

Aspirina no perioperatório de cirurgias não cardíacas: o dilema entre manter ou suspender*

Aspirin perioperatively in noncardiac surgery: the dilemma between keeping or suspend

Rodrigo Viana Quintas Magarão¹, André Coelho Marques², Gilson Soares Feitosa-Filho³

*Recebido da Coordenação de Ensino do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, Salvador, BA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: É crescente o número de pacientes em uso de aspirina que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos, situação que contribui para o dilema entre suspensão ou manutenção da medicação. Se por um lado a manutenção da aspirina durante o perioperatório está associada a um aumento no número de complicações hemorrágicas, por outro a sua interrupção está associada a graves complicações trombóticas. O objetivo deste estudo foi revisar de forma não sistemática as bases de dados Medline, Cochrane, *Google Scholar* e LILACS quanto aos efeitos da suspensão ou manutenção da aspirina no perioperatório de operações não cardíacas.

CONTEÚDO: Os pacientes em uso de aspirina devem ser avaliados individualmente e a antiga recomendação de suspender a medicação de 7 a 10 dias antes de todo procedimento cirúrgico deve ser revista em razão dos comprovados efeitos prejudiciais. A aspirina deve ser mantida naqueles pacientes em prevenção secundária na maioria das situações, com exceção das cirurgias em cavidades fechadas e da prostatectomia transuretral, onde os riscos associados ao sangramento mostraram-se elevados. Os pacientes com *stent* coronariano também devem manter o uso da aspirina indefinidamente e a realização de procedimentos cirúrgi-

cos eletivos deve ser postergada enquanto o uso concomitante do clopidogrel estiver indicado.

CONCLUSÃO: A decisão sobre a manutenção da aspirina no perioperatório deve levar em conta riscos aterotrombóticos associados à sua suspensão e riscos de sangramento inerentes ao procedimento cirúrgico proposto. As evidências disponíveis apontam a favor de uma relação risco-benefício favoráveis à manutenção da aspirina na maioria das situações, embora estudos mais definitivos sejam necessários.

Descritores: Aspirina, Cirurgia não cardíaca, Cuidados perioperatórios, Inibidores da agregação plaquetária.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The number of patients taking aspirin who will undergo invasive surgical procedures is increasing. This clinical situation contributes to the dilemma between maintaining or withdraws the medication. In one hand, the maintenance during the perioperative period is associated with an increased number of bleeding complications; on the other its discontinuation is associated with severe thrombotic complications. The purpose of this article was a non-systematic review of databases Medline, Cochrane Library, Google Scholar and LILACS as to the effects of the suspension or maintenance of aspirin perioperatively in noncardiac operations.

CONTENTS: Patients taking aspirin must be evaluated individually and the former recommendation to discontinue the medication 7-10 days prior to any procedure should be reviewed because of the proven harmful effects. Aspirin should be maintained in patients in secondary prevention in most situations, except in closed space surgeries and transurethral prostatectomy, situations where the risk of bleeding appeared to be high. Patients with coronary stenting should also keep aspirin indefinitely and the holding of elective surgeries must be postponed while the concomitant use of clopidogrel is indicated.

CONCLUSION: The decision on the maintenance of aspirin in the perioperative period should consider the atherothrombotic risks associated with suspension and bleeding risks inherent of the proposed surgical procedure. The available evidence points in favor of a risk-benefit ratio favorable to the maintenance of aspirin in most situations, although more definitive studies are needed.

Keywords: Aspirin, Noncardiac surgery, Perioperative care, Platelet aggregation inhibitors.

1. Graduando do Curso de Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil

2. Cardiologista do Instituto do Coração do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP); Pós-Graduando a Nível de Doutorado em Cardiologia do InCor/HCFMUSP; Título de Especialista em Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil

3. Cardiologista do Hospital Aliança; Docente das Residências de Clínica Médica e Cardiologia do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Professor de Clínica Médica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Doutor em Cardiologia pelo InCor/HCFMUSP; Título de Especialista em Cardiologia pela SBC e em Clínica Médica pela SBCM. Salvador, BA, Brasil

Apresentado em 10 de novembro de 2010

Aceito para publicação em 25 de março de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Gilson S. Feitosa-Filho

Coordenação de Ensino Hospital Santa Izabel

Praca Almeida Couto, 500

40050-410 Salvador, BA.

Fone: (71) 2203-8214

E-mail: gilsonfeitosafilho@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

O ácido acetilsalicílico (AAS), também conhecido como aspirina, é o agente antiplaquetário mais prescrito no mundo desde a comprovação de seus efeitos benéficos na prevenção de eventos cardiovasculares¹. A aspirina é consumida diariamente ou em dias alternados por quase 30% da população adulta norte-americana (cerca de 48 milhões de habitantes)² e a sua popularidade pode ser explicada pela comprovada eficácia, segurança e baixo custo, principalmente se comparada aos outros agentes antiplaquetários disponíveis³.

Para alcançar os efeitos antiplaquetários, a aspirina age através da acetilação irreversível da ciclo-oxigenase-1 (COX-1), enzima essencial para a formação das prostaglandinas⁴. Ao inibir a COX-1, a aspirina bloqueia a conversão do ácido araquidônico em tromboxano A2 (TxA2), substância vasoconstritora e também responsável pela ativação plaquetária³. A aspirina é ainda responsável pela acetilação do fibrinogênio, uma proteína plasmática essencial para a estabilização final dos trombos, resultando em uma molécula mais suscetível à fibrinólise e com menor capacidade de se agregar aos monômeros de fibrina⁵.

Em adição ao efeito antiplaquetário, a aspirina demonstrou possuir outros meios biológicos importantes para a redução do risco cardiovascular. Entre eles pode-se destacar o seu efeito em reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias e proteína C-reativa⁵.

O uso de aspirina para prevenção primária está bem estabelecido; dados publicados através de estudos de grande escala demonstraram redução do risco de ocorrência do primeiro infarto do miocárdio (IAM) em 25% a 33%. Os dados relacionados à prevenção de acidentes vasculares encefálicos (AVE) e morte de origem cardiovascular não mostraram o mesmo benefício^{6,7}.

A terapia com aspirina como prevenção secundária também é suportada por sólidas evidências, de modo que o seu uso mudou de forma inequívoca o prognóstico de pacientes coronariopatas. Entre as evidências disponíveis na literatura, o *Anti-thrombotic Trialists' Collaboration*³, publicado em 2002, merece ser destacado. Este estudo analisou os resultados de 287 ensaios clínicos aleatórios que avaliaram a terapia antiplaquetária como prevenção secundária em 202.000 pacientes e demonstrou redução significativa no risco relativo de eventos vasculares sérios em aproximadamente 22%. Em números absolutos, a aspirina foi responsável por evitar cerca de 36 eventos vasculares sérios a cada 1000 pacientes com IAM prévio, tratados por 24 meses; 38 eventos a cada 1000 pacientes com IAM agudo, tratados por um mês; 36 eventos a cada 1000 pacientes com história de AVE ou ataque isquêmico transitório, tratados por 24 meses; e 9 eventos a cada 1000 pacientes com AVE agudo, tratados por 3 semanas. Além disso, este estudo verificou que não houve diferença na eficácia entre doses baixas (75-150 mg/dia) e doses moderadas de aspirina (160-325 mg/dia)³.

Mais de 230 milhões de cirurgias de médio e grande porte são realizadas anualmente em todo mundo e este número tende a aumentar em decorrência de diversos fatores como o crescimento e envelhecimento populacional e o aperfeiçoamento e desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas⁸.

Em conjunto com o incremento do número de procedimentos cirúrgicos, é crescente o número de pacientes que agregam fato-

res de risco para doença arterial coronariana (DAC) ou mesmo que já possuam esta condição instalada apresentando a indicação de usar aspirina continuamente. Estas duas situações contribuem para que os clínicos, os cirurgiões e os anestesiológicos se deparem frequentemente com o dilema entre manter ou suspendê-la antes da realização de um procedimento cirúrgico. A tomada de decisões neste contexto envolve a análise dos diferentes tipos de riscos (trombose e sangramento) e, por isso, deve ser baseada nas melhores evidências disponíveis.

Para tanto se realizou busca sistemática nas bases de dados Medline, Cochrane, *Google Scholar* e LILACS quanto aos efeitos da suspensão ou manutenção da aspirina no perioperatório de operações não cardíacas.

O objetivo deste estudo foi buscar as principais evidências existentes na literatura sobre o manuseio perioperatório da aspirina em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas.

POTENCIAIS MALEFÍCIOS DA SUSPENSÃO DA ASPIRINA NO PERIOPERATÓRIO

O pós-operatório é caracterizado por uma reação de fase aguda em que ocorre uma marcante elevação na liberação das catecolaminas endógenas, aumento da reatividade plaquetária, aumento dos fatores pró-coagulantes (fibrinogênio, fator VIII, fator de von Willebrand) e diminuição dos anticoagulantes endógenos (proteína C, antitrombina III e alfa₂ macroglobulina). Estas alterações, em conjunto, contribuem para o desenvolvimento de complicações aterotrombóticas com destaque para as síndromes coronarianas agudas (SCA), os AVE e as doenças arteriais periféricas⁹⁻¹¹.

A tendência pró-trombótica inerente ao período pós-operatório pode ser intensificada com a retirada súbita da aspirina e algumas evidências importantes relacionam este acontecimento com a ocorrência de um fenômeno rebote.

EVIDÊNCIAS FARMACOLÓGICAS DO FENÔMENO REBOTE SECUNDÁRIAS À SUSPENSÃO DA ASPIRINA

Existem evidências de que o efeito rebote secundário à suspensão da aspirina pode estar relacionado à recuperação da atividade da COX-1 plaquetária^{12,13}, sendo necessários cerca de 7 a 10 dias para que isto ocorra já que as plaquetas são fragmentos celulares desprovidos de capacidade sintética e o funcionamento das enzimas "inativadas" ocorre somente com renovação do *pool* plaquetário^{13,14}.

Estudos experimentais mostraram que o aumento das taxas de complicações tromboembólicas ocorreu de 8 a 10 dias após a última dose de aspirina e esteve relacionado ao aumento da agregação plaquetária e a subsequente formação de trombos^{15,16}. É importante destacar que a recuperação da hemostasia não reflete diretamente o número de plaquetas sem interferência da aspirina. A hemostasia normal pode ocorrer dentro de 48-72 horas, momento em que apenas cerca de 20% das plaquetas expressam COX-1 livre dos efeitos da aspirina^{13,17,18}.

Adicionalmente às observações qualitativas, o efeito rebote após a suspensão da aspirina foi avaliado quantitativamente através da dosagem urinária de metabólitos da TxA2 e de marcadores séricos da atividade da COX-1. A excreção de 11-dehidro-TxB2,

quantificada através de dosagem urinária, evidenciou que a concentração desta molécula foi superior nos indivíduos que tiveram a terapia com aspirina interrompida. Além disto, se observou que a síntese de TxA₂ atingiu um pico 21 dias após interrupção da aspirina e continuou com valores superiores aos níveis basais por pelo menos quatro semanas. A readministração do fármaco levou à diminuição significativa das concentrações urinárias deste metabólito¹⁹. A dosagem sérica do ácido 12-L-5,8,10- heptadecatrienóico, marcador da atividade da COX-1, se elevou 3 semanas após descontinuação da aspirina e estes valores elevados persistiram por cerca de 6 semanas²⁰.

A suspensão da aspirina também está associada ao aumento da sensibilidade plaquetária a diversos agonistas, como adenosina difosfato (ADP) e epinefrina²¹; aumento na instabilidade dos trombos e diminuição da espessura da rede de fibrina. A atividade de rebote plaquetária induzida pela ADP esteve relacionada com a suspensão de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) que possuem inibição da COX-1 semelhante à provocada pela aspirina²².

Apesar das diversas evidências do efeito rebote, outras hipóteses foram formuladas, já que alguns estudos falharam em demonstrar uma correlação significativa entre a suspensão da aspirina e o efeito rebote. Uma hipótese bastante aceita associa a ocorrência de eventos à perda dos efeitos antitrombóticos protetores devido à retirada do fármaco²³⁻²⁵.

O estudo Basket-Late (The Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial - Late Thrombotic Events) não identificou correlação temporal que justificasse a atividade plaquetária rebote após suspensão de fármacos antitrombóticos. Este estudo realizou um seguimento de 746 pacientes, por 6 meses, depois da colocação de *stents*, evidenciando que após a interrupção do clopidogrel a ocorrência de eventos isquêmicos se deu de forma muito variada entre 15 e 362 dias após a sua suspensão, o que teoricamente vai contra a hipótese de efeito rebote já que seria necessário uma correlação temporal entre os dois eventos²⁶.

Evidências clínicas contrárias à suspensão da aspirina

As evidências clínicas contrárias à suspensão da aspirina foram inicialmente documentadas em pacientes submetidos à prostatectomia transuretral eletiva. Neste seguimento, cinco pacientes desenvolveram eventos isquêmicos transitórios, embolia periférica, IAM ou evento cerebrovascular fatal²⁷.

A partir deste relato, novos estudos foram publicados associando a ocorrência de eventos adversos à suspensão da aspirina. Algumas das complicações relatadas nos estudos subsequentes foram: IAM, oclusão trombótica de *stent*, eventos cerebrovasculares (AVE, AIT) e isquemia de membros inferiores²⁸⁻³⁰. A oclusão trombótica dos *stents* ocorreu meses a anos após o seu implante, no período de 5 a 14 dias após a interrupção da aspirina, mesmo nos pacientes em que a DAC era considerada estável^{31,32}.

Atualmente, existem duas importantes revisões sistemáticas que contemplam os riscos de suspensão ou de má aderência à terapia com aspirina. Em uma delas, os autores analisaram dados de 50.279 pacientes e estimaram uma elevação no risco de eventos cardíacos adversos em cerca de três vezes devido à interrupção súbita ou má aderência³³. Na outra, foi evidenciado que 10,2% das síndromes coronarianas agudas sucederam a interrupção da

aspirina em aproximadamente 8,5 dias e que este intervalo foi maior nos eventos cerebrovasculares e nas síndromes arteriais periféricas, em média 14,3 e 25,8 dias, respectivamente³⁴.

Um ensaio clínico aleatório, duplamente encoberto, placebo-controlado comparando o efeito de baixa dose de aspirina (75 mg) com placebo em 220 pacientes de alto risco, submetidos à cirurgia não cardíaca foi publicado recentemente. Neste estudo, foram avaliados em até 30 dias após o procedimento as lesões miocárdicas e vasculares e as complicações hemorrágicas. As medicações foram inicialmente administradas 7 dias antes da cirurgia e mantidas até o terceiro dia pós-operatório³⁵.

Do total de 220 pacientes, 109 foram alocados para o grupo aspirina e 111 para o grupo placebo. Quatro pacientes (3,7%) do grupo aspirina e 10 pacientes (9,0%) do grupo placebo apresentaram níveis elevados de troponina T no período perioperatório, sem significância estatística. Doze pacientes apresentaram eventos cardíacos adversos maiores em 30 dias, destes, 10 (9%) pertenciam ao grupo placebo e dois (1,8%) ao grupo aspirina. O tratamento com a aspirina resultou em redução do risco absoluto de 7,2% e redução do risco relativo de 80% para a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores, todos com relevância estatística. As complicações hemorrágicas não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos, porém o poder do estudo foi baixo para avaliação destes desfechos³⁵.

Potenciais malefícios da manutenção da aspirina no perioperatório

Entre os potenciais malefícios da manutenção da aspirina no perioperatório, a elevação do risco hemorrágico merece destaque pelo fato de que esta complicação está potencialmente relacionada com um aumento substancial da morbidade e da mortalidade em procedimentos cirúrgicos.

O aumento da incidência de sangramento perioperatório pode ser analisado através de medidas quantitativas e qualitativas. Na maioria dos estudos, esta complicação é avaliada através do registro das perdas sanguíneas, da necessidade de administração de fluidos, da indicação de transfusões (plasma, plaquetas ou hemácias) e do registro da necessidade de re-operações por complicações hemorrágicas.

A principal evidência disponível sobre esta complicação é uma metanálise publicada em 2005, que analisou o risco de sangramento com a manutenção da aspirina em diversos tipos de procedimentos invasivos³⁴. Este trabalho incluiu 41 estudos com um total de 49.590 pacientes, dos quais 14.981 mantiveram o uso da aspirina. A manutenção foi responsável pela multiplicação da taxa de sangramentos por um fator de 1,5 (1,0-2,5), porém não esteve associada à elevação da morbidade ou mortalidade perioperatória³⁴. De acordo com o estudo, as únicas exceções foram as prostatectomias transuretrais³⁶ e as neurocirurgias intracranianas³⁷ que apresentaram sangramentos potencialmente fatais provavelmente relacionados à manutenção do fármaco.

Como manusear os antiagregantes plaquetários durante o perioperatório?

Diante das evidências, conclui-se que os pacientes em uso de aspirina devem ser avaliados individualmente. A antiga recomendação de suspensão do medicamento de 7 a 10 dias antes de todo

procedimento invasivo deve ser revista e a decisão entre manter ou suspender a aspirina deve ser adaptada para cada situação clínica específica.

Atualmente não existe uma opinião unânime quanto ao manuseio perioperatório dos antiagregantes plaquetários, embora haja clara concordância entre a maioria dos especialistas de que a aspirina deve ser mantida na grande maioria dos casos.

Recomendações da *European Society of Cardiology* (ESC)³⁸

De acordo com a diretriz para avaliação de risco cardíaco pré-operatório e manuseio cardíaco perioperatório em cirurgias não cardíacas da ESC, a aspirina deve ser suspensa apenas nos casos em que o risco de sangramento sobrepõe o potencial benefício de sua manutenção³⁸. Nos pacientes previamente submetidos à angioplastia com colocação de *stent* é essencial que a terapia antiplaquetária seja mantida, já que dados consistentes da literatura relacionam índices de mortalidade por trombose aguda do *stent* superiores a 20% após suspensão da terapia antiplaquetária^{39,40}.

Os pacientes submetidos à angioplastia com colocação de *stent* não farmacológico (SNF) devem receber terapia antiplaquetária dupla com aspirina (que deve ser mantida indefinidamente) e clopidogrel (por um período mínimo de 6 semanas ou pelo período ideal de 3 meses). Após o período de 6 semanas a 3 meses, está liberada suspensão do clopidogrel para a realização de procedimentos cirúrgicos eletivos. Nos pacientes submetidos à colocação de *stent* farmacológico (SF) a terapia antiplaquetária dupla deve se estender por pelo menos 12 meses assim como o intervalo para realização dos procedimentos cirúrgicos eletivos³⁸. A ESC recomenda que em situações especiais que necessitem de realização mais precoce de cirurgia, a relação risco-benefício deve ser avaliada. Caso opte-se por suspender a terapia antiplaquetária, esta deve ser realizada pelo menos 5 dias e de preferência até 10 dias antes do procedimento, podendo ser reintroduzida 24 horas (ou na manhã seguinte) após a cirurgia se as condições hemostáticas do paciente estiverem adequadas. Nos pacientes que necessitam de cirurgia de urgência ou outro procedimento invasivo com potencial sangramento excessivo, a transfusão de plaquetas ou administração de outros agentes pró-hemostáticos está recomendada⁴¹.

Recomendações do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* (ACC-AHA)⁴²

A diretriz de avaliação cardiovascular para cirurgias não cardíacas do ACC/AHA destaca que a monoterapia com aspirina não necessita ser rotineiramente descontinuada antes da realização de cirurgias não cardíacas eletivas. Entretanto, deve ser suspensa nas situações em que os riscos de sangramento são similares ou mais graves do que os cardiovasculares.

No caso de pacientes com *stent* implantado recentemente a suspensão prematura da terapia antiplaquetária dupla está associada a um aumento considerável no risco de trombose do *stent* quando executada no período perioperatório. O período em que este risco está elevado compreende um intervalo de até 4-6 semanas para SNF e até 12 meses para SF.

Esta diretriz também estabelece que a realização de cirurgia não cardíaca eletiva não está recomendada enquanto o paciente está em uso de terapia com clopidogrel isolado ou em associação com a aspirina. Nos casos em que a cirurgia é inadiável e a terapia com

clopidogrel precisa ser interrompida, a aspirina deve ser mantida e o clopidogrel reintroduzido o mais precoce possível após a realização do procedimento.

Recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia

A I Diretriz Brasileira de Avaliação Perioperatória⁴³ da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda que para os pacientes em uso contínuo a aspirina não deve ser suspensa antes de uma intervenção cirúrgica, exceto nas neurocirurgias e na prostatectomia transuretral^{19,36,37}. Além disto, é recomendada uma redução da dose, caso o paciente esteja utilizando doses elevadas (325 mg). Assim como na diretriz europeia, a diretriz brasileira também faz recomendações com relação ao intervalo entre a realização de angioplastia com ou sem a colocação de *stents* e a realização de um procedimento cirúrgico eletivo. A diretriz brasileira recomenda que após a angioplastia com implante de SNF o intervalo ideal a ser esperado é de 6 semanas e o mínimo de 14 dias. Nos casos de angioplastia com implante de SF o tempo mínimo é de 365 dias e o tempo ideal não está estabelecido.

Possível papel dos inibidores de glicoproteína IIb/IIIa e heparina em situações de alto risco de sangramento e aterotrombose

Em alguns pacientes, a presença de alto risco de sangramento coexiste com alto risco de aterotrombose. Nestas situações, duas alternativas podem ser tentadas com algum racional teórico. A substituição de um ou ambos antiagregantes plaquetários, cuja duração do efeito é de 5 a 7 dias, por agentes de meia-vida mais curta, como o tirofiban (inibidor de glicoproteína IIb/IIIa) e a heparina não fracionada, é uma alternativa para que o paciente fique sem a proteção antiplaquetária/antitrombótica apenas durante o momento exato da cirurgia.

Um estudo piloto testando a hipótese de que a administração perioperatória por via venosa de tirofiban permitiria uma suspensão mais segura do clopidogrel, sem um concomitante aumento na ocorrência de sangramentos cirúrgicos, foi publicado recentemente⁴⁴. Trinta pacientes com implante recente (média de 4 meses) de SNF e características de alto risco para trombose do *stent* foram submetidos as cirurgias urgentes maiores ou cirurgias oftalmológicas. O clopidogrel foi suspenso 5 dias antes da cirurgia seguido de introdução do tirofiban em 24h. O tirofiban foi mantido até 4 horas antes da cirurgia. Duas horas após a cirurgia o tirofiban foi reintroduzido até que o clopidogrel fosse readministrado⁴⁴.

Neste estudo, não foram registrados nenhum caso de morte, infarto do miocárdio, trombose do *stent*, ou re-exploração cirúrgica à custa de sangramento durante a admissão. Com isso, os autores concluíram que para pacientes com implante recente de SNF e fatores de risco elevados para trombose que necessitam cirurgia de urgência, a estratégia de utilização do tirofiban por via venosa como “ponte” é benéfica e permite a retirada do clopidogrel sem um aumento no risco de sangramentos⁴⁴.

Algoritmo baseado em riscos

Uma interessante abordagem da aspirina no perioperatório foi proposta por Chassot, Delabays e Spahn⁴⁵. Estes autores elaboraram um algoritmo baseado no risco dos pacientes desenvolverem eventos cardiovasculares e/ou cerebrovasculares e no risco hemorrágico inerente aos procedimentos cirúrgicos.

Neste algoritmo os pacientes são classificados em baixo, moderado e alto risco para eventos aterotrombóticos. Os com baixo risco são aqueles com um intervalo superior a 6 meses após IAM, intervenção coronariana percutânea (ICP), colocação de SNF, revascularização miocárdica (RM) ou AVE sem complicações. Também estão incluídos neste grupo os pacientes com intervalo superior a 12 meses após AVE com complicações. Os pacientes com risco moderado são aqueles com um intervalo entre 6 e 24 semanas após IAM, ICP com colocação de SNF, RM ou AVE sem complicações e intervalo superior a 12 meses após colocação de SF ou *stents* de alto risco (longos, proximais, em pequenos vasos ou bifurcação). Também estão incluídos neste grupo pacientes com fração de ejeção baixa ou portadores de diabetes *mellitus*. Por fim, os pacientes de alto risco são aqueles com intervalo inferior a 6 semanas após IAM, ICP, colocação de SNF, RM sem complicações e intervalo inferior a 6 meses no caso de complicações. Também estão incluídos os pacientes com intervalo inferior a 12 meses após colocação de *stents* de alto risco (longos, proximais e em artérias bifurcadas) ou intervalo inferior a duas semanas após AVE⁴⁵.

O risco de sangramento operatório é estratificado de acordo com a necessidade de transfusão sanguínea e o local da cirurgia. O risco é classificado como baixo, nos procedimentos em que transfusão quase nunca é requerida. Portanto, inclui cirurgias gerais, periféricas e plásticas; biópsias; cirurgias ortopédicas menores; otorrinolaringológicas (nariz, orelha e garganta); endoscopias; procedimentos dentários; e abordagens à câmara anterior do olho. As de

risco intermediário compreendem aquelas que frequentemente necessitam de transfusão. Portanto, incluem as cirurgias viscerais, cardiovasculares, ortopédicas maiores, reconstruções do nariz, orelha e garganta e procedimentos urológicos endoscópicos. Por fim, as de risco elevado são aquelas realizadas em cavidades fechadas a exemplo das cirurgias intracranianas; cirurgias do canal medular e abordagens à câmara posterior do olho⁴⁵.

Outra estratégia de manuseio da aspirina foi proposta pela Sociedade Francesa de Anestesiologia e Terapia Intensiva³⁰, para aqueles pacientes em uso de *stent*. De acordo com estas recomendações o risco de trombose do *stent* deve ser avaliado e refletido contra uma estimativa de risco hemorrágico do procedimento cirúrgico. O risco de trombose do *stent*, por estas recomendações, é estratificado em maior ou moderado. Risco maior corresponde aos *stents* implantados há menos de um ano; uso concomitante de aspirina e clopidogrel e a presença de fatores de risco. Risco moderado corresponde aos *stents* colocados há mais um ano³⁰.

O risco hemorrágico, por sua vez é baseado na possibilidade da realização do procedimento com uso concomitante do antiplaquetário e é estratificado em menor, intermediário ou maior. Nos casos de risco hemorrágico maior, a intervenção não pode ser realizada em conjunto com a terapia antiplaquetária; nos casos de risco intermediário pode ser realizada apenas sob uso da aspirina e no risco menor sob uso de aspirina e clopidogrel³⁰.

Baseado nas diretrizes, algoritmos e artigos originais citados sugere-se o seguinte protocolo para manuseio dos pacientes em uso de aspirina (Figura 1).

RISCO TROMBÓTICO RISCO HEMORRÁGICO	Risco Baixo AVE com complicação > 12 meses sem complicação > 6 meses <i>Stent</i> alto risco* > 12 meses (risco trombótico moderado) IAM, RM, ICP + SNF com sintomas após a alta > 12 meses sem sintomas após a alta > 6 meses SF: >12 meses SNF eletivo: > 6 meses	Risco Elevado AVE com complicação < 12 meses sem complicação < 6 meses <i>Stent</i> alto risco* <12 meses IAM, RM, ICP + SNF com sintomas após a alta < 12 meses sem sintomas após a alta < 6 meses SF: < 12 meses SNF eletivo: < 6 meses
Risco Baixo Cirurgias em que transfusão sanguínea geralmente não é necessária. (Cirurgia plástica, periférica e geral; biópsia; cirurgia ortopédica menores; cirurgia da orelha, nariz e garganta; endoscopia; extração dentária; cirurgia da câmara anterior do olho)	Cirurgia eletiva permitida Manter aspirina	Cirurgia eletiva deve ser adiada. Emergência vital a cirurgia é permitida. Manter a aspirina e o clopidogrel se estiver em uso
Risco Moderado Cirurgias onde transfusão sanguínea é frequentemente necessária. (Cirurgia visceral; cardiovascular; ortopédica maior; reconstrução da orelha, nariz ou garganta; endoscopia urológica)	Cirurgia eletiva permitida Manter aspirina	Cirurgia eletiva deve ser adiada. Emergência vital a cirurgia é permitida. Manter a aspirina e discutir com a equipe a retirada do clopidogrel se estiver em uso
Risco Elevado Possível sangramento em espaço fechado (Neurocirurgia intracraniana; cirurgia no canal espinhal; câmara posterior do olho) + RTU de próstata	Cirurgia eletiva permitida Suspender a aspirina por um período máximo de 7 dias	Permitido realizar apenas cirurgias emergenciais ou vitais. Discutir em equipe a manutenção da aspirina ou sua substituição por tirofiban e/ou heparina não fracionada.

Figura 1 – Manuseio da aspirina no perioperatório de cirurgias não cardíacas. Adaptado⁴⁵

IAM = infarto agudo do miocárdio; SNF = *stent* não farmacológico; RM = revascularização miocárdica; AVE = acidente vascular encefálico; ICP = intervenção coronariana percutânea; RTU = ressecção transuretral.

**Stent* de alto risco: longo, proximal, múltiplo, em pequenos vasos ou bifurcação

CONCLUSÃO

O manuseio perioperatório da aspirina é um tema amplamente debatido por clínicos, cirurgiões e anestesiológicos e a despeito da sua inquestionável importância, a maioria das recomendações é baseada na opinião de especialistas, em estudos experimentais, em relatos de caso e em pequenos ensaios clínicos.

As recomendações atuais estabelecem que a suspensão rotineira da aspirina 7 a 10 dias antes de procedimentos cirúrgicos em pacientes em prevenção secundária deve ser reservada apenas para os casos em que os riscos de sangramento sobrepõem os potenciais benefícios da manutenção do fármaco.

Os pacientes em uso de antiagregantes devem ser avaliados individualmente com o objetivo de que os riscos trombóticos e hemorrágicos sejam estratificados de acordo com cada caso específico. Uma estratégia interessante é a utilização do algoritmo baseado em riscos proposto pelos autores.

Perspectivas futuras sobre o manuseio da aspirina possivelmente serão esclarecidas com a realização do estudo POISE-2 (Perioperative Ischemic Evaluation-2), um ensaio clínico multicêntrico, internacional, aleatório, duplamente encoberto, placebo controlado, observando os efeitos da aspirina na prevenção de complicações vasculares maiores nos primeiros 30 dias após um procedimento cirúrgico⁴⁶.

REFERÊNCIAS

1. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J* 1974;1(5905):436-40.
2. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet* 1997;350(9075):437-9.
3. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ* 2002;324(7329):71-86.
4. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-5.
5. Bjornsson TD, Schneider DE, Berger H Jr. Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;250(1):154-61.
6. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163(17):2006-10.
7. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Antithrombotic Trialists' Collaboration. Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
8. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372(9633):139-44.
9. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252(4):283-94.
10. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97(1):215-52.
11. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004;93(1):9-20.
12. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 2007;72(6):1177-84.
13. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101(10):1206-18.
14. Evangelista V, Manarini S, Di Santo A, et al. De novo synthesis of cyclooxygenase-1 counteracts the suppression of platelet thromboxane biosynthesis by aspirin. *Circ Res* 2006;98(5):593-5.
15. Aguejof O, Belougne-Malfatti E, Dourempeuich F, et al. Thromboembolic complications several days after a single-dose administration of aspirin. *Thromb Res* 1998;89(3):123-7.
16. Aguejof O, Malfatti E, Belon P, et al. Effects of acetyl salicylic acid therapy on an experimental thrombosis induced by laser beam. *Thromb Res* 2000;99(6):595-602.
17. Sonksen JR, Kong KL, Holder R. Magnitude and time course of impaired primary haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1999;82(3):360-5.
18. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):82-90.
19. Vial JH, McLeod LJ, Roberts MS. Rebound elevation in urinary thromboxane B2 and 6-keto-PGF1 alpha excretion after aspirin withdrawal. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1991;21A:157-60.
20. Beving H, Eksborg S, Malmgren RS, et al. Inter-individual variations of the effect of low dose aspirin regime on platelet cyclooxygenase activity. *Thromb Res* 1994;74(1):39-51.
21. Mousa SA, Forsythe MS, Bozarth JM, et al. Effect of single oral dose of aspirin on human platelet functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology* 1993;83(5-6):367-73.
22. Serebruany VL, Midei MG, Meilman H, et al. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial. *Int J Clin Pract* 1993;60(7):863-6.
23. Komatsu T, Tamai Y, Takami H, et al. Study for determination of the optimal cessation period of therapy with anti-platelet agents prior to invasive endoscopic procedures. *J Gastroenterol* 2005;40(7):698-707.
24. Price MJ, Coleman JL, Steinhubl SR, et al. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2006;98(5):681-4.
25. Price MJ, Teirstein PS. Dynamics of platelet functional recovery following a clopidogrel loading dose in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008;102(6):790-5.
26. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2584-91.
27. Mitchell SM, Sethia KK. Hazards of aspirin withdrawal before transurethral prostatectomy. *BJU Int* 1999;84(4):530.
28. Collet JP, Himbet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000;76(2-3):257-8.
29. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005;62(8):1217-20.
30. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, et al. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006;97(4):580-2.
31. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364(9444):1519-21.
32. Rossi ML, Zavalloni D, Gasparini GL, et al. Very late multi-vessel thrombosis of bare metal stents with concomitant patent drug-eluting stents after withdrawal of aspirin. *Int J Cardiol* 2008;131(1):e7-9.

33. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27(22):2667-74.
34. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257(5): 399-414.
35. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010;104(3):305-12.
36. Thurston AV, Briant SL. Aspirin and post-prostatectomy haemorrhage. *Br J Urol* 1993;71(5):574-6.
37. Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994;35(6):1061-5.
38. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30(22):2769-812
39. Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, et al. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;98(5):560-74.
40. Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008;109(4):588-95.
41. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008;133(6 Suppl):299S-339S.
42. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *Circulation* 2007;116(17):1971-96.
43. Caramelli B, Pinho C, Calderaro D, et al. I Diretriz de avaliação perioperatória. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(5):139-78.
44. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104(3):285-91.
45. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007;99(3): 316-28.
46. Poise Trial Investigators. PeriOperative ISchemic Evaluation-2 Trial (POISE-2). Disponível em: < <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01082874> > Acesso em: 31 maio de 2010.