

Trombopprofilaxia e Bloqueio Regional *

Thromboprophylaxis and Neuraxial Blockade

Américo Massafuni Yamashita, TSA¹, Heitor Yassuda²

RESUMO

Yamashita AM, Yassuda H - Trombopprofilaxia e Bloqueio Regional

Justificativa e Objetivos - No contexto das doenças vasculares periféricas, a doença venosa tromboembólica tem assumido maior importância, à medida em que se apresenta com frequência e morbi-mortalidade elevadas e, sobretudo, pela possibilidade de alteração de sua evolução quando há reconhecimento e tratamento adequados. O uso cada vez mais freqüente de tromboprolifáticos tornou-se um problema para os anesthesiologistas, uma vez que esses agentes têm aumentado a incidência de hematoma espinhal, quando associados a bloqueios regionais. Este trabalho tem o propósito de apresentar aos anesthesiologistas, a partir de ampla revisão de literatura, aspectos farmacológicos e bioquímicos dos anticoagulantes mais comumente utilizados e orientações quando houver necessidade de bloqueio regional nos pacientes em esquema de anticoagulação.

Conteúdo - São apresentadas as características dos diferentes anticoagulantes e implicações no bloqueio regional. No final da descrição de cada fármaco, seguem-se considerações a respeito das recomendações mais importantes.

Conclusões - A realização de bloqueio regional, na vigência de tromboprolifaxia, exige redimensionamento das cautelas, principalmente nos aspectos concernentes à utilização de cateter peridural, punções repetidas e traumáticas; pois, nestes casos, o risco da ocorrência de hematoma espinhal estará aumentado. Adicionalmente, fazem-se necessárias ampla comunicação e preparo das equipes médica e de enfermagem quanto aos pacientes recebendo anticoagulantes, a fim de diminuir os riscos das complicações hemorrágicas. Esses pacientes devem ser monitorizados minuciosamente, a fim de que sejam detectados precocemente sinais incipientes de compressão medular. Se houver suspeita de hematoma espinhal, a confirmação radiográfica deverá ser providenciada imediatamente, devido ao risco de isquemia medular irreversível.

UNITERMOS - ANTICOAGULANTES; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: peridural, subaracnóidea

SUMMARY

Yamashita AM, Yassuda H - Thromboprophylaxis and Neuraxial Blockade

Background and Objectives - Among peripheral vascular diseases, thromboembolytic venous disease has gained significant importance due to its high frequency, morbidity and mortality, and, moreover, due to the possibility of interrupting its evolution when there is an adequate diagnosis and treatment. The increasing use of thromboprophylaxis has become a problem for anesthesiologists since those agents have increased the incidence of spinal hematoma when associated to regional anesthesia. After a broad literature review, this study aimed at presenting to anesthesiologists the biochemistry and pharmacology of most commonly used anticoagulants as well as recommendations for regional blockade in patients under anticoagulants.

Contents - Characteristics of different anticoagulants and regional anesthesia implications are presented. After each drug description there are considerations about the most important recommendations.

Conclusions - Regional anesthesia under thromboprophylaxis demands lots of caution, especially as to the use of epidural catheters and repeated and traumatic punctures because, in those cases, there is an increased risk for spinal hematomas. In addition, communication between the clinical and nursing staff involved in the management of patients receiving anticoagulants is essential in order to decrease the risk for severe hemorrhagic complications. Patients should be closely monitored for early signs of cord compression. If spinal hematoma is suspected, radiographic confirmation must be immediately sought due to the risk for irreversible cord ischemia.

KEY WORDS - ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural, spinal block; ANTICOAGULANTS

INTRODUÇÃO

A ocorrência de trombose venosa profunda (TVP), como complicação pós-operatória, é variável e depende de fatores relacionados ao paciente e ao ato cirúrgico. A incidência varia de 10 a 80%, como nos traumas ortopédicos, podendo evoluir com embolia fatal em 2,5% das vezes¹⁻⁶. Esses valores podem, contudo, representar cifras subestimadas se considerarmos estudos feitos em autópsia sobre a ocorrência de fenômeno tromboembólico⁷.

Mesmo sob terapia anticoagulante adequada, cerca de 50% dos casos de TVP proximal, como as que atingem o segmento íleo-femoral, produzem embolia pulmonar e apenas 20% dos pacientes terão lise completa dos trombos, após seis meses de tratamento⁸.

A embolia pulmonar (EP) é a mais grave complicação aguda de TVP, correspondendo à terceira maior causa de óbito nos EUA, apresentando mortalidade de 15 a 20% (cerca de 200.000 americanos a cada ano)⁹.

Alguns estudos envolvendo pacientes de risco^{1,3,4,10} demonstram que o uso de heparina subcutânea ou de heparina

* Recebido da (**Received from**) Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP)

1. Professor Assistente de Anestesiologia da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP)

2. Anesthesiologista do Hospital Nipo-Brasileiro, Especialista em Dor pela UNIFESP

Apresentado (**Submitted**) em 14 de dezembro de 2000

Aceito (**Accepted**) para publicação em 06 de março de 2001

Correspondência para (**Mail to**):
Dr. Américo Massafuni Yamashita
Rua Souza Ramos, 144/81
04120-080 São Paulo, SP
E-mail: massafuni@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

de baixo peso molecular (HBPM), em dose profilática, podem reduzir o risco de TVP.

A trombopprofilaxia, por sua vez, quando associada a bloqueios regionais, tem aumentado a incidência de hematoma espinhal, especialmente após uso generalizado de heparina de baixo peso molecular. De 1993 a 1998, foram descritos 40 casos de hematoma espinhal, nos Estados Unidos¹¹. Na Europa, a ocorrência de hematoma espinhal foi menor, apesar de o uso de HBPM ter-se iniciado na década de 80. Isto se deve, provavelmente, à padronização de condutas frente aos primeiros incidentes. Ocorreram 11 casos de hematoma após 1987¹². Apesar deste risco, estimula-se a realização do bloqueio regional nos pacientes em esquema de anticoagulação, devido aos benefícios propiciados na recuperação pós-operatória como: redução do íleo abdominal; das complicações pulmonares; dos efeitos cardíacos adversos; da incidência de trombos em pacientes submetidos à cirurgia vascular¹³; e melhoria da mobilidade dos pacientes ortopédicos¹⁴.

Este trabalho tem o propósito de discorrer sobre as características dos diferentes anticoagulantes e antiagregantes plaquetários e implicações no bloqueio regional. No final da descrição de cada fármaco, seguem-se considerações a respeito das recomendações mais importantes.

ETIOLOGIA DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Cerca de 80 a 90% das causas de trombozes podem ser identificadas através de exames complementares¹⁵. Os fatores etiológicos associados à TVP podem ser divididos em fatores clínicos e defeitos plasmáticos hereditários ou adquiridos¹⁶⁻¹⁸.

As condições clínicas relacionadas à TVP são: estase venosa, septicemia, pós-operatório, neoplasias, traumatismos, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, insuficiência venosa, obesidade, queimaduras, idade avançada, uso de medicamentos contendo estrógeno e problemas anatômicos vasculares¹⁹.

As alterações hematológicas que predispõem a fenômenos trombóticos são: deficiência de antitrombina III, proteína C, proteína S, plasminogênio, co-fator II da heparina, ativador tissular do plasminogênio (t-PA), deficiência de cistionina B sintetase, desfibrinogenemia, o recém descrito defeito molecular do fator V, tornando-o resistente à proteína C ativada, a policitemia, a presença de anticoagulante lúpico ou anticorpos antifosfolípido, trombocitoses benignas e malignas, aumento do inibidor tipo 1 do t-PA. A deficiência do fator XII, elevação do fator VII, fibrinogênio e deficiência de lipoproteína A podem, também, associar-se a estados de hipercoagulabilidade. A literatura tem demonstrado que, dos casos de trombozes juvenis ou recorrentes, cerca de 40% estão associados à resistência à proteína C ativada e 10% relacionam-se à deficiência de proteína S, C, antitrombina III e outras condições mais raras^{20,21}. Considerando-se as trombozes venosas, de forma geral, apenas 20% estão relacionadas a essas causas²².

INCIDÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

A freqüência da doença venosa tromboembólica é variada em diferentes grupos de risco e influenciada pela gravidade de algumas doenças. Não há exatidão quanto à real incidência desta doença, principalmente no Brasil. A literatura americana refere que os pacientes ortopédicos representam um grupo particularmente de risco para a ocorrência de complicações tromboembólicas, principalmente em artroplastia total de quadril ou joelho. Outros grupos de pacientes recebem, rotineiramente, trombopprofilaxia, especialmente quando existe a possibilidade de imobilização prolongada²³.

INCIDÊNCIA DE HEMATOMA E BLOQUEIO NERVOSO CENTRAL

Os dados sobre hematoma e bloqueio nervoso central são incertos. Em estudo retrospectivo de Wulf, em 1996²⁴, observou-se hematoma após anestesia peridural com incidência de 1:190.000 a 1:200.000.

Vandermuelen e col.²⁵ identificaram 61 casos de hematoma associados à raquianestesia ou anestesia peridural, no período de 1906 a 1994.

Nos últimos 30 anos foram identificados 199 casos de hematoma peridural espontâneo, dos quais 20% estavam associados à terapia anticoagulante²⁶.

INDICAÇÕES, CONTRA-INDICAÇÕES E COMPLICAÇÕES DA TROMBOPROFILAXIA

Indica-se trombopprofilaxia nas seguintes condições^{19,27,28}:

- Tromboembolismo venoso;
- Oclusão arterial aguda;
- Próteses cardíacas;
- Fibrilação atrial;
- Cardioversão;
- Infarto do miocárdio;
- Coagulação intravascular disseminada;
- Outros: prevenção da oclusão de derivações arteriais (venosas ou sintéticas) e prevenção da oclusão de dispositivos extracorpóreos (câmulas intravasculares, máquinas de hemodiálise, máquinas de derivação cardiopulmonar).

Atrombopprofilaxia está contra-indicada nas seguintes condições clínicas^{19,27,28}:

- Riscos de hemorragias ou distúrbios hemorrágicos presentes;
- Hipertensão arterial (diastólica acima de 100 mmHg);
- AVC ou cirurgia recente no SNC;
- Cirurgia oftalmológica recente;
- Traumas ou cirurgias de grande porte com descolamentos extensos (a menos de 10 dias);
- Insuficiência hepática ou renal graves;
- Endocardite infecciosa;
- Gravidez (anticoagulantes orais): 1º trimestre e 3º trimestre.

A tromboprolifaxia não está isenta de complicações, as mais importantes são ²⁹:

- Hemorragia;
- Trombocitopenia (heparina);
- Osteoporose;
- Urticárias;
- Hiperaldosteronismo;
- Necrose da pele;
- Embriopatias.

RISCO PARA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Os grupos de risco para trombose venosa profunda são ²⁹:

- História de TVP ou embolia pulmonar (EP);
- Varizes;
- Idade maior que 40 anos;
- Paraplegia ou quadriplegia;
- Tempo anestésico maior que 30 minutos;
- Trauma cirúrgico, especialmente ortopédico;
- Trauma, principalmente fraturas;
- Malignidade;
- Obesidade;
- Quimioterapia;
- Imobilização prolongada;
- Uso de estrogênio;
- Gestação;
- Queimaduras;
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Doença intestinal inflamatória;
- Doenças hematológicas (eritrocitose, trombocitose);
- Estados hipercoaguláveis.

CIRURGIA E TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Existem várias propostas correlacionando o tipo de cirurgia com o risco em desenvolver TVP ²⁹. O quadro I foi elaborado segundo consenso europeu ³⁰. Recomenda-se profilaxia de TVP para pacientes de moderado e alto risco.

FATORES DE RISCO PARA HEMATOMA ESPINHAL

A análise da literatura sobre hematoma espinhal e bloqueio regional permitiu identificar alguns fatores de risco, que devem ser observados antes de realizar-se o respectivo bloqueio:

- Idade avançada. Segundo Rudorfer e List 75% eram pacientes com idade superior a 75 anos e do sexo feminino ³¹;
- Anestesia peridural contínua ³²;
- Uso de outros fármacos que afetam a hemostasia ²⁴;
- Punções repetidas e/ou traumáticas ^{24,33};
- História anterior/familiar de discrasias;
- Doença hepática, alcoolismo;
- Doença renal e heparina de baixo peso molecular ³⁴.

Quadro I - Pacientes Classificados Segundo o Grau de Risco de Tromboembolismo Venoso (*European Consensus Statement*) ³⁰

<i>Pacientes Cirúrgicos</i>	
Alto risco	Cirurgia geral com historia progressa de TVP ou EP Cirurgia extensa para neoplasia maligna Cirurgias ortopédicas maiores
Risco moderado	Pacientes com mais de 40 anos de idade e duração da cirurgia superior a 30 minutos Pacientes com menos de 40 anos de idade e estrógenos
Baixo risco	Operações menores em pacientes com menos de 40 anos de idade, sem outros riscos Operações em pacientes com menos de 40 anos de idade, sem outros riscos
<i>Pacientes Clínicos</i>	
Alto risco	Acidente vascular cerebral Insuficiência cardíaca congestiva Qualquer doença associada a TVP ou EP prévia Qualquer doença associada a trombofilia
Risco moderado ou baixo	Qualquer paciente imobilizado com doença ativa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS AGENTES UTILIZADOS NA TROMBOPROFILAXIA E RECOMENDAÇÕES PARA USO DE BLOQUEIO REGIONAL

Anticoagulantes Orais

Anticoagulantes orais ou fármacos anti-vitamina K (AVK) têm estrutura química muito semelhante à vitamina K, de modo que eles atuam por simples competição com a molécula natural. O defeito hemostático que se instala após a administração de fármacos AVK é a deficiência dos fatores II, VII, IX e X e das proteínas C e S.

Os anticoagulantes orais são administrados em pacientes que necessitam de anticoagulação crônica e tromboprolifaxia perioperatória.

O efeito dos anticoagulantes orais não é imediato e depende de vários fatores como o tipo de droga utilizada, resposta individual e variações no suprimento de vitamina K na alimentação ³⁵.

A monitorização laboratorial dos anti-vitamina K (AVK) é feita pela medida do tempo de protrombina (TP) ou método de Quick, que é o teste mais sensível à deficiência dos fatores vitamina K dependentes ³⁶. Os resultados podem ser expressos em segundos, comparando-se ao plasma de indivíduos normais (geralmente o controle do dia) e em porcentagem do controle normal (atividade de protrombina). A atividade de protrombina deve ser mantida em 20 a 30% ou 1,5 a 2 vezes o

controle¹⁵. A comparação de resultados entre diversos laboratórios era difícil devido à não padronização da tromboplastina, substrato de diversas origens e procedências utilizado para esta determinação.

A Sociedade Internacional de Hemostasia e Trombose³⁷ estabeleceu, em 1980, um sistema de padronização, permitindo o paralelismo entre as diversas tromboplastinas utilizadas pelos laboratórios com uma tromboplastina padrão³⁸. Esta padronização pode ser feita por meio da determinação do "Índice de Sensibilidade Internacional" de cada tromboplastina, denominado ISI, calculado para cada lote e fornecido na bula do reagente. Uma vez determinado o ISI, pode-se calcular o RNI ou INR (*International Normalized Ratio*). Com isto, pôde-se definir um nível de anticoagulação desejável para cada situação clínica, eliminando as eventuais diferenças devidas à sensibilidade dos vários reagentes disponíveis no mercado. O ajuste da dose de anticoagulante oral deve ser feito baseado neste critério. O nível de anticoagulação adequado a cada situação foi determinado por meio de estudos clínicos, baseando-se na frequência de recidiva de trombose e no risco de sangramento³⁶. Assim, o nível de anticoagulação pode ser resumido conforme apresentado na tabela I¹⁹.

Tabela I - Níveis de RNI e Condições Clínicas em Pacientes Tratados com Anticoagulantes Oraís

RNI valor alvo (variação)	Condições Clínicas
2,5 (2,0 - 3,0)	Trombose venosa
3,0 (2,0 - 4,0)	Trombose venosa ativa
3,5 (3,0 - 4,5)	Trombose arterial

Sabe-se que o RNI é mais variável no início do tratamento e esquemas são propostos para que a dose inicial possa ser prevista de modo que a dose terapêutica seja atingida o mais precocemente possível³⁹.

Os fatores de coagulação envolvidos têm diferentes meias-vidas (Fator VII de 6 a 8 horas; Fator II de 36 a 48 horas; Fator X de 72-96 horas)⁴⁰. Conseqüentemente, os valores de RNI (1,4 ou normal) nem sempre conferem estado de coagulação normal em pacientes que suspenderam anticoagulação oral, de forma aguda.

No início da terapia anticoagulante, o valor do TP reflete, primariamente, depleção rápida do Fator VII. O fator VII poderá encontrar-se em níveis aceitáveis (TP estará prolongado quando a atividade do Fator VII for reduzida a aproximadamente 55% do normal), contudo, os fatores II e X podem estar em níveis inadequados para uma hemostasia normal⁴¹.

Estudos preliminares indicam segurança na realização de bloqueio peridural nos pacientes com anticoagulante oral em baixas doses de warfarina (média de 5 mg por dia)⁴². Doses maiores de anticoagulantes necessitam de monitorização mais intensa do estado do sistema de coagulação.

O uso de antiagregantes plaquetários associados aos anticoagulantes orais podem ser utilizados na prevenção de processos arteriais. Nestes casos, deve-se reduzir os índices de controle de anticoagulantes recomendados.

Associados a bloqueio regional, há dois casos descritos de hematoma espinhal, em pacientes que receberam warfarin, no período pré-operatório, para profilaxia de tromboembolismo. Em ambos os casos, o tempo para remoção do cateter foi inadequado. No primeiro relato⁴³, o cateter peridural foi removido no 2º dia após cirurgia, com INR de 6,3. Em outro relato⁴⁴, a remoção do cateter ocorreu no 30º dia após a cirurgia, com TP de 17,3 segundos.

Recomendações⁴¹:

1. A administração de anticoagulantes por via oral deve ser suspensa nos pacientes que estiverem recebendo de forma crônica e deve-se avaliar o tempo de protrombina e RNI antes de realizar o bloqueio espinhal.
2. A administração conjunta de medicamentos que afetem outros componentes da cascata da coagulação pode aumentar o risco de complicação por sangramento em pacientes que já estão recebendo anticoagulantes orais, sem que haja modificação nos valores do tempo de protrombina e RNI. Incluem-se aspirina, analgésicos anti-inflamatórios não esteróides e heparina.
3. Pacientes que receberem dose inicial de warfarina, previamente à cirurgia, deverão ter TP e RNI avaliados antes da realização do bloqueio do neuroeixo (se a 1ª dose tiver sido administrada há mais de 24 horas ou se administrada 2ª dose de anticoagulante oral).
4. Avaliar, diariamente, o tempo de protrombina e RNI nos pacientes que receberem baixa dose de warfarina durante analgesia peridural. Esta avaliação deverá ser realizada, também, antes de se retirar o cateter do espaço peridural.
5. Realizar exame neurológico das funções sensitiva e motora, de forma rotineira, nos pacientes com analgesia peridural e terapia anticoagulante com warfarin. Preferencialmente, utilizar anestésicos locais em baixa concentração, associado a opióides, a fim de diminuir a intensidade do bloqueio sensitivo e motor. Estes exames deverão ser realizados mesmo após a retirada do cateter peridural, pelo menos durante as 24 horas posteriores a esta manobra, e durante um tempo maior se o valor do RNI for maior que 1,5 no momento da retirada do cateter.
6. Se o valor do RNI for superior a 3, o anestesista deverá suspender ou reduzir a dose de warfarin nos pacientes com cateter. Avaliar risco e benefício, quando da técnica de infusão contínua, em relação à remoção ou manutenção do cateter.
7. Reduzir a dose de warfarin nos pacientes com provável resposta exagerada ao medicamento.

Fármacos Antiplaquetários - Ácido Acetilsalicílico, Ticlopidina, Dipyridamol, Dextrano, Clofibrate

O ácido acetilsalicílico produz acetilação irreversível da ciclooxigenase, enzima central do processo de ativação da cascata do ácido araquidônico, inativando-a. Dependendo da

dose administrada, o ácido acetilsalicílico pode produzir inibição diferencial sobre a síntese de prostaglandinas nas plaquetas e células endoteliais. A cicloxigenase plaquetária é inibida por baixas doses de ácido acetilsalicílico (30 a 300 mg.dia), principalmente por impedir a produção de tromboxano A (potente vasoconstrictor e agregador plaquetário). A produção de prostaciclina (potente vasodilatador e inibidor do agregamento plaquetário), no endotélio vascular, é menos influenciada pela utilização do ácido acetilsalicílico, que somente provoca inibição a partir de doses elevadas (1,5 a 2,0 g/dia). O efeito do ácido acetilsalicílico mantém-se por toda a vida ativa das plaquetas (7 a 10 dias).⁴⁵⁻⁴⁷

Os antiinflamatórios não esteróides promovem inibição plaquetária competitiva reversível. A função plaquetária retorna ao normal entre 1 a 3 dias da interrupção da medicação.⁴⁶ São utilizados na profilaxia da trombose arterial, não tendo utilidade nos pacientes com trombose venosa.³⁶

Fármacos antiplaquetários, isoladamente, não apresentam risco significativo para desenvolvimento de hematoma espinhal em pacientes que serão submetidos à anestesia peridural ou raquianestesia.⁴⁶

Embora existam estudos⁴⁸⁻⁵⁰ que demonstram a inexistência de hematoma espinhal associado ao uso de drogas antiplaquetárias, não se pode afirmar, definitivamente, quando os mesmos aumentam esse risco, observando-se na literatura apenas um relato de hematoma. A associação de fármacos antiplaquetários com outros anticoagulantes aumentam o risco de complicações hemorrágicas.^{50,51}

Não existe teste laboratorial completamente aceito, como referência, para terapia com fármacos antiplaquetários.⁴⁶ A avaliação pré-operatória cuidadosa, do paciente, para identificar alterações orgânicas que contribuam para sangramento é crucial.⁴⁶

Até o momento, não existem especificações quanto à associação de cateter e AINE, tempo de monitorização pós-operatório, ou momento adequado para remoção de cateter.⁴⁶

Fibrinolíticos e Trombolíticos

Estes fármacos podem ser classificados em dois grupos: a) agentes que estimulam a fibrinólise normal, como é o caso de pirogênios, adrenalina, insulina, ácido nicotínico; b) agentes trombolíticos, ativadores diretos da fibrinólise: estreptoquinase, uroquinase e fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA).⁵²

A estreptoquinase é uma proteína de cadeia polipeptídica simples derivada do estreptococo beta-hemolítico. Tem estrutura bioquímica similar à da tripsina humana, forma complexo estequiométrico na relação 1:1 com o plasminogênio, ativando tanto a forma circulante como a ligada à fibrina.

O excesso de plasmina circulante degrada o fibrinogênio e os fatores V e VII, causando hipocoagulabilidade sistêmica por 24 a 36 horas, até ocorrer nova síntese hepática dos mesmos. A estreptoquinase é antigênica e os níveis de anticorpos anti-estreptoquinase elevam-se a partir do quinto ao sétimo

dia, com pico por volta do terceiro mês, retornando ao nível basal após 6 a 9 meses.⁵³

O t-PA, naturalmente sintetizado pelas células endoteliais como molécula de cadeia simples, é rapidamente clivado em cadeia dupla, ambas com atividade fibrinolítica semelhante. Ao contrário da estreptoquinase, é inativo na ausência de fibrina mas, quando presente, há aumento de 1000 vezes em sua capacidade de ativar o plasminogênio. Como a produção de plasmina está limitada à superfície do coágulo, a hipocoagulabilidade sistêmica é pequena. É produzido por meio de tecnologia de DNA recombinante, sob a forma de cadeia simples (alteplase) ou dupla (duteplase).⁵³

Auroquinase, enzima fibrinolítica isolada na urina humana, é rapidamente inativada pela uropeptidase urinária. Não é antigênica e ativa diretamente o plasminogênio. Obtida por meio da cultura de células embrionárias do parênquima renal e da bactéria E. coli, é atualmente produzida por técnica de engenharia genética (DNA recombinante).^{53,54}

O emprego dos trombolíticos produz a dissolução do trombo já formado, efeito diferente ao dos anticoagulantes que impedem o crescimento, a embolização e o desenvolvimento de novos trombos.⁵²

Esses agentes são utilizados para tratamento durante doença vascular, infarto agudo do miocárdio e pode representar risco ao aplicar a anestesia regional.

Essas drogas promovem a clivagem do plasminogênio em plasmina, promovendo a lise de trombos patológicos e hemostáticos

Alguns autores observaram ocorrência de formação de hematomas após o uso de agentes trombolíticos e bloqueio regional.^{24,55-58}

Com os avanços da terapia fibrinolítica-trombolítica, observamos um emprego maior destas drogas no período per-operatório, requisitando um controle melhor desses pacientes.⁵⁹

Recomendações:

1. Os procedimentos invasivos (p.ex. punção de veia central), de modo geral, devem ser evitados durante terapêutica com drogas trombolíticas.^{49,59}
2. Contra-indica-se associação de bloqueio regional em pacientes que fazem uso de fibrinolíticos e/ou trombolíticos. Quando houver necessidade de administração destes medicamentos no per-operatório, optar por anestesia geral.

HEPARINA PADRÃO HEPARINA NÃO FRACIONADA (HNF)

A heparina é uma mistura heterogênea de polímeros de um polissacaríde natural, extraído de vísceras animais, com peso molecular variando entre 3.000 a 30.000 dalton (média de 12.000 a 15.000); podendo ser associada a um sal de sódio ou cálcio.^{19,28}

Os mecanismos de ação podem ser classificados em primários e secundários.^{19,28}

Primários:

- Inibe predominantemente a conversão de protrombina em trombina (ação anti-IIa);
- Inibe a ativação do fator X (anti-Xa), especialmente as HBPM;
- Inibe a conversão do fibrinogênio em fibrina;
- Inibe a agregação plaquetária.

Secundários:

1. Interfere na ativação de outras proteases da coagulação (como os fatores IX, XI e XII);
2. Impede a estabilização da fibrina pelo fator XIII;
3. Atua como fator clarificador do plasma lipêmico.

Sua ação biológica, expressa em UI (unidades internacionais), não satisfaz aos critérios atuais de avaliação de medicamentos de origem biológica. Os novos derivados têm utilizado a expressão de atividades anti Xa⁶⁰.

A heparina é metabolizada no fígado e tem eliminação renal. A heparina, por não atravessar a barreira placentária, não produz efeitos desfavoráveis para o feto.

A heparina não é absorvida por via oral. A biodisponibilidade da heparina é reduzida (30% pela via venosa e 15% pela via subcutânea), devido à ligação com proteínas plasmáticas, plasma, células endoteliais e proteínas das paredes dos vasos.

Esquema terapêutico em baixa dose está indicada para prevenção de TVP em pacientes com determinado risco trombótico (pós-operatório de cirurgias abdominais e ortopédicas, portadores de neoplasias ou sepse, pacientes em repouso prolongado¹⁹). O benefício do uso profilático de heparina é atribuído à alta afinidade de ligação à antitrombina III. Esta afinidade resulta em efetiva inibição da trombina (fator IIa), fator Xa, fator XIa, fator IXa, XIa e XIIa. A trombina (fator IIa) demonstra maior responsividade quanto à esta afinidade de ligação, resultando em maior sensibilidade a inibição, quando da associação antitrombina III e heparina.

Heparina não Fracionada (HNF), Via Subcutânea

A dose utilizada é de 5000 UI, cada 12 horas⁵². As complicações hemorrágicas per ou pós-operatórias raramente são significativas; entretanto, restringe-se a administração da HNF após 60 minutos do bloqueio regional.

A HNF, por via subcutânea, tem início de ação em 90 minutos e meia-vida superior a 4 horas. O nível máximo de heparina subcutânea ocorre entre 2 a 4 horas.

Habitualmente, os testes laboratoriais encontram-se normais, nos pacientes que estão recebendo HNF, via SC; entretanto, deve-se realizar o controle de TTPa nos pacientes hiper-reativos ou que estejam utilizando concomitantemente outros medicamentos que afetem a coagulação, heparinização prolongada e pacientes debilitados⁶².

Heparina não fracionada (HNF), por Via Venosa

A HNF é administrada por via venosa, para efeito de anticoagulação, em pacientes para cirurgia cardiovascular e prevenção de trombose arterial. A administração venosa, em *bolus*, resulta em efeito anticoagulante imediato e apresenta meia-vida de 1 a 2 horas. A meia-vida é dose-dependente e sua ação pode estar significativamente alterada em doses elevadas. Habitualmente, utilizam-se 2500 a 5000 UI como dose de ataque⁵².

O efeito anticoagulante da HNF é neutralizado por dose equimolar de protamina (neutraliza fator anti IIa).

Em determinadas situações clínicas, como na cirurgia vascular, há a necessidade de manutenção da HNF no per e pós-operatório, contra-indicando-se bloqueio regional nestes casos.

Os estudos têm demonstrado que a heparinização sistêmica, uma a duas horas após o bloqueio espinhal, é relativamente segura e utilizada com frequência em cirurgia vascular^{44,63,64}. Os bloqueios regionais aumentam o fluxo sanguíneo nos membros de pacientes com doença arteriosclerótica oclusiva, reduzindo trombose em prótese no pós-operatório¹³.

Em cirurgia cardíaca, os bloqueios espinhais oferecem benefícios que incluem: analgesia pós-operatória, atenuação da resposta ao estresse e simpatectomia cardíaca. Certas precauções devem ser tomadas em pacientes que serão submetidos à heparinização sistêmica para circulação extracorpórea, pois o risco de formação de hematoma está aumentado. Existem poucos estudos para análise definitiva do risco-benefício em realizar bloqueio espinhal nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC)⁶⁵.

Adiar a cirurgia, de forma geral, por 24 horas, quando houver punção traumática com sangramento, porém não há unanimidade quanto a esta conduta. Nesta eventualidade, a comunicação com o cirurgião é fundamental⁶⁵.

Os testes de coagulação, baseados na medida do tempo de coagulação do sangue total ou plasma são, teoricamente, sensíveis à heparina. No entanto, os testes plasmáticos como o TTPa, tempo de trombina (TT) e determinação da atividade residual do fator Xa com substrato cromogênico, possuem maior sensibilidade e precisão.

Uso Crônico de Heparina não Fracionada

Administra-se HNF para manter os valores de TTP em 1,5 a 2 vezes a linha de base. O risco de sangramento atribuído à heparina em paciente anticoagulados é alto⁶⁶. Foram descritos 18 casos de hematoma peridural após bloqueio no neuroeixo, em presença de terapia anticoagulante prolongada⁶⁴. Após o 5º dia de uso contínuo da HNF, ocorre plaquetopenia, podendo acarretar sangramento. Há apenas um estudo prospectivo de 337 pacientes que receberam injeção caudal para manuseio de dor crônica na presença de anticoagulação sistêmica sem referência de hematoma espinhal⁵¹. Em

geral, o risco de hematoma espinhal excede qualquer benefício potencial de técnicas de bloqueio no neuroeixo, na presença de anticoagulação terapêutica prolongada⁶⁴.

Se um paciente com cateter peridural instalado iniciar terapia com heparina, haverá risco potencial de formação de hematoma quando da remoção do cateter. Em estudo realizado por Vandermeulen e col.²⁵ acerca de hematoma peridural, em 50% dos casos havia associação com heparinização sistêmica no momento de remoção de cateter. A infusão de heparina deverá ser descontinuada, no mínimo, 2 a 4 horas previamente à remoção do cateter. Uma avaliação do estado do sistema de coagulação deverá ser feita antes mesmo da manipulação do cateter, bem como da sensibilidade e função motora dos membros inferiores, no mínimo 12 horas após remoção de cateter⁶⁴.

Para combinação de bloqueio regional e administração de HNF, seja para anticoagulação ou profilaxia de tromboembolismo venoso, deve-se considerar suas possíveis interações.

Recomendações:

1. A administração de minidoses subcutâneas de heparina para profilaxia não constitui contra-indicação para bloqueio regional^{24,64,67,68}. O risco de sangramento no neuroeixo pode ser reduzido se a administração de heparina for realizada 60 minutos após a aplicação do bloqueio. Este risco poderá ser maior nos pacientes debilitados ou após terapia prolongada;
2. A combinação de bloqueio neuroaxial e anticoagulação com heparina no per-operatório, em cirurgia cardiovascular, pode ser aceitável caso sejam observadas as seguintes precauções⁶⁴:
 - O bloqueio em pacientes que tenham coagulopatia adicional deverá ser evitado;
 - A administração de heparina deverá ser iniciada depois de uma hora da realização do bloqueio;
 - A retirada do cateter deverá ser realizada uma hora antes da administração de dose subsequente de heparina ou entre 2 a 4 horas após última dose de heparina;
 - O emprego de concentração mínima de anestésico local para diagnosticar hematoma espinhal deve ser considerado;
 - O risco de hematoma espinhal está aumentado quando ocorre dificuldade técnica ou presença de sangue, durante a realização do bloqueio regional.
3. Atualmente não existem dados ou experiências suficientes para determinar se o risco de ocorrência de hematoma espinhal aumenta quando combina-se técnica de bloqueio regional com anticoagulação completa do paciente em cirurgia cardíaca⁶⁴;
4. Períodos prolongados de anticoagulação com HNF elevam o risco de formação de hematoma espinhal, espe-

cialmente quando combina-se a heparina com outro tipo de anticoagulantes ou fármaco trombolítico (o bloqueio no neuroeixo deverá ser evitado nestas circunstâncias). Se a terapia anticoagulante total é iniciada após instalação de cateter no neuroeixo, recomenda-se retirá-lo após 2 a 4 horas de suspensão da heparina e com avaliação prévia do sistema de coagulação do paciente⁶⁴;

5. Emprego concomitante de medicamentos que afetam outros componentes do sistema de coagulação, nos pacientes que estão recebendo HNF, aumenta o risco de complicações por sangramento. Estes fármacos podem ser: aspirina, analgésicos antiinflamatórios não esteróides, heparina de baixo peso molecular, anticoagulantes orais⁶⁴.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

A heparina de baixo peso molecular é obtida através da despolimerização da heparina com a produção de fragmentos com peso molecular entre 4000 e 6000 dalton. Estes fragmentos possuem menor propriedade de catalisar a inibição da trombina, mantendo a capacidade de catalisar a inibição do fator Xa. A HBPM possui menor afinidade por proteínas plasmáticas, vasculares, células endoteliais, macrófagos e plaquetas. Conseqüentemente, possui maior biodisponibilidade, maior meia-vida plasmática, redução dos efeitos colaterais relacionadas à plaquetopenia e risco de sangramento⁶⁹. Em função da baixa incidência de trombocitopenia, associada à segurança e facilidade de administração, especialmente nos pacientes ambulatoriais, ocupa cada vez mais o espaço reservado à heparina não fracionada (HNF).

Apesar da ação anticoagulante de ambas (HBPM e HNF) ser similar (ativação de antitrombina), a HBPM tem plena atividade anti fator Xa e menor atividade anti IIa (trombina). A atividade anticoagulante da HBPM é parcialmente revertida pela administração de protamina, permanecendo atividade residual sobre a anti-Xa.

A HBPM tem alta biodisponibilidade por via subcutânea. O pico de ação ocorre entre 3 a 4 horas, após administração subcutânea. Após 12 horas, o nível de fator anti-Xa está aproximadamente a 50% do nível máximo (pico). A meia-vida é 2 a 4 vezes superior à HNF, estando aumentada em insuficiência renal.

A avaliação do nível de anticoagulação está dificultada desde que HBPM não altera TTP, tradicionalmente utilizado para monitorar HNF⁵⁸.

Existe diferença quanto à prescrição de HBPM, nos EUA e Europa^{11,70}. Nos EUA, a dose preconizada é de 30 mg (3000 U), cada 12 horas, sendo a primeira dose administrada 12 a 24 horas após a cirurgia^{70,71}. Os europeus utilizam-na na dose de 40 mg (4000 U), cada 24 horas; e o esquema de anticoagulação é iniciado no pré-operatório, 12 horas antes^{11,70}. A administração concomitante de HBPM e medicamentos que alteram os mecanismos de hemostasia, tais como drogas antiagregantes plaquetárias, heparina não fracionada ou dextran representam um risco adicional para o desenvol-

vimento de complicações por hemorragia no per-operatório, incluindo hematoma espinhal⁷¹.

Recomendações:

1. A realização de bloqueio neuroaxial na presença de HBPM pode representar risco significativo, como observado pelo FDA. Se o bloqueio for empregado dever-se-á preferir punção única, sem cateter. Se utilizar o cateter, este deverá ser instalado 2 a 4 horas antes de qualquer dose de HBPM e removido entre 10 e 12 horas após qualquer dose e 2 horas antes de dose subsequente^{11,58,70}.
2. A punção ou passagem de cateter deve ser realizada 10 a 12 horas após administração sub-cutânea de HBPM, quando a concentração plasmática está baixa. Pacientes que receberam altas doses ($1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$, cada 12 horas) devem ter a instalação do bloqueio retardado em 24 h⁷¹.
3. A presença de sangue na agulha ou no cateter no momento de realizar o bloqueio não indica, necessariamente, que a cirurgia deva ser postergada. Nesta situação, deve-se aguardar 24 horas, no pós-operatório, para iniciar a administração de HBPM. A inserção traumática da agulha ou do cateter aumenta de forma significativa o risco de desenvolvimento de hematoma espinhal⁷¹.
4. Nos casos de cateter peridural associado à trombofilaxia com HBPM, a decisão de deixar o cateter exige cautela. É necessária estreita vigilância quanto ao estado neurológico do paciente. Opióides associados à baixa concentração de anestésicos locais são recomendados para possibilitar freqüente monitorização (1 hora) da função neurológica. Se a analgesia for programada para continuar por mais de 24 h, a administração da HBPM deve ser postergada (em alguns casos) ou adotado método alternativo (compressão pneumática intermitente)⁷⁰.
5. A vigilância após a remoção do cateter deve continuar por 12 a 24 horas⁷².

Anticoagulantes e Interação Medicamentosa

Alguns medicamentos podem provocar variações na ação dos anticoagulantes. Por outro lado, os anticoagulantes podem interferir na ação de outras drogas²⁹.

Potencializam a ação anticoagulante: cloranfenicol, neomicina, tetraciclina, colestiramina, óleos minerais, fenilbutazona, oxifenilbutazona, clofibrate, fenantoina, ácido etacrínico, ácido nalidíxico, ácido flulenâmico, methotrexate, ácido mefenâmico, salicilatos, sulfonamidas, sulfinpirazona, alopurinol, metanidazol, cimetidina, disufisan, trimetropim, sextrotirosina, esteróides anabolizantes, probenecide, sulfinpirazona, ácido tienílico, AAS, paracetamol, quinina, quinidina, azatioprina, mercaptopurina e outras.

Inibem a ação anticoagulante: colchicina, barbitúricos, meprobamatos, carbamazepina, griseofulvina, rifampicina, diuréticos, estrógenos, anticoncepcionais e outras.

Sulfas, hipoglicemiantes, fenantina e carbamazepina têm seus efeitos potencializados pelos anticoagulantes.

CONCLUSÕES

Ao associar bloqueio regional com trombofilaxia, existe o risco de hematoma espinhal, podendo resultar em paralisia prolongada ou permanente. Os especialistas devem considerar o benefício e o risco potencial antes de realizar bloqueios regionais nos pacientes em esquema de trombofilaxia¹¹. O risco de hematoma aumenta quando utiliza-se cateter peridural associado a agentes que interferem com a coagulação. O risco será maior ainda com a punção traumática ou repetida e presença de coagulopatia.

Os pacientes devem ser monitorizados freqüentemente quanto aos sinais de comprometimento motor e sensitivo. A maioria dos pacientes apresenta: perda de sensibilidade e fraqueza dos membros inferiores, diminuição da sensibilidade da região perineal, disfunção vesical/intestinal. A dor aguda na região dorsal e déficit sensorial são freqüentes²⁵.

Se ocorrer comprometimento neurológico, a intervenção deve ser urgente. Todos os hospitais em que esta conduta está estabelecida, devem estar preparados para diagnóstico urgente por ressonância nuclear magnética ou mielografia com tomografia e subsequente descompressão cirúrgica nos casos confirmados. O diagnóstico precoce de compressão foi fundamental em estudo realizado por Wulf²⁴, pois 90% tiveram remissão completa da função quando a descompressão foi realizada 8 horas após início dos sintomas²⁴. O prognóstico de recuperação é menor que 10% quando o tratamento demora mais que 24 horas²⁴.

Os serviços que se utilizam da associação da técnica de bloqueio regional com trombofilaxia devem desenvolver programa de orientação para enfermeiras e equipe médica sobre detecção precoce de sintomas de compressão espinhal. Neste programa de orientação, devem estar incluídos os cuidados com a manipulação do cateter, pois existe possibilidade de hematoma peridural após retirada indevida do cateter (ação da heparina em período anticoagulante)⁷².

Thromboprophylaxis and Neuraxial Blockade

Américo Massafuni Yamashita, M.D., Heitor Yassuda, M.D.

INTRODUCTION

Postoperative deep vein thrombosis (DVT) depends on patient and surgery-related factors. The incidence ranges from 10% to 80% such as in orthopedic trauma, and may evolve to fatal embolism in 2.5% of times¹⁻⁶. These figures may however be underestimated if postmortem studies about thromboembolytic phenomena are taken into consideration⁷.

Even under adequate anticoagulation therapy, approximately 50% of proximal DVT cases, such as those affecting the ileum-femoral segment, will cause pulmonary embolism and only 20% of patients will have total thrombi lysis after six months of treatment⁸.

Pulmonary embolism (PE) is the most severe acute DVT complication being the third major cause of death in the USA with a mortality of 15% to 20% (approximately 200.000 American citizens a year)⁹.

Some studies involving risk patients^{1,3,4,10} have shown that the use of prophylactic subcutaneous heparin or of low molecular weight heparin (LMWH) may reduce DVT risk.

Thromboprophylaxis, on the other hand, when associated to regional anesthesia, has increased spinal hematoma incidence in the USA, especially after a wide use of low molecular weight heparin. From 1993 to 1998, 40 spinal hematoma cases were reported in the USA¹¹. In Europe, spinal hematomas incidence has been lower, in spite of the use of LMWH since the 80's. This is probably due to management standardization after the first incidents. There were 11 hematomas after 1987¹². In spite of such risk, regional anesthesia is encouraged in patients under anticoagulation therapy due to postoperative benefits such as: decrease in abdominal ileum, pulmonary complications, adverse cardiac effects, thrombi incidence in patients submitted to vascular surgeries¹³ and improved motility in orthopedic patients¹⁴.

This study aimed at discussing the characteristics of different anticoagulant and antiplatelet drugs and their implications in regional anesthesia. After each drug description there are considerations about the most important recommendations.

DEEP VEIN THROMBOSIS ETIOLOGY

Approximately 80% to 90% of times, thrombosis may be identified by laboratory evaluation¹⁵. DVT-related factors may be divided into clinical factors and hereditary or acquired plasma defects¹⁶⁻¹⁸.

Clinical DVT-related conditions are: venous stasis, sepsis, postoperative period, neoplasias, trauma, congestive heart failure, nephrotic syndrome, venous failure, obesity, burns, elder age, estrogen-containing drugs and anatomic vascular problems¹⁹.

Hematological changes predisposing to thrombotic phenomena are: deficiency of antithrombin III, protein C, protein S, plasminogen, heparin co-factor II, plasminogen tissue activator (t-PA), cystionin B synthetase, defibrinogenemia, the recently described factor V molecular defect, which makes it resistant to activated protein C, polycythemia, the presence of antilupus anticoagulant or antiphospholipid antibodies, benign and malignant thrombocytosis and increase in t-PA type 1 inhibitor. Factor XII deficiency, factor VII increase, fibrinogen and lipoprotein A deficiency may also be associated to hypercoagulation. Literature has shown that from all juvenile or recurrent thrombosis, approximately 40% are associated to resistance to activated protein C and 10% are related to protein S, C and antithrombin III deficiency in addition to less

frequent conditions^{20,21}. Considering venous thrombosis as a whole, only 20% are related to those causes²².

DEEP VEIN THROMBOSIS

Venous thrombosis varies depending on risk factors and the severity of some diseases. There are no accurate data on the actual incidence of such disease, especially in Brazil. American literature refers that orthopedic patients represent a group of special risk for thromboembolytic complications, especially total hip or knee arthroplasty. Other patients are routinely submitted to thromboprophylaxis, especially when there is the possibility of prolonged immobilization²³.

HEMATOMA AND CENTRAL NERVOUS BLOCKADE

Data on hematomas and central nervous block are not precise. Wulf, in a retrospective study in 1996²⁴, reported a post epidural anesthesia incidence of 1:190.000 to 1:200.000. Vandermuelen et al.²⁵ have identified 61 hematomas associated to spinal or epidural anesthesia in the period 1906-1994. In the last 30 years, 199 spontaneous epidural hematomas were identified, 20% of which associated to anticoagulation therapy²⁶.

THROMBOPROPHYLAXIS INDICATIONS, COUNTERINDICATIONS AND COMPLICATIONS

Thromboprophylaxis is indicated in the following conditions^{19,27,28}:

- Venous thromboembolism;
- Acute arterial occlusion;
- Cardiac prosthesis;
- Atrial fibrillation;
- Cardioversion;
- Myocardial infarction;
- Disseminated intravascular coagulation;
- Others: arterial shunt occlusion prevention (venous or synthetic) and bypass device occlusion prevention (intravascular catheters, hemodialysis machines, cardiopulmonary bypass machines).

Thromboprophylaxis is counterindicated in the following conditions^{19,27,28}:

- Hemorrhage risk or presence of hemorrhagic problems;
- Hypertension (systolic or diastolic);
- Stroke or recent CNS surgery;
- Recent eye surgery;
- Traumas or major surgeries with extensive detachments (for less than 10 days);
- Severe liver or renal failure;
- Pregnancy (oral anticoagulants): 1st and 3rd trimesters.

Thromboprophylaxis is not free from complications and the most common are²⁹:

- Hemorrhages;
- Thrombocytopenia (heparin);
- Osteoporosis;
- Urticaria;
- Hyperaldosteronism;
- Skin necrosis;
- Embryopathies.

RISK FOR DEEP VEIN THROMBOSIS

Risk Groups for deep vein thrombosis are²⁹:

- DVT or pulmonary embolism (PE) history;
- Varicose veins;
- More than 40 years of age;
- Paraplegia or quadriplegia;
- Anesthetic duration for more than 30 minutes;
- Surgical trauma, especially orthopedic;
- Trauma, especially fractures;
- Malignancy;
- Obesity;
- Chemotherapy;
- Prolonged immobilization;
- Estrogen;
- Pregnancy;
- Burns;
- Congestive heart failure;
- Inflammatory bowel disease;
- Hematological diseases (erythrocytosis, thrombocytosis);
- Hypercoagulation.

SURGERY AND VENOUS THROMBOEMBOLISM

There are several proposals to correlate type of surgery to DVT²⁹. Chart I was prepared according to the European consensus³⁰. DVT prophylaxis is recommended for high and moderate risk patients.

RISK FACTORS FOR SPINAL HEMATOMA

A literature review on spinal hematoma and regional blocks allowed for the identification of some risk factors which should be taken into consideration before anesthesia induction:

- Elder age. According to Rudorfer and List, 75% were female patients with more than 75 years of age³¹;
- Continuous epidural anesthesia³²;
- Other drugs affecting hemostasia²⁴;
- Repeated and/or traumatic punctures^{24,33};
- Previous/family dyscrasia history;
- Liver disease, alcoholism;
- Renal disease and low molecular weight heparin³⁴.

Chart I - Patients Classified According to Venous Thromboembolism Risk (*European Consensus Statement*)³⁰

<i>Surgical Patients</i>	
High risk	General surgery with previous history of DVT or PE
	Extensive surgery for malignant neoplasia
	Major orthopedic surgeries
Moderate risk	Patients above 40 years of age and surgery duration above 30 minutes
	Patients below 40 years of age and estrogens
Low risk	Minor surgeries in patients below 40 years of age, without other risks
	Surgeries in patients below 40 years, without other risks
<i>Clinical Patients</i>	
High risk	Stroke
	Congestive heart failure
	Any disease associated to previous DVT or PE
Moderate or low risk	Any disease associated to thrombophilia
	Any immobilized patient with active disease

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THROMBOPROPHYLACTIC AGENTS AND RECOMMENDATIONS FOR REGIONAL ANESTHESIA

Oral Anticoagulants

Oral anticoagulants or anti-vitamin K drugs (AVK) have structures similar to vitamin K and act by simple competition with the natural molecule. The hemostatic defect after AVK administration is the deficiency of factors II, VII, IX and X and of proteins C and S.

Oral anticoagulants are administered in patients needing chronic anticoagulation and perioperative thromboprophylaxis.

Oral anticoagulants do not have an immediate effect and depend on several factors such as the type of drug, individual response and variations in dietary vitamin K³⁵.

Lab monitoring of anti-vitamin K (AVK) drugs is performed by measuring prothrombin time (PT) or by the Quick method, which is a more sensitive test for vitamin K-dependent factors deficiency³⁶. Results may be expressed in seconds as compared to normal individuals plasma (in general, the day control) and as a percentage of normal control (prothrombin activity). Prothrombin activity should be maintained between 20% and 30%, or 1.5 to 2 times the control¹⁵. Comparison of different laboratory results is difficult due to the non-standardization of thromboplastin, substrate of different origins used for such determination.

The International Society for Hemostasia and Thrombosis³⁷ has established, in 1980, a standardization system which al-

lows for a parallelism among different thromboplastins with a standard thromboplastin³⁸. Such standardization may be achieved by determining the "International Sensitivity Index" (ISI) for each prothrombin, calculated for each batch and expressed in the reagent's packet insert. Once the ISI is determined, it is possible to calculate INR (International Normalized Ratio). So, it is possible to define a desirable anticoagulation level for each clinical situation, ruling out possible sensitive differences of all reagents available in the market. Oral anticoagulant dose adjustment must be based on such criteria. The adequate anticoagulation level for each situation has been determined by clinical trials based on thrombosis frequency and bleeding risk³⁶. Anticoagulation levels are summarized in table I¹⁹.

Table I - INR Levels and Clinical Conditions in Patients under Oral Anticoagulants

INR target value (variance)	Clinical conditions
2.5 (2.0 - 3.0)	Venous thrombosis
3.0 (2.0 - 4.0)	Active venous thrombosis
3.5 (3.0 - 4.5)	Arterial thrombosis

It is known that INR is more variable in the beginning of the treatment and that regimens are proposed to predict the initial dose for the therapeutic dose to be reached as early as possible³⁹.

Coagulation factors involved have different half-lives (Factor VII from 6 to 8 hours; Factor II from 36 to 48 hours; Factor X from 72 to 96 hours)⁴⁰. As a consequence, INR values (1.4 or normal) not always provide a normal coagulation status in patients acutely interrupting oral anticoagulation therapy.

In early anticoagulation therapy, PT value reflects primarily the fast Factor VII depletion. Factor VII may be within acceptable values (PT is prolonged when Factor VII activity is reduced in approximately 55%), however factors II and X may be in inadequate levels for a normal hemostasia⁴¹.

Preliminary studies indicate a safe epidural block for patients under low warfarin doses (mean of 5 mg/day)⁴². Higher doses need more intensive monitoring of the coagulation system. Antiplatelet therapy associated to oral anticoagulants may be used to prevent arterial processes. In those cases, recommended anticoagulant control indices should be decreased. There are two regional anesthesia-related spinal hematomas reported in patients receiving preoperative warfarin for thromboembolism prophylaxis. Both cases had an inadequate catheter removal time. In the first report⁴³, the epidural catheter was removed in the second postoperative day with an INR of 6.3. In a different report⁴⁴, the catheter was removed 30 days after surgery with a PT of 17.3 seconds.

Recommendations⁴¹:

1. Oral anticoagulants are to be withdrawn from chronic patients and prothrombin time and INR should be evaluated before spinal anesthesia.

2. The concurrent administration of drugs affecting other coagulation cascade components may increase the risk for bleeding complications in patients under oral anticoagulants, without changes in PT and INR. Such drugs include aspirin, NSAIDs and heparin.
3. PT and INR should be evaluated before neuraxial blockade in patients receiving an initial preoperative warfarin dose (if the first dose was administered more than 24 hours ago or if a second oral anticoagulant dose is administered).
4. PT and INR should be daily evaluated in patients receiving low warfarin doses during epidural anesthesia. Such evaluation should also be performed before epidural catheter removal.
5. Sensory and motor function exams should be routinely performed in patients with epidural analgesia and under warfarin. Low concentrations of local anesthetics associated to opioids should be preferably used to decrease sensory and motor block intensity. Such exams should be performed even after epidural catheter removal at least for 24 hours after such maneuver, and for a longer period if INR is above 1.5 at catheter removal.
6. If INR value is above 3, the anesthesiologist should withdraw or decrease warfarin dose in catheterized patients. When continuous infusion is being used, risk/benefit ratio should be evaluated as to catheter removal or maintenance.
7. Warfarin dose should be decreased in patients with possible exacerbated drug response.

Antiplatelet Drugs - Acetylsalicylic Acid, Ticlopidine, Dipyridamol, Dextrane, Chlofibrate

Acetylsalicylic acid causes an irreversible acetylation of cyclooxygenase, which is the central enzyme of the arachidonic acid cascade activation, and deactivates it. Depending on the dose, acetylsalicylic acid may induce differential inhibition of prostaglandin synthesis in platelets and endothelial cells. Platelet cyclooxygenase is inhibited by low acetylsalicylic acid doses (30 to 300 mg/day) especially by blocking thromboxane A production (potent vasoconstrictor and platelet aggregator). The production of prostacyclin (potent vasodilator and platelet aggregation inhibitor) in the vascular endothelium is less influenced by acetylsalicylic acid, which will only cause inhibition at higher doses (1.5 to 2 g/day)⁴⁵⁻⁴⁷. NSAIDs promote reversible competitive platelet inhibition. Platelet function returns to normal within 1 to 3 days after drug withdrawal⁴⁶. They are used in arterial thrombosis prophylaxis and are useless in deep vein thrombosis patients³⁶. Antiplatelet drugs alone do not pose a significant risk for spinal hematomas in patients to be submitted to epidural or spinal anesthesia⁴⁶. Some studies⁴⁸⁻⁵⁰ have shown the absence of spinal hematomas associated to antiplatelet drugs, but this cannot be definitively accepted because such drugs increase this risk, although there is only one hematoma case reported by the litera-

ture. The association of antiplatelet drugs to other anticoagulants increases the risk for hemorrhagic complications^{50,51}. There is no lab test generally accepted as a reference for antiplatelet therapy⁴⁶. Patient's careful preoperative evaluation to identify organic changes contributing to bleeding is critical⁴⁶. To date, there are no specifications for the association of catheter to NSAIDs, postoperative monitoring time or adequate catheter removal time⁴⁶.

Fibrinolytic and Thrombolytic Drugs

These drugs may be classified in two groups: a) normal fibrinolysis-stimulating agents, such as pyrogens, epinephrine, insulin, nicotinic acid; b) thrombolytic agents, which are direct fibrinolysis activators: streptokinase, urokinase and recombinant tissue plasminogen activator factor (rt-PA)⁵². Streptokinase is a simple polypeptide chain protein derived from the beta-hemolytic streptococcus. Its biochemical structure is similar to human trypsin and forms a 1:1 stoichiometric complex with plasminogen activating both circulating and fibrin-bound forms.

Excessive circulating plasmin breaks down fibrinogen and factors V and VII causing systemic hypocoagulation for 24 to 36 hours, until they undergo a new liver synthesis. Streptokinase is antigenic and the levels of anti-streptokinase antibodies increase as from the 5th to the 7th day with a peak around the 3rd month and returning to baseline levels after 6 to 9 months⁵³.

Natural t-PA synthesis by endothelial cells into simple chain molecules, is rapidly cleaved in double chain, both with similar fibrinolytic activity. As opposed to streptokinase, it is inactive in the absence of fibrin, but when present, there is a 1000-fold increase in its plasminogen activating ability. Since plasmin production is limited to the clot surface, there is a minor systemic hypocoagulation. It is produced by recombinant DNA technique under the form of simple (alteplase) or double (duteplase) chain⁵³.

Urokinase, a fibrinolytic enzyme isolated from human urine, is rapidly inactivated by urinary uropeptidase. It is not antigenic and directly activates plasminogen. Obtained from the culture of renal parenchyma embryonic cells and of *E. Coli* bacteria, it is currently produced by genetic engineering techniques (recombinant DNA)^{53,54}.

Thrombolytic agents dissolve already formed thrombi, differently from anticoagulants which prevent the growth, embolization and development of new thrombi⁵².

Such agents are used to treat vascular disease, myocardial infarction and may represent a risk for regional anesthesia. They promote plasminogen cleavage into plasmin, promoting pathological and hemostatic thrombolysis.

Some authors have observed hematomas after the use of thrombolytic agents and regional anesthesia^{24,55-58}.

With the advance of fibrinolytic-thrombolytic therapy, such drugs are being increasingly used in the perioperative period, demanding a better control of such patients⁵⁹.

Recommendations:

1. Invasive procedures (e.g. central venous puncture) in general should be avoided during thrombolytic therapy^{49,50}.
2. The association of regional blockade in patients under fibrinolytics and/or thrombolytics is contraindicated. When perioperatively needed, general anesthesia is recommended.

STANDARD/NON FRACTIONATED HEPARIN

Heparin is a heterogeneous mixture of natural polysaccharide polymers extracted from animal organs, with a molecular weight between 3000 to 30000 Dalton (mean of 12000 to 15000) and may be associated to sodium or calcium salts^{19,28}.

Action mechanisms may be primary or secondary^{19,28}:

Primary:

- Prothrombin into thrombin translation inhibition (anti-IIa action);
- Factor X (anti-Xa) inhibition, especially LMWH;
- Fibrinogen into fibrin translation inhibition;
- Platelet aggregation inhibition.

Secondary:

1. Interferes with other coagulation proteases (such as factors IX, XI and XII);
2. Prevents fibrin stabilization by factor XIII;
3. Acts as a plasma lipemic clarifying factor.

Its biological action, expressed in IU (international units) does not meet current evaluation criteria for biological drugs. New products have used anti-Xa activity expression⁶⁰.

Heparin is metabolized by the liver and excreted by the kidney.

Heparin, for not crossing placental barrier, does not produce noxious fetal effects.

Heparin is not orally absorbed. Heparin's bioavailability is limited (30% intravenous and 15% subcutaneous) due to its binding to plasma proteins, plasma, endothelial cells and vessel wall proteins.

Low doses are indicated to prevent DVT in patients with a certain thrombotic risk (postoperative period of abdominal and orthopedic surgeries, presence of neoplasias or sepsis, prolonged rest⁶¹). The benefits of heparin prophylactic use is attributed to its high binding affinity to antithrombin III. Such affinity results in elective inhibition of thrombin (factor IIa), factor Xa, factor XIa, factor IXa, XIa and XIIa. Thrombin (factor IIa) is more responsive to this binding affinity resulting in more sensitivity to inhibition when antithrombin III and heparin are associated¹⁹.

Subcutaneous Non Fractionated Heparin (NFH)

The recommended dose is 5000 IU every 12 hours⁵². Peri or postoperative hemorrhagic complications are seldom significant; however, NFH administration is restricted to 60 minutes after regional blockade.

Subcutaneous NFH onset time is 90 minutes and its half-life is more than 4 hours. Subcutaneous heparin peaks at 2 to 4 hours.

In general, lab tests are normal for patients under subcutaneous NFH; however, TTPa must be controlled in hyper-reactive patients or those in simultaneous use of other drugs affecting coagulation, prolonged heparinization and weak patients⁶².

Intravenous Non-Fractionated Heparin (NFH)

Intravenous NFH is administered as an anticoagulant in cardiovascular surgery patients and to prevent arterial thrombosis. Intravenous bolus administration results in an immediate anticoagulant effect and has a 1 to 2-hour half-life. Half-life is dose-dependent and its action may be substantially different in high doses. In general, 2500 to 5000 IU are used as the priming dose⁵².

NFH's anticoagulant effect is neutralized by an equimolar protamine dose (neutralizes factor anti IIa).

In some clinical situations, such as vascular surgeries, there is the need to maintain NFH in the peri and postoperative period, thus counterindicating regional block.

Studies have shown that systemic heparinization one to two hours after spinal block is relatively safe and frequently used in vascular surgery^{44,63,64}. Regional blocks increase blood flow in the limbs of occlusive arteriosclerosis patients reducing postoperative prosthesis thrombosis¹³.

In cardiac surgeries, spinal blocks have benefits including: postoperative analgesia, stress response attenuation and cardiac sympathectomy. Some care must be taken with patients to be submitted to systemic heparin for cardiocirculatory bypass because there is an increased risk for hematomas. There are few studies on the risk-benefit ratio of inducing a spinal block in patients submitted to cardiac surgeries with cardiocirculatory bypass (CCB)⁶⁵.

In general, surgery should be delayed for 24 hours after traumatic puncture with bleeding, but there is no consensus as to such approach. In this case, communication with the surgeon is critical⁶⁵.

Coagulation tests based on total blood or plasma coagulation time are, in theory, sensitive to heparin. However, plasma tests such as TTPa, thrombin time (TT) and residual factor Xa activity determination with chromogenic substrate are more sensitive and accurate.

Chronic Use of Non Fractionated Heparin

NFH is administered to maintain TTP values 1.5 to 2 times baseline. Bleeding risk attributed to heparin in anticoagulated patients is high⁶⁶. There are 18 cases described of epidural

hematoma after neuraxial blockade in the presence of prolonged anticoagulant therapy⁶⁴. Plaquetopenia occurs after 5 days of continuous NFH and may trigger bleeding. There is only one prospective study with 337 patients receiving caudal injection to treat chronic pain in the presence of systemic anticoagulation with no reference to spinal hematomas⁵¹. In general, the risk for spinal hematoma overrides any potential benefit of neuraxial block techniques in the presence of prolonged therapeutic anticoagulation⁶⁴.

If a patient with an epidural catheter starts receiving heparin, there will be the potential risk for hematoma at catheter removal. In a study of Vandermeulen et al.²⁵ on epidural hematomas, 50% of the cases were associated to systemic heparin at catheter removal. Heparin should be withdrawn at least 2 to 4 hours before catheter removal. The coagulation system should be evaluated even before catheter manipulation, as well as sensitivity and motor functions no later than 12 hours after catheter removal⁶⁴.

Possible interactions should be considered before combining NFH and regional block both for anticoagulation and venous thromboembolism prophylaxis.

Recommendations

1. Mini subcutaneous prophylactic heparin doses are not a counterindication for regional block^{24,64,67,68}. Neuraxial bleeding risk may be decreased if heparin is administered 60 minutes after blockade. Such risk may be higher in weak patients or after prolonged therapy;
2. The combination of neuraxial block and perioperative anticoagulation with heparin in cardiovascular surgeries may be accepted, provided the following precautions are taken⁶⁴:
 - Blockade in patients with additional coagulopathies should be avoided;
 - Heparin administration should begin one hour after blockade;
 - Catheter should be removed one hour before a subsequent heparin dose or from 2 to 4 hours after the last heparin dose;
 - The use of minimum local anesthetic concentrations to diagnose spinal hematoma should be considered;
 - Spinal hematoma risk is increased in the presence of technical difficulties or blood during regional blockade induction.
3. Currently there are not enough data or experience to determine whether the risk for spinal hematoma increases when combining regional blockade and total anticoagulation in cardiac surgery patients⁶⁴.
4. Prolonged NFH anticoagulation increases the risk for spinal hematoma, especially when heparin is combined to other anticoagulant or thrombolytic drug (neuraxial blockade should be avoided in those cases). If total anticoagulation therapy is started after neuraxial catheter insertion, it is recommended to remove it 2 to 4 hours af-

ter heparin withdrawal and with a previous evaluation of the coagulation system⁶⁴.

5. The simultaneous use of drugs affecting other coagulation system components in patients receiving NFH increases the risk for bleeding complications. Such drugs include: aspirin, NSAIDs, low molecular weight heparin and oral anticoagulants⁶⁴.

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN

Low molecular weight heparin is obtained from heparin depolymerization with the production of fragments with molecular weight between 4000 and 6000 Dalton. Such fragments are less able to catalyze thrombin inhibition but maintain the ability of catalyzing factor Xa inhibition. LMWH has less affinity with plasma and vascular proteins, endothelial cells, macrophages and platelets. As a consequence, they are more bioavailable with plasma half-life, less plaquetopenia-related side-effects and bleeding⁶⁹. Due to the low incidence of thrombocytopenia, associated to safety and easy administration, especially in outpatients, it is increasingly taking the role of non fractionated heparin (NFH).

Although with a similar anticoagulant action (antithrombin activation), LMWH has total anti factor Xa activity and less anti IIa (thrombin) activity. NFH has equivalent anti factor Xa and anti-thrombin activity. LMWH anticoagulant activity is partially reverted by protamine while maintaining anti-Xa residual activity. LMWH has high subcutaneous bioavailability. After 12 hours, the level of factor anti-Xa will be approximately at 50% of peak value. Half-life is 2 to 4 times higher than NFH and is increased in the presence or renal failure.

Anticoagulation level evaluation is made difficult because LMWH does not change TTP, which is traditionally used to monitor NFH⁵⁸.

There are prescription differences between the USA and Europe^{11,70}. In the USA, the preconized dose is 30 mg (3000 U) every 12 hours, with the first dose administered 12 to 24 hours after surgery^{70,71}. In Europe the dose is 40 mg (4000 U) every 24 hours and the anticoagulation regimen is started 12 hours before surgery^{11,70}.

The concomitant administration of LMWH and drugs affecting hemostasis mechanisms, such as antiplatelet drugs, non fractionated heparin or dextran, poses an additional risk for hemorrhagic complications, including spinal hematoma⁷¹.

Recommendations:

1. Neuraxial block and LMWH may represent a significant risk, as observed by the FDA. If the blockade is to be used, single puncture without catheter should be preferred. When using a catheter, it should be inserted 2 to 4 hours before any LMWH dose and removed between 10 and 12 hours after any dose and 2 hours before the subsequent dose^{11,58,70}.
2. Puncture or catheter insertion should be performed 10 to 12 hours after subcutaneous LMWH when plasma concentration is low. Patients receiving high doses (1.0

mg.kg⁻¹ every 2 hours) must have the blockade delayed for 24 hours⁷¹.

3. Blood in the needle or catheter during blockade does not necessarily mean that surgery should be delayed. In this case, LMWH should only be started 24 hours after surgery. Traumatic needle or catheter insertion significantly increases the risk for spinal hematoma⁷¹.
4. When the epidural catheter is associated to LMWH care must be taken as to the decision of removing the catheter. Strict surveillance of patients' neurological status is critical. Opioids associated to low local anesthetic concentrations are recommended for allowing frequent neurological function monitoring (1 hour). If analgesia is scheduled to last more than 24 hours, LMWH administration should be delayed (in some cases) or an alternative method should be adopted (intermittent pneumatic compression)⁷¹.
5. After catheter removal, surveillance should continue for 12 to 24 hours⁷².

Anticoagulants and Drug Interactions

Some drugs may change anticoagulants action. On the other hand, anticoagulants may interfere with the action of other drugs²⁹.

Anticoagulants action is exacerbated by: chloramphenicol, tetracyclin, cholestiramine, mineral oils, phenylbutazone, oxyphenylbutazone, clofibrate, ethacrynic acid, nalidixic acid, flufenamic acid, methotrexate, mefenamic acid, salicylates, sulfonamides, sulfinpyrazone, allopurinol, metanidazole, cimetidine, disufisan, trimetoprim, sextrotirosine, steroids, probenecid, sulfinpyrazone, thienylic acid, aspirin, paracetamol, quinine, quinidine, azathioprine, mercaptopurine and others.

Anticoagulation is inhibited by: colchicine, barbiturates, meprobamates, carbamazepine, griseofulvin, rifampicin, diuretics, estrogens, contraceptives and others.

Sulfas, hypoglycemic drugs, fenantine and carbamazepine effects are exacerbated by anticoagulants.

CONCLUSIONS

The association of regional blockade with thromboprophylaxis poses a risk for spinal hematomas and may result in prolonged or permanent paralysis. Specialists should consider potential risks and benefits before inducing regional blocks in patients under thromboprophylaxis¹¹.

The risk for hematoma increases when epidural catheters are associated to agents affecting coagulation. The risk will be even higher with traumatic or repeated puncture and coagulopathies.

Patients should be frequently monitored as to signs of motor and sensory involvement. Most patients present with: loss of sensitivity and lower limb weakness, decreased perineal sensitivity and urinary/intestinal dysfunction. Acute dorsal pain and sensory deficits are frequent²⁵.

If there is neurological involvement, intervention must be urgent. All hospitals adopting such approach should be prepared for urgent diagnosis by MRI or myelography and subsequent surgical decompression in confirmed cases. Early compression diagnosis was fundamental in a study by Wulf²⁴ because 90% had total function remission when decompression was performed 8 hours after beginning of symptoms²⁴. Recovery prognosis is less than 10% when the treatment is started after 24 hours²⁴.

Centers using the association of regional block and thromboprophylaxis should develop guidelines for nursing and medical staffs about early detection of spinal compression symptoms. Those guidelines should include care with catheter manipulation because there is the possibility of epidural hematoma after undue catheter removal (heparin action during anticoagulation)⁷².

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Bergqvist D, Lowe GD, Bertad A et al - Prevention of venous thromboembolism after surgery: a review of enoxaparin. *Br J Surg*, 1992;79:495-498.
02. Clagett GP, Anderson FA, Levine MN et al - Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 1992;102S:391-407.
03. Thrombosis and Embolism - Consensus Conference - Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA*, 1986;256:744-749.
04. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP - Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet*, 1975;2: 45-51.
05. Clagett GP and Reish JS - Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*, 1988;208:227-240.
06. Colditz GA, Tuden RL, Oster G - Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomized clinical trials. *Lancet*, 1986;19:143-146.
07. Lowe GD, Greer IA, Cooke TG et al - Risk and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. *Br Med J*, 1992;305: 567-574.
08. Huisman MV, Buller HR, Cate JW et al - Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest*, 1989;95:498-502.
09. Alpert JS, Dalen JE - Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis*, 1994; 36:417-422.
10. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al - Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med*, 1988;318: 1162-1173.
11. Landow L, Bedford RA - Low-molecular weight heparin, spinal hematomas, and the FDA: what's wrong with this picture? *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24:8-10
12. Horlocker TT, Wedel DJ - Spinal and epidural blockade and perioperative low molecular weight heparin. Smooth sailing on the Titanic. *Anesth Analg*, 1998;86:1153-1156.
13. Christopherson R, Beattie C, Frank SM et al - Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthesiology*, 1993;79: 422-434.
14. Ballantyne J - Does regional anesthesia improve outcome after surgery? *Current Opinion in Anesthesiology*. *Anesthesiology*, 1999;90:545-549.
15. Bick RL, K Harold - Syndromes of thrombosis and hipercoagulability: congenital and acquired thrombophilias. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 1998;4:25-50.
16. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al - A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 1991;151:933-938.
17. Landefeld CS, Chren MM, Myers A et al - Diagnostic yield of the autopsy in a university hospital and a community hospital. *N Engl J Med*, 1988;318:1249-1254.
18. Baker Jr WF - Outcome analysis for treatment in 100 patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*, 1995;1:39-48.
19. Hamerschlak N, Rosenfeld LGM - Utilização da heparina e dos anticoagulantes orais na prevenção e tratamento da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar - Simpósio ABC de tromboembolismo pulmonar. *Arq Bras Cardiol*, 1996;67: 209-213.
20. Bick RL, Jackway J, Baker WF - Deep vein thrombosis prevalence of etiologic factor and results of management in 100 consecutive patients. *Semin Thromb Hemost*, 1992;18:267-274.
21. Navarro JL, Avelló AG, Pardo A et al - Resistência a la proteína C ativada (PCA). Crônica de um descobrimento. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*, 1994;7:237-239.
22. Tabertero MD, Tomas JF, Alberca I - Incidence and clinical characteristics of hereditary disorder associated with venous thrombosis. *Am J Hematol*, 1991;36:249-254.
23. Clagett GP, Anderson Jr FA, Geerts WH et al - Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 1998;114:531S-560S.
24. Wulf H - Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth*, 1996;43:1260-1271.
25. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J - Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 1994;79:1165-1177.
26. Groen RJ, Ponsen H - The spontaneous spinal epidural haematoma: a study of the etiology. *J Neurol Sci*, 1990;98:121-138.
27. Campos CR, Meneghelo ZM, Batlouni M - Anticoagulação nas cardiopatias. *Arq Bras Cardiol*, 1993;61:361-366.
28. Barker Jr WF, Bick RL - Trombose venosa profunda: diagnóstico e tratamento. *CI Med N Am*, 1994;3:703.
29. Torres Jr LGM, Pasa MB - Trombose Venosa Profunda, em: Pereira AH - Manual de Cirurgia Vascular. Rio de Janeiro, Revinter, 1998;198-199.
30. Nicolaidis AN, Belcaro G, Bergqvist D et al - Prevention of Thromboembolism: European Consensus, em: Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaidis NA - Prevention of Venous Thromboembolism. London, Med-Orion, 1994;443-453.
31. Rudorfer AF, List WF - Regional Orthopedic Anesthesia, what makes sense? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999;43:116-117.
32. Dahlgren N, Tornebrandt K. - Neurological complications after anesthesia. A follow up of 18000 spinal and epidural anesthetics performed over three years. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995; 39:872-880.
33. Keser C, Groh J, Schramm W et al - Thromboembolism prevention with low dose heparin and spinal anesthesia - a risky combination? *Anesthesist*, 1996;45:1203-1210.
34. Klein SM, D'Ercrole F, Greengrass RA et al - Enoxaparin associated with psoas hematoma and lumbar plexopathy after lumbar plexus block. *Case report. Anesthesiology*, 1997;87:1576-1579.
35. Biggs R, Deuson HVE - Standartization of the one-stage prothrombin time for the control of anticoagulant therapy. *Br Med J*, 1967;1:84-88.

36. Lourenço DM, Morelli VM - Trombose, em: Ramos OL, Rothschild HA - Atualização Terapêutica. Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. 19ª Ed, São Paulo, Artes Medicas, 1999;504-508.
37. Loeliger EA, Poller L, Samama MM et al - Questions and answers on prothrombin time standardization in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost*, 1985;54:515-517.
38. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-four report, WHO Technical Report Series, 1984;700: 18-25.
39. Cazaux V, Gauthier B, Elias A et al - Predicting daily maintenance dose of fluindione, an oral anticoagulant drug. *Thromb Haemost*, 1996;75:731-733.
40. Enneking FK, Benzon HT - Oral anticoagulants and regional anesthesia. A perspective. *Reg Anesth Pain Med*, 1998;23: 140-145.
41. Heit JA, Plumhoff EA, Thompson CK et al - Monitoring oral anticoagulant therapy: prothrombin time/INR versus factor II activity/native prothrombin antigen. *Thromb Haemost*, 1993;69: 2080A.
42. Odoom JA, Sih IL - Epidural analgesia and anticoagulant therapy: experience with one thousand cases of continuous epidurals. *Anaesthesia*, 1983;38:254-259.
43. Woolson ST, Robinson RK, Khan NQ et al - Deep venous thrombosis prophylaxis for knee replacement: warfarin and pneumatic compression. *Am J Orthop*, 1998;27:299-304.
44. Badenhorst CH - Epidural hematoma after epidural pain control and concomitant postoperative anticoagulation. *Reg Anesth*, 1996;21:272-273.
45. Schrör K - Antiplatelet drugs: a comparative review. *Drugs*, 1995;50:7-28.
46. Urmev WF, Rowlingson J - Do antiplatelet agents contribute to the development of perioperative spinal hematoma? *Reg Anesth Pain Med*, 1998;23:146-151.
47. Duval G - Controle de Qualidade na Execução de um Bloqueio Peridural, em: Delfino J, Vale N - Anestesia Peridural - Atualização e Perspectiva, Atheneu, São Paulo, 2000;152-159.
48. 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: 303-309.
49. Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP - Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia? *Anesth Analg*, 1990;80: 631-634.
50. Sternlo JE, Hybbinette CH - Spinal subdural bleeding after attempted epidural and subsequent spinal anesthesia in a patient on thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995;39:557-559.
51. Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK et al - A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: Central nervous system complications. *Anesth Analg*, 1997;84:578-584.
52. Campos Guerra CC, Pio da Silva M - Terapêutica Antitrombótica, em: Ramos OL, Rothschild HA - Atualização Terapêutica. Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. 16ª Ed, São Paulo, Artes Médicas, 1993;411-414.
53. Amaral Baruzzi AC, Cirenza C et al - Tromboembolismo pulmonar: Anticoagulação ou trombólise? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 1998;3:1-16.
54. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ - Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol*, 1993;18:587-633.
55. Groen RJ, van Alphen HA - Operative treatment of spontaneous spinal epidural hematomas: a study of the factor determining postoperative outcome. *Neurosurgery*, 1996;39:494-508.
56. Connolly ES, Winfree CJ, McCormick PC - Management of spinal epidural hematoma after tissue plasminogen activator: a case report. *Spine*, 1996;21:1694-1698.
57. Sawin PD, Traynelis VC, Follet KA - Spinal epidural hematoma following coronary thrombolysis with tissue plasminogen activator: report of two cases. *J Neurosurg*, 1995;83:350-353.
58. Mulroy MF - Indications for and contraindications to regional anesthesia. 51st Annual Refresher Course Lectures and Clinical Update Program, ASA, San Francisco, 2000;151.
59. Rosenquist RW, Brown DL - Neuraxial bleeding: fibrinolytics/thrombolytics. *Reg Anesth Pain Med*, 1998;23:152-156.
60. Giuliani R, Szwarczer E, Bendetowicz AV - Heparina y Heparinoides, em: Kordich LC, Avalos JCS, Vidal HO et al - Manual de Hemostasia y Trombosis. 2nd Ed, Grupo Clah, 1990;82-86.
61. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RS et al - Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*, 1973;288:545-551.
62. Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J et al - Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery. A double blind, randomized trial. *Lancet*, 1972;2:101-106.
63. Rao TL, El-Etr AA - Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters. *Anesthesiology*, 1981;55: 618-620.
64. Liu SS, Mulroy MF - Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med*, 1998;23: 157-163.
65. Chaney MA - Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg*, 1997;84:1211-1221.
66. Ruff RL, Dougherty JH - Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke*, 1981;12:879-881.
67. Tryba M - European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*, 1998;23:178-182.
68. Schwander D, Bachmann F - Heparin and spinal or epidural anesthesia: decision analysis. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1991;10: 284-296.
69. Hirsh J, Levine MN - Low molecular weight heparin. *Blood*, 1992;79:1-17.
70. Horlocker TT, Wedel DJ - Neuroaxial block and low-molecular weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med*, 1998;23:164-177.
71. Breivik H - Neurological complication is association with spinal and epidural analgesia - again. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998; 42:609-613.
72. Skilton RW, Justice W - Epidural haematoma following anticoagulant treatment in a patient with an indwelling epidural catheter. *Case Report. Anaesthesia*, 1998;53: 691-695.

RESUMEN

Yamashita AM, Yassuda H - Tromboprofilaxia y Bloqueo Regional

Justificativa y Objetivos - En el contexto de las enfermedades vasculares periféricas, la enfermedad venosa tromboembólica ha asumido mayor importancia, a medida en que se presenta con frecuencia, y morbi-mortalidad elevadas y, sobretodo, por la posibilidad de alteración de su evolución cuando hay reconocimiento y tratamiento adecuados. El uso cada vez más frecuente de tromboprolifáticos se tornó un problema para los anestesiólogos, una vez que esos agentes han aumentado la incidencia de hematoma espinal, cuando asociados a bloqueos regionales. Este trabajo tiene el propósito de presentar a los anestesiólogos, a partir de una amplia revisión de literatura, aspectos farmacológicos y bioquímicos de los anticoagulantes más comunes utilizados y orientaciones

cuando haya necesidad de bloqueo regional en los pacientes en esquema de anticoagulación.

Contenido - Son presentadas las características de los diferentes anticoagulantes e implicaciones en el bloqueo regional. Al final de la descripción de cada fármaco, se siguen consideraciones a respecto de las recomendaciones más importantes.

Conclusiones - La realización de bloqueo regional, en vigencia de tromboprofilaxia, exige redimensionamiento de las cautelas, principalmente en los aspectos concernientes a la utilización de catéter peridural, punciones repetidas y traumáticas; pues, en estos casos, el riesgo de la ocurrencia de

hematoma espinal estará aumentado. Adicionalmente, se hacen necesarias amplia comunicación y preparo de los equipos médicos y de enfermería cuanto a los pacientes recibiendo anticoagulantes, a fin de disminuir los riesgos de las complicaciones hemorrágicas. Esos pacientes deben ser monitorizados minuciosamente, con la finalidad de que sean detectados de forma precoz, señales incipientes de compresión medular. En caso de que haya sospecha de hematoma espinal, la confirmación radiográfica deberá ser providenciada inmediatamente, debido al riesgo de isquemia medular irreversible.