Capítulo 6

Redução do Risco Perioperatório: antiagregantes plaquetários

José Mariano Soares de Moraes *

O maior conhecimento da fisiopatologia dos fenômenos aterotrombóticos, o desenvolvimento de novas técnicas no tratamento das oclusões vasculares e a incorporação de novas drogas na prevenção e tratamento da hiperatividade plaquetária vêm expondo, cada vez com mais freqüência, a necessidade das equipes cirúrgicas de manipularem pacientes em uso destes fármacos que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos ou de emergência.

Em pacientes usuários de medicações que reduzem a hemostasia ou a função plaquetária e que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos, o desafio está em reverter o efeito dessas drogas e na habilidade de evitar o efeito rebote, gerando perigo em induzir um quadro oclusivo. A razão deste perigo está fundamentada no próprio fato de estas drogas estarem indicadas nos pacientes com diagnóstico - ou grave risco de tromboembolismo - e cuja suspensão ou reversão farmacológica poderá induzir um fenômeno trombótico com hiperatividade coagulante ou plaquetária, redundando no aumento de eventos isquêmico-necróticos.

A intervenção cirúrgica tem que lidar com o problema da alteração hemostática induzida por essas drogas. O risco imediato é de sangramento e suas conseqüências. Para minimizar esse problema, é necessário o preparo do paciente no pré-operatório. A primeira medida é uma boa anamnese para descobrir o uso desse grupo de drogas, especialmente do ácido acetilsalicílico prescrito pelo médico ou sob forma de automedicação. É importante lembrar os muitos compostos com ácido acetilsalicílico que existem no mercado e o fato de algumas vezes o paciente não considerar o produto como medicamento. As medidas de reversão do efeito devem considerar a intensidade do bloqueio farmacológico. Para definir esse efeito, é fundamental a análise laboratorial que quantifica essa variável.

* Ex-Presidente da SAMG
Membro da Comissão Organizadora do TSA/SBA

O paciente tratado com antitrombóticos, sejam anticoagulantes ou antiagregantes, geralmente apresenta doença de base que deve ser considerada, especialmente quando há fatores de risco permanentes e não removíveis, como genético, faixa etária, sexo masculino etc.

O conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dos diversos antiplaquetários é de grande importância na abordagem perioperatória dos pacientes usuários deste grupo de drogas.

Aspirina

A aspirina inibe, de forma irreversível, a enzima cicloxigenase das plaquetas, levando à diminuição da produção do tromboxano A_2, substância que promove a agregação plaquetária, bem como a vasoconstrição.

Como a aspirina bloqueia apenas a produção de tromboxano A_2, mantendo ainda outros agonistas ativos para promover a agregação plaquetária, ela é considerada uma droga antiplaquetária pouco potente. Como as plaquetas são estruturas anucleadas, estas não possuem a capacidade de sintetizar novamente essa enzima. Portanto, para recuperação de sua função, é preciso que o "pool" de plaquetas seja renovado, o que leva cerca de 10 dias. No entanto, a cada dia, cerca de 10% da atividade da cicloxigenase 1 é recuperada, e 20% dessa atividade já garante homeostase normal. A aspirina é rapidamente absorvida no estômago e nas porções superiores do intestino. Dessa forma, o pico do nível plasmático é obtido 30 min. após a ingestão. A absorção e o início da atividade são acelerados se a droga for mastigada. Os estudos evidenciaram que mastigar e engolir 162mg de aspirina garante efeito antiplaquetário rápido em aproximadamente 15 min. O ideal é que o paciente esteja sob a ação da aspirina antes de toda intervenção coronariana percutânia.

Sangramento ativo e alergia são condições clínicas em que se contra-indica o uso da aspirina. A cicloxigenase 1 inibe a produção de prostaciclinas pelas células gástricas, substância esta que mantém a integridade da mucosa e protege contra o sangramento. Assim, o uso da aspirina diminui a produção de prostaciclinas e aumenta o risco de sangramento no trato digestivo, que aumenta com doses progressivamente maiores de aspirina. Pacientes que já apresentaram sangramento em trato gastrointestinal pelo uso de aspirina ou outro antiinflamatório não hormonal têm risco aumentado de novo evento hemorrágico.

Tienopiridinicos

As duas drogas disponíveis da classe dos tienopiridínicos são o clopidogrel e a ticlopidina, que agem por meio da integração irreversível com receptores de adenosina na superfície das plaquetas, promovendo a inibição da agregação plaquetária. Vários estudos demonstram que a associação de tienopiridínicos e aspirina reduz, de forma significativa, o risco de trombose aguda e subaguda após implante de *stents* coronarianos, em comparação com a associação de anticoagulantes orais e aspirina, ou ainda com aspirina isolada. Esses estudos foram realizados utilizando-se a ticlopidina. A equivalência da ticlopidina e do clopidogrel foi avaliada nos estudos CLASSICS e TOPPS, demonstrando que a eficácia do clopidogrel é semelhante à da ticlopidina na redução da trombose - tanto aguda como subaguda - após o implante de *stent* coronariano, com a vantagem de causar menos efeitos colaterais.

A ticlopidina, em sua forma original, não é ativa, mas no fígado é metabolizada em elementos ativos, cujos níveis de pico são atingidos em 2 horas, porém leva cerca de 5 a 7 dias para que se obtenha o efeito plaquetário máximo. Os efeitos colaterais dessa droga, como distúrbios gastrointestinais (náuseas e diarréia) e "rash" cutâneo, podem ocorrer em até 20% dos pacientes,

em geral levando à descontinuidade da droga. Os mais temidos, porém raros, são neutropenia severa em 0,1% a 3,0% e púrpura trombocitopênica trombótica em 0,03%. Essas alterações hematológicas, em geral, acontecem nos primeiros meses do uso dessa droga. Deve-se, portanto, realizar hemograma antes de dar início ao tratamento. Se a droga for mantida por mais de 2 semanas, repetir a avaliação a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses.

O clopidogrel também não é ativo e seus metabólitos hepáticos são os responsáveis pela atividade da droga. Os níveis de pico são atingidos em 1 hora e leva cerca de 5 dias para se obter o efeito antiplaquetário máximo. Pode-se conseguir efeito antiplaquetário mais rápido quando se usa uma dose inicial maior (dose de ataque). Existem controvérsias na literatura médica com relação à dose e ao momento ideal para o início do clopidogrel. O estudo CREDO demonstrou que o ataque com 300mg de cloridogrel com mais de 6 horas antes do procedimento diminuiu o risco da associação de morte, infarto e revascularização do vaso-alvo em 28 dias. Quando o ataque foi realizado com menos de 6 horas, não se observou diferença no risco de eventos adversos. Alguns grupos observaram que, com doses iniciais de 600mg de clopidogrel, pode-se obter efeito antiplaquetário máximo em 2 horas. Apesar desse dado não ser de consenso na literatura médica, sugere-se que seja realizado ataque com 600mg para pacientes que serão submetidos a intervenção coronariana percutânea em menos de 6 horas e que não estavam em uso prévio de clopidogrel. Para aqueles que farão a intervenção após 6 horas da ingestão da droga, recomenda-se o ataque com 300mg.

Inibidores da glicoproteína II b III a

A exposição de tecido subendotelial durante a ruptura de uma placa, quer seja espontaneamente como nas síndromes coronárias agudas, ou durante intervenção coronariana por meio de cateter, leva à adesão seguida pela ativação das plaquetas, as quais liberam substância que promove a agregação plaquetária. Os receptores da glicoproteína IIb/IIIa tornam-se ativos, o que possibilita a formação de pontes entre as plaquetas por meio da ligação das moléculas de fibrinogênio. Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, por agirem na via final comum, são considerados os mais potentes inibidores da agregação plaquetária.

Existem três agentes disponíveis para uso parenteral:

1. **Abciximab:** este agente é um anticorpo monoclonal contra o receptor da glicoproteína IIb/IIIa, e, portanto, possui alta afinidade. A inibição completa da agregação plaquetária é obtida quando há ocupação de mais de 80% dos receptores. A ligação é reversível, mas a dissociação do anticorpo é lenta, fazendo com que a normalização da agregação plaquetária aconteça 24 a 36 horas após o término da infusão do abciximab.
2. **Eptifibatide:** heptapeptídeo que contém a seqüência RGD. É isolado do veneno da cobra *Sistrurus m. barbouri* e é sintetizado por meio de engenharia genética. Apresenta alta especificidade para glicoproteína IIb/llla e é excretado pela urina. Portanto, deve ser corrigido nos casos de insuficiência renal, principalmente nas terminais. Após 4 horas do término da infusão, cerca de 50% da capacidade de agregação plaquetária retorna ao valor pré-tratamento.
3. **Tirofiban:** É uma droga não-peptídea derivada da tirosina, que se liga na seqüência RGD e é altamente específica para os receptores da glicoproteína IIb/llla. Tem meia-vida plasmática de 2 horas com 65% da excreção por via renal e 25%, pela bile. Cerca de 4

horas após o término da infusão da droga, o tempo de sangramento se normaliza e a agregação plaquetária retorna em aproximadamte 80% de sua atividade. Pacientes com "clearance" de creatinina menor que 30 ml/min têm 50% de diminuição do "clearance" plasmático da droga, devendo, portanto, ter a dose corrigida.

Anti-plaquetários e redução do risco perioperatório

Apesar de os "guidelines" do Colégio Americano de Cardiologia "ACC" e da Associação Americana de Cardiologia (AHA) não discutirem o efeito protetor do acido acetil salicílico em pacientes coronariopatas que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos, diversos estudos multicêntricos têm pesquisado o valor desta droga na prevenção de efeitos adversos no peri-operatório. A conclusão desses estudos tem demonstrado que a manutenção da aspirina em baixas doses está associada à redução da incidência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, tramboembolismo pulmonar e morte peri-operatória.

Um estudo controlado randomizado envolvendo 2849 pacientes a serem submetidos a endarterectomia carotídia eletivas, usando doses variadas de aspirina, concluiu uma redução de 22% na incidência de infarto, AVE e morte. Quando neste grupo selecionou-se aqueles utilizando doses de aspirina menor que 325 mg/dia a redução na incidência destas complicações foi de 54%.

Um outro estudo envolvendo pacientes submetidos a cirurgias de quadril ou joelho em caráter de emergência ou eletivo, demonstrou uma redução de 36% na ocorrência de eventos tromboembólicos com a utilização de 162 mg/dia de aspirina.

Contudo, a utilização de doses maiores do que 650mg/dia $^{-1}$ estão associadas ao aumento de 3 vezes na incidência na isquemia miocárdica peri-operatória.

A utlização de antiflamatórios não hormonais nos pacientes em uso de aspirina esteve associada à redução dos efeitos anti-plaquetários e à redução dos benefícios da utilização desta.

Referências Bibliográficas

1. Manrique R. Abordagem pré-operatória de paciente em uso de anticoagulantes e Antiagregantes plaquetários: Ver. Soc. Cardiol. – Estado de São Paulo 10;2000:351-60.
2. Samana CM, Bastien O, Forestier F. Antiplatelet Agent In The Perioperative Period: Expert Recomendations of the french Society of Abesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001-Sumary.
3. Soares PR. Terapia Adjunta Farmacológica Pré Intervenção: Quando, qual e porque indicar ? Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo is 2005; 369-78
4. Ferguson GG, Sackeett DL, Thorpe KE, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet 1999; 353: 2179-84.
5. Anonymons. Prevention of Pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000; 355: 1295-1302.
6. *Roblers P, Mikhailidis DP, Stansby G*. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. Br J Surg 2001; 88:787-800.