ciclofosfamida e efavirenz) Comprimido contém lactose (cautela em pacientes com história de intolerância a lactose e/ou galactose, não recomendado em quadros hereditários graves)
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> Manifestações hemorrágicas Plaquetopenia e PTT Cefaleia Distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos e flatulência) Distúrbios autonômicos (vertigens, palidez e sudorese)

Prasugrel	
Testes de função plaquetária	<ul style="list-style-type: none"> • Não são recomendados rotineiramente até o momento
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar risco isquêmico/hemorragico • Não indicado em pacientes com alto risco de sangramento • Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar risco isquêmico/hemorragico
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes >75 anos têm maior risco de sangramento e não apresentam benefício líquido (isquêmico/hemorragico) com emprego da dose de 10mg/dia (a dose de 5mg/dia não foi avaliada em grandes estudos) • Pacientes <60kg têm maior risco de sangramento e não apresentaram benefício líquido (isquêmico/hemorragico) com emprego da dose de 10mg/dia (a dose de 5mg/dia não foi avaliada em grandes estudos) • Não necessita de ajuste de dose na insuficiência renal • Não necessita de ajuste em disfunção hepática leve e moderada, porém é contraindicado na disfunção hepática grave
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Não há relatos
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> • Indicado em pacientes com passado de sangramento gastrointestinal • O uso de inibidor de bomba de prótons diminui a velocidade de absorção do medicamento
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> • Não há indicação

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório; AINH, anti-inflamatórios não hormonais; PTT, púrpura trombocitopênica trombótica; TVP, trombose venosa profunda.

Tabela 6 – Peculiaridades do ticagrelor

Ticagrelor	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição seletiva e reversível do receptor da ADP P2Y12
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • Absorção oral ao redor de 1,5 horas, sem interferência da dieta • Início da ação antiplaquetária após 30 minutos • Máxima concentração plasmática após 2 horas • Biodisponibilidade absoluta ao redor de 36% (30% a 42%) • Meia-vida de 7 horas (ticagrelor) e 9 horas (metabólito ativo) • Grande ligação às proteínas plasmáticas (>99%) • Metabolização hepática (citocromo P450 CYP 3A4) • Excreção por trato gastrointestinal (via biliar); pequena excreção renal
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome coronária aguda
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento patológico ativo (exemplo: úlcera péptica ou sangramento intracraniano) • Doença hepática grave (maior exposição ao ticagrelor e redução na produção de fatores de coagulação) • História de hemorragia intracraniana • Gestantes, mulheres em lactação (suspender a lactação ou a medicação, conforme risco e benefício para a mãe) ou crianças (independente da idade) • Uso concomitante com os inibidores da CYP 3A4
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção hepática moderada • Uso concomitante com paroxetina, sertralina e citalopran
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da CYP 3A4: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir • Indutores da CYP 3A4: rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital • Sinvastatina, lovastatina (níveis séricos poderão estar aumentados) • Digoxina (monitorizar níveis séricos) • AAS: usar dose de manutenção de 100mg por dia; doses maiores reduzem a efetividade do ticagrelor
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Dispneia: efeito adverso ocorrido em cerca de 14% dos pacientes, que melhora espontaneamente sem a necessidade de descontinuar a medicação; devem ser excluídas outras causas de dispneia antes de definir tal sintoma como decorrente do ticagrelor • Bradicardia, pausa sinusal, FA, hipertensão, cefaleia, tontura, tosse, astenia, diarreia, náuseas, sangramento • Laboratoriais: piora da função renal e aumento do ácido úrico
Testes de função plaquetária	<ul style="list-style-type: none"> • Não são recomendados rotineiramente até o momento
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE) • Avaliar características clínicas associadas a maior risco de sangramento: idosos, antecedentes de desordens hemorrágicas, realização de procedimentos invasivos, uso de medicações concomitantes (anticoagulantes, fibrinolíticos, AINH) • Suspender a droga 5 dias antes de procedimentos cirúrgicos
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Sem evidência de plaquetopenia induzida por ticagrelor
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Idosos: sem evidência de maior incidência de sangramentos no grupo acima de 65 anos no estudo PLATO • Disfunção hepática leve a moderada devem fazer uso cauteloso, sem ajuste de dose; contraindicado em pacientes com disfunção hepática grave • Disfunção renal não necessita de ajuste de dose; grupo com disfunção renal apresentou destacado benefício com o uso do ticagrelor; pacientes dialíticos não foram estudados

Ticagrelor

Resistência	• Não há relatos
Uso de protetor gástrico	• Sem interferência em sua atuação
Prevenção para TVP nas viagens de avião	• Não há indicação

SCA, síndrome coronária aguda; AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina); FA, fibrilação atrial; AINH, anti-inflamatórios não hormonais; TVP, trombose venosa profunda.

Tabela 7 – Peculiaridades dos inibidores da cilostazol

Cilostazol

Mecanismos de ação	• Derivado da quinolona que atua como inibidor da fosfodiesterase celular, mais especificamente a fosfodiesterase III, suprimindo a degradação do AMP cíclico nas plaquetas e vasos sanguíneos, resultando redução da agregabilidade plaquetária e vasodilatação
Farmacocinética	• Boa absorção oral, com aumento da taxa de absorção quando administrado com alimentação gordurosa • Dois metabólitos ativos: 3,4-dehidro-cilostazol e 4-trans-hidroxi-cilostazol • Metabolização hepática pelo citocromo P450 (especialmente fatores 3A4 e, em menor extensão, pelo componente 2C19) • Meia-vida de 11-13 horas • Excreção renal (74%) e fecal (20%) • Ligação às proteínas plasmáticas de 95-98% (especialmente a albumina)
Indicações	• Doença vascular periférica e redução do sintoma da claudicação intermitente • Prevenção de eventos trombóticos em portadores de doença arterial periférica • Prevenção da recorrência de acidente vascular cerebral • Sob investigação para prevenção de reestenose de vasos revascularizados, coronárias ou artérias periféricas.
Contraindicações	• Insuficiência cardíaca de qualquer severidade, pelo potencial de desencadear taquicardia ventricular • Desordens hemostáticas ou sangramentos patológicos ativos (exemplo: úlcera péptica hemorrágica ou hemorragia intracraniana) • Gestantes, durante lactação e em crianças • Hipersensibilidade
Precauções	• Meia-vida aumentada em pacientes com insuficiência renal • Pacientes trombocitopênicos – maior risco de sangramento • Trombocitopenia, leucopenia e agranulocitose (raro)
Interações medicamentosas e alimentares	• Aumento da concentração plasmática em associação com diltiazem, cetoconazol, eritromicina ou inibidores da CYP2C19, tais como o omeprazol • Uso associado com clopidogrel, outros antiagregantes plaquetários – maior risco de sangramento
Reações adversas	• Rash cutâneo, sangramentos, cefaleia, diarreia, dispepsia, palpitações, taquicardia, tontura, pancitopenia, dor abdominal, edema periférico, mialgia, tosse, faringite e rinite.
Testes de função plaquetária	• Sem descrição de uso clínico ou experimental
Estratificação de risco para hemorragia	• Atenção quando do uso associado a outros antiagregantes plaquetários • Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	• Evento raro, podendo associar-se a leucopenia e agranulocitose
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	• Insuficiência renal importante (depuração de creatinina <25ml/min) • Disfunção hepática grave a moderada • Pacientes dialíticos não foram avaliados, porém, improvável remoção por diálise.
Resistência	• Não há relatos
Uso de protetor gástrico	• Atenção com uso associado ao omeprazol, por aumentar a concentração plasmática do cilostazol
Prevenção para TVP nas viagens de avião	• Não há indicação

TVP, trombose venosa profunda.

Tabela 8 – Peculiaridades do dipiridamol

Dipiridamol

Mecanismos de ação	• Inibição da fosfodiesterase cíclica; bloqueio da recaptção de adenosina; estímulo para a produção de prostaglandina I ₂ e proteção contra sua degradação
Farmacocinética	• Absorção variável, podendo resultar em baixa biodisponibilidade sistêmica. Formulações com liberação modificada apresentam melhor biodisponibilidade • Biodisponibilidade de 27 a 66% (biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 60%) • Distribuição ampla (lipofílica), especialmente em fígado, pulmões, rins, baço e coração; não atravessa a barreira hemato-encefálica; baixa transferência placentária e baixa excreção no leite materno.

Dipiridamol	
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • União às proteínas muito alta (97-99%); especialmente a 1-alfa-ácido-glicoproteína • Meia-vida de 1 a 12 horas, em média 10 horas, tempo até alcançar a concentração máxima de aproximadamente 75 minutos • Metabolização hepática e excreção biliar como conjugado glicurônico e sujeito a recirculação hepática
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenção de eventos tromboembólicos cerebrais (AVC ou AIT) • Prevenção de tromboembolismos associados a próteses valvares cardíacas (associada a varfarina)
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade • Crianças com menos de 12 anos de idade (segurança e efetividade não estabelecidos).
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Doença arterial coronária grave, incluindo angina instável e infarto do miocárdio recente • Estenose aórtica subvalvular • Instabilidade hemodinâmica (exemplo: IC descompensada) • Portadores de miastenia gravis e na presença de broncoespasmo e angioedema • Gestação e lactação (apenas se claramente indicados)
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> • Rivaroxaban, dabigatran, colchicina, everolimus, AINHS, pentoxifilina • Adenosina (aumenta os níveis plasmáticos da mesma, devendo ter sua dose corrigida) • Aumento do efeito hipotensor de fármacos anti-hipertensivos • Redução dos efeitos anticolinesterásicos dos inibidores da colinesterase
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Mais frequentes: cefaleia, tontura, hipotensão arterial, extrassístole, intolerância gastrointestinal (náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal) • Raros: angina, disfunção hepática e reações de hipersensibilidade (rash cutâneo, urticária, broncoespasmo, angioedema, edema de laringe, artrite)
Testes de função plaquetária	<ul style="list-style-type: none"> • Sem descrição de uso clínico ou experimental
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Sem evidência de aumento de sangramento quando associado a AAS ou varfarina • Relatos raros de aumento de sangramento associado ao período pós-cirúrgico • Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Relatos raros de plaquetopenia
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Idosos têm concentração plasmática 50% maior que indivíduos jovens • Sem alterações da farmacocinética na disfunção renal • Administração de dipiridamol sem restrição na disfunção hepática, desde que não haja sinais de insuficiência hepática
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Não há relatos
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> • Sem interferência em sua atuação
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> • Não há indicação

IC, insuficiência cardíaca; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório; TVP, trombose venosa profunda; AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina); TVP, trombose venosa profunda.

10.3. Peculiaridades dos anticoagulantes

Tabela 1 – Peculiaridades da heparina não fracionada

Heparina não fracionada	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Potencializa a ação da antitrombina III, aumentando a sua afinidade pela trombina (fator IIa) • Promove a inativação da trombina e dos fatores IXa, Xa, XIa, XIIa e plasmina • Inibe a conversão de fibrinogênio em fibrina
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • Administrada por via EV ou SC • Liga-se a diversas proteínas plasmáticas, células endoteliais, macrófagos e fator de von Willebrand, o que contribui para a redução da sua biodisponibilidade e atividade anticoagulante variável • Pico plasmático em 2 a 4 horas após administração subcutânea • Excreção por via renal • A meia-vida biológica é dose dependente (30 min para bolus de 25UI/kg, 60 min para bolus 100UI/kg e 150 min para bolus de 400UI/kg)
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia e tratamento de afecções tromboembólicas de qualquer etiologia e localização • Tratamento das SCA • Durante as intervenções coronarianas percutâneas • Tratamento da coagulação intravascular disseminada • Durante a circulação extracorpórea • Durante a hemodiálise
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento ativo ou coagulopatia grave • Hemorragia cerebral recente • Trombocitopenia grave

Heparina não fracionada	
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Úlceras em atividade • Insuficiências hepática e renal graves • Hipertensão grave • Endocardite bacteriana subaguda • Hipersensibilidade
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com plaquetopenia • Plaquetopenia induzida por heparina • Pacientes acima de 60 anos, especialmente do sexo feminino tem maior risco de sangramento
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> • Digital, tetraciclina, nicotina e anti-histamínicos podem antagonizar parcialmente os efeitos anticoagulantes da heparina • A administração de nitroglicerina intravenosa a pacientes em regime de heparinização plena pode diminuir o TTPa e causar efeito rebote após a sua suspensão. Monitorização cuidadosa do TTPa deve ser realizada nessa situação • O uso concomitante de anticoagulantes orais, antiagregantes plaquetários e AINH aumentam o risco de sangramentos. • Em tratamento prolongado com heparina, evitar o uso de corticoides
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestações hemorrágicas • Reações de hipersensibilidade • Plaquetopenia • Hipercalemia • Elevação de aminotransferases • Alopecia (uso prolongado) • Osteoporose (uso prolongado)
Testes de coagulação	<ul style="list-style-type: none"> • Indicado apenas para pacientes em regime de heparinização plena: seriar TTPa de 6/6 horas ou 4/4 horas e manter entre 50 e 70 segundos ou a relação paciente/controle entre 1,5 e 2,5
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender o uso nos pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina • Suspender e considerar tratamento alternativo quando plaquetometria <100.000/mm³ • Nos casos de plaquetopenia por outras causas, avaliar riscos/benefícios
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Não há necessidade de ajuste posológico específico nessas populações. A dose de HNF deve ser guiada pelo TTPa ou atividade do fator anti-Xa. Pacientes acima de 60 anos são mais sensíveis à heparina e apresentam maior incidência de sangramentos. A dose necessária para anticoagulação é, geralmente, menor nessa população
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizada por necessidade de >35.000UI/24 horas para manter o TTPa no nível terapêutico • Relacionada à deficiência hereditária ou adquirida de antitrombina, aumento de proteínas que se ligam à heparina, níveis elevados de fator VIII e/ou fibrinogênio e depuração aumentado da heparina • Mais comum em pacientes com febre, trombozes, tromboflebite, infecções com tendência à trombose, IAM, câncer e pós-operatório
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> • Não há interferência na ação
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> • Não há indicação

EV, endovenosa; SC, subcutânea; SCA, síndromes coronárias agudas; AINH, anti-inflamatórios não hormonais; HNF, heparina não fracionada; IAM, infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2 – Peculiaridades da heparina de baixo peso molecular

Heparinas de baixo peso molecular	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Liga-se à antitrombina III, potencializa sua atividade inativando os fatores intrínsecos e comuns da cascata de coagulação (fatores IIa e Xa e em menor grau os fatores IXa, XIa e XIIa) • A inibição da formação e da atividade do fator Xa reduz a geração de trombina e, conseqüentemente, a conversão de fibrinogênio em fibrina
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilidade de 92% após administração SC • Pico de inibição do fator Xa entre 3 e 5 horas • Meia-vida de eliminação entre 3 e 6 horas (em pacientes com função renal preservada) • Eliminação predominante renal
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia e tratamento da TVP e TEP • Profilaxia de eventos tromboembólicos na FA • Tratamento das SCA de moderado e alto risco
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento ativo ou coagulopatia grave • Alto risco para sangramentos de difícil controle • Úlcera gastroduodenal ativa • Hemorragia cerebral recente • Plaquetopenia em pacientes que apresentam teste de anticorpos antiplaquetários positivo • Endocardite bacteriana aguda em pacientes com ou sem prótese valvar • Hipersensibilidade à heparina e seus derivados ou a álcool benzílico

Heparinas de baixo peso molecular	
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Não administrar por via intramuscular • Não administrar à gestante de 1º trimestre ou à lactante • Usar com cautela em pacientes idosos, pacientes de baixo peso (homens <57kg e mulheres <45kg), insuficiência hepática ou renal, distúrbios da coagulação, plaquetopenia induzida por heparina, cirurgia ou trauma recente, úlcera ou sangramento do TGI prévio, retinopatia diabética, hipertensão arterial não controlada, punção líquórica e anestesia por via espinal
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> • O uso concomitante de AINH, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes orais, trombolíticos e ácido valproico aumenta o risco de sangramento • No uso prolongado, evitar associação o uso com corticoides
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestações hemorrágicas • Plaquetopenia • Edema periférico • Sintomas no local da injeção (dor, nodulação, hematoma, rash e prurido) • Cefaleia • Hipercalemia • Elevação de aminotransferases • Reações de hipersensibilidade
Testes de coagulação	<ul style="list-style-type: none"> • Os níveis de atividade anti-Xa podem ser medidos para monitorização do efeito anticoagulante em subgrupos específicos de pacientes (gestantes, deficientes renais, obesos ou baixo peso) • Os níveis de anti-Xa devem ser dosados cerca de 4 horas após a administração da dose de enoxaparina
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> • O uso de HBPM é contraindicado na plaquetopenia associada à presença de teste laboratorial de anticorpos antiplaquetário positivo • Suspender o uso nos pacientes por trombocitopenia induzida pela heparina • Suspender e considerar tratamento alternativo quando plaquetometria <100.000/mm³ • Nos casos de plaquetopenia por outras causas, avaliar riscos/benefícios
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Nos pacientes >75 anos, recomenda-se a dose de 0,75mg/kg de enoxaparina a cada 12 horas para heparinização plena e nos pacientes com insuficiência renal grave (se TFGe <30ml/min, recomenda-se dose de 1mg/kg 1x/dia) • Utilizar com cautela nos pacientes com insuficiência hepática
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Descrita em síndromes trombofílicas
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> • Não há interferência na ação
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> • Não há indicação consistente. Veja seção 6, "Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes no Tromboembolismo Venoso, Heparina de Baixo Peso Molecular, Profilaxia"

SC, subcutânea; TVP, trombose venosa profunda; TEP, tromboembolismo pulmonar; FA, fibrilação atrial; SCA, síndrome coronária aguda; TGI, trato gastrointestinal; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; HBPM, heparina de baixo peso molecular.

*Nesses subgrupos de pacientes, recomenda-se a dosagem da atividade anti-Xa para monitorização terapêutica por causa do elevado risco de sangramento.

Tabela 3 – Peculiaridades da fondaparinux

Fondaparinux	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição indireta do fator Xa por meio de ligação seletiva à antitrombina. A neutralização do fator Xa interrompe a cascata de coagulação sanguínea inibindo a geração de trombina e a formação do trombo, sem inativar a trombina, propriamente
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • Rapidamente absorvido e biodisponibilidade de 100% após administração SC • Pico de ação em 2 horas e meia-vida longa (17 à 21 horas), o que permite a administração 1x/dia • Ligação mínima e inespecífica às proteínas plasmáticas • Excreção predominantemente renal
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso • Tratamento das SCA • Alternativa como anticoagulante na trombocitopenia induzida pela heparina
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • TFGe <20ml/min • Sangramento ativo ou coagulopatia • Hipersensibilidade • Endocardite bacteriana aguda • Gestantes, lactantes e crianças • Em pacientes com peso <50kg, usar com cautela
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar com cautela em pacientes com TFGe 30-50ml/min e que já utilizam medicamentos que podem aumentar o risco de sangramentos • Monitorizar a contagem plaquetária • Pacientes que serão submetidos à intervenção coronariana percutânea devem receber HNF durante o procedimento com a finalidade de reduzir a incidência de trombose de catéter

Diretrizes

Fondaparinux	
Interações medicamentosas e alimentares	• Não há interações clinicamente relevantes
Reações adversas	• Sangramentos, sintomas locais (sítio de injeção) como rash, prurido, necrose cutânea ou hematoma, anemia, hipocalcemia, hipotensão, tontura, confusão e insônia
Testes de coagulação	• Não há indicação de monitoramento • Em doses altas (7,5-10mg), pode prolongar o TTPa • O teste para atividade anti-Xa específico para fondaparinux pode ajudar em situações especiais
Estratificação de risco para hemorragia	• Utilizar escores de risco para sangramento (exemplo, CRUSADE)
Presença de plaquetopenia	• Suspender se plaquetas <100.000/mm ³ • Plaquetopenia entre 50.000-100.000/mm ³ pode ocorrer em até 3,0% dos pacientes; e <50.000/mm ³ em 0,2% dos pacientes na dose de 2,5mg 1x/dia
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	• Uso com cautela nos pacientes >75 anos ou com TFGe entre 30-50ml/min • Em pacientes com TFGe 30-50ml/min, a dose deve ser reduzida em 50% na profilaxia de TVP • Contraindicado se TFGe < 30 ml/min • Evitar o uso em pacientes com insuficiência hepática grave • No tratamento de TVP/TEP, corrigir a dose conforme o peso
Resistência	• Não há relatos
Uso de protetor gástrico	• Não há interferência na ação
Prevenção para TVP nas viagens de avião	• Não há indicação

SC, subcutânea; EV, endovenoso; SCA, síndromes coronárias agudas; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; HNF, heparina não fracionada; TVP, trombose venosa profunda; TEP, tromboembolismo pulmonar; AI/AMSEST, angina instável/infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST; IAMCEST, infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST.

Tabela 4 – Peculiaridades da varfarina

Varfarina	
Mecanismos de ação	• Inibe competitivamente a gama-carboxilação dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X)
Farmacocinética	• Rápida absorção via oral (90 minutos) • Pico de concentração: 2-8 horas • Meia-vida: 20-60 horas • Excreção renal: 92% • Metabolização hepática
Indicações	• Tratamento de tromboembolismo venoso • Profilaxia de tromboembolismo em FA com ou sem valvopatia, próteses valvares metálicas, trombo intracavitário e outras condições de risco embólico
Contraindicações	• Pacientes com hepatopatias graves, principalmente associado com coagulopatias graves • Presença de aneurisma cerebral ou aórtico com dissecção • Pacientes com sangramento patológico ativo • Gestantes (categoria D): deve ser evitado principalmente no 1º e 3º trimestre da gestação • Hipersensibilidade
Precauções	• Doença hepática ou renal grave • Pacientes com deficiência de vitamina K na dieta • Paciente com trombocitopenia induzida por heparina • Doença tireoidiana • Hipertensão arterial grave não controlada • Endocardite bacteriana • Insuficiência cardíaca congestiva • Durante as 24 horas antes ou após cirurgia, parto ou procedimentos invasivos
Interações medicamentosas e alimentares	• Um dos principais problemas do uso da varfarina são as inúmeras interações medicamentosas e alimentares, sendo que mais de 200 fármacos podem interferir com varfarina; dentre os principais, podem ser citados: • Aumentam o efeito da varfarina: amiodarona, propranolol, ezetimibe, sinvastatina, omeprazol, ciprofloxacino, fluconazol e metronidazol • Diminuem o efeito da varfarina: azatioprina, carbamazepina, barbitúricos e rifampicina • AAS e AINH aumentam risco de sangramento • Alimentos ricos em vitamina K (vegetais, chá verde, bife de fígado) diminuem a ação da varfarina, sendo indicada uma dieta com ingestão constante de alimentos ricos em vitamina K • Ingestão alcoólica aguda diminui o metabolismo da varfarina e aumenta seu efeito
Reações adversas	• Sangramentos em qualquer sítio (muito influenciado pela sensibilidade do paciente e por fatores de risco) • Necrose/gangrena cutânea • Osteoporose • Hepatite, icterícia e colestase

Varfarina	
Testes de coagulação	<ul style="list-style-type: none"> Tempo de protrombina/RNI: a frequência com que deve ser monitorado depende do momento do tratamento, da sensibilidade do paciente e da instabilidade do RNI Pode ser realizada a genotipagem do CYP2C9 e do VKORC1 antes de iniciar a terapia com varfarina
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser utilizado o escore HAS-BLED
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> Deve ser evitada em pacientes com plaquetas <80.000/mm³
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes idosos, de menor peso, com insuficiência hepática, apresentam maior sensibilidade, necessitando de menores doses (geralmente) e monitorização mais intensa Não é necessário ajuste de dose para função renal, porém pelo risco aumentado de sangramento, há necessidade de monitorização mais intensa
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> A verdadeira resistência à varfarina é rara e é definida como necessidade de doses superiores a 70mg/semana para manter o RNI na faixa terapêutica Pode ser determinada por polimorfismos no gene VKORC1 (envolvidos com farmacodinâmica) ou no gene CYP2C9 (envolvidos com farmacocinética)
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> Podem aumentar a ação da varfarina
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> Não existem evidências para seu uso
Condução na superdosagem	<ul style="list-style-type: none"> RNI 3,5-5,0: suspender uma dose, diminuir dose semanal em 10 a 20% e repetir o exame em uma semana RNI 5-9: suspender 2 a 3 doses, diminuir dose semanal em 10 a 20% e repetir o exame em 3 a 5 dias RNI >9: internação hospitalar, suspender a medicação e administrar vitamina K oral ou EV. Repetir o RNI diariamente e reintroduzir varfarina quando RNI <4, com diminuição da dose semanal em 10 a 25%. Em caso de sangramento, administrar plasma fresco, complexo protrombínico ou fator VIIa recombinante

AAS, ácido acetilsalicílico (aspirina); AINH, anti-inflamatórios não hormonais; RNI, relação de normalização internacional; FA, fibrilação atrial; EV, endovenosa.

Tabela 5 – Peculiaridades da dabigatrana

Dabigatrana	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> É uma pró-droga cujo metabólito ativo causa inibição direta, competitiva, específica e reversível da trombina livre e trombina ligada à fibrina
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilidade: 6,5% Pico de concentração: 30 minutos-2 horas Meia-vida: 12-17 horas Excreção renal: 80%
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia de TEV pós-cirurgia Profilaxia de TEV em FA sem valvopatia
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> Sangramento ativo ou diátese hemorrágica AVC isquêmico ou hemorrágico extenso nos últimos 6 meses Presença de prótese valvar TFGe <30ml/min Pacientes menores que 18 anos Uso concomitante de cetoconazol
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com alto risco de sangramento Idade >75 anos TGFe 30-50 ml/min Gestantes (categoria C) Uso concomitante de AINH, antiplaquetários e outros anticoagulantes
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> Menores interações medicamentosas que varfarina Aumentam sua concentração: cetoconazol, amiodarona, verapamil, quinidina, claritromicina Reduzem sua concentração: rifampicina, pantoprazol Alimentos atrasam o pico de ação da medicação em 2 horas
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> Manifestações hemorrágicas Dispepsia (dor abdominal, náuseas, vômitos) Aumento das aminotransferases Plaquetopenia
Testes de coagulação	<ul style="list-style-type: none"> Não necessita de monitorização durante tratamento clínico Pode haver alteração do TTPa, do tempo de trombina e do teste de coagulação com ecarina Aumento do TTPa (em segundos): apesar de pouco sensível, pode ser útil em pacientes com sangramento ativo
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser utilizado o escore HAS-BLED
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> Deve ser evitado em pacientes com plaquetas <100.000/mm³

Dabigatrana	
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Não há influência da dose de acordo com o peso • Se TFG_e 30-50ml/min: • Profilaxia de TEV: redução da dose para 150mg 1x/dia • FA: 150mg 2x/dia, monitorar função renal e cuidado com uso concomitante de medicações • Não usar se TFG_e <30ml/min • É dialisável • Função hepática: não é necessário ajuste de dose • Idade: • Profilaxia de TEV: >75 anos, usar 150mg 1x/dia • FA: >80 anos, usar 110mg 2x/dia
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> • Não há dados ainda sobre resistência
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> • O uso de antiácidos e inibidores da bomba de prótons pode reduzir a sua ação • Usar dabigatrana 2 horas antes do uso de antiácidos
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> • Não há indicação consistente. Veja seção 6, "Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes no Tromboembolismo Venoso, Heparina de Baixo Peso Molecular, Profilaxia"

TEV, tromboembolismo venoso; FA, fibrilação atrial; AVC, acidente vascular cerebral; AINH, anti-inflamatórios não hormonais; TFG_e, taxa de filtração glomerular estimada.

Tabela 6 – Peculiaridades da rivaroxabana

Rivaroxabana	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição direta, seletiva e reversível do fator Xa, impedindo a formação de trombina tanto na forma livre quanto em trombos já formados.
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • Boa biodisponibilidade: 80% • Pico de concentração: 2-4 horas • Meia-vida: 5-9 horas (jovens) e 11-13 horas (idosos) • Metabolização hepática • Excreção renal (2/3)
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia e tratamento do TEV pós-cirurgia • Profilaxia de tromboembolismo em fibrilação atrial sem valvopatia
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento ativo • AVC isquêmico ou hemorrágico nos últimos 6 meses • Doença hepática com coagulopatia associada • Doença hepática moderada (CHILD B e C) • TFG_e <30ml/min • Insuficiência renal aguda • Pacientes menores que 18 anos • Uso concomitante de cetoconazol e ritonavir
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com função hepática alterada, mas sem coagulopatia • Hipertensão arterial grave não controlada • Gestantes (categoria C); • Pacientes com intolerância a lactose ou galactose • Uso concomitante de AINH, antiplaquetários e outros anticoagulantes
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> • Menos interações medicamentosas que a varfarina • Aumentam sua concentração: inibidores potentes da CYP3A4 e da glicoproteína P, como cetoconazol, itraconazol e inibidores de protease (ritonavir); suco de uva • Reduzem sua concentração: indutores da CYP3A4 e da glicoproteína P, como a rifampicina, carbamazepina e fenitoína • Pode ser administrado junto com alimentação
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestações hemorrágicas (principalmente em paciente com FA) • Náuseas, síncope, prurido, espasmo muscular, dor nas extremidades e aumento dos marcadores de lesão hepatobiliar
Testes de coagulação	<ul style="list-style-type: none"> • Não necessita de monitorização durante tratamento clínico • Pode haver alteração do TP, do TTPa e da atividade do fator anti-Xa, sendo essa alteração dose dependente • Aumento do TP (em segundos): pode ser útil em pacientes com sangramento ativo, boa correlação com dose de rivaroxabana • Não se deve levar em conta alteração no RNI
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser usado o escore HAS-BLED • Fatores que aumentam risco de sangramento: uso de antiplaquetários, distúrbios da coagulação ou da função plaquetária

Rivaroxabana	
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> Evitar em pacientes com plaquetopenia: aumento do risco de sangramento
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> Não há influência da dose de acordo com sexo, idade e peso FA e TFG_e 30-50ml/min: redução da dose para 15mg (1x/dia) Não usar se TFG_e <30ml/min Não é dialisável Não usar se coagulopatia associada ou cirrose (CHILD B e C) Disfunção hepática leve: sem necessidade de ajuste de dose
Resistência	<ul style="list-style-type: none"> Não há dados ainda sobre resistência
Uso de protetor gástrico	<ul style="list-style-type: none"> Não alteram a absorção nem a biodisponibilidade do fármaco
Prevenção para TVP nas viagens de avião	<ul style="list-style-type: none"> Não há indicação consistente. Veja seção 6, "Utilização de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes no Tromboembolismo Venoso, Heparina de Baixo Peso Molecular, Profilaxia"

TEV, tromboembolismo venoso; AVC, acidente vascular cerebral; TFG_e, taxa de filtração glomerular estimada; AINH, anti-inflamatórios não hormonais; FA, fibrilação atrial; RNI, relação de normalização internacional.

Tabela 7 – Peculiaridades da apixabana

Apixabana	
Mecanismos de ação	<ul style="list-style-type: none"> Inibição direta, seletiva e reversível do fator Xa
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilidade: em torno de 50% Pico de concentração: 3 horas Meia-vida: 8-15 horas Metabolização hepática Excreção renal (27%) e fecal
Indicações	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia e tratamento do TEV pós-cirurgia Profilaxia de TEV em FA sem valvopatia
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> Sangramento ativo AVC isquêmico ou hemorrágico nos últimos 6 meses Doença hepática com coagulopatia associada TFG_e <15ml/min Pacientes menores que 18 anos Gestantes Uso concomitante de cetoconazol e ritonavir
Precauções	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com função hepática alterada, mas sem coagulopatia TFG_e 15-30ml/min Pacientes com intolerância a lactose ou galactose Uso concomitante de AINH, antiplaquetários e outros anticoagulantes Uso concomitante de fenitoína, carbamazepina e fenobarbital
Interações medicamentosas e alimentares	<ul style="list-style-type: none"> Menos interações medicamentosas que varfarina Aumentam sua concentração: cetoconazol, itraconazol, inibidores de protease (ritonavir), diltiazem, atenolol Reduzem sua concentração: rifampicina, carbamazepina e fenitoína Pode ser administrado junto com alimentação
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> Manifestações hemorrágicas Anemia Náusea
Testes de coagulação	<ul style="list-style-type: none"> Não necessita de monitorização durante tratamento clínico Pode haver alteração do TP, do TTPa e da atividade do fator anti-Xa A atividade do fator anti-Xa possui correlação linear com a concentração do fármaco, tendo menor variabilidade em relação aos outros testes, sendo importante na presença de sangramento ativo
Estratificação de risco para hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser utilizado o escore HAS-BLED
Presença de plaquetopenia	<ul style="list-style-type: none"> Evitar em pacientes com plaquetas <100.000/mm³
Influência da idade, do peso e das funções renal e hepática	<ul style="list-style-type: none"> Não há influência da dose de acordo com sexo, idade e peso Não é necessário ajuste de dose se TFG_e >30ml/min Usar com precaução em pacientes com TFG_e 15-30ml/min Não usar se TFG_e <15 ml/min Não usar se coagulopatia associada ou cirrose (CHILD B e C) Disfunção hepática leve: sem necessidade de ajuste de dose

Diretrizes

Apixabana

Resistência	• Não há dados ainda sobre resistência
Uso de protetor gástrico	• Não alteram a absorção nem a biodisponibilidade do fármaco
Prevenção para TVP nas viagens de avião	• Ainda sem evidência para seu uso

TEV, tromboembolismo venoso; FA, fibrilação atrial; AVC, acidente vascular cerebral; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; AINH, anti-inflamatórios não hormonais.

Minibula Arixtra® fondaparinux sódico. APRESENTAÇÃO: Solução injetável para uso subcutâneo (apresentação de 2,5 mg e 7,5 mg) ou intravenoso (somente apresentação de 2,5 mg - ver Posologia e Modo de Usar, Advertências e Precauções), apresentada em embalagens contendo 2 seringas. **INDICAÇÕES:** Prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV), tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar agudo (TEP), tratamento de angina instável (AI)/ infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAM SSST) e tratamento de infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAM CSST). **POSOLOGIA: Prevenção de TEV – cirurgia ortopédica e abdominal:** 2,5 mg 1x/dia SC. A primeira dose ≥6 horas após o término da cirurgia e somente após o estabelecimento da hemostasia. Continuar até que o risco de TEV tenha diminuído. **Tratamento de TVP e TEP:** 5 mg SC 1x/dia para peso corporal < 50 kg; 7,5 mg SC 1x/dia para peso corporal de 50 a 100 kg; 10 mg SC 1x/dia para peso corporal > 100 kg. O tratamento concomitante com antagonistas de vitamina K deve ser iniciado tão logo seja possível, usualmente dentro de 72 horas. A duração usual do tratamento é de 5 a 9 dias e deve ser mantido até que a anticoagulação oral adequada esteja estabelecida. **Tratamento de AI/ IAM SSST:** 2,5 mg SC 1x/dia. Uso por até 8 dias ou até a alta hospitalar. Se um paciente é submetido à intervenção coronariana percutânea (ICP) enquanto estiver fazendo uso de Arixtra®, heparina não fracionada (HNF) deve ser administrada adicionalmente durante a ICP. Em pacientes que foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, Arixtra® não deve ser administrado durante as 24 horas que antecedem a cirurgia e deve ser recommçado 48 horas após a operação. **Tratamento de IAM CSST:** 2,5 mg 1x/dia. A 1ª dose deve ser administrada IV, e as doses subsequentes via SC. Uso por até 8 dias ou até a alta hospitalar. Se um paciente é submetido à ICP não primária enquanto estiver fazendo uso de Arixtra®, HNF deve ser administrada adicionalmente durante a ICP. Em pacientes que foram submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, Arixtra® não deve ser administrado durante as 24 horas que antecedem a cirurgia e deve ser recommçado 48 horas após a operação. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade conhecida a Arixtra® ou a qualquer um dos excipientes; sangramento ativo clinicamente significativo; endocardite bacteriana aguda; comprometimento renal grave definido pelo clearance de creatinina < 20 ml/min. **MODO DE USAR: Via SC –** Os locais de administração SC devem ser alternados entre a parede abdominal antero-lateral esquerda e direita e posterolateral esquerda e direita. Não expelir a bolha de ar da seringa antes da injeção. Toda a extensão da agulha deve ser inserida perpendicularmente em uma prega da pele mantida durante toda a aplicação entre o polegar e o indicador. **Via de administração IV (primeira dose em pacientes com IAM CSST somente)** - deve ser feita somente através de cateter IV sob supervisão médica, diretamente ou através de um pequeno volume de SF 0,9% (25 ou 50 ml) e a infusão deve ocorrer entre 1 e 2 minutos. Se for administrado diretamente, deve-se passar uma SF 0,9% pelo cateter após a injeção, para garantir que todo o medicamento foi administrado. **ADVERTÊNCIAS: Via de administração –** Não deve ser administrado via intramuscular. **ICP e risco de trombo no catéter percutâneo –** Em pacientes com IAM CSST submetidos a ICP primária, o uso de Arixtra® antes e durante a ICP não é recomendado. Em pacientes com AI ou IAM SSST e IAM CSST submetidos a ICP não primária, o uso de Arixtra® como único anticoagulante durante a ICP não é recomendado, sendo assim HNF deve ser usada em conjunto. Estudos clínicos mostraram um baixo risco de trombo no catéter percutâneo em pacientes tratados exclusivamente com Arixtra® para anticoagulação durante a ICP, porém um risco aumentado quando comparado com o controle. **Hemorragia –** Deve ser usado com cautela em condições nas quais haja um risco aumentado de hemorragia (tais como distúrbios congênitos ou adquiridos envolvendo sangramento, doença gastrintestinal ulcerativa ativa, hemorragia intracraniana recente, logo após cirurgia cerebral, espinhal ou oftálmica). Prevenção e tratamento de Eventos Tromboembólicos Venosos: Outros medicamentos que aumentem o risco de hemorragia, com exceção dos antagonistas de vitamina K usados concomitantemente para o tratamento de eventos tromboembólicos venosos, não devem ser administrados com Arixtra®. Se a coadministração for essencial, o estrito monitoramento é recomendado. Prevenção de Eventos Tromboembólicos Venosos após cirurgia (tempo da primeira injeção de Arixtra®): A primeira dose não deve ser dada ≤ 6 horas após o término da cirurgia e somente após o estabelecimento da hemostase. A administração antes das 6 horas tem sido associada a um risco aumentado de sangramento de grande porte. Grupos de pacientes com risco particular: > 75 anos, peso corporal < 50 kg ou com insuficiência renal com clearance de creatinina < 50 ml/min. Tratamento de AI ou IAM SSST e IAM CSST: deve ser usado com cautela em pacientes que estejam fazendo tratamento concomitante com outras drogas que aumentem o risco de hemorragia (como IGPiIb/IIIa ou trombolíticos). **Anestesia espinhal/epidural ou punção lombar –** Hematomas epidurais ou espinhais que podem resultar em paralisia de longa duração ou permanente, podem ocorrer com o uso de anticoagulantes e anestesia espinhal/epidural ou punção lombar. O risco pode ser aumentado com o uso pós-operatório de cateteres epidurais de longa permanência ou de outros medicamentos que afetem a hemostasia. **Pacientes idosos –** Os pacientes idosos podem mostrar eliminação reduzida e exposição aumentada ao Arixtra®. Portanto, deve ser usado com cautela nesses pacientes. **Baixo peso corporal –** A eliminação de Arixtra® diminui com a diminuição do peso, deve ser usado com cautela nesses pacientes. **Insuficiência hepática grave –** Em pacientes com uma elevação no tempo de protrombina, o uso de Arixtra® deve ser considerado com cautela, porque há um risco aumentado de sangramento. **Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH) –** Deve ser usado com cautela nestes pacientes. A eficácia e a segurança de Arixtra® não foram formalmente estudadas em TIH-tipo II. Foram recebidos relatos espontâneos raros de TIH em pacientes tratados com Arixtra®. **Alergia ao látex:** A capa da agulha da seringa preenchida contém borracha de látex natural que tem potencial de causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex. **Carcinogenicidade:** Nenhum estudo de longa duração foi realizado para avaliar o potencial carcinogênico de Arixtra®. O fondaparinux não foi genotóxico no teste de Ames, no ensaio de mutação da célula do linfoma do rato (L5178Y/TK+/-), no teste de aberração cromossômica linfocítica em humanos, no teste de síntese de DNA não programada em hepatócitos de ratos ou no teste de micronúcleos em ratos. **Gravidez:** Não deve ser prescrito às mulheres grávidas a menos que o benefício exceda o risco. Categoria C de risco na gravidez. **Lactação:** A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Arixtra®. **Efeitos na Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas:** Nenhum estudo sobre o efeito na habilidade de dirigir e de usar máquinas foi realizado. **Crianças e Adolescentes:** A segurança e a eficácia de Arixtra® em pacientes com idade < 17 anos não foram estabelecidas. **Insuficiência Renal:** O clearance plasmático do fondaparinux diminui com a gravidade da insuficiência renal e está associado a um risco aumentado de hemorragia. **Prevenção de Eventos Tromboembólicos Venosos:** Nenhuma redução na dosagem é requerida para pacientes com clearance de creatinina ≥ 30 ml/min. Em pacientes com clearance da creatinina entre 20 a 30 ml/min nos quais o médico determina que o benefício de tromboprofilaxia excede o risco, é recomendada a dose de 2,5 mg em dias alternados (cada dose separadas aproximadamente por 48 horas). Arixtra® não é recomendado na prevenção de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com clearance de creatinina menor que 20 ml/min. **Tratamento de Eventos Tromboembólicos Venosos:** Arixtra® não é recomendado no tratamento de eventos tromboembólicos venosos em pacientes com clearance de creatinina menor que 30 mL/min. **Tratamento de AI ou IAM SSST e IAM CSST:** Nenhuma redução na dosagem é requerida para pacientes com clearance de creatinina maior ou igual a 20 ml/min. Arixtra® não é recomendado no tratamento de AI ou IAM SSST e IAM CSST em pacientes com clearance de creatinina menor que 20 ml/min. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O uso concomitante de varfarina, ácido acetilsalicílico, piroxicam e digoxina não afetaram significativamente a farmacocinética ou a farmacodinâmica do fondaparinux. Nenhuma interação de Arixtra® com outros medicamentos através do deslocamento da ligação proteica é esperada. O risco hemorrágico é aumentado com utilização concomitante de fondaparinux e fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias. **Incompatibilidade:** Na ausência de estudos de incompatibilidade, Arixtra® não deve ser administrado juntamente com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS: Raras:** infecções das feridas pós-operatórias, reação alérgica (incluindo relatos muito raros de angioedema e reação anafilactóide/anafilática), hipocalcemia, ansiedade, confusão, tontura, sonolência, vertigem, hipotensão, dispnéia, tosse, dor abdominal, dispepsia, gastrite, constipação, diarreia, bilirrubinemia, reação no local da injeção, dor no peito, dor nas pernas, fadiga, rubor, síncope. **Incomuns:** trombocitopenia, trombociternia, plaquetas anormais, distúrbio da coagulação, dor de cabeça, náuseas, vômitos, testes anormais da função hepática, enzimas hepáticas aumentadas, rash, prurido, secreção na ferida e febre. **Comuns:** anemia, sangramento (vários locais incluindo casos raros de sangramentos intracranianos/ intracerebrais e retroperitoneais), púrpura, edema. **SUPERDOSAGEM:** Arixtra® acima do regime recomendado pode levar a um risco aumentado de sangramento. A superdosagem associada a complicações hemorrágicas devem levar à descontinuação do tratamento e à pesquisa da causa primária. O início da terapia apropriada, a qual pode incluir hemostasia cirúrgica, reposições sanguíneas, transfusão de plasma fresco, plasmaferese, deve ser considerado. **USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Rg. MS nº 1.0107.0274 GDS13.IP11.N02_VPS02 **A bula completa do medicamento e outras informações estão à disposição, sob solicitação ao Serviço de Informação Médica (0800 701 22 33 ou <http://www.sim-gsk.com.br>). BR/FDS/0027/13 SETEMBRO 2013**

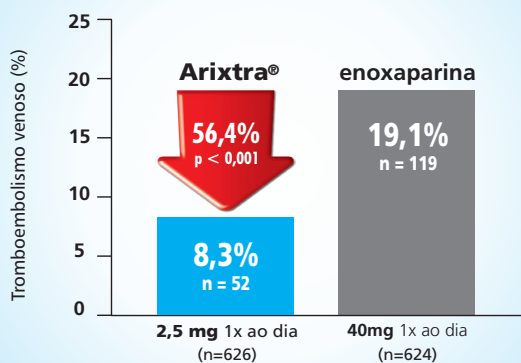
Material de distribuição exclusiva para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto, antes da prescrição de qualquer medicamento. Conteúdo de responsabilidade exclusiva dos autores. Mais informações à disposição, sob solicitação ao serviço de informação médica (0800 701 22 33 ou www.sim-gsk.com.br). Para notificar eventos adversos ocorridos durante o uso de medicamentos da GlaxoSmithKline, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail farmacovigilancia@gsk.com ou através do representante do grupo de empresas GSK.

Na Prevenção do Tromboembolismo Venoso¹

AriXtra[®]
fondaparinux sódico

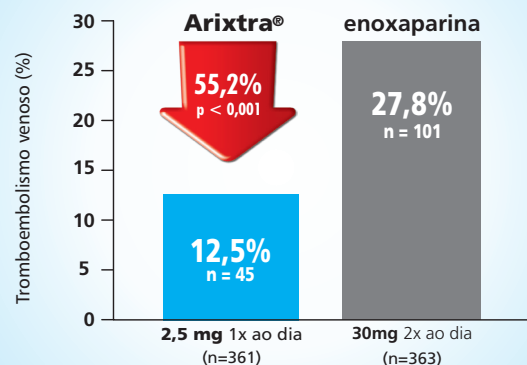
Eficácia superior à enoxaparina em diversos tipos de cirurgias ortopédicas²

Cirurgia de fratura de quadril PENTHIFRA (n = 1711)³



Adaptado a partir da referência bibliográfica 3

Cirurgia maior de joelho PENTAMARKS (n = 1049)⁴



Adaptado a partir da referência bibliográfica 4

Prevenção do Tromboembolismo Venoso

- O tratamento deve ser continuado até que o risco de tromboembolismo venoso tenha diminuído, pelo menos 5 a 9 dias após a cirurgia¹

Dose Única Diária 2,5mg SC

1ª dose > 6h após cirurgia¹

Tratamento de TVP e EP

- O tratamento deve ser continuado por pelo menos 5 dias. Duração usual de AriXtra[®] é de 5-9 dias¹
- O tratamento concomitante com antagonistas da vitamina K deve ser iniciado tão logo seja possível, usualmente dentro de 72h¹

Dose Única Diária 7,5mg SC

para pacientes de 50-100 kg¹

Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a fondaparinux ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.¹ O risco hemorrágico é aumentado com utilização concomitante de fondaparinux e fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias.¹

Referências bibliográficas: 1. ARIXTRA[®] (fondaparinux sódico). Bula do produto. 2. TURPIE, AGG. et al. Fondaparinux vs. enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med, 162: 1833-40, 2002. 3. ERIKSSON, BI. et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. N Eng J Med, 345(18): 1298-304, 2001. 4. BAUER, KA. et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. N Eng J Med, 345(18): 1305-10, 2001.

No Tratamento de pacientes com Síndrome Coronariana Aguda¹

AriXtra[®]
fondaparinux sódico

Reduz significativamente o sangramento maior em pacientes com SCASSST²



Adaptado a partir da referência bibliográfica 2



↓ 17%
mortalidade
p = 0,02

Reduz a mortalidade em 30 dias quando comparado à enoxaparina²

Recomendação 1A na diretriz da ESC de 2011, pelo perfil de eficácia e segurança mais favorável em relação à anticoagulação³

SCASSST: Síndrome Coronariana Aguda Sem Supradesnível do Segmento-ST
ESC: European Society of Cardiology

Contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a fondaparinux ou a qualquer um dos excipientes da fórmula!
O risco hemorrágico é aumentado com utilização concomitante de fondaparinux e fármacos que aumentem a possibilidade de ocorrência de hemorragias!

Referências bibliográficas: 1. ARIXTRA[®] (fondaparinux sódico). Bula do produto. 2. YUSUF, S. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Eng J Med, 354(14): 1464 – 76, 2006. 3. HAMM, CW. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 32: 2999-3054, 2011.

CRiATIVA BR/FDS/0011/13 MAIO/2013



Dose
Única Diária
2,5mg SC¹