



ARTIGO DE REVISÃO

SBA 2020: Atualização na diretriz da anestesia regional em uso de anticoagulantes



Neuber Martins Fonseca  ^{a,b,c,h,*}, João Paulo Jordão Pontes  ^{d,h,i},
Marcelo Vaz Perez  ^{e,f,h}, Rodrigo Rodrigues Alves  ^{d,h} e Gabriel Gondim Fonseca  ^g

^a Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Faculdade de Medicina, Disciplina de Anestesiologia, Uberlândia, MG, Brasil

^b Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Faculdade de Medicina, Centro de Ensino e Treinamento (CET), Uberlândia, MG, Brasil

^c Comissão de Normas Técnicas da Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Hospital Santa Genoveva de Uberlândia, CET/SBA, Uberlândia, MG, Brasil

^e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^f Conselho Editorial da Revista Brasileira de Anestesiologia, São Paulo, SP, Brasil

^g Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Anesthesiology Specialization, São Paulo, SP, Brasil

^h Título Superior em Anestesiologia (TSA), Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ⁱ European Diploma in Anaesthesiology and Intensive Care, European Society of Anaesthesiology, Bruxelas, Bélgica

Recebido em 22 de novembro de 2019; aceito em 21 de fevereiro de 2020

Disponível na Internet em 12 de maio de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Anestesia regional;
Anestesia, condução;
Anestesia de
condução;
Antitrombóticos;
Tromboembolismo

Resumo Os padrões evolutivos para a prevenção do tromboembolismo venoso perioperatório e a introdução de medicações antitrombóticas cada vez mais potentes resultaram em preocupações com o aumento do risco de sangramento neuroaxial. Após o consenso da Sociedade Brasileira de Anestesiologia em 2014, novos medicamentos anticoagulantes orais foram aprovados pelas instituições reguladoras internacionais, assim como pela ANVISA. As sociedades que buscam abordar o manejo perioperatório desses fármacos apresentam recomendações conflitantes. Em resposta a essas questões e à necessidade de uma abordagem mais racional, as condutas foram atualizadas nesta revisão narrativa e feitas declarações de consenso. Elas foram projetadas para encorajar a assistência ao paciente de forma segura e de qualidade, mas não podem garantir um resultado específico. Tal como acontece com qualquer recomendação de orientação clínica, estas estão sujeitas a revisão com o conhecimento de avanços específicos de complicações. O objetivo foi avaliar aspectos da segurança em anestesia e analgesia regional em pacientes em uso de medicações antitrombóticas, tais como: possíveis complicações decorrentes da técnica; fatores de risco associados ao hematoma espinal, estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento; intervalo seguro para suspensão e reinício da medicação após o bloqueio regional.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: neubermf@gmail.com (N.M. Fonseca).

KEYWORDS

Regional anesthesia;
Anesthesia,
conduction;
Conduction
anesthesia;
Antithrombotism

SBA 2020: Regional anesthesia guideline for using anticoagulants update

Abstract The development of protocols to prevent perioperative Venous Thromboembolism (VTE) and the introduction of increasingly potent antithrombotic drugs have resulted in concerns of increased risk of neuraxial bleeding. Since the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) 2014 guideline, new oral anticoagulant drugs were approved by international regulating agencies, and by ANVISA. Societies and organizations that try to approach concerns through guidelines have presented conflicting perioperative management recommendations. As a response to these issues and to the need for a more rational approach, managements were updated in the present narrative revision, and guideline statements made. They were projected to encourage safe and quality patient care, but cannot assure specific results. Like any clinical guide recommendation, they are subject to review as knowledge grows, on specific complications, for example. The objective was to assess safety aspects of regional analgesia and anesthesia in patients using antithrombotic drugs, such as: possible technique-associated complications; spinal hematoma-associated risk factors, prevention strategies, diagnosis and treatment; safe interval for discontinuing and reinitiating medication after regional blockade.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Objetivo

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

Os nomes comerciais aqui apresentados são apenas exemplos ilustrativos, de forma que os autores não apresentam conflitos de interesses.

Atualização da diretriz segurança na anestesia regional e uso de anticoagulantes

Padrões evolutivos para a prevenção do Tromboembolismo Venoso Perioperatório (TEV) e a introdução de medicações antitrombóticas cada vez mais potentes resultaram em preocupações com o aumento do risco de sangramento neuroaxial. Desde o último documento de consenso da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA),¹ novos medicamentos anticoagulantes orais foram aprovados pelas instituições reguladoras internacionais, assim como pela ANVISA. Além disso, as sociedades e organizações que buscam abordar essas preocupações por meio de diretrizes no manejo perioperatório apresentam recomendações conflitantes. Em resposta a essas questões de segurança do paciente e à necessidade de uma abordagem mais racional à gestão, a SBA convocou a atualização deste consenso. As informações foram atualizadas para incorporar os dados disponíveis desde o momento da sua publicação.

As declarações de consenso revistas são projetadas para encorajar a assistência ao paciente de forma segura e de qualidade, mas não podem garantir um resultado específico. Tal como acontece com qualquer recomendação de orientação clínica, estas estão sujeitas a revisão com o conhecimento de avanços específicos de complicações.

Esta seção também aborda extensivamente o risco de sangramento em pacientes submetidos a bloqueio de plexo ou bloqueio regional periférico. Essas recomendações destinam-se ao uso por anesthesiologistas e outros médicos e prestadores de serviços de saúde que realizam bloqueio anestésico/analgésico regional neuroaxial e periférico. No entanto, podem servir como um recurso para outros profissionais de saúde envolvidos no manejo de pacientes submetidos a procedimentos semelhantes (p. ex., mielografia e punção lombar).

Método

Foi realizada revisão narrativa para atualização na diretriz da anestesia regional em uso de anticoagulantes da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA). Consideraram-se os artigos publicados entre 1º de Janeiro de 2012 e 31 de Agosto de 2019, além dos já qualificados na revisão anterior.¹ Foi aplicado protocolo de revisão para a identificação, recuperação e avaliação das evidências buscadas nos bancos de dados da MEDLINE, Cochrane, Library e LILACS. A busca foi limitada para seres humanos e nas línguas portuguesa, espanhola, inglesa, francesa ou alemã.

Foram selecionados estudos que abordam condutas para a realização dos diferentes tipos de anestesia regional em indivíduos em uso de medicamentos que modificam o estado da coagulação sanguínea, enfocando fatores de risco, etiologia, prevenção, diagnóstico e tratamento. Também se incluíram relatórios publicados sobre farmacocinética e farmacodinâmica de medicações antitrombóticas, séries de pacientes que receberam esses medicamentos durante o bloqueio neuroaxial e periférico e relatos de casos de sangramento neuroaxial e perineural (associados à anestesia regional e/ou espontânea).

As estratégias de pesquisa utilizadas foram as mesmas do artigo original:

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

Os participantes desta força-tarefa representaram membros da SBA e especialistas em anestesia regional, dor aguda e dor intervencionista.

Força e grau de recomendações

As recomendações adotadas utilizaram o sistema de classificação com base no nível de evidência e força de recomendação conforme a descrição GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*).

O nível de classificação de evidências GRADE combina uma descrição objetiva dos tipos de estudos/consenso de especialistas que apoiam a recomendação. O hematoma espinal é uma complicação rara e a impossibilidade de fazer ensaios clínicos randomizados, assim como meta-análises, não permite disponibilizar nível mais alto (A) de evidência. Numerosas séries observacionais e epidemiológicas (tipicamente, nível de evidência B) documentaram as condições para desempenho seguro de anestesia no neuroeixo e analgesia no paciente anticoagulado. Entretanto, evidências de alta qualidade podem vir de grandes séries observacionais/epidemiológicas, resultando em redução de risco muito grande. Assim, dependendo da redução de risco, as recomendações dessas fontes podem ser categorizadas como nível de evidência A ou B. Frequentemente, recomendações envolvendo o manuseio anestésico de novos agentes anti-trombóticos, para os quais os dados que envolvem segurança e/ou risco são esparsos, baseiam-se na farmacologia dos fármacos alteradores da hemostasia, risco de sangramento cirúrgico e opinião de especialistas (nível C de evidência).

O grau de recomendação indica a força da diretriz e o grau de consenso. O Grau 1 representa concordância geral na eficácia, o Grau 2 emite evidências conflitantes ou opinião sobre a utilidade e o Grau 3 sugere que o procedimento pode não ser útil (e é possivelmente prejudicial). Esta diretriz não contém recomendações de Grau 3. A palavra "recomendamos" é usada para recomendações fortes (notas 1A, 1B e 1C), e "sugerimos" para recomendações mais fracas (notas 2A, 2B e 2C). Nos casos em que a evidência é escassa (como com os novos anticoagulantes orais), os autores valorizaram muito a segurança do paciente e propuseram tempos conservadores (ou seja, mais longos) para a interrupção da terapia antes do bloqueio neural. Estes provavelmente serão revistos à medida que

forem apresentadas informações adicionais sobre os níveis sanguíneos e efeito anticoagulante, bem como a introdução de agentes de reversão.

Finalmente, embora existam várias seções novas representando os medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes recentemente introduzidos, bem como recomendações revisadas de agentes previamente incluídos, em alguns casos, o manejo permaneceu inalterado. Para facilitar a revisão, o status das recomendações atuais é anotado em cada seção.

Incidência, fatores de risco e evolução neurológica do hematoma espinal

Hematoma Espinal/Peridural (HEP), definido como sangramento sintomático no interior do canal vertebral, é uma complicação rara e potencialmente catastrófica da anestesia no neuroeixo.² O HEP ocorre mais espontaneamente do que como resultado de anestesia do neuroeixo. A maioria dos hematomas espontâneos é idiopática, mas casos relacionados a terapia anticoagulante e malformações vasculares representam a segunda e terceira causas mais comuns, respectivamente.

Quando associado a anestesia no neuroeixo, o uso concomitante de anticoagulantes representa o principal fator de risco associado ao HEP.³ A hemorragia no canal medular ocorre mais comumente no espaço peridural, provavelmente devido ao plexo venoso peridural proeminente, embora variáveis anestésicas, como o tamanho da agulha e a colocação do cateter, também possam afetar o local do sangramento clinicamente significativo.^{4,5}

A incidência real de disfunção neurológica resultante de complicações hemorrágicas associadas ao bloqueio neural central é desconhecida. As primeiras revisões de literatura estimaram a ocorrência de 1 caso em 150.000 punções peridurais e 1 caso em 220.000 punções subaracnóideas.⁶ Entretanto, as séries envolvidas nesses cálculos envolveram pacientes que não estavam recebendo trombotrófica. Outras séries de casos e levantamentos epidemiológicos realizados sugerem risco maior.^{7,8}

Além disso, como não existe um sistema obrigatório de notificação e/ou registro centralizado, é provável que muitos HEP não sejam relatados e a frequência seja maior do que a calculada. Apesar de a incidência do HEP ser pequena, a gravidade clínica de suas consequências, juntamente com os custos de litígio subsequente ao evento adverso, torna crucial o desenvolvimento de estratégias sólidas para o manejo de pacientes anticoagulados durante anestesia no neuroeixo.⁹

Com a introdução, na América do Norte, de 30 mg de enoxaparina administradas duas vezes ao dia para trombotrófica, um número alarmante de casos de hematoma peridural, alguns com paraplegia permanente, foram reportados. A incidência de HEP calculada em duas doses diárias de enoxaparina foi de 1:40.800 após anestesia subaracnóidea, 1:6.600 após punção peridural simples e 1:3.100 após punção peridural com inserção de cateter peridural.¹⁰ Na Europa, o uso de dose única de 40 mg de enoxaparina, mostrou incidência menor de HEP. Em estudo retrospectivo realizado na Suécia,⁷ foi encontrado risco de 1:156.000 após anestesia subaracnóidea e 1:18.000 em anestesia peridural, sendo

Tabela 1 Fatores de risco associados ao HEP

- 1. Relacionados com o paciente**
 - a) Idade (idosos);
 - b) Sexo – Feminino;
 - c) Coagulopatias congênitas;
 - d) Coagulopatias adquiridas (insuficiência renal/hepática, doenças malignas, Síndrome HELLP, CIVD);
 - e) Trombocitopenia;
 - f) Anormalidades espinhais (espinhal bífida/estenose de canal espinhal, osteoporose, espondilite anquilosante).
- 2. Relacionados com o procedimento**
 - a) Inserção ou remoção do cateter;
 - b) Procedimento traumático (múltiplas tentativas);
 - c) Presença de sangue no cateter durante inserção ou remoção;
 - d) Inserção de cateter peridural > Punção peridural simples > Punção subaracnóidea simples.
- 3. Relacionado a fármacos**
 - a) Drogas anticoagulantes, antiplaquetárias ou fibrinolíticas;
 - b) Administração da droga imediatamente antes/após a técnica neuroaxial;
 - c) Uso de terapia antiplaquetária/anticoagulante dupla.

raro o sangramento na população obstétrica (1:200.000) se comparado a mulheres submetidas a artroplastia de joelho (1:3.600). Estudos subsequentes mostraram incidências tão altas quanto 1:2.700 a 1:19.505.¹¹ Entretanto, Cook e col. Apresentaram, no *Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists*, resultados atualizados nos quais apenas oito casos de HEP foram observados em 707.405 bloqueios do neuroeixo, sendo que destes, somente cinco preenchiam os critérios de inclusão, com incidência calculada de 1:88.000 a 1:140.000.¹²

Em virtude da raridade do evento, as recomendações de anestesia regional e uso concomitante de trombofilaxia ou terapia antitrombótica têm como base relatos de casos e recomendações de especialistas.¹³⁻¹⁵ Devido à gravidade da ocorrência de HEP, estudos prospectivos randomizados são eticamente proibitivos. Vandermeulen e cols. mostraram uma estreita relação de casos de hematomas espinhais associados ao bloqueio subaracnóideo ou peridural em pacientes com evidência de anormalidade hemostática, como coagulopatia ou trombocitopenia, ou tratados com medicamentos antiagregantes plaquetários (aspirina, indometacina, ticlopidina), anticoagulantes orais (fondaparinux) ou trombolíticos (uroquinase).⁸

Os fatores de risco para o HEP foram descritos por vários autores^{1,2,7,8,13,14} e são apresentados na [tabela 1](#). O uso de anticoagulantes e anestesia no neuroeixo é o fator de maior risco para o desenvolvimento de HEP.³ A incidência do HEP varia de acordo com tipo de cirurgia, idade e gênero dos pacientes. Por exemplo, a incidência em pacientes gestantes submetidas à anestesia de neuroeixo é estimada em 1:200.000, enquanto em artroplastia de joelho de mulheres na faixa geriátrica, é estimada em 1:3.600.⁷ Provavelmente, pode ser justificado pela maior incidência, nesta idade, de anormalidades espinhais associadas a osteoporose, uso de terapia dupla antiplaquetária/anticoagulante e acúmulo de

anticoagulante devido à redução não detectada da excreção renal.

Entre os tipos de bloqueio de neuroeixo, o risco de HEP é maior com o uso de cateteres peridurais, seguido de punção peridural simples e menos frequentemente após punção subaracnóidea única, esta última provavelmente devido ao uso de agulhas mais finas para a realização da técnica.¹⁶⁻¹⁸ Há indícios de que o hematoma peridural seja mais comum na punção lombar, quando comparada a punção torácica.¹⁹ A remoção do cateter peridural é tão crítica quanto sua inserção, de forma que a lesão vascular pode ocorrer na mesma incidência, ou seja, metade dos casos de HEP ocorre durante a remoção do cateter peridural.⁸

Atualmente, considera-se impossível determinar, de forma conclusiva, os fatores de risco para o desenvolvimento de HEP em pacientes submetidos a bloqueio do neuroeixo exclusivamente por meio de revisão da série de casos, que representam pacientes com complicações e não considera os submetidos à analgesia pelo neuroeixo que não tiveram intercorrências. No entanto, pesquisas que avaliam as frequências de complicações (incluindo HEP), bem como as que identificaram subgrupos de pacientes com maior ou menor risco, aumentam a estratificação de risco.²

A manifestação clínica do HEP é caracterizada por regressão lenta ou ausente do bloqueio motor ou sensitivo, dor nas costas, retenção urinária ou o retorno de déficit motor ou sensitivo após regressão completa prévia do bloqueio, separados ou em combinação, sugerindo o desenvolvimento do HEP.⁸

Caso haja suspeita de HEP, uma estratégia agressiva diagnóstica e terapêutica é mandatória. Isso inclui Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de emergência ou, na ausência desta, Tomografia Computadorizada (TC). O HEP é uma emergência neurocirúrgica, e protocolos devem estar estabelecidos para evitar qualquer atraso no diagnóstico. Confirmado o diagnóstico, laminectomia de decompressão deve ser realizada em até 6–12 horas após o aparecimento dos primeiros sintomas, possibilitando melhores chances da recuperação neurológica completa.^{8,20}

Dessa forma, os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados investigando possíveis sinais que indiquem HEP tanto após bloqueio do neuroeixo como da remoção de cateter peridural. Recomenda-se a monitorização em intervalos regulares até o bloqueio sensitivo regredir ao menos dois dermatomos ou até o retorno completo da função motora, observada por ao menos 24 horas após retirada do cateter peridural.^{8,16,20}

Diretrizes têm sido publicadas pelas sociedades de anestesia com o objetivo de aumentar a segurança na realização do bloqueio do neuroeixo em pacientes anticoagulados.^{1,2,13,21-24} Essas recomendações incluem: (I) tempo de intervalo a ser respeitado entre a última dose do anticoagulante e a inserção neuroaxial de agulha/cateter ou a remoção do cateter; (II) intervalo a ser respeitado entre inserção neuroaxial da agulha/cateter ou a remoção do cateter e a próxima dose do anticoagulante; e (III) valores mínimos de tempo de coagulação necessários para a realização da técnica neuroaxial (se disponível para a droga em uso).

Em virtude do desenvolvimento constante de medicações anticoagulantes pela indústria farmacêutica e sua crescente utilização na prática clínica, faltam experimentos clínicos

conducentes, o que torna difícil fazer qualquer afirmação quanto ao uso da anestesia no neuroeixo em pacientes usando novos anticoagulantes.

Rosencher e col. propuseram que, no manejo dos pacientes em uso dos novos anticoagulantes, quando houver necessidade da inserção da agulha/cateter no neuroeixo e a retirada subsequente do cateter, elas devem ser feitas com tempo superior a duas meias-vidas de eliminação da droga após a última dose utilizada. Esse dado tem como base o fato de 30% a 40% da função dos fatores de coagulação serem necessários para a hemostasia, de forma que após duas meias-vidas a concentração do fármaco na corrente sanguínea esteja próxima de 25% da inicial.²⁵ Essa conduta foi posteriormente modificada ao se observar que o intervalo de duas meias-vidas da descontinuação assegura que cerca de 75% da medicação seja eliminada, porém, o efeito residual da droga ainda poderia ser catastrófico em algumas situações, especialmente pacientes idosos com estenose do canal espinhal. A partir deste estudo, recomenda-se que o intervalo seja de cinco meias-vidas.²⁶

Anestesia no neuroeixo e o uso de agentes antiplaquetários

O processo fisiológico da coagulação é complexo e compartilhado com diversos componentes teciduais e plasmáticos. É fundamental conhecer o sistema de formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial e os mecanismos envolvidos nesse processo para entender o mecanismo de ação dos agentes antiplaquetários.

Os componentes do sistema hemostático incluem as plaquetas, os vasos, as proteínas da coagulação do sangue, os anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise. O equilíbrio funcional da hemostasia é garantido por uma variedade de mecanismos, que envolvem interações entre proteínas, respostas celulares complexas e regulação de fluxo sanguíneo.

O entendimento da hemostasia permite um melhor entendimento da ação dos anticoagulantes utilizados. A hemostasia consiste na inter-relação de processos bioquímicos, físicos e celulares quando o endotélio vascular é lesionado, com exposição da matriz subendotelial subjacente rica em colágeno. As plaquetas se aderem ao colágeno via Glicoproteínas (GP) Ia/IIa e GP-VI presentes em sua membrana. A adesão também é feita em situações de alto fluxo, como no leito arterial, via fator de Von Willebrand (FvW), que se adere à plaqueta via GP-Ib e a fixa ao colágeno. A adesão da plaqueta por meio dessas glicoproteínas de membrana leva a uma sinalização intracelular via fosfolipase C, com subsequente aumento do cálcio intracelular e início da ativação plaquetária.²⁷

Uma vez ativada, a plaqueta libera grânulos densos (ADP, serotonina e cálcio) e grânulos alfa (fibrinogênio, fator V). O aumento do cálcio intracelular também ativa a enzima fosfolipase A-2 (PLA-2), que degrada os fosfolípidios de membrana em Ácido Araquidônico (AA); este é transformado em Tromboxano-A₂ (TxA₂) pela enzima Ciclooxygenase tipo-1 (COX-1). O TxA₂ formado, o ADP e a serotonina liberados dos grânulos densos, a adrenalina e vasopressina circulantes e a trombina gerada ativam, via receptores ligados à proteína G, quantidades maiores de plaquetas. A plaqueta ativada,

além de mudar sua conformação de esferoide para discoide, altera a conformação glicoproteínas IIb/IIIa e aumenta o número dessas GP na membrana plaquetária. A GP IIb/IIIa intermedeia a ligação a outras plaquetas por meio de moléculas de fibrinogênio e FvW em um processo chamado de agregação plaquetária. O processo de sinalização celular pode ser interrompido pelo aumento de AMPc intracelular gerado pela Prostaciclina (PGI-2) ou pela Inibição da Enzima Fosfodiesterase (PDE), que degrada o AMPc²⁷ (fig. 1).

Os fármacos antiplaquetários, assim, são representados por Anti-Inflamatórios Não-Esteroides (AINEs), tienopiridínicos ou inibidores indiretos da ADP (P2Y₁₂) (ticlodipina, clopidogrel, prasugrel), inibidores diretos da ADP (P2Y₁₂) (ticagrelor, cangrelor), inibidores da fosfodiesterase (PDE) (dipiridamol, cilostazol) e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide e tirofiban).

Anestesia do neuroeixo e o uso de agentes antiplaquetários

Ácido acetilsalicílico (AAS) e AINEs

Os AINEs inibem a produção de prostaglandina H₂ necessária para a síntese do tromboxano A₂ (TXA₂), um potente ativador plaquetário, por meio da inibição da enzima Ciclo-Oxygenase (COX). Essa enzima existe em duas formas, sendo que a Ciclo-Oxygenase tipo 1 (COX-1) é responsável pela regulação de mecanismos constitutivos, enquanto a Ciclo-Oxygenase tipo 2 (COX-2) é induzível e faz parte do processo inflamatório.² Existem várias classes de AINEs, como os salicilatos (ácido acetilsalicílico), os derivados do ácido acético (diclofenaco, ceterolaco), os derivados do ácido enólico (piroxicam, tenoxicam), ácido propiônico (cetoprofeno, ibuprofeno) e os inibidores seletivos da COX-2 (parecoxibe, celecoxibe).

O AAS inibe de forma irreversível a COX-1, bloqueando a produção de TXA₂ por toda a vida média da plaqueta (7 a 10 dias); dessa forma, inibe todo o processo de ativação e agregação plaquetária.^{1,15} Os outros AINEs também inibem a COX-1, mas de forma reversível e proporcional à meia-vida do agente usado.¹ Na maioria dos AINEs, esse processo se normaliza entre 12 a 24 horas após sua suspensão.²⁸ Já os inibidores seletivos da COX-2 são drogas anti-inflamatórias que não causam disfunção plaquetária, uma vez que a COX-2 não é expressa nas plaquetas.²⁹

Um estudo de Vandemeulen et al. identificou somente um caso de HEP associado ao uso isolado de AAS como fator de risco.⁸ Entretanto, nesse caso, além da alta dose de AAS (650 mg 12/12 horas iniciado 4 horas após a cirurgia), houve múltiplas tentativas da técnica peridural, com perfuração acidental da dura-máter e colocação de cateter subaracnóideo.³⁰ Contrariamente a esse relato isolado, em estudo prospectivo multicêntrico com 4603 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para fratura de quadril recebendo 160 mg.dia⁻¹ de AAS ou placebo não foi observado nenhum caso de HEP após anestesia no neuroeixo.³¹

Dois grandes estudos prospectivos realizados na população obstétrica mostraram segurança da anestesia no neuroeixo com uso de baixas doses de AAS. Um estudo avaliou o efeito do AAS na prevenção da pré-eclâmpsia, no qual 9634 gestantes foram randomizadas

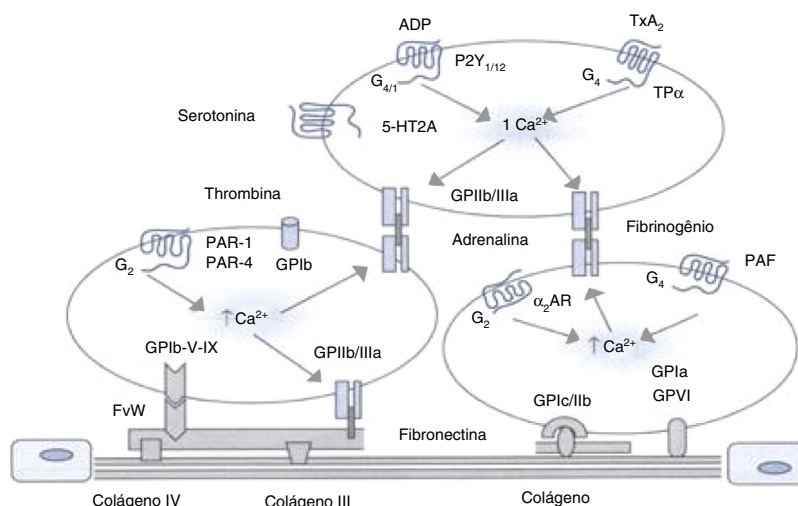


Figura 1 Mecanismos envolvidos na ativação e na adesão plaquetária à camada subendotelial. Fator de Von Willebrand (FvW), colágeno e proteínas se ligam aos receptores de glicoproteínas (GP) de membrana, que garante estabilidade com a matriz subendotelial pela interação com o colágeno. A ativação e agregação plaquetária são desencadeadas por trombina, mediadores endógenos liberados de grânulos de armazenamento, fator de ativação de plaquetas (PAF) e tromboxano A₂ (TxA₂). Aar, Receptor α₂ Adrenérgico; ADP, Difosfato de Adenosina; 5-HT_{2A}, Serotonina (5-Hidroxitriptamina)-2A; PAR-1, Receptor Ativado por Protease do tipo 1; PAR-4, Receptor Ativado por Protease do tipo 4; P2Y₁₂, Receptor p2y Purinérgico; TPα, Receptor α Tromboxano. Fonte: Adaptado de Anfossi e cols. Nascimento JCR, Reis NMG. Coagulação do sangue e coagulopatias. Em: James Manica. Anestesiologia, 4^a ed. Porto Alegre (RGS): Artmed Editora, 2018;547.

para receber 60 mg de AAS ou placebo. Das 1422 pacientes do grupo do AAS e que receberam anestesia peridural, não houve relato de HEP.³² No outro estudo, foram avaliadas 3531 gestantes; 451 pacientes receberam AAS e foram submetidas a anestesia peridural, e também não houve caso de HEP.³³ Os resultados corroboram com as evidências de que o uso do AAS na população obstétrica e ortopédica é seguro.³¹⁻³³

Em relação ao uso dos outros AINEs, dos 1035 pacientes submetidos à injeção peridural de corticosteroides para tratamento de dor crônica, 249 receberam injeção peridural na vigência de tratamento com esses fármacos e não foi observado HEP,³⁴ sugerindo segurança da anestesia no neuroeixo em pacientes recebendo AINEs.

Dessa forma, o uso isolado do AAS e outros AINEs não aumenta de forma significativa o risco de HEP. Entretanto, a combinação desses fármacos com outros que interferem na coagulação normal, como heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, anticoagulantes orais e outros antiplaquetários, demonstram aumento do risco de HEP.^{8,35,36}

Recomendações

1. O uso isolado do AAS parece não representar risco adicional para o desenvolvimento de HEP em pacientes submetidos a anestesia peridural ou subaracnóidea. Nos pacientes em uso desse fármaco, não há preocupação específica quanto ao intervalo entre punção espinal/peridural ou inserção de cateter e a última dose administrada do fármaco. Da mesma forma, não há necessidade de aguardar intervalo de suspensão do fármaco para a retirada do cateter ou para a administração pós-operatória do fármaco após retirada do cateter (1 B).^{2,31-33}

2. No uso isolado dos outros AINEs, parece não haver risco adicional de HEP em pacientes submetidos à anestesia subaracnóidea ou peridural.¹¹ Nos pacientes em uso desses fármacos não há preocupação específica quanto ao intervalo entre punção espinal/peridural ou inserção de cateter e a última dose administrada do fármaco. Da mesma forma, não há necessidade de aguardar intervalo de suspensão do fármaco para a retirada do cateter ou para a administração pós-operatória do fármaco após a retirada do cateter (1 B).³⁴
3. Em pacientes que recebem AAS ou outros AINEs, sugerimos cautela na realização de técnicas de bloqueio no neuroeixo, caso haja uso simultâneo de outros medicamentos que afetam os mecanismos de coagulação – como anticoagulantes orais, HNF e HBPM – devido ao aumento do risco de complicações hemorrágicas (2 C).^{1,2}
4. Devido à ausência de efeito na função plaquetária com inibidores seletivos da COX-2 e risco menor de sangramento perioperatório, esses medicamentos não precisam ser interrompidos (1 B).^{29,37} Além disso, por terem mínimo efeito na função plaquetária, os inibidores de COX-2 devem ser preferidos em pacientes que necessitam de terapia anti-inflamatória na presença de anticoagulação (2 C).^{1,2}
5. O uso de analgésicos, como dipirona e paracetamol, parece não contraindicar a anestesia no neuroeixo, pois não há, até o momento, casos de HEP relacionado ao uso dessas medicações (2 C).^{1,13}

Tienopiridínicos

Ticlopidina (Ticlid®), Clopidogrel (Plavix®) e Prasugrel (Efigent®) são inibidores plaquetários pertencentes à classe

dos tienopiridínicos. São pró-drogas clivadas *in vivo* no fígado pelo CYP450 em metabólitos ativos que antagonizam o receptor plaquetário de adenosina dinucleotídeo fosfato (ADP – receptor P2Y12) e interferem na ativação e na agregação plaquetárias; esse efeito não pode ser antagonizado e é irreversível.^{1,2}

A ticlopidina tem sido cada vez menos usada devido ao seu efeito antiplaquetário lento e duradouro (a função plaquetária se normaliza após 10–14 dias de suspensão). Além disso, pode gerar hipercolesterolemia, trombocitopenia, anemia aplásica e púrpura trombocitopênica trombótica.¹⁵

O Clopidogrel também é uma pró-droga que passa por biotransformação hepática em duas etapas e é a mais comumente utilizada.³⁸ Entretanto, tem algumas limitações, que incluem falha de resposta em 4%–30% dos usuários, susceptibilidade a interações com vários fármacos, uma vez que sua ação depende da conversão hepática pelo CYP 3A4 (isoforma que participa de 40%–80% da metabolização de todos os fármacos no organismo), e alterações enzimáticas por polimorfismos genéticos. Seu pico de ação é lento, em torno de 24 horas, entretanto, após uma dose de ataque de 300–600 mg, esse pico de ação cai para 4–6 horas. O efeito máximo de inibição plaquetária atingido pelo Clopidogrel é de 50%–60%, que desaparece após 7 dias de suspensão.¹⁵

O Prasugrel causa inibição irreversível do receptor P2Y12. Entretanto, diferentemente do Clopidogrel, requer somente uma etapa para ser bitransformado em seu composto ativo.³⁸ Apresenta efeito de 90% de inibição da função plaquetária, comparado com 60% do Clopidogrel, e rápido início de ação (pico de efeito em 30 minutos). A função plaquetária retorna ao normal após 7 a 10 dias.¹⁵ Apresenta maior risco de sangramento e ocasionalmente é fatal.

Um estudo avaliou 306 pacientes em uso de clopidogrel submetidos a procedimentos de cirurgia vascular, nos quais foi realizada a anestesia peridural com cateter mantida por 3 dias, não ocorrendo qualquer caso de HEP.³⁹ Entretanto, três casos na literatura descrevem HEP após técnicas neuroaxiais em pacientes usando ticlopidina ou clopidogrel.^{35,40,41} Não há casos com o prasugrel. Faltam estudos prospectivos que avaliem a segurança da realização de bloqueios do neuroeixo na presença de tratamento com fármacos tienopiridínicos.

A recomendação da indústria produtora de tienopiridínicos é pela interrupção do uso da ticlopidina 10 dias antes do procedimento cirúrgico, 5 dias para o clopidogrel e 7 dias para o prasugrel. Estudos com testes de função plaquetária mostraram segurança para realizar bloqueios no neuroeixo após 5 dias de interrupção do uso de clopidogrel, uma vez que acima de 70% de função plaquetária estará restabelecida.⁴² Já com o prasugrel, estudos mostram que a função plaquetária se normaliza somente após 7 dias de suspensão do fármaco.⁴³

Recomendações

1. Deve-se fazer o bloqueio do neuroeixo ou a retirada do cateter após 10 dias de suspensão da ticlopidina (1 C).²
2. O bloqueio do neuroeixo ou a retirada de cateter peridural em pacientes em uso de clopidogrel poderá ser feito após 5 a 7 dias de suspensão da medicação (1 C).^{2,42} Apesar de estudo mostrando segurança para procedimentos no neuroeixo em uso desse fármaco,³⁹ não recomendamos esta prática.

3. Não há estudo disponível que avalie a combinação do prasugrel com a anestesia do neuroeixo. Entretanto, parece razoável, por estudos farmacológicos, que o tratamento com prasugrel seja interrompido pelo menos 7 dias⁴³ antes do bloqueio do neuroeixo ou da retirada de cateter peridural (1 C).^{1,2,15}
4. Segundo recomendações do American College of Chest Physicians, a terapia farmacológica com os tienopiridínicos deve ser reiniciada após 24 horas de período pós-operatório (2 C).⁴⁴

Inibidores diretos do receptor de ADP

Os inibidores diretos do receptor de ADP são fármacos não-tienopiridínicos que antagonizam de forma não competitiva e reversível o receptor P2Y12, não necessitando de biotransformação hepática. O ticagrelor é a mais importante e vem se tornando a droga de escolha dessa classe de medicações devido ao seu maior perfil de segurança. O cangrelor é um fármaco aprovado recentemente pelas agências reguladoras, destinado ao uso intravenoso e com início e término rápidos de ação.

O ticagrelor é antagonista não competitivo direto e reversível do receptor P2Y12, não necessitando metabolização hepática para sua ativação. Apresenta início de ação rápido, com pico de inibição plaquetária após 2 a 4 horas de sua administração. Apresenta efeito de 90% de inibição da atividade plaquetária.⁴⁵ Após sua suspensão, a função plaquetária recupera-se em 5 dias.⁴⁶ Ao contrário das pró-drogas, seu efeito não depende de polimorfismos genéticos enzimáticos, o que o torna menos propenso a variabilidade individual e com melhor perfil de segurança comparado aos tienopiridínicos. Essas duas considerações, incluindo sua eficácia, tem tornado essa medicação a preferida entre os antagonistas dos receptores de ADP em pacientes com síndrome coronariana aguda.

O cangrelor é o primeiro inibidor direto intravenoso do receptor de ADP (P2Y12), além de ser não competitivo e reversível. É administrado em dose inicial em bolus seguido por infusão contínua, tendo início de ação de 2 minutos e meia-vida plasmática de 3,6 minutos. Apresenta efeito de inibição da agregação plaquetária de 95% a 100%.⁴⁷ Após sua suspensão, o retorno da atividade plaquetária é rápido, ocorrendo dentro de 90 minutos em 90% dos pacientes.⁴⁸ Essas características farmacodinâmicas tornam esse fármaco atrativo em cenários que necessitam de antiagregação plaquetária imediata, para pacientes incapazes de ingerir comprimidos via oral e como terapia ponte para procedimentos cirúrgicos quando a suspensão do tratamento antiplaquetário oral pode gerar risco aumentado de trombose.³⁸

Até o momento não há estudos prospectivos envolvendo anestesia no neuroeixo e o uso dessa classe de fármacos. Além disso, não há casos na literatura que envolvam hematoma espinal e o uso desses fármacos. De acordo com o fabricante do ticagrelor, quando possível, o mesmo deve ser suspenso ao menos 5 dias antes de qualquer procedimento cirúrgico, o que corrobora com os achados de Gurbel et al., que mostraram recuperação completa da função plaquetária após 5 dias de suspensão do fármaco.⁴⁶ Apesar da curta meia-vida plasmática de 3–6 minutos do

cangrelor,⁴⁸ a recomendação é que ele seja suspenso 3 horas antes dos procedimentos cirúrgicos, com base em um ensaio clínico randomizado que mostrou complicações hemorrágicas semelhantes ao placebo com mediana de 3 horas de suspensão.⁴⁹

Recomendações

1. Não há estudo disponível que avalie a combinação do ticagrelor com a anestesia do neuroeixo, entretanto, parece razoável, de acordo com estudos farmacológicos,²⁴ que o tratamento com ticagrelor seja interrompido ao menos 5 dias antes do bloqueio do neuroeixo ou da retirada de cateter peridural (1 C).^{1,2,15}
2. De acordo com recomendações do *American College of Chest Physicians*, a terapia farmacológica com o ticagrelor deve ser reinstituída após 24 horas de período pós-operatório (2 C).⁴⁴
3. Não é recomendada a manutenção de cateter peridural na vigência de tratamento com ticagrelor devido ao seu rápido início de ação (2 C).²
4. Em relação ao cangrelor, apesar de sua curta meia-vida, a recomendação é que seja suspenso pelo menos 3 horas antes da punção de neuroeixo (2 C).^{2,15,49}
5. Com base no tempo para a formação do coágulo estável de 8 horas e o imediato início de ação do cangrelor, deve-se aguardar no mínimo 8 horas após a punção de neuroeixo para iniciar a medicação (2 C).²

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa incluem abciximab, eptifibatide e tirofiban. São, atualmente, os fármacos disponíveis mais efetivos para a inibição da agregação plaquetária, e normalmente utilizados no cenário das intervenções coronarianas percutâneas.¹ Bloqueiam a glicoproteína IIb/IIIa plaquetária, local de ligação do fibrinogênio entre as plaquetas e, portanto, a via final comum da agregação plaquetária. Disponíveis exclusivamente para uso intravenoso.

O Abciximab (Reopro[®]) inibe de forma não competitiva e irreversível a GP IIb/IIIa. Apresenta um rápido início de ação, com inibição completa da agregação plaquetária em 2 horas. Apresenta meia-vida curta (10–30 minutos) e a recuperação da função plaquetária é lenta, ocorrendo 24–48 horas após sua suspensão. O Eptifibatide (Integrilin[®]) e o Tirofiban (Aggrastat[®]) possuem rápido início de ação e recuperação da função plaquetária em um tempo mais curto, sendo de 4 horas para o Eptifibatide e 4–8 horas para o Tirofiban.^{15,50} Os efeitos colaterais mais comuns são trombocitopenia e sangramento.⁵⁰

Não há, até o momento, estudos avaliando a segurança da anestesia regional em pacientes usando essa classe de medicações; assim, os intervalos para suspensão dessas medicações devem obedecer às características farmacocinéticas.

Recomendações

1. De acordo com as propriedades farmacológicas, deve-se aguardar a completa recuperação da agregação plaquetária para a realização de anestesia em neuroeixo ou

retirada de cateter. Ou seja, descontinuação de 8 horas para Tirofiban/Eptifibatide e 48 horas para o Abciximab, e excluída qualquer trombocitopenia por contagem plaquetária recente (2 C).^{2,15}

2. Os inibidores da GP IIb/IIIa são usados na síndrome coronariana aguda, em combinação com anticoagulantes e AAS. Nesse cenário, nos procedimentos de emergência que geralmente envolvem cirurgia cardíaca com anticoagulação continuada, qualquer bloqueio neuroaxial é contraindicado (2 C).¹
3. Os inibidores da GP IIb/IIIa têm rápido início de ação, portanto, caso seja necessário administrar esses fármacos no pós-operatório, deve-se aguardar o intervalo necessário para formação de coágulo estável; assim, um intervalo de 8–12 horas é provavelmente adequado (2 C).¹⁵ Entretanto, esses fármacos são contraindicados dentro de 4–6 semanas após procedimentos cirúrgicos (1 C).²

Inibidores da fosfodiesterase (PDE)

Inibidores da fosfodiesterase também são utilizados como fármacos antiplaquetários. As plaquetas expressam três isoformas dessa enzima: PDE-2, PDE-3 e PDE-5. Os fármacos representantes dessa classe incluem o dipiridamol (Persantin[®]) e o cilostazol (Vasogard[®], Pletal[®], Cebralat[®]). Os inibidores da PDE levam a aumento do AMP-c e GMP-c intracelular o que prejudica a formação de segundos mensageiros no interior das plaquetas fundamentais na atividade plaquetária. Os inibidores da PDE-3 (Cilostazol) levam ao aumento do AMP-c, enquanto os inibidores da PDE-5 levam ao aumento do GMP-c.¹⁵ Esses fármacos também são responsáveis por dilatação arterial pelo mesmo mecanismo.

O dipiridamol age bloqueando tanto a PDE-3 quanto a PDE-5, e normalmente é utilizado em associação com o AAS para prevenção primária ou secundária de doença vascular cerebral. Possui meia-vida de eliminação de 10 horas.³ Já o cilostazol inibe somente a PDE-3 e é indicado para o uso em doença arterial periférica e claudicação intermitente naqueles que não respondem a terapia com exercícios, com baixa possibilidade de intervenção cirúrgica.¹ O pico de concentração plasmática do cilostazol após administração oral é de 2 horas, sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 10 horas e, após 50 horas (aproximadamente 5 meias-vidas), menos de 5% do fármaco é encontrado no plasma, sendo observada recuperação da agregação plaquetária.^{15,51}

Há somente um caso descrito de HEP em paciente utilizando Cilostazol; este era idoso e, além do uso de cilostazol, possuía contagem plaquetária inferior a 100.000/mm³ e foi submetido a múltiplas punções peridurais com implante de cateter e a punção subaracnoidea.⁵² Não há casos de HEP após anestesia regional em pacientes usuários de dipiridamol, entretanto, a combinação deste fármaco com o AAS aumenta o risco de sangramento.⁵³

Recomendações

1. Parece razoável, de acordo com dados de estudos farmacológicos, que o tratamento com cilostazol deva ser interrompido 2 dias antes do bloqueio do neuroeixo ou da retirada de cateter peridural (2 C).^{2,15,51,53}

2. Devido ao seu pico plasmático precoce (2 horas), recomenda-se que a primeira dose pós-operatória do cilostazol seja feita 6 horas após a punção do neuroeixo ou retirada do cateter peridural (2 C).²
3. Em virtude do risco aumentado de sangramento em pacientes utilizando combinação de AAS e dipiridamol, recomenda-se a suspensão prévia do dipiridamol por 48 horas (aproximadamente 5 meias-vidas), quando combinado com o AAS. O uso isolado do dipiridamol não parece aumentar o risco de HEP (2 C).¹⁵

Conduta no período perioperatório em paciente com terapia dupla de antiagregação plaquetária (TDAP)

A TDAP, prescrita após intervenções coronarianas percutâneas, é essencial durante o período de re-endozelização devido à lesão endotelial pelo balonamento ou revestimento do *stent*, diminuindo o risco de eventos isquêmicos e aterotrombóticos futuros. Consiste na associação de antiplaquetários, normalmente o AAS, e um inibidor do receptor de ADP (P2Y₁₂).

O uso da TDAP no período perioperatório em cirurgias não cardíacas levanta preocupações clínicas importantes. De um lado, a suspensão desses fármacos antiplaquetários está associada a maior risco de infarto do miocárdio, trombose de *stent* e morte, atribuídos pelo aumento da adesão plaquetária causada pelo estresse inflamatório do procedimento cirúrgico.⁵⁴ Por outro lado, a continuação desses fármacos está associada ao aumento no risco de sangramento e transfusão de hemocomponentes.⁵⁴

Dessa forma, devem ser balanceados, no período pré-operatório, o risco de eventos tromboembólicos e o risco de sangramento do procedimento cirúrgico. O retorno pós-operatório da terapia antiplaquetária depende do perfil de risco cardiovascular de cada paciente, dos riscos de sangramento associados ao procedimento cirúrgico específico e da farmacocinética de cada fármaco. O objetivo deve ser restabelecer o regime antiplaquetário o mais cedo possível.⁵⁴

O risco trombótico do paciente submetido a procedimento coronariano por via percutânea foi classificado recentemente por Rossini et al.⁵⁵ de acordo com o tempo e tipo de intervenção (tabela 2). No mesmo consenso, os autores classificam os procedimentos de acordo com o risco de sangramento como baixo, intermediário e moderado risco (tabela 3).

A tomada de decisão sobre o uso de fármacos da TDAP deve ser feita em conjunto com o cardiologista assistente do paciente. Nos pacientes com alto risco de trombose escalados para cirurgias eletivas, o procedimento deve ser adiado por um tempo acima de: 2 semanas após angioplastia percutânea com balão; 30 dias após implante de *stent* metálico; de 3–6 meses após implante de *stent* farmacológico (novos *stents* revestidos de zotarolimus ou everolimus), sendo considerado aceitável um período de 3 meses, apesar de 6 meses ser considerado o ideal; e 12 meses após implante de *stent* farmacológico (*stents* de primeira geração revestidos de sirolimus ou paclitaxel).^{45,47}

Nos casos de urgência, em pacientes de alto risco de eventos trombóticos que não podem ser adiados pelo período recomendado acima, no caso de o risco de

sangramento do procedimento cirúrgico ser baixo, o TDAP pode ser mantida.^{55,58} Já nos casos de moderado a alto risco de sangramento, em pacientes com alto risco trombótico, o AAS deve ser mantido, os inibidores do receptor de ADP devem ser suspensos pelo período necessário de cada fármaco e é necessário considerar a terapia ponte com inibidores de GP IIb/IIIa.^{32,33,36} Em casos de emergência em pacientes com alto risco de trombose, a cirurgia deve proceder na presença da TDAP, e concentrados de plaquetas devem ser administrados na presença de sangramento que ponha o paciente em risco de morte.⁴⁵

Nos pacientes de risco moderado para trombose, o ideal é que se postergue a cirurgia até que esse se torne de baixo risco. Nos casos em que não se pode aguardar esse período, a recomendação é que se continue o AAS e sejam suspensos os fármacos inibidores do ADP pelo período necessário de cada um, reiniciando os mesmos após 24–72 horas com dose de ataque.⁵⁵⁻⁵⁸

Nos casos de baixo risco de trombose e em uso de TDAP (p. ex., paciente submetido a colocação de *stent* farmacológico há menos de 12 meses) e submetidos a cirurgias de baixo a moderado risco de sangramento, o AAS pode ser mantido, enquanto o inibidor de ADP deve ser suspenso. Nessa mesma população de baixo risco, quando submetidos a cirurgia com alto risco de sangramento, devem ser suspensos o AAS e o inibidor do receptor de ADP.^{45,55,58}

A suspensão da aspirina em pacientes com *stents* no período perioperatório está associada a aumento significativo de eventos cardíacos adversos maiores.³⁷ Em estudo descritivo destacando os resultados catastróficos de pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca após implante de *stent* e interrupção da aspirina, o tempo entre o implante de *stent* e a cirurgia também foi um dos principais determinantes do desfecho.⁵⁹ As evidências do estudo POISE-2 (*Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery*) demonstrando a falta de benefício do uso de aspirina antes da cirurgia e durante o período pós-operatório precoce são menos relevantes para essa discussão no cenário da TDAP, tendo em vista que do total de pacientes do estudo, menos de 5% tinham história de intervenção coronariana percutânea prévia.⁶⁰

Anestesia do neuroeixo e o uso de agentes anticoagulantes

A etapa final do processo de coagulação culmina com a produção de fibrina após as fases de iniciação, amplificação e propagação, de acordo com o novo modelo celular da coagulação. Sendo assim, existe o constante equilíbrio entre fenômenos antitrombóticos e pró-trombóticos. Dependendo da intensidade da intervenção ocorrida, seja lesão vascular, trauma extenso ou uso de agentes anticoagulantes, pode haver predominância de um processo sobre o outro. Os agentes anticoagulantes são drogas de ação indireta (antagonistas da vitamina K) ou drogas de ação direta.

Dentro desse escopo, vêm surgindo novos fármacos orais que interferem no processo de coagulação atuando de maneira mais segura e previsível se comparados, por exemplo com a clássica warfarina. A presente seção tem o objetivo de abordar os aspectos consolidados e atualizados

Tabela 2 Risco trombótico em relação ao tempo e tipo de intervenção⁵⁵

Baixo risco (< 1%)	Risco intermediário (1%–5%) ^a	Alto risco (> 5%) ^a
> 4 semanas após angioplastia por balão	> 2 semanas e ≤ 4 semanas após angioplastia por balão	≤ 2 semanas após angioplastia por balão
> 6 meses após implante de <i>stent</i> metálico	> 1 mês e ≤ 6 meses após implante de <i>stent</i> metálico	≤ 1 mês após implante de <i>stent</i> metálico
> 12 meses após implante de <i>stent</i> farmacológico	> 6 meses e ≤ 12 meses após <i>stent</i> farmacológico	≤ 6 meses após implante de <i>stent</i> farmacológico
> 6 meses após SCA ou RM	> 12 meses após intervenção complexa com <i>stent</i> farmacológico (<i>stents</i> longos, múltiplos, bifurcações, <i>stent</i> sobreposto, TCE etc.)	≤ 12 meses após intervenção complexa <i>stent</i> farmacológico
		< 1 mês após SCA ou RM

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

^a Taxa de eventos isquêmicos em 30 dias.⁵⁶

Tabela 3 Classificação dos procedimentos cirúrgicos quanto ao potencial de sangramento

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

Adaptado de Rossini et al.⁵⁵

das clássicas terapias instituídas, bem como o fluxograma de recomendações desses novos fármacos (tabela 4).

Heparina

Heparina não fracionada (HNF)

O principal efeito anticoagulante da heparina não fracionada é devido ao pentassacarídeo presente em um terço das moléculas de heparina, que liga à Antitrombina III (ATIII).² Após essa ligação, a HNF catalisa a inativação dos fatores IIa (trombina), Xa e IXa e, em menor extensão, os fatores XIa e XIIa.⁹ Na ausência da heparina, a antitrombina III tem baixa afinidade pela trombina; entretanto, quando a HNF se liga à ATIII, a taxa de ligação à trombina é acelerada de 100 a 1000 vezes, semelhante aos outros fatores de coagulação por ela inibidos. A HNF também se liga fortemente a várias proteínas plasmáticas e a células endoteliais, macrófagos e ao Fator Plaquetário 4 (FP4), o que resulta em baixa biodisponibilidade, farmacocinética imprecisa e trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH).⁶¹

A atividade anticoagulante da HNF depende tanto do número de moléculas de heparina com a cadeia de pentassacarídeo em sua composição como do tamanho das moléculas contendo o pentassacarídeo. As moléculas de heparina com alto peso molecular irão catalisar a inibição dos fatores IIa e Xa. Já as moléculas de heparina com baixo peso

molecular inibirão apenas o fator Xa. Além disso, o tempo ótimo de ação anticoagulante da heparina depende da sua administração, sendo que na administração subcutânea do fármaco o efeito anticoagulante só é observado após cerca de 40–60 minutos, sendo eliminado dentro de 4–6 horas.^{61,62}

A administração intravenosa de HNF resulta em anticoagulação imediata, enquanto a administração subcutânea, em início de ação de 1 a 2 horas. O efeito anticoagulante é dependente do peso molecular e da dose administrada de forma não linear, aumentando desproporcionalmente com a elevação da dose.² A meia-vida biológica da heparina aumenta com a dose administrada,⁶² sendo de 30 minutos com 25 UI.kg⁻¹ IV, de 60 minutos com 100 UI.kg⁻¹ e de 150 minutos com 400 UI.kg⁻¹.

Quando administrada em doses terapêuticas, a anticoagulação da HNF é monitorizada com o TTPa (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado). Durante a circulação extracorpórea, a inibição da coagulação por altas doses de heparina é monitorizada pelo TCA (tempo de coagulação ativado). A administração de pequenas doses subcutâneas (5000 UI) para profilaxia de Trombose Venosa Profunda (TVP) geralmente não altera o TTPa. Uma das vantagens da anticoagulação pela heparina é a reversão pela protamina. Cada miligrama de protamina pode neutralizar 100 UI de heparina.⁶¹

A anticoagulação terapêutica é definitivamente associada a um risco aumentado de HEP.⁹ Estudo comparando a incidência de HEP em pacientes usando ou não HNF em doses

Tabela 4 Recomendação para manejo clínico em pacientes usando anticoagulantes em relação ao bloqueio no neuroeixo

Classe do agente	Medicamento	Intervalo entre última dose e bloqueio	Intervalo entre última dose e retirada de cateter	Intervalo entre punção e próxima dose	Intervalo entre retirada do cateter e próxima dose
Trombolíticos	Estreptokinase Urokinase	Evitar bloqueio			
Fibrinolíticos	T-Pa (Alteplase, tecneteplase)				
Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)	Enoxaparina (profilática)	> 12 horas	> 12 horas	>12 horas	> 4 horas
	Enoxaparina (terapêutica)	> 24 horas	> 24 horas	> 24 horas se cirurgia com baixo risco de sangramento pós-operatório e > 48 horas se alto risco	> 4 horas
	Deltaparina 5000 U.dia ⁻¹ (profilática)	> 12 horas	> 12 horas	> 12 horas	> 4 horas
	Deltaparina 200 U.kg ⁻¹ .dia ⁻¹ ou 120 mg 2 × /dia (terapêutica)	> 24 horas	> 24 horas	> 24 horas se cirurgia com baixo risco de sangramento pós-operatório e > 48 horas se alto risco	> 4 horas
	Tinzarapina (profilática)	> 12 horas	> 12 horas	> 12 horas	> 4 horas
	Tinzarapina 175 U.kg ⁻¹ .dia ⁻¹ (terapêutica)	> 24 horas	> 24 horas	> 24 horas se cirurgia com baixo risco de sangramento pós-operatório e > 48 horas se alto risco	> 4 horas
Nadroparina (profilática)	Nadroparina 86 U.kg ⁻¹ 2 × /dia ou 171 U.kg ⁻¹ .dia ⁻¹ (terapêutica)	> 12 horas	> 12 horas	> 12 horas	> 4 horas
		> 24 horas	> 24 horas	> 24 horas se cirurgia com baixo risco de sangramento pós-operatório e > 48 horas se alto risco	> 4 horas
Heparina Não-Fracionada (HNF)	HNF EV	4–6 horas (verificar se coagulação está normal)	4–6 horas (verificar se coagulação está normal)	1 hora	1 hora
	HNF 15.000 U.dia ⁻¹ (profilática – baixa dose)	SC 4–6 horas	SC 4–6 horas	1 hora	1 hora
	HNF 7500–10000 U 2 × /dia ou dose diária < 20000 U (profilática – alta dose)	SC 12 horas	SC 12 horas	1 hora	1 hora
	HNF > 10000 U por dose ou dose diária > 20000 U (terapêutica)	SC 24 horas	SC 24 horas	1 hora	1 hora
Agentes anti-fator Xa	Fondaparinux (Arixtra®) – EV	36–42 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida: 2 meias-vidas	12 horas	12 horas
	Rivaroxabana (Xarelto®)	72 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida: 2 meias-vidas	6 horas	6 horas
	Apixabana (Eliquis®)	72 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida: 2 meias-vidas	6 horas	6 horas
	Edoxabana (Lixiana®, Savaysa®)	72 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida: 2 meias-vidas	6 horas	6 horas
	Betrixabana (Bevyxxa®) – VO	72 horas	Não instalar cateter Dose inadvertida: 2 meias-vidas	5 horas	5 horas

Tabela 4 (Continuação)

Classe do agente	Medicamento	Intervalo entre última dose e bloqueio	Intervalo entre última dose e retirada de cateter	Intervalo entre punção e próxima dose	Intervalo entre retirada do cateter e próxima dose
Inibidores diretos da trombina (agentes anti- fator IIa)	Desirudin (Revasc [®]) – IV	Evitar bloqueio			
	Bivalirudin (Angiomax [®]) ? IV	Evitar bloqueio			
	Argatrobana (Acova [®]) – IV	Evitar bloqueio			
	Dabigatrana (Pradaxa [®]) – VO	ClCr < 30 mL.min ⁻¹ , não fazer; ClCr 30–49 mL.min ⁻¹ , 5 dias; ClCr 50–79 mL.min ⁻¹ , 4 dias; ClCr > 80 mL.min ⁻¹ , 3 dias; ClCr desconhecido – 5 dias	Não instalar cateter Dose inadvertida: 2 meias-vidas	6 horas	6 horas
Antagonistas da vitamina K	Warfarin	5 dias com RNI ≤ 1,5	Retirar se RNI < 1,5 (se foi reintroduzido pode ser retirado entre 12 e 24 horas após – Risco desconhecido se 48 horas após reintrodução)	Logo após punção	Logo após retirada do cateter
Antiplaquetárias – anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)	Aspirina, ibuprofen, diclofenaco e indometacina	Sem restrições. Cautela com uso concomitante de outros medicamentos que afetam coagulação	Sem restrições. Cautela com uso concomitante de outros medicamentos que afetam coagulação		
Antiplaquetárias Tienopiridinas (Inibidores P2Y12)	Ticlopidina (Ticlid [®])	10 dias	Cateter pode ser mantido por no máximo 48 horas desde que não seja feita dose de ataque	24 horas	24 horas
	Clopidogrel (Plavix [®])	5–7 dias	Cateter pode ser mantido por no máximo 48 horas desde que não seja feita dose de ataque	24 horas	24 horas
	Prasugrel (Effient [®])	7–10 dias	Não instalar cateter	24 horas	24 horas
Antiplaquetárias (Inibidores ADP)	Ticagrelor (Brilinta [®])	5–7 dias	Não instalar cateter	24 horas	24 horas
	Cangrelor (kengreal [®])	3 horas meia-vida curta; uso como terapia de ponte	Retirar cateter antes da reintrodução do cangrelor	8 horas	8 horas
Antiplaquetárias – antagonistas GP IIa/IIIa (IGP)	Abciximab (Reopro [®])	24–48 horas	24–48 horas	Contraíndicado por 4 semanas após procedimento cirúrgico. Dose inadvertida: 8?12 horas	Contraíndicado por 4 semanas após procedimento cirúrgico. Dose inadvertida: 8–12 horas
	Eptifibatide (Integrilin [®]) Tirofiban (Aggrastat [®])	4–8 horas 4–8 horas	4–8 horas 4–8 horas		

Tabela 4 (Continuação)

Classe do agente	Medicamento	Intervalo entre última dose e bloqueio	Intervalo entre última dose e retirada de cateter	Intervalo entre punção e próxima dose	Intervalo entre retirada do cateter e próxima dose
Outras drogas antiplaquetárias (Inibidores da fosfodiesterase)	Cilostazol (Pletal®)	2 dias	Retirar cateter antes da reintrodução do cilostazol	6 horas	6 horas
	Dipiridamol (Persantin®)	24 horas. Maior risco de sangramento se associado à aspirina.	Retirar cateter antes da reintrodução do dipiridamol	6 horas	6 horas
Terapia herbal	Ginkgo biloba, ginseng e alho	Não há risco adicional em uso isolado			

terapêuticas e submetidos a punção lombar apresentou incidência de 2% no grupo em uso de HNF terapêutica. Os fatores de risco associados foram: (i) Intervalo inferior a 1 hora entre o início da heparinização e a punção lombar; (ii) uso concomitante de AAS no momento da punção lombar; e (iii) procedimento traumático.⁶³ Dois casos de hematoma peridural foram descritos em associação a HNF terapêutica e bloqueio neuroaxial.^{64,65}

A heparinização intraoperatória envolve o uso de 5 a 10.000 UI de heparina intravenosa durante o procedimento cirúrgico, particularmente em cirurgias vasculares, a fim de prevenir trombose durante o clameamento de vasos arteriais.⁶² A maioria das séries de casos publicadas usa as mesmas diretrizes para o manejo da anestesia no neuroeixo desses pacientes, com base na exclusão de pacientes de alto risco (coagulopatia preexistente) e realização do procedimento neuroaxial pelo menos 1 hora antes da administração da heparina.⁶⁶ Stafford-Smith mostrou aumento na incidência de sangramento nos pacientes em uso de AAS associado com heparina intravenosa intraoperatória. O risco de hematoma espinha/peridural aumentou para 1:8.500 após punção peridural e para 1:12.000 após anestesia subaracnóidea, mesmo quando a heparinização ocorreu após intervalo de 1 hora da punção do neuroeixo.⁵

Em cirurgias cardíacas, os benefícios da anestesia peridural na função pulmonar e analgesia são evidentes, com menor intensidade no controle das arritmias e sem efeitos no tempo de internação, UTI e mortalidade.^{66,67} Entretanto, os benefícios devem ser avaliados em relação ao alto risco de HEP. A probabilidade de HEP em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com heparinização completa é de 1:1.528 com técnicas peridurais e 1:3.610 para subaracnóideas.⁶⁸ Recomenda-se que o bloqueio do neuroeixo seja feito no dia anterior à cirurgia devido a heparinização cirúrgica completa.^{13,69,70} Pelo fato de o bloqueio neuroaxial em cirurgia cardíaca mostrar riscos significativos sem melhora da morbidade e mortalidade, é discutido se anestésias subaracnóidea ou peridural são justificadas, provavelmente recomendando o abandono das técnicas nesse grupo.⁶⁹

A baixa dose de HNF Subcutânea (SC) é comumente usada para profilaxia contra o desenvolvimento de TEV em cirurgia geral e urológica. A administração de 5000 UI de heparina por via subcutânea duas vezes ao dia (BID) ou três vezes ao dia (TID) tem sido usada extensivamente e eficazmente para profilaxia contra trombose venosa profunda. Frequentemente, não há alterações detectáveis nos parâmetros

de coagulação, medidos pelo nível de aPTT, antifator Xa ou heparina. O amplo uso da heparina sc e a escassez de complicações sugerem que há pouco risco de HEP associado a essa terapia.

Existem nove séries publicadas, totalizando mais de 9000 pacientes submetidos a bloqueio no neuroeixo na presença de doses profiláticas para TVP com heparina sem complicações com HEP.⁶⁶ Entretanto, casos isolados foram descritos posteriormente a este estudo.^{8,11,71} Em pacientes recebendo o esquema de duas doses diárias de HNF sc de 5000 U não há contra-indicação para o uso de técnicas neuroaxiais.² No entanto, não há dados suficientes demonstrando segurança para realizar técnicas neuroaxiais no esquema TID, apesar de ser a mais eficiente na prevenção de TVP.⁷²

A segurança da HNF subcutânea em alta dose (doses acima de 5000 UI ou dose diária total maior que 15.000 UI) permanece controversa devido à variabilidade acentuada na resposta do paciente a esses esquemas de dosagem. Especificamente, como o efeito anticoagulante da heparina não é linear e aumenta desproporcionalmente com o aumento de doses, a administração de mais de 5.000 UI aumentará a intensidade e a duração do efeito anticoagulante.⁶²

As diretrizes da ESA, bem como as diretrizes britânicas e alemãs,^{13,24,73} permitem 5000 UI 3 × /dia, mas também sugerem que o momento da colocação da agulha e remoção do cateter – independentemente da dose de 2 × /dia ou 3 × /dia – coincide com os níveis mais baixos de atividade anticoagulante. Essas recomendações são baseadas na farmacologia da dose de HNF SC 5000 UI, que mostra efeito anticoagulante 1 hora após a administração e que persiste por 4–6 horas. Dessa forma, justifica-se o atraso de 4–6 horas após a administração da última dose para colocação da agulha. Já para uma dose individual de heparina de 7.500 a 10.000 UI duas vezes ao dia ou uma dose diária menor que 20.000 UI, sugere-se bloqueio neuroaxial 12 horas após a administração de heparina SC e avaliação do status da coagulação. Da mesma forma, para HNF terapêutica (p. ex., dose individual > 10.000 UI SC por dose ou > 20.000 UI dose diária total), sugere-se que o bloqueio neuroaxial ocorra 24 horas após a administração de heparina SC e avaliação do status da coagulação.²

Recomendações

1. Avaliar diariamente as medicações em uso pelo paciente e que concorrem para interferência na atividade de

coagulação, tais como: agentes antiplaquetários, heparina de baixo peso molecular (1 B).²

2. Recomenda-se a contagem diária de plaquetas nos pacientes em regime de terapia com heparina por mais de 4 dias devido ao risco de trombocitopenia induzida pela heparina (1 C).²
3. Recomenda-se suspender a infusão de heparina entre 4–6 horas para procedimentos a serem realizados no neuroeixo, incluindo remoção de cateteres peridurais (1 A).²
4. Recomenda-se evitar técnicas invasivas em neuroeixo nos pacientes que apresentem outros distúrbios de coagulação (1 A).²
5. Recomenda-se um atraso de 1 hora na dose de heparina após procedimentos no neuroeixo, bem como após a remoção de cateter inserido no espaço peridural (1 A).^{1,2,15}
6. Nos pacientes em regime de HNF sc em doses profiláticas (5.000 UI 2 ou 3 vezes ao dia), sugerem-se procedimentos no neuroeixo 4?6 horas após a última administração do fármaco, de preferência após a avaliação do status de coagulação (2 C).²
7. Nos pacientes utilizando HNF sc em altas doses (7.500?10.000 UI 2 vezes ao dia ou abaixo de 20.000 UI por dia em dose única), sugere-se procedimentos no neuroeixo 12 horas após a administração do fármaco ou depois da avaliação do status de coagulação (2 C).^{2,15}
8. Nos pacientes em regime de doses maiores de 10.000 UI por dose ou doses diárias maiores que 20.000 UI sugerem-se procedimentos no neuroeixo 24 horas após a administração do fármaco (2 C).²

Heparina de baixo peso molecular (HBPM)

A HBPM vem se tornando o tratamento de escolha tanto para a prevenção como para o tratamento de TVP devido a sua maior biodisponibilidade (quase 100%) após administração subcutânea, resultando em efeito anticoagulante superior sem aumentar a tendência ao sangramento, e ao uso facilitado, sem necessidade de monitorização da coagulação sanguínea.³

A farmacologia da HBPM difere da HNF. As principais diferenças consistem na maior atividade inibitória contra fator Xa comparado com a trombina (IIa), dificuldade de monitorização do efeito anticoagulante (níveis do fator Xa), meia-vida de eliminação prolongada e ausência de reversibilidade completa com protamina.⁶¹ Com administração subcutânea, os níveis plasmáticos máximos são atingidos em aproximadamente 3?4 horas, e a meia-vida de eliminação, com função renal normal, é de 4?6 horas.^{74,75} Entretanto, mantém atividade antifator Xa considerável (50%) após 10?12 horas da administração. Se o clearance de creatinina cair abaixo de 30 mL.min⁻¹, a meia-vida de eliminação dobra.⁷⁴ Comparada com a HNF, há risco 10 vezes menor da ocorrência de Trombocitopenia (TIH); entretanto, são contraindicadas na TIH pelo alto risco, de aproximadamente 90%, de reação cruzada.⁷⁶

Se a tromboprofilaxia com HBPM for prescrita em duas doses diárias (30 mg duas vezes ao dia), quando comparada ao regime de dose única diária, o risco de HEP pode ser aumentado, pois os níveis mínimos de atividade anti-Xa são maiores.⁷⁷

O uso da HBPM em pacientes submetidos a bloqueio de neuroeixo foi adotado na Europa em 1987. Utilizava-se 20 a 40 mg em dose única 12 horas antes do procedimento cirúrgico. Para evitar a ocorrência de HEP, recomendações orientavam a inserção/remoção do cateter peridural com intervalo mínimo de 10?12 horas após a última dose de HBPM. A dose subsequente era reiniciada após 8?12 horas.^{8,10} Dessa forma, revisões envolvendo dados de milhões de pacientes mostraram que o bloqueio neuroaxial em uso de HBPM sob o regime Europeu era seguro, com apenas um caso de HEP descrito.⁷⁸

Por outro lado, na América do Norte, a enoxaparina, introduzida em 1993, não teve recomendação em relação ao tempo entre sua administração e a realização do bloqueio neuroaxial ou remoção de cateter. A enoxaparina era rotineiramente administrada imediatamente no pós-operatório, na dose de 30 mg duas vezes ao dia. Após 5 anos de uso, o FDA (*Food and Drug Administration*) acumulava relatos de 43 pacientes submetidos a bloqueios neuroaxiais que desenvolveram HEP.⁷⁹ Em 1998, 13 casos de HEP associados a HBPM tinham sido descritos na Europa, enquanto na América do Norte atingia 60 casos.⁸⁰ As razões para as elevadas taxas foram atribuídas a: (i) prescrição de maior dose diária de HBPM; (ii) doses mais frequentes, possivelmente levando a níveis mínimo sanguíneos mais elevados durante a inserção/remoção do cateter; (iii) falta de diretrizes práticas no bloqueio do neuroeixo.^{17,80}

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

Com base no exame dos casos publicados e na experiência clínica do uso de HBPM na Europa e na América do Norte, fatores de risco específicos associados à HEP foram propostos, como idade acima de 65 anos, sexo feminino, administração 2 vezes por dia e o efeito aditivo, se não sinérgico, de múltiplos medicamentos que alteram a hemostasia.^{7,80} (tabela 1).

Recomendações

1. Drogas antiplaquetárias e anticoagulantes orais administradas concomitantemente a HBPM aumentam o risco de HEP, sendo proscrito o bloqueio, nessas condições, ou a interrupção dessas drogas coadjuvantes caso haja programação de procedimentos em neuroeixo (1 A).²
2. A ocorrência de sangramento durante a introdução de agulha ou cateter não justifica o cancelamento da cirurgia. Sugere-se que o início da terapia com HBPM, nessa circunstância, ocorra 24 horas após o fim da cirurgia (2 C).²
3. Em pacientes em tromboprofilaxia pré-operatória com HBPM, é recomendado bloqueio neuroaxial após 12 horas da última dose de HBPM (1 C).^{2,15}
4. Pacientes com doses terapêuticas de HBPM – como enoxaparina 1 mg.kg⁻¹ a cada 12 horas, enoxaparina 1.5 mg.kg⁻¹ por dia, dalteparina 120 UI.kg⁻¹ a cada 12 horas, dalteparina 200 UI.kg⁻¹ por dia ou tinzaparina 175

UI.kg⁻¹ por dia, é sugerido intervalo maior que 24 horas entre a última dose e o bloqueio neuroaxial para assegurar hemostasia normal (2 C).²

5. Para uso pós-operatório de HBPM, a primeira dose de HBPM deve ser administrada 12 horas após a cirurgia. A segunda dose de HBPM não deve ser administrada antes de 24 horas da primeira dose para que o cateter peridural possa ser mantido com segurança. Entretanto, a retirada do cateter peridural deve ser feita somente 12 horas após a última dose. A dose subsequente de HBPM, após a retirada do cateter, deve ser após 4 horas. Nenhuma droga que altere a hemostasia deve ser administrada devido ao risco de efeitos aditivos (1 C).²
6. No esquema de posologia com duas doses diárias há maior risco de HEP, recomendando vigilância contínua. A primeira dose de HBPM deve ser administrada após 24 horas do fim da cirurgia, se não houver risco de sangramento. Havendo risco de sangramento, a primeira dose deve ser postergada para 48-72 horas após o fim da cirurgia (1 C).^{2,15}

Antagonistas da vitamina K (Cumarínicos)

Incluem acenocumarol, femprocumona e warfarinas. Essas drogas inibem a síntese e gama-carboxilação dos fatores dependentes da vitamina K: II, VII, IX, X, proteína C e S, o que os torna incapazes de se ligarem a membranas fosfolipídicas plaquetárias durante a coagulação. O Tempo de Protrombina (TP) ou RNI (Razão Normalizada Internacional) são os testes mais usados para monitorar essas drogas, e refletem a atividade plasmática de três dos quatro fatores de coagulação (II, VII e X). Experiências clínicas sugerem que o nível de atividade de 40% de cada fator é adequado para hemostasia normal ou próxima ao normal.⁸¹ RNI de 1,5 está associado à atividade do fator VII de 40%. Como o fator VII tem meia-vida mais curta (aproximadamente 6 horas), o aumento inicial do RNI, quando os cumarínicos são usados, reflete a perda da atividade do fator VII.

Entretanto, o efeito terapêutico dessas drogas é mais dependente da redução dos fatores II ou X, que tem meias-vidas relativamente mais longas; 60-72 horas e 24-36 horas, respectivamente. Após a interrupção do uso da warfarina, o fator II é o último a normalizar⁸² e o RNI pode retornar a valores próximos aos normais devido à restauração da atividade do fator VII; entretanto, os fatores II e X podem não ter sido restaurados a níveis hemostáticos normais.⁸³ Seu efeito anticoagulante pode ser efetivamente revertido com a administração de vitamina K, plasma fresco congelado ou complexo protrombínico total (fatores II, VII, IX e X).³

Embora a ASRA tenha recomendado remoção do cateter peridural com RNI menor que 1,5; esse valor tem sido considerado conservador. Relatos mostram remoção de cateteres peridurais com RNI mais alto e sem intercorrências.⁸⁴⁻⁸⁶ Se ocorrer nas primeiras 48 horas do uso da medicação, é provável que haja níveis adequados de atividade de fatores de coagulação, particularmente dos fatores II e X. Além desse período, todos os fatores dependentes da vitamina K serão afetados. Não há relato de caso de HEP em 11.235 pacientes recebendo analgesia peridural após artroplastia total de joelho, tratados com warfarina (5-10 mg) iniciada na noite anterior ao procedimento. Os cateteres peridurais

eram retirados até 48 horas de pós-operatório. A média de RNI no momento da retirada foi de 1,5 (0,9-4,3). O RNI foi menor que 1,5 em aproximadamente 40% dos casos. Essas séries sugerem que não apenas o valor do RNI, mas também a duração da terapia com warfarina deve ser considerada no manejo do cateter peridural, e que o prolongamento por mais de 48 horas pode representar significativo aumento do risco de hematoma.⁸⁵

O controle dos pacientes em uso de warfarina no perioperatório continua controverso. As recomendações são baseadas na farmacologia da droga, na relevância clínica dos níveis e na deficiência dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, e em séries de casos e relatos de HEP.² Diretrizes com base em evidências para o tratamento perioperatório da terapia antitrombótica foram estabelecidas pelo ACCP (*American College of Chest Physicians*). Instrui que no pré-operatório, a warfarina deve ser interrompida ao menos 5 dias antes do procedimento eletivo, avaliando o RNI 1 a 2 dias antes da cirurgia, e se > 1,5; administrar 1 a 2 mg de vitamina K por via oral. Caso a reversão para cirurgia/procedimento seja urgente, considere 2,5-5 mg por via oral ou IV de vitamina K; e para reversão imediata, administrar plasma congelado fresco. Os pacientes com alto risco de tromboembolismo deverão fazer ponte com HBPM SC terapêutica (preferencial) ou HNF intravenosa.⁴⁴

Recomendações

1. Recomenda-se a realização de procedimentos no neuroeixo 5 dias após a suspensão dos cumarínicos e normalização do RNI (1 B).^{1,2}
2. Recomenda-se a suspensão de drogas que modifiquem a atividade normal da coagulação, tais como anti-inflamatórias, tienopiridínicos, HNF, HBPM (1 A).^{1,2}
3. Sugere-se que pacientes que tenham recebido uma dose de warfarina mais de 24 horas antes da cirurgia ou tenham recebido uma segunda dose tenham o RNI checado (2 C).²
4. Se o paciente estiver usando baixas doses de warfarina durante analgesia peridural, monitorizar RNI diariamente (2 C).²
5. Sugere-se que pacientes recebendo analgesia peridural sejam avaliados neurologicamente como rotina, sendo recomendada para isso a utilização de soluções anestésicas tituladas para não prejudicar a avaliação (2 C).²
6. Sugere-se que após o início da tromboprofilaxia com warfarina, os cateteres epidurais sejam retirados quando o RNI for menor que 1,5. A retirada de cateter peridural após 12-24 horas da dose de warfarina parece não aumentar o risco de sangramento (2 C).^{1,2,85,86}
7. Sugere-se que pacientes que apresentem RNI maior que 1,5 e menor que 3,0 sejam cuidadosamente monitorados com relação ao cateter. Nessa situação, o cateter deve ser mantido com base no RNI e na duração da terapia com warfarina (2 C).^{1,2}
8. Pacientes com RNI maior que 3,0 devem ter a dose da medicação mantida ou diminuída (1 A). Não há recomendação para a condução dos pacientes que possuem cateteres epidurais com esse nível de anticoagulação (2 C).^{1,2}
9. Sugere-se a avaliação neurológica a cada 2 horas durante 24 horas após a retirada do cateter (2 C).²

Inibidores do fator Xa

Fondaparinux (Arixtra®)

O Fondaparinux é um pentassacarídeo sintético que inibe indiretamente o fator Xa de forma seletiva por meio da anti-trombina III. Ao contrário das HBPM, não tem efeito sobre o fator IIa (trombina) e, portanto, a agregação plaquetária não é afetada.¹³ Esse composto tem biodisponibilidade de aproximadamente 100% após administração subcutânea e meia-vida de eliminação de 18 a 21 horas, sendo eliminado principalmente pelos rins. A meia-vida de eliminação é prolongada para 36 a 42 horas quando o clearance de creatinina é menor que 50 mL.min⁻¹, sendo contraindicado nos pacientes com clearance menor que 30 mL.min⁻¹. A dose profilática é de 2,5 mg por via subcutânea uma vez ao dia.³

Habitualmente, é administrado de 6 a 12 horas após a cirurgia, uma vez que, quando usado no pré-operatório, pode aumentar o risco do sangramento cirúrgico sem melhorar a eficácia antitrombótica.⁸⁷ Em virtude do uso pós-operatório, não há problemas com anestesia no neuroeixo de punção única; entretanto, se o cateter for inserido, deve ser removido apenas na ausência de níveis plasmáticos do agente. As recomendações para o manejo do cateter peridural em pacientes em uso de fondaparinux obedecem às condições usadas no estudo de Singelyn e cols.²⁶ Esse estudo avaliou 5387 pacientes, sendo 1428 submetidos a procedimentos anestésicos regionais nos quais a dose única do fondaparinux era omitida na noite anterior à retirada do cateter. Dessa forma, foi assegurado intervalo de 36 horas entre a última dose da droga e a remoção do cateter, e 12 horas entre o tempo de remoção do cateter e a próxima dose do fondaparinux. Nenhum caso de HEP foi descrito.²⁶

Pelo American College of Chest Physicians (ACCP), mesmo com 2 casos descritos de TIH com uso do fondaparinux, sugere-se HBPM ou HNF como droga alternativa nos pacientes com história de TIH.⁸⁸

Recomendações

1. Com posologia profilática (2,5 mg) no pós-operatório, a anestesia no neuroeixo pode ser utilizada se atraumática. Se isso não for possível, deve-se escolher outra estratégia farmacológica (1 C).²
2. Sugere-se que cateteres peridurais sejam removidos no mínimo 6 horas antes da primeira dose pós-operatória (2 C).²
3. Caso seja usado, o cateter peridural deve ser retirado apenas 36 horas após a última dose profilática do fondaparinux, e a dose subsequente deve ser administrada somente após 12 horas da retirada (2 C).^{13,26}

Rivaroxabana (Xarelto®)

Rivaroxabana é um inibidor seletivo e direto do fator Xa. Administrado por via oral é utilizado na prevenção de TVP após cirurgia de prótese total de joelho, assim como na prevenção primária de TEV após cirurgia eletiva, prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvar, e prevenção e tratamento de TEV (recorrente) e embolia pulmonar.²

O tratamento é iniciado 6-8 horas após a cirurgia e com dose única de 10 mg, e os níveis plasmáticos máximos são atingidos em 2-4 horas.⁸⁹ Estudos mostram melhor eficácia em relação à enoxaparina para a trombotoprofilaxia,⁹⁰ e da mesma forma, quando comparada com as heparinas e os antagonistas da vitamina K no tratamento da TVP.⁹¹

A rivaroxabana tem meia-vida de eliminação de 5 a 9 horas, pouco influenciada pela função renal (33% da eliminação ocorre por via renal), uma vez que também tem eliminação hepática. Em idosos, entretanto, a meia-vida pode ser prolongada para 11 a 13 horas.^{13,89} Em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada e grave, a exposição à rivaroxabana aumenta 1,4, 1,5 e 1,6 vezes, respectivamente.⁹²

A rivaroxabana promove prolongamento do TTPa e do Heptest, porém esses testes não são recomendados para avaliar o efeito anticoagulante dessa droga. O Tempo de Protrombina (TP) é influenciado pela rivaroxabana em dose dependente, com estreita correlação em relação às concentrações plasmáticas, e deve ser medido em segundos, e não pelo IRN.⁹³ Entretanto, a monitorização rotineira não é considerada necessária. Recentemente, foi lançado no mercado um reversor para os inibidores diretos do fator Xa com resultados promissores chamado Andexanet alfa.²

Os estudos clínicos com uso da anestesia neuraxial em pacientes tratados com rivaroxabana são escassos. A literatura descreve sete hematomas neuroaxiais associados à rivaroxabana.² Três casos foram submetidos a bloqueio neuraxial, no entanto, em 2 casos, um agente alternativo de trombotoprofilaxia foi utilizado imediatamente no pós-operatório e os hematomas ocorreram após a alta hospitalar.^{94,95} No caso restante, o cateter peridural foi removido 18 horas após a primeira dose de rivaroxabana, ou seja, em intervalo de tempo inferior às 26 horas recomendadas pelo fabricante.⁹⁶

Recomendações

1. Sugere-se a descontinuação de rivaroxabana cerca de 72 horas antes do procedimento no neuroeixo. Se não for possível aguardar esse período, considerar a dosagem laboratorial de rivaroxabana ou do nível de fator anti-Xa (2 C).²
2. Sugere-se a remoção do cateter 6 horas antes da primeira dose pós-operatória (2 C).²
3. Se na presença do cateter peridural houver administração de uma dose imprevista de rivaroxabana, deve-se aguardar a dosagem de rivaroxabana ou fator anti-Xa por no mínimo 22-26 horas após a dose (2 C).²

Apixaban (Eliquis®)

Inibidor direto seletivo do fator Xa e administrado por via oral. Tem biodisponibilidade de 60% e não requer biotransformação para sua ativação.⁹⁷ Em contraste com os antagonistas da vitamina K, o apixaban não tem interação com alimentos. Níveis plasmáticos máximos são obtidos em 3 horas, com meia-vida aproximada de 12 horas (10 a 15 horas), sendo necessário posologia em 2 doses diárias.^{97,98} Não requer monitorização rotineira da coagulação. Apenas 25% é eliminada via renal e 75% por metabolismo hepático e biliar, sendo excretado por via intestinal.

Tanto o PT quanto o aPTT não são adequados para avaliar qualitativa e quantitativamente os efeitos do apixaban. Esses testes não são confiáveis ??devido à baixa sensibilidade e a uma grande variabilidade entre ensaios, dependendo dos reagentes utilizados.⁹⁹

Estudos randomizados têm mostrado a eficácia e segurança do apixaban após cirurgias de prótese de joelho e quadril.^{100,101} A avaliação de 18.201 indivíduos com fibrilação atrial, comparando o apixaban com a warfarina, mostrou que o apixaban foi superior na tromboprolifasia, com baixo risco de sangramento e menor índice de mortalidade.¹⁰² Com base nesses estudos, o apixaban conseguiu aprovação para anticoagulação na fibrilação atrial não valvular e tem sido indicado para tromboprolifasia nas cirurgias de quadril e joelho. Nesse último cenário, uma dose de 2,5 mg duas vezes por dia é usada e iniciada 12?24 horas após a cirurgia.²

Recomendações

1. Sugere-se a suspensão do apixaban cerca de 72 horas antes de procedimentos no neuroeixo. Considerar a checagem dos níveis de apixaban ou fator anti-Xa caso a suspensão seja em menos que 72 horas (2 C).²
2. Sugere-se a retirada de cateter peridural 6 horas antes da primeira dose pós-operatória (2 C).²
3. Se, na presença de cateter peridural, houver a administração de uma dose imprevista de apixaban, deve-se aguardar a dosagem de apixaban ou fator anti-Xa por no mínimo 26?30 horas após a dose (2 C).²

Edoxaban (Lixiana®)

Um dos grandes expoentes da nova geração de anticoagulantes orais é o edoxaban, que impactou essa nova classe de fármacos principalmente após o ENGAGE AF-TIMI 48.¹⁰³ Sua notoriedade advém não da superioridade apresentada em relação à warfarina, o que já era esperado, mas pelo fato de permitir um ajuste posológico efetivo. Isso se deve ao perfil farmacológico do edoxaban, com níveis plasmáticos alcançados dentro de 1 a 2 horas, apresentando biodisponibilidade de 62% e ligação em proteínas plasmáticas de 55%.²

A excreção renal é responsável por cerca de 50% da eliminação da droga, sendo o restante metabolizado e excretado pelo fígado e intestino. Dessa maneira, é prudente realizar o ajuste terapêutica do edoxaban em casos de insuficiência renal, visto que a meia-vida de eliminação pode variar, nesses casos, de 8,75 a 14 horas.^{2,15} O TP e o TTPa não são efetivos na avaliação da atividade do edoxaban, sendo que para isso é necessária a utilização de ensaios cromatogênicos.

Recomendações

1. Sugere-se a suspensão do edoxaban 72 horas antes da realização de procedimentos no neuroeixo. Níveis residuais aceitáveis de edoxaban ainda não foram determinados (2 C).²
2. Sugere-se que cateteres de neuroeixo sejam retirados 6 horas antes da primeira dose pós-operatória (2 C).²
3. Em casos de administração do fármaco antes da retirada do cateter, recomenda-se realizar a dosagem seriada de

edoxaban durante as 20 a 28 horas seguintes ou fator anti-Xa para proceder a retirada do cateter (2 C).²

Betrixaban (Bevyxxa®)

Esse é o mais recente dos fármacos conhecidos com NOACs (novos anticoagulantes orais), e seu papel vem sendo ressaltado após a fase III do estudo APEX,¹⁰⁴ com superioridade na prevenção de tromboembolismo venoso em comparação com a enoxaparina, o que não foi conseguido de maneira contundente pelo apixaban e a rivaroxabana. É também um inibidor seletivo e reversível do fator Xa, que apresenta pico plasmático em 3?4 horas, biodisponibilidade de 34% e ligação a proteínas plasmáticas de 60%.¹⁰⁵

O betrixaban exibe um perfil farmacocinético menos dependente da função renal, sendo que essa corresponde a somente 5% a 11% da excreção da droga, sendo que a imensa maioria é eliminada de forma primária, ou seja, sem metabólitos ativos pelo sistema hepatobiliar. Possui uma meia-vida de eliminação de 37 horas, enquanto os efeitos farmacodinâmicos apresentam-se evidentes em 19 a 27 horas.^{105,106} O betrixaban é indicado para pacientes hospitalizados submetidos a protocolos de profilaxia para TEV, com a ressalva da necessidade de verificação do perfil hepático e renal desses pacientes para posterior ajuste da dose.

Recomendações

1. Sugere-se a suspensão de betrixaban 72 horas antes de procedimentos no neuroeixo. Se houver necessidade de procedimentos no neuroeixo antes desse período, deve-se checar os níveis de betrixaban ou fator anti-Xa (2 C).²
2. Sugere-se a suspensão de bloqueios de neuroeixo em pacientes com ClCr menor que 30 mL.min⁻¹ (2 C).²
3. Sugere-se que cateteres no neuroeixo sejam removidos 5 horas antes da próxima dose de betrixaban (2 C).²
4. Após doses imprevistas de betrixaban, sugerem-se dosagens seriadas do fármaco durante as 72 horas seguintes, antes da retirada do cateter (2 C).²

Inibidores da trombina

Dabigatran (Pradaxa®)

Dabigatran é um pró-fármaco que, após conversão no princípio ativo, torna-se um inibidor reversível da trombina, administrado por via oral e aprovado para profilaxia de TVP em pacientes submetidos a cirurgia de prótese de quadril ou joelho.⁷⁵ Lançado no Brasil em 2011 após os resultados obtidos no estudo RE-LY,¹⁰⁷ este composto tem meia-vida de 12 a 17 horas e é eliminado principalmente, majoritariamente, por via renal. Após sua administração, os níveis plasmáticos máximos são atingidos em 2 a 4 horas.^{108,109}

O tratamento é iniciado 1 a 4 horas após a cirurgia, com doses que variam de 75 mg (clearance de creatinina entre 30 a 50 mL.min⁻¹) a 110 mg (função renal normal). A dose é aumentada para 150 mg a 220 mg nos dias subsequentes. O dabigatran prolonga o TTPa, sem efeito linear. O Tempo de Trombina (TT) é particularmente sensível, sendo referência para controle da anticoagulação, com linearidade entre dose-resposta nas concentrações terapêuticas.^{108,109}

A eficácia da dabigatrana (220 mg) na prevenção da TVP é comparável com a enoxaparina (40 mg.dia⁻¹) e sem aumento do sangramento.¹¹⁰ Estudos preliminares com a dabigatrana e bloqueio no neuroeixo foram realizados respeitando a remoção do cateter peridural com 4 a 6 horas antes da primeira dose. Não há estudo com pacientes em uso de dabigatrana e utilização de cateter peridural, pois os estudos são limitados e nenhum com uso contínuo de cateter peridural, pois em todos os casos foram retirados com até 2 horas após término da cirurgia, e de 4 a 6 horas antes da primeira dose de dabigatrana.^{110,111} A dabigatrana não foi utilizada se um cateter peridural permaneceu no local para alívio da dor no pós-operatório.^{110,112}

O efeito da dabigatran pode ser revertido pelo idarucizumabe, um fragmento de anticorpo monoclonal que se liga à dabigatrana e reverte seus efeitos anticoagulantes. Um ensaio clínico em pacientes com sangramento ou necessitando de cirurgia urgente demonstrou que o idarucizumabe reverteu completamente o efeito anticoagulante da dabigatrana em poucos minutos.^{113,114}

Recomendações

1. Sugere-se a suspensão de dabigatrana 120 horas antes de um bloqueio no neuroeixo. Entretanto, se existe uma função renal confiável e não há fatores de risco para sangramento (idade maior que 65 anos, hipertensão e medicações antiplaquetárias concomitantes), esse período deve ser reavaliado (2 C).²
2. Sugere-se a suspensão de dabigatrana cerca de 72 horas antes para pacientes que possuem CrCl maior ou igual a 80 mL.min⁻¹ (2 C).²
3. Sugere-se a suspensão de dabigatrana cerca de 96 horas antes para pacientes que possuem CrCl entre 50-79 mL.min⁻¹ (2 C).²
4. Sugere-se a suspensão de dabigatrana cerca de 120 horas antes para pacientes que possuem CrCl entre 30-49 mL.min⁻¹ (2 C).²
5. Sugere-se não realizar bloqueios de neuroeixo em pacientes em uso de dabigatrana que possuem CrCl menor que 30 mL.min⁻¹ (2 C).²
6. Sugere-se que cateteres de neuroeixo sejam removidos 6 horas antes da primeira dose de dabigatrana pós-operatória (2 C).²
7. Se ocorrer uma administração imprevista de dabigatrana e houver um cateter em neuroeixo, considerar dosagem do fármaco cerca 34-36 horas após (2 C).²

Argatroban (Acova®)

Derivado do ácido carboxílico, que se liga de forma não covalente à trombina, o argatroban é um inibidor direto reversível da trombina, administrado de forma intravenosa, que se liga às diferentes formas de trombina (livre ou ligada ao coágulo).^{115,116} O argatroban é indicado em pacientes com trombose associada a trombocitopenia, Induzida por Heparina (TIH) pela ausência de interação com o Fator Plaquetário 4 (FP4).³

O argatroban é administrado intravenoso de forma contínua e é eliminado exclusivamente pelo fígado, podendo ser utilizado em caso de insuficiência renal. A dose de 0,5 a 2 µg.kg.min⁻¹ é ajustada para manter o TTPa entre 1,5 e

3 do valor normal. Em pacientes com boa função hepática, a normalização do TTPa ocorre com 2 a 4 horas do fim da infusão em virtude da meia-vida curta, de 35 a 45 minutos.¹¹⁷

Recomendações

Se o paciente estiver usando o argatroban terapêutico devido ao diagnóstico de TIH aguda, o tratamento não deve ser descontinuado em virtude do risco de tromboembolismo; portanto, o bloqueio está contraindicado (2 C).²

Desirudina (Iprivask®), bivalirudina (Angiomax®) e lepirudina (Refludan®)

As hirudinas recombinantes, desirudina, bivalirudina e lepirudina, são da primeira geração dos inibidores diretos da trombina e administradas por via parenteral. Não apresentam interação com o Fator Plaquetário 4 (FP4) e, portanto, não desencadeiam trombocitopenia Induzida por Heparina (TIH). A desirudina é indicada para a profilaxia de TVP e a lepirudina para tratamento de TVP em pacientes com história de TIH.¹³

Tanto a lepirudina como a desirudina têm meia-vida de 1,3 a 2 horas, que aumenta significativamente na insuficiência renal. Devido ao risco potencial para sangramentos, o efeito anticoagulante das hirudinas deve ser rotineiramente monitorizado com TTPa ou ECT (*Ecarin Clotting Time*).¹¹⁸

Recomendação

Para pacientes recebendo inibidores de trombina endovenosa, recomenda-se a suspensão de bloqueio do neuroeixo (2 C).²

Bloqueio do neuroeixo e exames laboratoriais

Consensos atuais determinam que o bloqueio no neuroeixo não deve ser realizado em pacientes com trombocitopenia, entretanto, nenhum deles determina o limite mínimo do número de plaquetas para a realização do bloqueio no neuroeixo.⁹ A função plaquetária parece ser mais importante do que o número isolado de plaquetas,¹¹⁹ e pesquisas na área de anestesia obstétrica sugerem ser aceitável a contagem > 50.000 mm³ com função preservada, enquanto contagem > 100.000 mm³ é aceitável sem considerar o teste de avaliação da função plaquetária.^{120,121}

Estudo¹²² avaliando 573 parturientes submetidas a anestesia do neuroeixo (peridural e subaracnóidea) e contagem < 100.000 mm³ não mostrou caso de HEP nem mesmo nas 15 pacientes com contagem plaquetária abaixo de 50.000 mm³. Nesse mesmo estudo foi realizada revisão sistemática utilizando outros relatos da literatura para o cálculo do risco de HEP em parturientes com trombocitopenia, e foi encontrado que o risco de hematoma em pacientes com contagem > 70.000 mm³ é extremamente baixo (< 0,2%). Entretanto, o risco exato de HEP com contagem de plaquetas < 70.000 mm³ permanece incerto, com limite superior de 3% para contagens de 50.000 a 69.000 mm³ e 11% para contagens < 49.000 mm³. Essa incerteza deve ser considerada pelos profissionais ao se fazer a difícil avaliação de risco e benefício da anestesia no neuroeixo em parturientes com uma contagem de plaquetas abaixo de 70.000 mm³.

Na ausência de fatores de risco, contagem de plaquetas > 80.000 mm³ é considerada segura para a realização

de bloqueios subaracnóideos/peridurais, e contagem > 40.000 mm³, para punção lombar simples.¹²³ Revisão sistemática mostrou não haver evidências suficientes para se recomendar transfusão profilática de plaquetas em pacientes trombocitopênicos com o intuito de reduzir o risco de HEP em pacientes submetidos a anestesia do neuroeixo.¹²⁴

Quanto à hemostasia secundária, o nível de atividade de 40% de cada fator é adequado para hemostasia normal ou próxima ao normal.⁸¹ IRN de 1,5 está associado a atividade do fator VII de 40%. O sangramento pode ocorrer se o nível de qualquer fator de coagulação estiver reduzido a 20%?40% do seu valor habitual.⁸³

Recomendações

1. Bloqueios subaracnóideos ou peridurais, na ausência de fatores de risco para sangramento, poderão ser realizados com contagem plaquetária > 80.000 mm³ (2 C).¹²³
2. Deve-se considerar IRN menor que 1,5 para a realização, com segurança, de bloqueios do neuroeixo (2 C).²

Considerações durante a gravidez

Embora haja risco aumentado de trombose durante gravidez normal, os eventos tromboembólicos apresentam baixa incidência nos períodos perigestacionais. O tromboembolismo venoso, porém, é uma das causas mais comuns de morbimortalidade materna, especialmente em países desenvolvidos.¹²⁵ Fatores de risco comuns que aumentam a incidência de trombose em mulheres grávidas inclui a idade acima de 35 anos, imobilização prolongada, obesidade, trombofilia, tromboembolismo prévio e parto cesáreo.^{126,127}

Na maioria das mulheres saudáveis com gravidez e parto vaginal sem complicações, os benefícios da tromboprofilaxia não superam os riscos maternos e fetais. No entanto, para condições maternas como trombofilia adquirida ou hereditária, e para mulheres em repouso prolongado, os benefícios da tromboprofilaxia podem superar os riscos. Assim, o uso de anticoagulação para prevenção de tromboembolismo em pacientes está se tornando mais frequente.¹²⁸

A incidência de HEP após bloqueio neuroaxial (com ou sem hemostasia alterada) no paciente obstétrico é muito difícil de determinar. Bateman e cols. avaliaram 142.287 pacientes submetidos a anestesia peridural/analgesia e encontraram sete casos de hematomas peridurais com necessidade de laminectomia de descompressão, resultando em uma incidência de HEP de 1:22.189. No entanto, nenhum dos casos se referia a pacientes obstétricos, o que sugere que pacientes obstétricas submetidas a implante de cateter peridural apresentam risco significativamente menor de HEP em comparação com pacientes cirúrgicos não obstétricos.¹²⁹

O estado relativamente hipercoagulável da gravidez pode ser protetor e oferece possível motivo para a menor taxa de hematomas neuroaxiais nessa população. As alterações anatômicas normais que ocorrem na coluna vertebral com o envelhecimento podem fornecer outra explicação para a diferença na incidência. A prevalência de doença vascular, osteoporose e alterações degenerativas da coluna aumenta com a idade, resultando, por fim, em uma diminuição do volume do espaço peridural. Por outro lado, a paciente obstétrica mais jovem possui um espaço

peridural mais complacente, com capacidade de acomodar um volume maior de sangue antes do início dos sintomas.¹²⁹

O bloqueio no neuroeixo é essencial para o cuidado da paciente obstétrica, em comparação com modos alternativos de tratamento da dor. Para o trabalho de parto, a analgesia neuraxial proporciona alívio superior da dor a outras modalidades analgésicas e diminui os níveis circulantes de catecolaminas, o que pode ser particularmente benéfico para pacientes com distúrbios hipertensivos da gravidez ou comorbidades preexistentes. Da mesma forma, no parto cesáreo, a anestesia no neuroeixo tem muitos benefícios maternos e fetal em comparação com a anestesia geral, incluindo diminuição do risco de complicações pulmonares, além de possibilitar a melhor relação mãe-bebê imediatamente após o parto.¹³⁰⁻¹³²

Alterações fisiológicas durante a gravidez resultam em aumento no volume de distribuição, depuração, biodisponibilidade e metabolismo de muitos medicamentos, e podem levar à diminuição do efeito de pico e à diminuição das concentrações plasmáticas ao longo do tempo após a administração de anticoagulantes. Assim, há recomendação de profilaxia com heparina não fracionada com dosagem maior que a habitual.^{128,133,134}

Quando se utiliza HNF, as doses recomendadas são de 7500 a 10.000 UI de 12/12 horas ou até 20.000 UI diárias por via subcutânea. Quando em terapia profilática, nessas doses, o bloqueio neuraxial deve ser realizado após 12 horas da administração da última dose. Quando em uso de doses terapêuticas, ultrapassando 10.000 UI por dose ou 20000 UI diárias, o bloqueio deve ser realizado 24 horas após a administração da última dose.²

A preferência de profilaxia ou terapia em nosso meio é a HBPM. As doses recomendadas são semelhantes às dos pacientes não obstétricos. A enoxaparina profilática utilizada é de 40 mg diários para pacientes entre 50 e 90 kg, 60 mg, entre 91 e 130 kg, e 80 mg para aquelas acima de 130 kg. As doses terapêuticas são de 1 mg.kg⁻¹ de 12/12 horas. Mantendo-se as recomendações quanto ao tempo de uso da medicação e o tempo de bloqueio igual para pacientes obstétricas e não obstétricas.^{2,135}

Recomendações

1. Dados farmacológicos são limitados com relação aos agentes antitrombóticos na gravidez. Na ausência de uma grande série de casos com bloqueio do neuroeixo na população gestante em uso de profilaxia ou tratamento para TEV, sugerimos que as mesmas diretrizes gerais sejam aplicadas às parturientes (2 C).²
2. Em circunstâncias que envolvem parturientes de alto risco que recebem profilaxia para TEV e requerem intervenções urgentes para indicações maternas ou fetais, e havendo risco maior de anestesia geral do que a anestesia no neuroeixo sugeriu modificações nas diretrizes, com seguimento por avaliação neurológica a cada 2 horas após recuperação da anestesia (2 C).²
3. Gestantes em uso de HNF profilática na dose de 7.500?10.000 UI de 12/12 horas ou abaixo de 20.000 UI.dia⁻¹, sugerimos intervalo de 12 horas entre a última dose e a punção do neuroeixo. Nas parturientes em uso de doses terapêuticas, ou seja, acima de 10.000 UI por dose ou dose total diária maior que 20.000 UI, sugerimos

um intervalo de 24 horas entre a última dose e o bloqueio de neuroeixo (2 C).²

4. Para parturientes em trombo profilaxia pré-operatória com HBPM, é recomendado bloqueio do neuroeixo após 12 horas da última dose de HBPM (1 C).^{2,15}
5. Para parturientes com doses terapêuticas de HBPM, como enoxaparina 1 mg.kg⁻¹ a cada 12 horas, enoxaparina 1.5 mg.kg⁻¹ por dia, dalteparina 120 UI.kg⁻¹ a cada 12 horas, dalteparina 200 UI.kg⁻¹ por dia, ou tinzaparina 175 UI.kg⁻¹ por dia, é recomendado um intervalo de pelo menos 24 horas entre a última dose e o bloqueio no neuroeixo para assegurar hemostasia normal (2 C).²

Bloqueio do plexo e periférico no paciente anticoagulado

Embora o HEP seja a maior complicação hemorrágica da anestesia regional, devido à natureza catastrófica de sangramento em espaço restrito e não compressível, o risco associado após bloqueios de plexo e nervos periféricos permanece indefinido.¹ Os casos publicados de sangramento/hematomas clinicamente significativos após técnicas de plexo ou periféricos, tanto em pacientes com hemostasia normal como naqueles em uso de terapia antitrombótica e que apresentaram algum grau de déficit neurológico, apresentaram recuperação satisfatória da função nervosa entre 6 a 12 meses. Assim, enquanto o sangramento em uma bacia neurovascular pode resultar em reduções significativas no hematócrito, a natureza expansível do local periférico pode diminuir a chance de isquemia neural irreversível.²

Observa-se, na literatura, casos de complicações hemorrágicas em pacientes submetidos a bloqueios de nervos periféricos tanto com hemostasia normal¹³⁶⁻¹³⁸ como em pacientes em uso de terapia antitrombótica ou coagulopatias.¹³⁹⁻¹⁴² Embora a maioria dos casos evoluiu sem dano neurológico, houve prolongamento da estadia hospitalar, com prejuízo e insatisfação do paciente, assim como necessidade de transfusão de concentrados de hemácias. Em um caso houve morte por sangramento maciço.¹⁴³

A diretriz de 2018 da *American Society of Regional Anesthesia* revisou todos os casos de complicações hemorrágicas relacionadas a bloqueios de plexos profundos ou nervo periférico.² Foi encontrada uma série de 32 casos, sendo 14 casos em pacientes com hemostasia normal e 18 casos em pacientes em uso de medicação antitrombótica ou história de coagulopatia. A maioria das complicações hemorrágicas graves ocorreu durante a realização de bloqueios de plexos profundos. Uma interessante observação é que em nenhum caso a ultrassonografia foi utilizada como método de localização do nervo periférico ou plexo profundo.

Com o uso cada vez maior da ultrassonografia para auxiliar bloqueios periféricos e de plexo, o número de complicações, como punção vascular, diminuiu devido à visualização dinâmica das estruturas adjacentes ao nervo a ser bloqueado.¹⁴⁴ Isso aumenta a segurança em pacientes em uso de fármacos que afetam a coagulação ou com alterações inatas da hemostasia em que a anestesia regional é um desafio.¹⁴⁵ Apesar de pequena, uma série de 9 casos recentes mostrou que o uso da ultrassonografia para guiar bloqueios de nervos periféricos superficiais em pacientes anticoagulados ou antiagregados é segura, e não resultou

em nenhum caso de hemorragia quando utilizada por mãos experientes.¹⁴⁶

Recomendações

1. Para pacientes submetidos a bloqueio profundos (bloqueios paravertebrais, plexo lombar, simpático lombar etc.) ou ao redor do neuroeixo, recomendamos adotar as mesmas recomendações referentes às técnicas para bloqueio do neuroeixo (1 C).^{1,2}
2. Para pacientes submetidos a bloqueios superficiais ou técnicas periféricas, o anesthesiologista deve considerar a realização do bloqueio em uso de medicação anti-trombótica de acordo com compressibilidade do local, vascularização e consequências do sangramento, caso ocorra (2 C).^{1,2}
3. Até a realização de estudos maiores, essa força tarefa sugere o uso da ultrassonografia para realização de bloqueios periféricos superficiais e profundos com o intuito de reduzir o risco de punção vascular inadvertida (2 C).¹⁴⁶

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Fonseca NM, Alves RR, Pontes JPJ. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. SBA recommendations for regional anesthesia safety in patients taking anticoagulants. *Rev Bras Anesthesiol*. 2014;64:1-15.
2. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43:263-309.
3. Vandermeulen E. Regional anaesthesia and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24:121-31.
4. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1995;80:303-9.
5. Stafford-Smith M. Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1996;43 5 Pt 2:R129-41.
6. Horlocker TT, Wedel DJ. Anticoagulation and neuraxial block: historical perspective, anesthetic implications, and risk management. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23 6 Suppl 2:129-34.
7. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology*. 2004;101:950-9.
8. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 1994;79:1165-77.
9. Green L, Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br J Haematol*. 2010;149:195-208.
10. Tryba M. Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1993;28:179-81.
11. Cameron CM, Scott DA, McDonald WM, et al. A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8,000 cases at a single teaching hospital. *Anesthesiology*. 2007;106:997-1002.
12. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA. Royal College of Anaesthetists Third National Audit P. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit

- Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth*. 2009;102:179–90.
13. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:999–1015.
 14. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:64–101.
 15. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, et al. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain*. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43:225–62.
 16. Lawton MT, Porter RW, Heiserman JE, et al. Surgical management of spinal epidural hematoma: relationship between surgical timing and neurological outcome. *J Neurosurg*. 1995;83:1–7.
 17. Tryba M, Wedel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparine): lessons learned from different dosage regimes in two continents. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1997;111:100–4.
 18. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth*. 1996;43:1260–71.
 19. Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK, et al. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*. 2008;101:832–40.
 20. Meikle J, Bird S, Nightingale JJ, et al. Detection and management of epidural haematomas related to anaesthesia in the UK: a national survey of current practice. *Br J Anaesth*. 2008;101:400–4.
 21. Breivik H, Bang U, Jalonen J, et al. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:16–41.
 22. D'alton ME, Friedman AM, Smiley RM, et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on venous thromboembolism. *Obstet Gynecol*. 2016;45:706–17.
 23. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. The society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg*. 2018;126:928–44.
 24. Waurick K, Riess H, Van Aken H, et al. S1-Leitlinie Rückenmarksnahe regionalanästhesien und thrombembolieprophylaxe/antithrombotische medikation. *Anästhesiologie*. 2014;55:464–92.
 25. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia*. 2007;62:1154–60.
 26. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F, et al. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg*. 2007;105:1540–7.
 27. Carabini LM, Ramsey GE. Hemostasis and transfusion medicine. In: *Clinical Anesthesia: Eighth Edition*. Wolters Kluwer Health. 2017:1088–91.
 28. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol*. 1984;33:155–9.
 29. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:124–32.
 30. Greensite FS, Katz J. Spinal subdural hematoma associated with attempted epidural anesthesia and subsequent continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1980;59:72–3.
 31. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000;355:1295–302.
 32. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343:619–29.
 33. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Shaw K, McNellis D. Low-dose aspirin in nulliparous women: safety of continuous epidural block and correlation between bleeding time and maternal-neonatal bleeding complications. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1553–7.
 34. Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z, et al. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg*. 2002;95:1691–7, table of contents.
 35. Benzon HT, Wong HY, Siddiqui T, et al. Caution in performing epidural injections in patients on several antiplatelet drugs. *Anesthesiology*. 1999;91:1558–9.
 36. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23 6 Suppl 2:164–77.
 37. Hegi TR, Bombeli T, Seifert B, et al. Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. *Br J Anaesth*. 2004;92:523–31.
 38. Capodanno D, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms. *J Thromb Haemost*. 2013;11 Suppl 1:316–29.
 39. Osta WA, Akbary H, Fuleihan SF. Epidural analgesia in vascular surgery patients actively taking clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010;104:429–32.
 40. Kawaguchi S, Tokutomi S. A case of epidural hematoma associated with epidural catheterization which occurred on 12th days after the last medication of ticlopidine hydrochloride. *Masui*. 2002;51:526–8.
 41. Mayumi T, Dohi S. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture in a patient receiving antiplatelet therapy. *Anesth Analg*. 1983;62:777–9.
 42. Benzon HT, McCarthy RJ, Benzon HA, et al. Determination of residual antiplatelet activity of clopidogrel before neuraxial injections. *Br J Anaesth*. 2011;107:966–71.
 43. Asai F, Jakubowski JA, Naganuma H, 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;17:209–17.
 44. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. 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–eS30.
 45. Oprea AD, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy. *Br J Anaesth*. 2013;111 Suppl 1:13–7.
 46. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet

- effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577-85.
47. Sible AM, Nawarskas JJ. Cangrelor: A New Route for P2Y12 Inhibition. *Cardiol Rev*. 2017;25:133-9.
 48. Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y12 receptor antagonist. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:27-35.
 49. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:265-74.
 50. De Luca G. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:e242-54.
 51. Schror K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4 Suppl 2:S14-9.
 52. Kaneda T, Urimoto G, Suzuki T. Spinal epidural hematoma following epidural catheter removal during antiplatelet therapy with cilostazol. *J Anesth*. 2008;22:290-3.
 53. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-51.
 54. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth*. 2016;117 Suppl 2:ii74-84.
 55. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiologists, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention*. 2014;10:38-46.
 56. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510-22.
 57. Levine MS, Carucci LR, DiSantis DJ, et al. Consensus Statement of Society of Abdominal Radiology Disease-Focused Panel on Barium Esophagography in Gastroesophageal Reflux Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207:1009-15.
 58. Banerjee S, Angiolillo DJ, Boden WE, et al. Use of Antiplatelet Therapy/DAPT for Post-PCI Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1861-70.
 59. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1288-94.
 60. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494-503.
 61. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 6 Suppl, 141S-59S.
 62. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 1995;108 4 Suppl, 258S-75S.
 63. Ruff RL, Dougherty JH Jr. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke*. 1981;12:879-81.
 64. Davignon KR, Maslow A, Chaudrey A, et al. CASE 5 ? 2008: Epidural Hematoma: when is it safe to heparinize after the removal of an epidural catheter? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22:774-8.
 65. Rosen DA, Hawkinberry DW, Rosen KR, et al. An epidural hematoma in an adolescent patient after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:966-9, table of contents.
 66. Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23 6 Suppl 2:157-63.
 67. Roediger L, Larbuisson R, Lamy M. New approaches and old controversies to postoperative pain control following cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:539-50.
 68. Ho AM, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest*. 2000;117:551-5.
 69. Chaney MA. Cardiac surgery and intrathecal/epidural techniques: at the crossroads? *Can J Anaesth*. 2005;52:783-8.
 70. Tryba M. European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23 6 Suppl 2:178-82.
 71. Sandhu H, Morley-Forster P, Spadafora S. Epidural hematoma following epidural analgesia in a patient receiving unfractionated heparin for thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:72-5.
 72. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest*. 2007;131:507-16.
 73. Working P. Association of Anaesthetists of Great B, Ireland, Obstetric Anaesthetists A. Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia*. 2013;68:966-72.
 74. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res*. 2002;105:225-31.
 75. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl, e120S-eS21.
 76. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332:1330-5.
 77. Douketis JD, Kinnon K, Crowther MA. Anticoagulant effect at the time of epidural catheter removal in patients receiving twice-daily or once-daily low-molecular-weight heparin and continuous epidural analgesia after orthopedic surgery. *Thromb Haemost*. 2002;88:37-40.
 78. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19 Suppl 1:147-51.
 79. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, et al. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med*. 1998;338:1774-5.
 80. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:172-97.
 81. Xi M, Beguin S, Hemker HC. The relative importance of the factors II, VII, IX and X for the prothrombinase activity in plasma of orally anticoagulated patients. *Thromb Haemost*. 1989;62:788-91.
 82. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 6 Suppl, 160S-98S.
 83. Enneking FK, Benzon H. Oral anticoagulants and regional anesthesia: a perspective. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23 6 Suppl 2:140-5.

84. Buvanendran A, Lubenow T, Majewski M, et al. The INR values at removal of epidural catheter in 4013 patients receiving warfarin. *Anesthesiology*. 2008;109:A427.
85. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, et al. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop Relat Res*. 2007;456:133–7.
86. Liu SS, Buvanendran A, Viscusi ER, et al. Uncomplicated removal of epidural catheters in 4365 patients with international normalized ratio greater than 1.4 during initiation of warfarin therapy. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36:231–5.
87. Kwong LM, Muntz JE. Thromboprophylaxis dosing: the relationship between timing of first administration, efficacy, and safety. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2002;31 11 Suppl:16–20.
88. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e495S–530S.
89. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1–22.
90. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765–75.
91. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008;112:2242–7.
92. Dias C, Moore KT, Murphy J, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2016;43:229–36.
93. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor ? after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:873–80.
94. Ozel O, Demircay E, Kircelli A, et al. Atypical Presentation of an Epidural Hematoma in a Patient Receiving Rivaroxaban After Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics*. 2016;39, e558-60.
95. Radcliff KE, Ong A, Parvizi J, et al. Rivaroxaban-induced epidural hematoma and cauda equina syndrome after total knee arthroplasty: a case report. *Orthop Surg*. 2014;6:69–71.
96. Madhiseti KR, Mathew M, George M, et al. Spinal epidural haematoma following rivaroxaban administration after total knee replacement. *Indian J Anaesth*. 2015;59:519–21.
97. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523–32.
98. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:15–20.
99. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2013;110:283–94.
100. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375, 807-15.
101. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009;361:594–604.
102. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
103. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor Xa next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010;160:635–41.
104. Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ, et al. The design and rationale for the Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban (APEX) study. *Am Heart J*. 2014;167:335–41.
105. Chan NC, Bhagirath V, Eikelboom JW. Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:343–51.
106. Chan NC, Hirsh J, Ginsberg JS, et al. Betrixaban (PRT054021): pharmacology, dose selection and clinical studies. *Future Cardiol*. 2014;10:43–52.
107. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
108. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth*. 2011;107 Suppl 1suppl.1:i96–106.
109. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15 Suppl 1:9S–16S.
110. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. 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;5:2178–85.
111. Fuji T, Fuijita S, Ujihira T, et al. Dabigatran etexilate prevents venous thromboembolism after total knee arthroplasty in Japanese patients with a safety profile comparable to placebo. *J Arthroplasty*. 2010;25:1267–74.
112. Rosencher N, Noack H, Feuring M, et al. Type of anaesthesia and the safety and efficacy of thromboprophylaxis with enoxaparin or dabigatran etexilate in major orthopaedic surgery: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Thromb J*. 2012;10:9.
113. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511–20.
114. Pollack CV Jr, Reilly PA, Weitz JI. Dabigatran Reversal with Idarucizumab. *N Engl J Med*. 2017;377:1691–2.
115. Kaplan KL. Direct thrombin inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:653–66.
116. Kathiresan S, Shiomura J, Jang IK. Argatroban. *J Thromb Thrombolysis*. 2002;13:41–7.
117. Yeh RW, Jang IK. Argatroban: update. *Am Heart J*. 2006;151:1131–8.
118. Greinacher A. Lepirudin: a bivalent direct thrombin inhibitor for anticoagulation therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004;2:339–57.
119. Abramovitz S, Beilin Y. Thrombocytopenia, low molecular weight heparin, and obstetric anesthesia. *Anesthesiol Clin North Am*. 2003;21:99–109.
120. Douglas MJ. Coagulation abnormalities and obstetric anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1991;38 4 Pt 2:R17–25.
121. Schindler M, Gatt S, Isert P, et al. Thrombocytopenia and platelet functional defects in pre-eclampsia: implications for regional anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 1990;18: 169–74.
122. Lee LO, Bateman BT, Kheterpal S, et al. Risk of Epidural Hematoma after Neuraxial Techniques in Thrombocytopenic Parturients: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group. *Anesthesiology*. 2017;126:1053–63.
123. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol*. 2010;148:15–25.
124. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, et al. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for

- the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4. Cd011980.
125. D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. *Anesth Analg.* 2016;123:942–9.
 126. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:92–128.
 127. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 2 Suppl:e691S–736S.
 128. Ansari J, Carvalho B, Shafer SL, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs Commonly Used in Pregnancy and Parturition. *Anesth Analg.* 2016;122:786–804.
 129. Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J, et al. The risk and outcomes of epidural hematomas after perioperative and obstetric epidural catheterization: a report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group Research Consortium. *Anesth Analg.* 2013;116:1380–5.
 130. Algert CS, Bowen JR, Giles WB, et al. Regional block versus general anaesthesia for caesarean section and neonatal outcomes: a population-based study. *BMC Med.* 2009;7:20.
 131. Beckmann M, Calderbank S. Mode of anaesthetic for category 1 caesarean sections and neonatal outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52:316–20.
 132. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, et al. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11. Cd003519.
 133. Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1240–5.
 134. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:370–7.
 135. Friedman AM, D'Alton ME. Venous thromboembolism bundle: Risk assessment and prophylaxis for obstetric patients. *Semin Perinatol.* 2016;40:87–92.
 136. Kurzel RB, Au AH, Rooholamini SA. Retroperitoneal hematoma as a complication of pudendal block. Diagnosis made by computed tomography. *West J Med.* 1996;164:523–5.
 137. Mishio M, Matsumoto T, Okuda Y, et al. Delayed severe airway obstruction due to hematoma following stellate ganglion block. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23:516–9.
 138. Singh SK, Katyal S, Kumar A, et al. Massive hemothorax: A rare complication after supraclavicular brachial plexus block. *Anesthesia, essays and researches.* 2014;8:410–2.
 139. Clendenen SR, Robards CB, Wang RD, et al. Case report: continuous interscalene block associated with neck hematoma and postoperative sepsis. *Anesth Analg.* 2010;110:1236–8.
 140. Parvaiz MA, Korwar V, McArthur D, et al. Large retroperitoneal haematoma: an unexpected complication of ilioinguinal nerve block for inguinal hernia repair. *Anaesthesia.* 2012;67, 80-1.
 141. Rodriguez J, Taboada M, Garcia F, et al. Intraneural hematoma after nerve stimulation-guided femoral block in a patient with factor XI deficiency: case report. *J Clin Anesth.* 2011;23:234–7.
 142. Warner NS, Duncan CM, Kopp SL. Acute Retroperitoneal Hematoma After Psoas Catheter Placement in a Patient with Myeloproliferative Thrombocytosis and Aspirin Therapy. *A Case Rep.* 2016;6:28–30.
 143. Maier C, Gleim M, Weiss T, et al. Severe bleeding following lumbar sympathetic blockade in two patients under medication with irreversible platelet aggregation inhibitors. *Anesthesiology.* 2002;97:740–3.
 144. Marhofer P, Willschke H, Kettner S. Current concepts and future trends in ultrasound-guided regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:632–6.
 145. Abrahams MS, Aziz MF, Fu RF, et al. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009;102:408–17.
 146. Martins LE, Ferraro LH, Takeda A, et al. Ultrasound-guided peripheral nerve blocks in anticoagulated patients – case series. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017;67:100–6.