

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

COMUSC VI – Categoria Pôster

Rodrigo Hernandes Togni Alves

Beatriz Marques Abrão

Gabriella Terrone Donato

Lissa Horiguchi

Lívia da Mata Lara

Email:rodrigotogni@gmail.com **Telefone:** (11)36829131/(11)985982347

Endereço: Rua Rosa, 95 OSASCO-SP

**Avaliação da segurança dos novos anticoagulantes orais
(NOACs) no perioperatório de cirurgias eletivas: Uma
revisão da literatura**

São Paulo

2018

**Avaliação da segurança dos novos anticoagulantes orais
(NOACs) no perioperatório de cirurgias eletivas: Uma
revisão da literatura**

Categoria Pôster

DESCRITORES: NOAC and *bridging* and *perioperative*, *bridging* and *anticoagulation*, *novel* and *anticoagulants* and *perioperative*, *rivaroxaban* and *perioperative*.

Avaliação da segurança dos novos anticoagulantes orais (NOACs) no período perioperatório de cirurgias eletivas: Uma revisão da literatura

Alves, RHT¹; Abrão, BM¹; Donato, GT¹; Horiguchi, L¹; Lara, LM²

¹ Acadêmicos de Medicina do Centro Universitário São Camilo

² Médica orientadora

INTRODUÇÃO: Novos anticoagulantes orais (NOACs) tem sido muito utilizados, no entanto, seu manejo no perioperatório é incerto.

OBJETIVOS: Avaliar o manejo dos NOACs no perioperatório, com destaque para sua segurança.

MÉTODOS: Revisão da literatura pela busca de publicações na base de dados MedLine, a partir da interface Pubmed. A busca inicial, com os descritores, resultou em 767 estudos. Destes, selecionaram-se publicações entre 2013 e 2018, em português e inglês, envolvendo adultos. Foram excluídos relatos de casos, revisões de literatura e sistemáticas, estudos com animais e os que não atendiam aos objetivos, resultando para análise final em 7 estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Os estudos incluíram pacientes com diversas patologias e submetidos, de maneira eletiva, a diferentes procedimentos cirúrgicos. Estudo (Nascimento, T et al, 2014) com 1158 pacientes demonstrou 0-30% de sangramentos. Outro (Westendorf, JB et al, 2013), com 595 pacientes e 863 procedimentos, evidenciou 9 eventos cardiovasculares e 46 sangramentos (5% das cirurgias). Estudo (Kawabata, M et al, 2016), com 74 portadores de fibrilação atrial (FA), contabilizou 5 sangramentos (7%). Em outro (Hansen, PS et al, 2016), com 234 pacientes submetidos à ablação por catéter, diferentemente dos anteriores, nenhum evento cardiovascular foi observado e apenas 1 sangramento pericárdico ocorreu. Em amostra de 30 pacientes submetidos à neurocirurgia (Croci, DM et al, 2017) observou-se 2 eventos fatais por sangramento. Foi constatado, ainda, que o risco de sangramentos aumenta com a interrupção mais tardia do NOAC. Outro estudo (Yamaju, H et al, 2017), com 1020 portadores de FA, comparando baixa dose e dose padrão, não demonstrou diferença entre as taxas de complicações. Estudo (Shaw, J et al, 2017) de 190 pacientes com tromboembolismo venoso (TEV) prévio observou 2 tromboes venosas periféricas (TVP) e 7 sangramentos (3,5%). Os estudos também avaliaram escore CHADS₂, função renal, magnitude do procedimento e uso da “ponte de heparina”.

CONCLUSÃO: Os NOACS no perioperatório parecem ser seguros, porém observam-se amostras limitadas e heterogeneidade de comorbidades e procedimentos, prejudicando a adequada comparação. Assim, mais estudos são necessários.

DESCRIPTORIOS: NOAC and *bridging* and *perioperative*, *bridging* and *anticoagulation*, *novel* and *anticoagulants* and *perioperative*, *rivaroxaban* and *perioperative*.

Avaliação da segurança dos novos anticoagulantes orais (NOACs) no período perioperatório de cirurgias eletivas: Uma revisão da literatura

1. INTRODUÇÃO

Na prática clínica, a anticoagulação oral de pacientes sob risco de fenômenos tromboembólicos é extremamente frequente e o manejo de tais medicações, especialmente em períodos críticos, como o perioperatório, mostra-se um grande desafio.

Os antagonistas da vitamina K foram, por cerca de 50 anos, as únicas opções terapêuticas¹. Entretanto, suas limitações farmacodinâmicas e farmacocinéticas estimularam a pesquisa e desenvolvimentos de novas classes de medicações igualmente eficaz.

Neste cenário e visando características ideais como administração oral em dose única diária, janela terapêutica ampla, início de ação rápido, dispensa de monitorização laboratorial regular, pouca interação alimentar e medicamentosa, os novos anticoagulantes orais (NOACs) foram desenvolvidos,² sendo os principais representantes: dabigatran (inibidor direto da trombina), rivaroxaban e apixaban (inibidores diretos do fator Xa).³

A indicação de anticoagulação oral devido ao maior risco tromboembólico do paciente, bem como a avaliação do risco de sangramento associado a tal terapêutica, dá-se a partir de escores. O escore CHA₂DS₂-VASc (Quadro 1) avalia o risco de tromboembolismo a partir da análise de variáveis clínicas (insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral prévio, doença vascular, idade e sexo) enquanto o escore HAS-BLED (Quadro 2) avalia o risco hemorrágico considerando: hipertensão arterial, disfunções renais e hepáticas e acidente vascular cerebral isquêmico prévio, idade, sangramento prévio, labilidade do INR e uso de drogas predisponentes e álcool.⁷

Quadro 1 - Escore CHA₂D₂VASC

(Fonte: <https://www.chadsvasc.org/>)

CHA ₂ D ₂ VASC	
Fator de Risco	Pontuação
Insuficiência cardíaca	1
Hipertensão arterial	1
Idade ≥ 75 anos	2
Diabetes mellitus	1
AVC / AIT prévios	2
Doença Vascular	1
Idade de 64-74 anos	1
Sexo feminino	1

Quadro 2 - Escore HAS-BLED

(Fonte: <https://www.chadsvasc.org/>)

HAS-BLED	
Fator de risco	Pontuação
Hipertensão arterial	1
Anormalidade da função renal	1
Anormalidade da função hepática	1
AVC prévio	1
Sangramento prévio ou predisposição	1
Labilidade do INR	1

Idade \geq 65 anos	1
Drogas predisponentes	1
Álcool	1

A partir de tais escores, define-se que pacientes com mais de 2 pontos no escore CHA₂DS₂-VASc tem indicação de anticoagulação plena profilática (com 2,2% de chance de embolia) enquanto pacientes com HAS-BLED maior que 3 pontos apresentam elevado risco hemorrágico, devendo-se individualizar a indicação de anticoagulação e a escolha da medicação.^{7,8}

No período perioperatório, o manejo adequado da anticoagulação deve levar em conta os riscos de fenômenos tromboembólicos e o risco de sangramento do procedimento. De acordo com as diretrizes, para pacientes em uso de varfarina submetidos a cirurgias eletivas, com alto risco de sangramento e alto risco de tromboembolismo venoso, a ponte com heparina pode ser adotada.

Os NOACs, por outro lado, possuem a vantagem de menor meia-vida para suspensão eletiva (em 24-48h), porém seu manejo mostra-se um desafio uma vez que ainda não há um protocolo bem estabelecido de anticoagulação com NOACs no período perioperatório, diversos fatores podem contribuir agravando o risco de complicações (como função renal, escore CHA₂DS₂-VASc e magnitude do procedimento) e seus antídotos são novos e pouco disponíveis nos serviços de saúde brasileiros.^{6,10,11}

2. OBJETIVO

Avaliar as diferentes estratégias de manejo dos novos anticoagulantes orais (NOACs) no período perioperatório de cirurgias eletivas, com destaque para as complicações hemorrágicas e tromboembólicas bem como suas implicações.

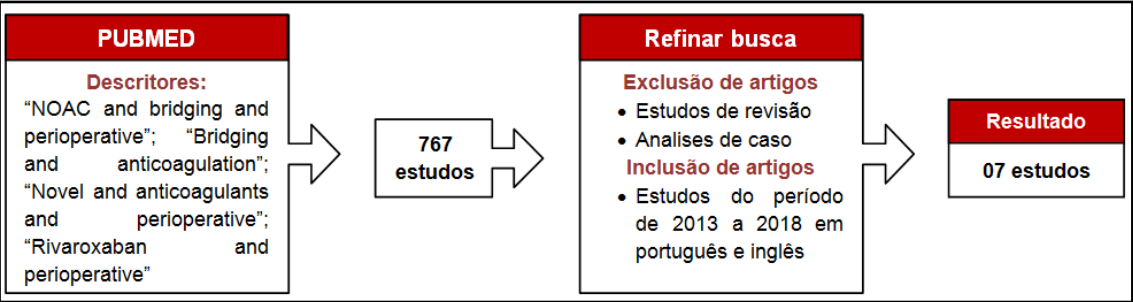
3. MATERIAIS E MÉTODOS

Realizada revisão da literatura por meio da busca por publicações indexadas na base de dados MedLine, a partir de sua interface PUBMED. Utilizou-se a combinação dos seguintes descritores: “NOAC and *bridging* and *perioperative*”, “*bridging*

and *anticoagulation*”, “*Novel and anticoagulants and perioperative*” e “*Rivaroxaban and perioperative*”. A busca inicial resultou em 767 estudos. Destes, foram incluídos artigos publicados no período de 2013 a 2018, em língua inglesa e portuguesa, envolvendo população adulta. Foram excluídos revisões de literatura, revisões sistemáticas, relatos e séries de casos e aqueles que não atendiam aos objetivos desta revisão. Assim, 7 estudos foram selecionados para a análise final, como mostra o fluxograma abaixo (figura 1).

Figura 1 - Representação esquemática da metodologia empregada

(Fonte: Dos autores)



4. RESULTADOS

Foram analisados 7 estudos, cujos dados estão expostos abaixo (quadro 3)

Quadro 3 - Características, resultados e conclusões dos estudos selecionados

(Fonte: Dos autores)

Autor	Estudo	Ano	Metodologia	Resultados e Conclusões
Nascimento, T. Et al ¹¹	Estudo retrospectivo	2014	1.158 procedimentos Implantação de dispositivo cardíaco definitivo em portadores de FA Uso NOACs Com ou sem interrupção no perioperatório	Em 82% dos centros, NOAC interrompido no perioperatório; 73% não realizaram ponte de heparina Tempo de permanência sem NOAC variável, em especial em pacientes com DRC Incidência de sangramento: 0-30%

Westendorf, JB. Et al ¹²	Estudo Coorte	2013	863 procedimentos Classificados em mínimos, menores e maiores de acordo com trauma tecidual e risco de sangramento Uso NOACs Com ou sem interrupção no perioperatório	9 eventos cardiovasculares 46 complicações hemorrágicas 6 óbitos Taxa de eventos cardiovasculares: semelhantes nas estratégias de NOAC contínuo ou NOAC interrompido sem ponte de heparina Taxa de sangramentos menores: semelhantes nas estratégias com ou sem ponte de heparina Complicações hemorrágicas importantes: mais frequentes na estratégia com ponte de heparina em comparação a sem ponte de heparina
Kawabata, M. Et al ¹³	Estudo prospectivo multicêntrico	2016	74 procedimentos Ablação por cateter na FA não valvar Uso apenas de rivaroxabana Com ponte de heparina não fracionada	5 eventos de sangramento maior, com necessidade de interrupção da rivaroxabana 2 eventos de sangramento menor Nenhum desfecho tromboembólico
Hansen, PS. Et al ¹⁴	Estudo prospectivo	2016	234 procedimentos Ablação por cateter na FA Uso rivaroxabana, apixabana ou dabigatrana Sem ponte de heparina / interrupção do NOAC 24h antes do procedimento	Sem complicações tromboembólicas Sem complicações hemorrágicas durante ou após o procedimento; 1 complicação periprocedimento: tamponamento pericárdico
Croci, DM. Et al ¹⁵	Estudo Coorte	2017	30 procedimentos Neurocirurgia Uso NOACs Sem ponte de heparina	4 eventos de sangramento pós-operatório (13%), com 2 óbitos decorrentes destes 1 caso de trombose venosa após 15 dias de descontinuação do NOAC

Yamaji, H. Et al ¹⁶	Estudo retrospectivo	2016	1.020 procedimentos Ablação por cateter na FA Uso apenas de rivaroxabana e dabigatрана Com ou sem ponte de heparina / interrupção do NOAC no dia do procedimento	1 evento isquêmico transitório (AIT) 8 episódios hemorrágicos maiores Ajuste de dose (alta, baixa ou padrão) não interferiram nas taxas de complicações tomboembólicas ou hemorrágicas perioratórias
Shaw, J. Et al ¹⁷	Estudo retrospectivo	2017	190 procedimentos Procedimentos de risco padrão ou risco alto de sangramento Pacientes com TEV prévio Uso de rivaroxaban, apixabana ou dabigatрана Sem ponte de heparina	2 eventos de TEV recorrente Taxa de TEV em 30 dias de 1,05% 7 eventos hemorrágicos Taxa de sangramento em 30 dias de 0,53% Sem óbitos durante o seguimento

5. DISCUSSÃO

Os estudos analisados incluíram pacientes em anticoagulação oral crônica com de NOACs devido a diversas patologias e submetidos, de maneira eletiva, aos seguintes procedimentos cirúrgicos: implante de dispositivo cardíaco definitivo, ablação por cateter de FA, neurocirurgia, apendicectomia, colecistectomia, cirurgias ortopédicas, cirurgias oncológicas, ressecção endoscópica de pólipos, cirurgias vasculares, entre outras.

Três dos estudos avaliaram pacientes portadores de fibrilação atrial crônica (FAC) submetidos a ablação por cateter. O estudo japonês de 2016, com amostra de 74 pacientes, contabilizou 5 casos de sangramentos maiores (7% dos pacientes), com necessidade de interrupção da rivaroxabana e 2 casos de sangramentos menores ¹³. Outro estudo de 2016, envolvendo maior amostra (1.020 pacientes), com comparação do uso de NOACs em baixas doses e em dose padrão recomendada, não demonstrou

diferença nas taxas de complicações trombo-embólicas e hemorrágicas perioperatórias entre os grupos. Foram observados apenas 1 episódio de ataque isquêmico transitório (AIT) e 8 episódios de sangramento maior durante o período de 30 dias após ablação¹⁶. No terceiro estudo, também de 2016, envolvendo 234 pacientes, diferentemente dos anteriores, nenhum evento hemorrágico ou tromboembólico foi observado e apenas um caso de tamponamento pericárdico ocorreu no intra-operatório¹⁴. No entanto, a comparação dos resultados acima apresentados é limitada pelas diferentes metodologias entre os estudos no que se refere ao tamanho das amostras, medicação anticoagulante utilizada e realização ou não de ponte com heparina.

Um estudo canadense, envolvendo 22 centros médicos, com amostra de 1158 pacientes portadores de FA e submetidos a implante de dispositivo cardíaco definitivo, demonstrou incidência estimada de 0-30% de sangramentos. O tempo de interrupção do NOAC foi variável entre os pacientes e centros participantes¹¹.

Uma amostra de 30 pacientes submetidos à neurocirurgia foi avaliada por outro estudo que resultou em 4 eventos de sangramento no pós-operatório (13% dos casos) com 2 óbitos a eles associados. Apenas um caso de trombose venosa foi observado após 15 dias de descontinuação do NOAC. Foi constatado, ainda, que quanto mais próxima do procedimento é a interrupção do NOAC, maior o risco de complicações hemorrágicas¹⁵.

Outro estudo analisando 595 pacientes, com um total de 863 procedimentos cirúrgicos variáveis, evidenciou 9 eventos cardiovasculares, 46 complicações de sangramento (correspondendo a 5% do total de cirurgias) e 6 eventos fatais. A estratégia de manejo do NOAC no perioperatório variou entre os participantes do estudo - com ou sem interrupção do NOAC, com ou sem emprego da ponte de heparina¹².

Estudo envolvendo 190 pacientes com tromboembolismo venoso (TEV) prévio, submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos e em uso de NOAC no perioperatório observou como complicações 2 casos de trombose venosa periférica (TVP) e 7 casos sangramentos (3,5% dos pacientes)¹⁷.

Alguns estudos também discutiram a respeito do manejo dos NOACs considerando o escore CHA₂DS₂-VASc, a função renal, a magnitude do procedimento e

o benefício da realização da habitualmente chamada “ponte de heparina” no perioperatório (assim como realizada em usuários crônicos de varfarina)^{11, 12, 13, 16, 17}.

A Associação Europeia de Ritmo Cardíaco, em 2013, sugeriu em seu guia prático, que cada centro individualize o manejo perioperatório baseado no risco tromboembólico e de sangramento, considerando a função renal do paciente. Como observado acima, tal conduta está presente nos centros participantes dos estudos¹⁰.

A partir da análise dos 7 estudos selecionados, observou-se que se tratam de estudos de pequeno porte, com amostras limitadas e nos mais diferentes cenários. Observa-se uma importante heterogeneidade de comorbidades de base e de procedimentos cirúrgicos realizados, prejudicando, deste modo, a adequada comparação entre os estudos. De modo geral, uso dos NOACS no perioperatório demonstrou ser seguro, com baixas taxas de complicações tromboembólicas e hemorrágicas. No entanto, mais estudos, com amostras maiores e mais específicas, ainda mostram-se necessários para firmar a segurança dos NOACS no perioperatório.

6. CONCLUSÃO

Conforme os 7 estudos analisados, a utilização de NOACs no perioperatório demonstra ser seguro, porém, devido a escassez de amostras, assim como heterogeneidade de comorbidades e procedimentos, não se pode realizar uma análise adequada. Sendo assim, é necessária uma maior quantidade de estudos, com uma melhor amostragem, para se afirmar que o uso dos NOACs é seguro e indicado como fármaco de escolha no perioperatório.

REFERÊNCIAS

1. Yoshida RA, Yoshida WB, Rollo HA. Novos anticoagulantes orais para a profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas de grande porte. J Vasc Bras. 2011;10(2):145-53
2. Grillo, TA; Miranda, RC. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. RevMed Minas Gerais. 2014. 24(8): 87-95. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20140132>.
3. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. Circulation. 2010;121(13):1523-32.

4. Goodman, A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012
5. Browne E, Haroon U, Davis NF, Forde JC. Perioperative management of new oral anticoagulants in urological surgery. *Current Urology*. 2017;11(4):169-174. <http://dx.doi.org/10.1159/000447214>
6. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017 Jun 12; 10: 135-143.
7. ChadsVasc Organization [acesso em 16 out 2018]. Disponível em: <https://www.chadsvasc.org/>
8. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016; 106(4): 1-35.
9. Thigpen JL, Limdi NA. Reversal of oral anticoagulation. *Pharmacotherapy*. 2013 Nov; 11(33): 1199-1213.
10. Heidbuchel H, Verhamme H, Alings M, Antz M, Hans-Cristoph D, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct; 10(17): 1467-507.
11. Nascimento T, Birnie DH, Healey JS, Verma A, Joza J, Bernier ML, et al. Managing novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing device surgery: Canadian survey. *Can J Cardiol*. 2014 Feb; 30(2): 231-6.
12. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014 Jul 21; 35(28): 1888-96.
13. Kawabata M, Sasaki T, Maeda S, Shirai Y, Yamauchi Y, Nitta J, et al. Rivaroxaban for periprocedural anticoagulation therapy in Japanese patients undergoing catheter ablation of paroxysmal non-valvular atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2016 Dec 2; 57(6): 712-16.

14. Hansen PS, Sanchez R, Walfridsson H. Safety of novel oral anticoagulants in catheter ablation of atrial fibrillation. *Dan Med J*. 2016 Feb; 63(2): 1-4
15. Croci DM, Kamenova M, Guzman R, Mariani L, Soleman J. Novel oral anticoagulants in patients undergoing cranial surgery. *World Neurosurg*. 2017 Set; 105: 841-48.
16. Yamaji H, Murakami T, Hina K, Higashiya S, Kawamura H, Murakami M, et al. Safety and efficacy of underdosing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017 Feb; 69(2): 118-126.
17. Shaw J, de Wit C, Le Gal G, Carrier M. Thrombotic and bleeding outcomes following perioperative interruption of direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(5): 925-30.