

# Guia Prático

## de Doentes Medicados com Fármacos que Interferem na Hemostase Propostos para Anestesia do Neuroeixo ou de Plexo/Nervos Periféricos

21

**Coordenação:** Sociedade Portuguesa de Anestesiologia

**Autores:** Carlos Correia, Cristiana Fonseca, Neusa Lages, Clara Lobo

**Grupo de Trabalho:** Ana Cristina Nascimento, Carlos Correia, Carla Pinto, Clara Lobo, Edgar Ribeiro Lopes, Fernanda Barros, Graça Soares, Joaquim Viana, José Caseiro, José Peralta, José Bismark, José Cabral, José Esteves, M. Céu Sousa Lobo, M. Rui Crisóstomo, Lucindo Ormonde, Paulo Sá, Pedro Branca, Pedro Protasio, Sobral Campos, Rita Ferreira.

**Serviços de Anestesiologia:** Infante D Pedro - Aveiro, S. Marcos - Braga, Cova Da Beira - Covilhã, CUF de Todos Santos - Lisboa, Hospitais da Universidade de Coimbra - Coimbra, Instituto Português de Oncologia - Lisboa, Fernando Fonseca - Amadora, N S Oliveira - Guimarães, Domingos Braga da Cruz: Prelada - Porto, Santa Maria - Lisboa, S João - Porto, S António - Porto, Pedro Hispano - Matosinhos.

**Serviços de Hematologia e Imunohemoterapia:** Egas Moniz - Lisboa, S João - Porto.

## Introdução

Foi realizado um esforço em comum entre várias especialidades nomeadamente anestesiologia e imunohemoterapia, para resumir neste presente documento o estado da arte relativamente aos doentes medicados com fármacos que interferem na coagulação propostos para anestesia locoregional.

Os benefícios da anestesia loco-regional são inegáveis assistindo-se a um aumento crescente do número de técnicas locoregionais anestésicas e analgésicas.

A necessidade de prevenir a doença tromboembólica ocasionou a prescrição crescente de fármacos capazes de inibir qualquer um dos processos envolvidos na hemostase: antiplaquetários, anticoagulantes e fibrinolíticos.

A importância de executar as técnicas loco-regionais com o máximo de segurança nos doentes hipocoagulados e estabelecer intervalos de segurança, tem reunido numerosos peritos mundiais de várias especialidades, visando a normalização de atitudes. As Sociedades de Anestesiologia Europeias (Espanha - SEDAR, Alemanha - DGAI, França - SFAR, Bélgica - BARA, Áustria - OGARI, Holanda) e Americana (ASRA) publicaram as suas recomendações.

A Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (SPA) promoveu a discussão sobre este tema, com o objectivo de elaborar guias práticos de manuseamento de doentes medicados com inibidores da hemostase propostos para técnicas anestésicas loco-regionais, adaptadas à população e hospitais portugueses.

As recomendações são dadas com níveis de evidência de acordo com a pesquisa bibliográfica efectuada. Muitas das recomendações não são, tal como o nome diz, normas, mas sim guias com níveis de evidência

reduzidos, baseados na experiência de peritos, pelo que devem ser adaptadas caso a caso e os riscos/benefícios de efectuar ou não uma técnica, devidamente equacionados. Assim o clínico deverá decidir a melhor opção para o doente e hospital, munido com toda a evidência disponível.

As recomendações foram efectuadas de acordo com a metodologia de Delphi, que as classifica em graus de recomendação de A, baseadas em estudos controlados, a E, baseados em estudos não controlados e opinião de peritos (quadro 1) <sup>1</sup>.

São as primeiras recomendações efectuadas sobre esta matéria, sendo sujeitas a revisões regulares à medida que aumenta a informação, a prática clínica e o aparecimento de “novos fármacos” que interfiram na hemostase.

O objectivo das recomendações será fornecer um guia essencialmente prático, compreensível a qualquer clínico, com as recomendações da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia e validadas pelo Colégio da Especialidade de Anestesiologia.

## Metodologia

Foi efectuada na Medline pesquisa dos artigos relevantes publicados nos últimos 10 anos, com as palavras-chave: anestesia locoregional, bloqueios do neuroeixo, bloqueios periféricos, bloqueios do olho e anticoagulação. Os artigos foram classificados, desde estudos controlados e randomizados até casos clínicos (quadro 1).

A bibliografia foi enviada a cada um dos peritos antecedendo a reunião em cerca de 2 meses. Cada um dos temas propostos para a definição de

Nível de evidência		Graus de recomendação	
I	Estudos randomizados controlados com grandes amostras de população, objectivos claros e riscos baixos ou muito baixos de bias. Meta-análises ou revisões sistemáticas.	A	Baseado pelo menos 2 estudos nível I.
II	Estudos randomizados controlados com pequenas amostras de população, objectivos claros e risco moderado de bias.	B	Baseado por 1 estudo nível I.
III	Estudos observacionais com controlo contemporâneo.	C	Baseado em estudos nível II.
IV	Estudos observacionais com controlo histórico.	D	Baseado em estudos nível III.
V	Estudos não analíticos, ex. Casos clínicos. Opinião de peritos.	E	Baseado em estudos nível IV ou nível V.

Quadro 1

recomendações foi liderado por um dos elementos e debatido pelos restantes, de acordo com a seguinte ordem: farmacodinâmica/ farmacocinética dos fármacos que interferem na coagulação, bloqueios do neuroeixo, bloqueios periféricos e bloqueios do olho. Finalmente foram discutidas as propostas de recomendação, aceites pela maioria dos peritos em todos os casos.

Os graus de recomendação deste documento foram catalogados de acordo com a metodologia Delphi<sup>1</sup>. Ou seja, a cada estudo que serviu de substrato a este guia prático corresponde um determinado grau de recomendação (quadro 1). Quando não foi possível encontrar um determinado nível de evidência aplicou-se o que já estava recomendado em outras sociedades de anesthesiologia ou a experiência e conhecimento dos peritos (grau E).

Posteriormente foi elaborado um documento final com as recomendações discutidas / aprovadas pelos peritos e enviadas a todos os elementos do grupo de trabalho para revisão final e publicação.

Finalmente resumiram-se as recomendações em tabelas “de bolso”, para serem de fácil e rápida consulta.

## BLOQUEIO DO NEUROEIXO E FÁRMACOS QUE ALTERAM A HEMOSTASE

São cada vez mais frequentes os doentes propostos para cirurgia medicados com fármacos ou associações de fármacos inibidores da hemostase. Conhecidos os benefícios da anestesia loco-regional e das técnicas analgésicas do neuroeixo, é necessário que o Anestesiologista esteja ciente das características de cada fármaco, das suas indicações e possíveis complicações inerentes quer à suspensão indevida dos fármacos, quer à realização de técnicas do neuroeixo sob efeito da terapêutica anticoagulante.

### HEMATOMA ESPINAL

O hematoma espinal consequente às técnicas do neuroeixo é muito raro, o que dificulta a determinação da sua incidência, pelo que o risco hemorrágico é definido principalmente pela descrição de casos clínicos na literatura, em detrimento de estudos de larga escala, prospectivos e randomizados<sup>2</sup>.

Em 1993, Tryba e al, numa revisão da literatura, identificaram 13 casos de hematoma espinal em 850.000 anestésias sob técnica epidural e 7 casos em 650.000 anestésias sob bloqueio subaracnoideu (BSA), estimando uma incidência de menos de 1/150.000 para bloqueio epidural e 1/220.000 para BSA<sup>3</sup>.

Vandermeulen e al, numa revisão de 61 casos de hematoma espinal associados à anestesia do neuroeixo, verificaram o uso de fármacos inibidores da hemostase e alterações da coagulação em 68% das situações<sup>4</sup>.

De facto, a utilização de anticoagulantes aumenta significativamente o risco de hematoma espinal. Quando se utiliza heparina não fraccionada (HNF) e heparina de baixo peso molecular (HBPM) o risco aumenta para incidências de 1/1.500 e 1/3.000 no bloqueio epidural e 1/3.600 e 1/40.000 no BSA, respectivamente<sup>8</sup>.

Todos os doentes submetidos a bloqueios do neuroeixo, especialmente aqueles medicados com fármacos inibidores da hemostase, devem ser avaliados regularmente para detecção precoce de hematoma espinal. É importante lembrar que a utilização contínua do cateter pode mascarar os sintomas iniciais e atrasar um diagnóstico precoce.

Uma regressão lenta do bloqueio motor e/ou sensitivo, a presença de dor lombar, a retenção urinária e o reaparecimento dos défices neurológicos periféricos

motores e sensitivos após reversão do bloqueio apontam para uma compressão e isquemia do neuroeixo, sugerindo hematoma espinal pela precocidade dos sintomas<sup>2</sup>. O diagnóstico diferencial inclui o abscesso espinal, o síndrome de cauda equina e o síndrome da artéria espinal anterior. Perante a suspeita de hematoma espinal devem ser realizados estudos imagiológicos (TC e RMN) imediatos para confirmação do diagnóstico, uma vez que o tratamento passa pela descompressão cirúrgica. Na revisão feita por Vendermeulen et al, 38 dos 61 doentes com diagnóstico de hematoma espinal foram submetidos a descompressão cirúrgica emergente, verificando-se uma boa recuperação dos défices neurológicos periféricos naqueles cuja cirurgia foi realizada dentro das primeiras 8 horas, após início da paraplegia<sup>4</sup>.

### ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Os antiagregantes plaquetários são fármacos capazes de inibir a função plaquetária, através da inibição da activação e agregação das plaquetas. Os que temos ao nosso dispor são os inibidores da enzima ciclooxigenase I (COX1), os anti-inflamatórios não esteróides (AINE), que actuam de forma reversível e o ácido acetilsalicílico (AAS) e o triflusal que actuam de forma irreversível; os antagonistas do receptor adenosina difosfato (ADP), como os derivados das thienopiridinas, a ticlopidina e o clopidogrel; os que aumentam os níveis intraplaquetários de cAMP, como o dipiridamol; os antagonistas do receptor gpIIb/IIIa, como o abciximab, tirofiban e eptifibatide.

### Inibidores da COX I

O risco de hematoma espinal em doentes medicados com AAS e AINE é muito baixo. De facto, estão descritos casos isolados de hematoma espinal, apesar do seu uso alargado durante vários anos, nos doentes cirúrgicos submetidos a bloqueio do neuroeixo (grau IV). Não existem casos descritos de hematoma espinal em estudos de larga série com anestesia combinada do neuroeixo em doentes a fazer aspirina para cirurgia ortopédica e obstétrica (grau II)<sup>12</sup>.

Relativamente aos AINE, as diversas sociedades de anestesiologia são unânimes ao não considerarem uma contra-indicação para realização de bloqueio do neuroeixo (grau E).

A informação escassa na literatura sugere que não existe risco adicional de hematoma espinal em doentes medicados com aspirina, pelo que quando usada de

	ASRA <sup>5</sup>	Alemanha <sup>6</sup>	Espanha <sup>7</sup>	França <sup>8</sup>	Austria <sup>9</sup>	Bélgica <sup>10</sup>	Holanda <sup>11</sup>
<b>AINE</b>	Não contra-indicado	Não contra-indicado	Não contra-indicado	Não contra-indicado	Não contra-indicado	Não contra-indicado	Não contra-indicado
<b>AAS</b>	Não contra-indicado	3 dias <sup>a</sup>	Não contra-indicado	Não contra-indicado. Preferencialmente BSA.	2 dias - BSA; 3 dias - epidural	Não contra-indicado	3 dias <sup>a</sup>
<b>Ticlopidina</b>	14 dias	10 dias	10 dias	Contra-indicado 10 dias	10 dias	10 dias	3 dias
<b>Clopidogrel</b>	7 dias	7 dias	7 dias	Contra-indicado 10 dias	7 dias	7 dias	3 dias
<b>Abciximab</b>	48h	Contra-indicado	24h	24h-48h	48h	24h-48h	48h
<b>Tirofiban/Eptifibatide</b>	8h	Contra-indicado	8h	24h	8h/4h	8h-10h	8h
<b>HNF sc</b>	Não contra-indicado	4h/1h	Não contra-indicado	12h/6-8h	4h/1h	Não contra-indicado	Não contra-indicado
<b>HNF ev</b>	2-4h/1h <sup>b</sup>	4h/1h <sup>c</sup>	4h/1h <sup>d</sup>	4h/6-8h	4h/1h	Normal apTT/1h	4-6h/1h
<b>HBPM 1x/dia</b>	12h/12h <sup>e</sup>	10-12h/2-4h <sup>e</sup>	12h/6h <sup>e</sup>	10-12h/4-12h	12h/4h	12h/4h	10h/2h
<b>HBPM 2x/dia</b>	Contra-indicado	24h/2-4h	24h/6h	24h/4-12h	24h/4h	24h/4h <sup>f</sup>	24h/24h
<b>Fondaparinux</b>	Não indicado	22h/2-4h <sup>g</sup> 36-42h/6-12h <sup>h</sup>	36h/6h; 12h se punção hemática		36h/4h	36h/12h	Não indicado
<b>Hirudinas</b>	Não indicado	8-10h/2-4h			10h/4h	8-10h/4h	Não indicado
<b>ACO</b>	Suspende 4-5 dias; INR < 1,5	INR < 1,4	Suspende > 3 dias; INR ≤ 1,5	INR < 1,5		INR < 1,5	
<b>Fibrinolíticos</b>	Nível do fibrinogénio	Contra-indicado		24h; CI nos 10 dias seguintes ao BNE	Não indicado	Contra-indicado	Coagulação normal/10 dias

Tabela 2 - Comparação das recomendações das diversas sociedades. Indicados intervalos de tempo referentes ao tempo antes e depois da execução do BNE/retirada do cateter. **sc** - subcutâneo; **ev** - endovenoso; **aPTT** - activated partial thromboplastine time; **HNF** - heparina não fracionada; **HBPM** - heparina de baixo peso molecular.

**a** - em combinação com tromboprofilaxia; **b** - se punção hemática sem indicação para atrasar cirurgia; **c** - se punção hemática adiar toma de HNF ev 6 a 12h; **d** - se punção hemática adiar toma de HNF ev 6; **e** - se punção hemática adiar toma de HBPM 24h; **f** - só doses profiláticas com o cateter colocado e a primeira dose terapêutica (2xdia) após retirada do mesmo; **g** - função renal normal; **h** - clearance da creatinina < 50ml/min.

uma forma não associada a outro fármaco, não é contra-indicação para a realização de técnicas do neuroeixo. A maior parte das sociedades Americana e Europeias, com excepção da Austríaca, não estabelecem tempos de segurança para a realização de técnicas do neuroeixo em doentes a fazer só aspirina (quadro 2.).

A reintrodução dos antiagregantes e em particular a aspirina, deve ser feita no pós-operatório imediato, entre as 6 e as 24 horas após a cirurgia<sup>7</sup>.

A questão levanta-se nos doentes a fazer associações entre a aspirina e anticoagulantes, nomeadamente HBPM e, cada vez mais em pratica clínica, associações com outros antiagregantes plaquetários, nomeadamente clopidogrel, uma vez que o risco hemorrágico é consideravelmente maior.

Relativamente à associação entre AAS e HBPM, a maior parte das sociedades refere existir um risco aumentado de hemorragia, pelo que aconselham a suspensão da HBPM segundo os intervalos de segurança definidos, mantendo o AAS. Apenas as sociedades Alemã e Holandesa estabelecem em conjunto com a suspensão da HBPM a da aspirina, num período igual ou superior a 3 dias. Face a esta questão, a Sociedade Portuguesa de Anestesiologia aconselha a suspensão da HBPM mantendo o AAS (grau E).

Apenas a SEDAR se refere à associação entre a

aspirina e outros antiagregantes, nomeadamente os derivados das tienopiridinas, como apresentando um risco hemorrágico elevado. Atendendo a que os doentes que estejam a fazer este tipo de associação apresentam um risco trombótico elevado, a suspensão destes fármacos deve ser ponderada e avaliado o risco benefício de uma anestesia loco-regional face aos eventos trombóticos. Se possível, recomendam a suspensão dos derivados das tienopiridinas e cumprimento dos intervalos de segurança mantendo o AAS.

### Derivados das tienopiridinas

Considerando as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas das tienopiridinas, em particular o mecanismo de acção, a potência e duração do fármaco, em conjunto com a falta de experiência na sua utilização em doentes submetidos a anestesia do neuroeixo, as técnicas loco-regionais não são actualmente aconselháveis em doentes sob efeito destes fármacos, pelo que é necessário a sua suspensão mantendo os intervalos de segurança estabelecidos. Com excepção da SFAR (10 dias para o clopidogrel e ticlopidina) e da ASRA (clopidogrel 7dias; ticlopidina 14 dias), as várias sociedades europeias mencionam um intervalo de 7 dias para o clopidogrel e 10 dias para a ticlopidina, adoptado igualmente pela SPA (grau E).

## Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Os inibidores da gp IIb/IIIa exercem um efeito marcado na agregação plaquetária. Após a sua administração, o tempo normal de recuperação da função das plaquetas é de 24-48 horas para o abciximab e 4-8 horas para o tirofiban e eptifibatide. Com excepção da sociedade alemã que contra-indica a sua utilização e não estabelece intervalos de segurança, as restantes sociedades não recomendam, ou mesmo contra-indicam a sua utilização, mas estabelecem tempos de segurança a seguir em situações de excepção, em que o risco-benefício é a favor de uma técnica do neuroeixo. Recordamos que o bloqueio do neuroeixo deve ser evitado até recuperação da função plaquetária. Assim, e por excesso, os intervalos de segurança recomendados pela SPA são de 48 horas para o abciximab e 8 horas para o tirofiban e eptifibatide. Embora os inibidores da gp IIb/IIIa estejam contra-indicados nas 4 semanas após a cirurgia, se for necessário a sua administração neste período após técnica do neuroeixo, deve ser realizado uma avaliação neurológica regular, por num período não inferior a 24 horas (grau E).

## ANTICOAGULANTES

### Heparina não fraccionada (HNF)

A HNF promove o seu efeito anticoagulante potenciando a acção inibitória da coagulação da antitrombina III nos factores de coagulação IIa, Xa, e IXa, em particular dos dois primeiros.

#### HNF subcutânea

A ASRA e a SEDAR não contra-indicam a realização do bloqueio do neuroeixo em doentes medicados com HNF sc em dose profilática (5000U 12/12h), na presença de valores normais de aPTT. As restantes sociedades recomendam intervalos de segurança, sendo necessário 4 horas de suspensão de HNF sc para realização de BNE ou retirada de cateter com valores normais de aPTT e, 1 hora para administrar HNF sc, após execução da técnica ou retirada de cateter. A excepção é a SFAR que aconselha uma suspensão superior a 12 horas após a última administração de HNF sc<sup>8</sup>. Para intervalos inferiores, a execução da técnica deve ser feita perante valores de aPTT normais. Não é frequente a administração de HNF sc em dose profilática em Portugal, contudo,

a atitude tomada pela SPA vai de encontro às sociedades espanhola e americana.

#### HNF endovenosa

Relativamente à HNF administrada de forma ev, questiona-se o problema da necessidade dos doentes que estejam medicados com heparina em perfusão serem submetidos a técnicas do neuroeixo, ou da necessidade de administrar HNF ev no intra-operatório em doentes submetidos previamente a bloqueio do neuroeixo, como é o caso dos doentes propostos para Cirurgia Vasculár. Com excepção da ASRA, da sociedade belga e francesa, as restantes sociedades aconselham a suspensão da heparina ev 4 horas antes da execução de técnica do neuroeixo ou retirada do cateter e normalidade do valor de aPTT após o tempo de segurança recomendado. O início da HNF deve ser feito com um intervalo mínimo de 1 hora após BNE ou retirada do cateter. No caso da ASRA, a excepção deve-se ao facto de não ser feita qualquer menção aos doentes que estejam a fazer HNF e.v. submetidos a bloqueio do neuroeixo, mas apenas à administração de HNF e.v. no intra-operatório. De igual forma recomendam um tempo mínimo de 1 hora após BNE ou retirada de cateter para iniciar a HNF. A sociedade belga não impõe intervalo de segurança para execução do BNE/retirada do cateter apenas a necessidade de valores normais de aPTT. Mantém o mesmo tempo de segurança de 1 hora para administração de HNF. Por fim, a SFAR mantém as 4 horas como tempo de segurança necessário com aPTT normal para realização de BNE/retirada de cateter mas impõe um período de 6 a 8 horas para iniciar o tratamento com HNF ev.

A SPA recomenda a necessidade de intervalo de segurança de 4 horas após suspensão de HNF ev e a realização de BNE/retirada do cateter, com doseamento de aPTT normal, e um tempo mínimo de 1 hora para administrar HNF ev após execução de BNE/retirada de cateter.

Em caso de punção traumática, o problema surge quando da necessidade de administrar HNF ev no intra-operatório. Os 60 minutos apontados pelas diversas sociedades como intervalo de segurança entre a execução da técnica e a HNF são suficientes? A ASRA, embora afirme haver um risco maior de hemorragia em caso de punção traumática, refere não existirem dados suficientes que suportem o adiamento da cirurgia. Outras sociedades, nomeadamente a alemã e a espanhola, aconselham o adiamento da HNF 12 e

6 horas, respectivamente. A imposição destes intervalos implica o adiamento da cirurgia ou a realização do bloqueio do neuroeixo na véspera da cirurgia, pelo que a SPA, seguindo as linhas de orientação da ASRA, e ponderando o risco-benefício para cada doente, recomenda uma vigilância neurológica apertada nas 24 horas seguintes ao BNE (grau E).

### Heparina de Baixo Peso Molecular

Recentemente as HBPM têm sido largamente utilizadas na profilaxia e tratamento da trombose venosa profunda, bem como na terapêutica de substituição nos doentes cronicamente medicadas com varfarina, tais como grávidas, doentes com próteses valvulares ou com história de fibrilhação auricular. O seu efeito resulta da activação da antitrombina III, com efeito inibitório marcado do factor Xa em relação ao IIa. Após a sua administração, os níveis máximos plasmáticos de HBPM ocorrem entre as 2 e as 4 horas. A avaliação da actividade anti-Xa não permite prever o risco hemorrágico pelo que não é recomendado o seu uso (grau C)<sup>8</sup>.

#### HBPM dose profilática

De todas as heparinas de baixo peso molecular, a mais estudada é a enoxiparina. Associados à administração de HBPM, apenas 13 casos de hematoma epidural foram descritos na comunidade europeia no período de 1993 a 1998, enquanto no mesmo período foram reportados nos E.U.A. 45 casos<sup>2</sup>. Esta diferença deve-se ao facto de existirem protocolos de actuação diferentes. Na Europa a dose de enoxiparina administrada é de 40mg uma vez dia, sendo a primeira dose administrada 12 horas antes da cirurgia e, nos EUA, a administração é feita duas vezes dia na dose de 30mg, com a primeira dose administrada 12 horas após a cirurgia.

As diversas sociedades de anestesiologia são bastante coerentes relativamente ao intervalo de segurança recomendado entre a última dose de HBPM (dose profilática - 1<sup>a</sup> dia) e o BNE/remoção do cateter, com intervalos superiores a 10-12 horas. Relativamente ao intervalo de segurança que medeia entre a execução da técnica do neuroeixo/remoção de cateter e a administração posterior de HBPM, a maior parte das sociedades recomendam um tempo superior a 2-4 horas. A ASRA e a SEDAR são excepção sendo mais conservadoras. No caso da primeira, um intervalo superior a 6-8 horas entre a realização do BNE e a

administração da HBPM é aconselhado, mantendo apenas uma diferença de 2 horas entre a remoção do cateter e a dose de HBPM. A SEDAR estabelece o mesmo intervalo de tempo de 6 horas entre o BNE/remoção do cateter e o início da HBPM. Os motivos implicados são a simplicidade das recomendações, pela uniformização dos intervalos de segurança (12/6h) e, a descrição na literatura de um grande número de hematomas epidurais após retirada do cateter. A SPA adoptou os mesmos intervalos de segurança da sociedade espanhola (grau E).

Em caso de punção traumática é aconselhável pelas diversas sociedades o adiamento da primeira toma de HBPM 24 horas após a cirurgia (grau E).

Relembramos que estas recomendações e intervalos de segurança aplicados à prática clínica se baseiam em conceitos e características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos e que não existe evidência clínica que suporte estes intervalos.

#### HBPM dose terapêutica

As doses terapêuticas habitualmente utilizadas na Europa estão expressas no quadro 3.

A anestesia do neuroeixo não é aconselhável em doentes medicados com HBPM em dose terapêutica, administrada uma ou duas vezes dia, bem como quando administrada duas vezes dia em regime profilático (esquema profilático usado frequentemente nos E.U.A.), sendo de preferir as técnicas single shot em detrimento da utilização dos cateteres.

As diferentes sociedades são unânimes ao recomendar a necessidade de um intervalo de segurança superior a 24 horas entre a última toma de HBPM e a realização do BNE. A ASRA e a Bélgica, apresentam uma atitude mais restritiva, ao contra-indicar a utilização de HBPM duas vezes dia e a permanência do cateter epidural, pelo que recomendam a administração da primeira dose de HBPM 2/4 horas após a retirada do cateter, respectivamente.

As restantes sociedades aconselham o uso de HBPM em dose profilática (1<sup>a</sup> dia) desde que seja mantido a cateter epidural, contudo em situações de excepção recomendam o cumprimento apertado dos intervalos de segurança, quando aplicado dose terapêutica (quadro 2).

De facto, mais uma vez o problema surge na Cirurgia Vascular, em que o BNE é sem dúvida uma mais valia, não só para analgesia e controlo da dor isquémica, como para os procedimentos cirúrgicos, em doentes

HBPM	Semi-vida (min)	Pico de Acção (h)	Dose profilática - sc	Dose terapêutica - sc
Enoxiparina	129-180	2-4	20-40mg / 24h	40-80 mg 12/12h (2x0,5-1mg/kg/dia ou 1x1,5mg/Kg/dia)
Dalteparina	119-139	2,8-4	1x2500-5000 IU/24h	2x5000-7500 IU/24h
Nadroparina	132-162	2,2-4,6	1x2800-5700 IU/24h	2x7500 IU/24h 2x85 IU/Kg/24h
Tinzaparina	90	4-6	1x50IU/Kg/24h	1x175IU/Kg/24h

Quadro 3 - Características das Heparinas de Baixo Peso Molecular.

frequentemente hipocoagulados com HBPM. O que fazer então? Face às recomendações das restantes sociedades, às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos e aos casos descritos na literatura de hematomas espinais com HBPM administrada 2x/dia, e atendendo ao risco-benefício de um BNE face à necessidade da hipocoagulação, nos doentes que mantenham cateter epidural, recomenda-se a passagem da HBPM para dose profilática (1x/dia) e, se necessário hipocoagulação, iniciar perfusão de HNF ev. Esta alteração deve-se às características da HNF, uma vez que é de curta duração de acção, é facilmente monitorizada pelo doseamento de aPTT e passível de ser revertida com sulfato de protamina, permitindo um controlo mais apertado em comparação com a HBPM.

### Inibidores do factor Xa – Fondaparinux

O Fondaparinux é um pentassacarídeo sintético que inibe selectiva e reversivelmente o factor Xa, apresenta uma grande afinidade para a antitrombina III, sem afectar o factor IIa ou a agregação plaquetária. O pico plasmático ocorre  $1,7 \pm 0,4$ h após a administração e apresenta uma semi-vida de 17-24h. As recomendações são baseadas nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco, uma vez que a experiência clínica é escassa.

Uma vez que o risco actual do hematoma espinal com o fondaparinux é desconhecido, a ASRA recomenda que as técnicas locoregionais do neuroeixo sejam realizadas sob certas condições, nomeadamente, realização de técnicas com picada única em detrimento da colocação do cateter. Com excepção da Holanda, que considera a ALR do neuroeixo não indicada em doentes medicados com fondaparinux, as restantes sociedades preconizam o cumprimento do tempo de segurança, sendo a alemã a menos conservadora de todas, estabelecendo intervalos de 20-22h entre a última toma de fondaparinux e a realização do BNE/remoção do cateter, de 6-8 h e 2-4h para

administrar o fondaparinux após o bloqueio e após a retirada do cateter, respectivamente. A sociedade espanhola e a belga recomendam intervalos de segurança mais alargados, com um tempo superior a 36 horas entre a última toma de fondaparinux e o BNE/remoção do cateter. A administração do fondaparinux deverá ter um tempo superior a 6 e 12 horas após o BNE, respectivamente para a sociedade espanhola e belga, e de 12 horas após a retirada do cateter para ambas as sociedades (tabela 2). A SPA, em simultâneo com as restantes sociedades europeias, recomenda a aplicabilidade dos intervalos de segurança de 36/12 horas, considerando não só os tempos mais conservadores, bem como a uniformização dos intervalos.

### Anticoagulantes orais (ACO)

Os ACO exercem o seu efeito actuando nos factores de coagulação dependentes da vitamina K (factores II, VII, IX e X). As diferentes sociedades apresentam recomendações semelhantes, aconselhando a suspensão do fármaco e determinação do INR, que deverá apresentar um valor inferior a 1,5, orientações seguidas igualmente pela SPA. As recomendações de substituição dos ACO por outros fármacos não será discutida no presente artigo.

### Inibidores da trombina

Os inibidores da trombina inibem directamente a trombina, livre ou ligada à fibrina. As hirudinas naturais são anticoagulantes extraídos das glândulas salivares das sanguessugas. Os derivados sintéticos das hirudinas incluem a lepirudina e a bivalirudina, que apresentam uma semi-vida de 1,5 e 0,25 horas, respectivamente. O argatroban é um inibidor da trombina derivado da arginina, com uma semi-vida de 40 minutos, indicado para as situações de trombocitopenia induzida pela heparina. O efeito anticoagulante da trombina é monitorizado pelo aPTT, e está presente 1 a 3 horas após a administração endovenosa<sup>5</sup>.

Embora não estejam descritos casos clínicos de hematoma epidural relacionados com técnicas do neuroeixo em doentes medicados com inibidores da trombina, estão relatados hemorragias intracranianas espontâneas<sup>5</sup>. A ASRA não recomenda a realização do BNE em doentes a fazer este tipo de anticoagulação, ao contrário das restantes sociedades que, mais uma vez baseados nas características dos fármacos, recomendam intervalos de segurança. Face à falta de experiência clínica com estes fármacos, os intervalos de segurança adoptados pela SPA são os mais conservadores, em simultâneo com a SEDAR, estabelecendo um período superior a 24 horas entre a última dose e a realização da técnica ou retirada do cateter, e de 6 horas entre a primeira administração e o BNE/remoção do cateter.

### Fibrinolíticos

Embora a experiência seja escassa, é consenso geral que as técnicas do neuroeixo não estão indicadas nos doentes que tenham recebido fibrinolíticos. A ASRA recomenda uma vigilância apertada nos 10 dias seguintes à realização do BNE, em caso de administração de fibrinolíticos. Apenas a SEDAR, baseado nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos, apresenta uma atitude menos conservadora ao aplicar intervalos de segurança (quadro 4). Dependendo do fármaco administrado, o tempo de segurança deve ser superior a 24-36 horas entre a sua administração e a execução do BNE, e superior a 24 horas antes de remoção do cateter, na presença de testes de coagulação normais. Tal como a ASRA, a SEDAR desaconselha o seu uso nos 10 dias após o BNE, contudo em situações de excepção um intervalo superior a 4 horas deve ser aplicado entre o BNE (técnica não traumática preferencialmente punção única) / remoção do cateter e a administração do fibrinolítico. Em caso de punção traumática ou outras

alterações em não conformidade, um intervalo superior a 24 horas deve ser recomendado. Doentes submetidos a tratamento com fibrinolíticos, em que seja efectuado uma anestesia do neuroeixo, devem ser monitorizados neurologicamente, de 2/2 horas, durante um período não inferior a 24 horas.

A SPA, em parceria com as restantes sociedades, não recomenda a realização de técnicas do neuroeixo em doentes a fazer fibrinolíticos. De igual forma, estes não devem ser administrados num período de 10 dias após o bloqueio. Contudo, em situações de excepção, os intervalos de segurança referidos pela SEDAR devem ser aplicados, bem como uma vigilância neurológica apertada.

### Produtos naturais

As substâncias naturais, tais como o ginseng, o ginkgo biloba e o alho, cada vez mais utilizadas entre nós, de uma forma isolada ou em associação com outros fármacos, são uma preocupação real nos doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos, pelo abuso da substância em si e minimização dos seus efeitos laterais, uma vez que estão associadas a reacções adversas como trombocitopenia, ou mesmo, no caso do ginseng, interacção com o efeito anticoagulante dos cumarínicos. Embora não exista literatura suficiente, tanto a ASRA como as restantes sociedades referem que estes produtos, utilizados de forma isolada, não parecem acrescentar um risco adicional em doentes submetidos a bloqueio do neuroeixo, pelo que não carecem de ser descontinuados<sup>5, 13</sup>. Relativamente às associações entre estas substâncias e outros fármacos inibidores da hemostase, não existe evidência clínica que suporte a sua suspensão, sendo contudo de referir que a combinação aumenta o risco hemorrágico e como tal devem ser seguir as orientações para os restantes fármacos.

	Fármaco	T <sub>1/2</sub> (min)	Tempo de eliminação 99,6% Dose administrada (8xt <sub>1/2</sub> ) (h)	Tempo de segurança mínimo	Posologia na TVP e TEP	Posologia EAM
<b>SK</b>	Streptocinase	15-25	3,3	24	250.000 UI + 100.000 UI/h (24h TEP/ 48-72h TVP)	1,5 x 10 <sup>6</sup> UI (60min)
<b>UK</b>	Urocinase	7-18	2,4	24	4.400 UI/Kg bólus + 4.400 UI/h (12h TEP/ 48h TVP)	1,5 x 10 <sup>6</sup> UI bólus + 1,5 x 10 <sup>6</sup> UI (90min)
<b>APSAC</b>	Anistreplasa	90-105	14	24-36		30 UI (5min)
<b>RtPA</b>	Alteplasa	35-40	24	24	100mg (120min)	15 mg (bólus) + 0,75mg/Kg (30min)
<b>TNK-tPA</b>	Tenecteplasa	129	17,2	24-36	0,5mg/Kg	
<b>r-PA</b>	Retepase	90	12	24-36		

Quadro 4 - Características dos fibrinolíticos.

## BLOQUEIO PLEXO/NERVOS PERIFÉRICOS FÁRMACOS QUE ALTERAM A HEMOSTASE

30

Porque as técnicas anestésicas e analgésicas do neuroeixo fazem parte do quotidiano de qualquer bloco operatório, e as sequelas associadas aos hematomas espinais não detectados e não tratados precocemente apresentam morbidade elevada, afectando habitualmente ambos os membros inferiores, são habitualmente muito discutidas as recomendações de segurança para a sua execução. Os bloqueios de plexo/nervos periféricos (BP/NP) são técnicas anestésicas/ analgésicas menos frequentemente utilizadas que os bloqueios do neuroeixo, cuja morbidade associada ao risco hemorrágico apresenta sequelas menos graves e que envolvem geralmente um só membro. Por essas razões, a literatura é escassa nas orientações relativas ao manuseio dos doentes medicados com fármacos que interferem na hemostase (FIH) e BP/NP.

O risco hemorrágico associado à execução de BP/NP em doentes hipocoagulados permanece por definir e a informação é apenas obtida através de casos clínicos isolados, de estudos efectuados com o objectivo primário de estudar incidência de outros eventos adversos<sup>14</sup> ou através de estudos que avaliam os riscos secundários às punções vasculares<sup>15</sup> e não de estudos prospectivos, randomizados, duplamente cegos, com o objectivo de avaliar o risco hemorrágico após bloqueios periféricos.

A linha SOS Anestesia Regional Francesa, que apresenta como objectivo o registo de complicações associados à anestesia locoregional, não apresentou durante o período de um ano complicações secundárias a hemorragia após BP/NP<sup>16</sup>. Da mesma forma, o registo de queixas judiciais da Sociedade Americana de Anestesiologia referentes a processos anestésicos - ASA Close Claims Injuries - também não publicou, após avaliação durante 10 anos, complicações secundárias a hemorragia após técnicas de BP/NP<sup>17</sup>. Capdevilla e colaboradores efectuaram estudo prospectivo, multicêntrico, englobando 1416 doentes submetidos a cirurgia ortopédica com analgesia contínua periopléxica. Não foram diagnosticadas complicações hemorrágicas nestes doentes<sup>18</sup>. Wiegel e colaboradores

efectuaram um estudo de larga escala, prospectivo, sobre as complicações após bloqueios nervosos periféricos contínuos. Foram estudados 1398 doentes e destes apenas um apresentou complicações hemorrágicas – hematoma retroperitoneal após bloqueio femoral contínuo; este doente estava automedicado diariamente com Ig de AAS, que manteve durante o pós-operatório e ao 6º dia surgiu sintomatologia compatível com um hematoma retroperitoneal, com desnervação permanente do quadríceps<sup>19</sup>.

Apesar de raras, as complicações hemorrágicas secundárias aos bloqueios periféricos não se devem ignorar. Na literatura encontram-se descritos casos clínicos isolados de hemorragia em doentes medicados com FIH, principalmente quando não foram cumpridos intervalos de segurança entre a administração destes fármacos e a execução dos bloqueios periféricos<sup>20</sup>. De notar que estas complicações surgiram principalmente em doentes em que foram executados bloqueios do compartimento do psoas<sup>21-23</sup>. O quadro clínico foi dominado pelos sinais/sintomas de um hematoma retroperitoneal. Na generalidade, apresentaram sinais clínicos horas a dias após a execução dos bloqueios, com lombalgia e queda de hematócrito. Os sintomas podem surgir de forma insidiosa e estão descritos casos cuja sintomatologia só surgiu no 17º dia de pós-operatório<sup>24</sup>. Outros estão descritos em doentes em que os bloqueios não foram conseguidos mas apenas foram feitas tentativas para a sua execução<sup>25</sup>. Podem também surgir em contexto do tratamento de dor crónica, após a realização de bloqueios simpáticos<sup>25</sup>.

Geralmente, o diagnóstico é clínico e imagiológico, e a maioria dos doentes não apresenta sequelas, excepto aqueles em que o diagnóstico não é realizado em tempo útil, daí a importância da suspeita clínica perante dor e queda do hematócrito após tentativa ou execução de um bloqueio periférico<sup>26</sup>.

Embora pouco frequentes, as complicações hemorrágicas associadas aos BP/NP, quando surgem, podem ter consequências catastróficas. Assim, os bloqueios de BP/NP profundos ou próximos da coluna vertebral não parecem ser técnica alternativa ao neuroeixo em doentes hipocoagulados. As recomendações das diversas sociedades de anestesiologia para o manuseio de doentes medicados com FIH e a realização de BP/NP foram elaboradas

ASRA 2003 <sup>(5)</sup>	ESRA 1998 <sup>(32)</sup>	Alemanha 2003 <sup>(6)</sup>	Espanha 2005 <sup>(7)</sup>	Áustria 2005 <sup>(9)</sup>	Bélgica 2000 <sup>(10)</sup>
Os riscos após bloqueios nervos periféricos permanecem por esclarecer. De forma conservadora aplicam as recomendações da anestesia do neuroeixo em doentes hipocoagulados à anestesia de plexos ou técnicas nervosas periféricas.	Não se referem aos bloqueios periféricos.	Bloqueio plexo lombar deve seguir as mesmas recomendações do bloqueio neuroeixo  Sempre que possível, os intervalos de tempo para a inserção e retirada de cateteres nos nervos periféricos e a administração de HBPM deve seguir as mesmas recomendações dos bloqueios neuroeixo  Não contra-indicam a execução de bloqueios periféricos superficiais (picada única) - axilar, femoral e ciático distal em doentes medicados com AAS e anticoagulantes	Não se referem aos bloqueios periféricos.	Os bloqueios profundos (bloqueios realizados em locais não acessíveis à compressão), como o bloqueio interescalénico, o infra e supra clavicular e o plexo lombar, deverão seguir as mesmas recomendações dos bloqueios neuroeixo.	Não se referem aos bloqueios periféricos.

Quadro 5 - Anticoagulantes e bloqueios periféricos. Recomendações.

de forma menos exaustiva relativamente aos bloqueios do neuroeixo, divergindo entre uma atitude mais conservadora ou mais liberal. As primeiras, elaboradas pela ASRA, defendem que os princípios do manuseio dos doentes medicados com anticoagulantes/ antiplaquetários propostos para BP/NP deverão seguir os mesmos princípios da abordagem do neuroeixo<sup>6</sup>. Atitudes mais liberais são defendidas, por exemplo, pelas Sociedades Germânica e Austríaca de Anestesiologia, que recomendam a execução de uns bloqueios em detrimento de outros, localizados mais profundamente ou em locais próximos de estruturas ou feixes vasculonervosos de difícil acesso (Quadro 5)<sup>10,27</sup>. Sublinham que os bloqueios do plexo lombar e paravertebral deverão seguir as mesmas recomendações do bloqueio do neuroeixo e que sempre que possível a colocação e retirada de cateteres perineurais deverão seguir as recomendações da abordagem do neuroeixo.

As Sociedades ESRA, Espanhola e Belga de Anestesiologia não se referem a recomendações sobre bloqueios periféricos e anticoagulação (Quadro 5).

A literatura actual não refere a maior segurança na realização de bloqueios periféricos sob visão ecográfica relativamente à neuroestimulação, mas a possibilidade de visualizar as estruturas vasculares e o treino crescente dos anestesiólogos nesta técnica poderão de futuro aumentar a segurança da sua realização em doentes hipocoagulados<sup>28-30</sup>.

Sugerem-se algumas recomendações, embora o bom senso clínico deva imperar e o risco-benefício de cada

bloqueio avaliado de forma individual.

### Bloqueios do membro superior

O risco de hematoma após bloqueios do membro superior é diminuído (0.001-0.2%)<sup>22</sup>. As complicações são inferidas a partir de estudos angiográficos e secundárias a síndromes do compartimento por hematomas. Na maioria dos casos, os sintomas neurológicos são transitórios<sup>31</sup>.

Considerou-se seguro a execução de bloqueios do plexo braquial via axilar e bloqueios distais do membro superior mesmo na presença de FIH, pela acessibilidade de compressão artéria axilar ou ramos terminais em casos de hemorragia (grau E).

O bloqueio do plexo braquial via interescalénica (pela localização anatómica e possibilidade de formação de hematoma com compromisso medular ou da via aérea<sup>31</sup>, e os bloqueios supra e infraclavicular (pela dificuldade de compressão em caso de hemorragia) não se recomendam quando não forem cumpridas as normas de segurança preconizadas na abordagem do neuroeixo (grau E).

### Bloqueios do membro inferior

A maioria dos casos de hemorragia grave, após bloqueios do membro inferior, surgiu em bloqueios do compartimento do psoas<sup>21-23</sup>. Pela localização profunda do plexo lombar no corpo do músculo psoas ilíaco e pela sua proximidade anatómica com a coluna vertebral e rim<sup>32</sup> este bloqueio, referido por alguns autores como bloqueio periférico, deverá ser considerado um bloqueio central e obedecer às mesmas

recomendações dos bloqueios do neuroeixo (grau E). O bloqueio do nervo ciático pelas abordagens de: Labat, por se localizar profundamente na região nadegueira e em local muito vascularizado; a anterior ou paravascular, pela profundidade e relação anatómica com a artéria femoral e a parasagrada ou de Mansour, por se localizar perto da coluna vertebral, foram consideradas abordagens pouco seguras e como tal não recomendadas, se não se cumprirem as normas de segurança referentes aos bloqueios do neuroeixo<sup>33</sup> (grau E). Em alternativa, a abordagem subglútea ou abordagens mais distais como poplitea posterior ou lateral e os bloqueios do tornozelo foram considerados seguros, mesmo na presença de FIH (grau E).

### **Deteção de hematoma**

A vigilância dos parâmetros vitais ou deficits neurológicos é essencial para a deteção de complicações hemorrágicas severas com sequelas neurológicas permanentes, essencialmente, nos doentes em que a técnica foi difícil, traumática ou na presença de técnicas contínuas de analgesia.

A sintomatologia de dor lombar e sinais e sintomas de hemorragia devem fazer suspeitar de hemorragia perineural. Deverão ser equacionados os pedidos de hemograma e TAC (grau E).

A retirada de cateteres perineurais quer do membro superior ou inferior, deverão seguir; sempre que possível, as regras de retirada de cateteres no neuroeixo (grau E).

## BLOQUEIOS DO OLHO E FÁRMACOS QUE ALTERAM A HEMOSTASE

A cirurgia oftalmológica é um dos procedimentos com anestesia mais frequentes nos países desenvolvidos<sup>34</sup>. A maioria pode ser executado sob anestesia local, quer tópica quer regional. Segundo estudos recentes, os doentes preferem a anestesia regional orbitária<sup>35</sup>. As técnicas anestésicas locais são eleitas por apresentarem uma baixa incidência de efeitos sistémicos adversos, aliada a excelente analgesia orbitária com ou sem acinésia.

Grande parte dos doentes propostos para cirurgia oftalmológica (nomeadamente cirurgia de catarata) é idosa, com múltiplas co-morbilidades, o que obriga a uma avaliação pré-operatória sistemática e criteriosa<sup>36</sup>. Glantz publicou um estudo onde a incidência de episódios de isquemia miocárdica em doentes submetidos a cirurgia de catarata era significativamente maior no grupo sob anestesia geral vs. loco-regional<sup>37</sup>.

E nos doentes com alterações da hemostase? Qual o lugar das técnicas loco-regionais orbitárias?

Suspender a anticoagulação acrescenta morbidade e mortalidade por uma variedade de causas, incluindo acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, embolia pulmonar e trombose venosa profunda<sup>38</sup>.

É muito importante saber a localização e extensão da cirurgia e considerar a capacidade de comprimir o local de sangramento. A hemorragia é uma complicação rara da anestesia regional orbitária: a hemorragia palpebral (2,3-3,5%)<sup>39</sup>, a hemorragia subconjuntival e a hemorragia retrobulbar (HR) são as mais frequentes. A HR é uma complicação dos bloqueios intra e extraconais, podendo ser de origem venosa ou arterial<sup>40</sup>. Raramente é uma complicação grave. Manifesta-se por proptose progressiva, com pálpebra tensa, hemorragia subconjuntival e periorbitária, acompanhada por aumento dramático da pressão intraorbitária<sup>41</sup>. Num estudo envolvendo 19,000 doentes submetidos a bloqueio retro/peribulbar, a incidência de HR foi de 0,03%<sup>42</sup>. Num outro estudo que comparava a incidência de HR com diferentes técnicas com agulha, os autores apresentaram uma incidência de 0,4% com a técnica peribulbar e de 0,7% com a retrobulbar<sup>43</sup>. Foram publicados casos de cegueira (amaurose) após HR<sup>44</sup>. Contudo, a maioria apresenta uma evolução favorável<sup>43,45,48</sup>. Aquando da hemorragia,

é imperativo ter a presença de um oftalmologista que possa monitorizar a pressão intraocular e tomar medidas apropriadas para preservar a perfusão da artéria central da retina<sup>34</sup>. Pode ser necessário considerar o adiamento da cirurgia, mas a aplicação de pressão pode ser suficiente para reduzir a pressão intraocular, e a cirurgia poder realizar-se<sup>41</sup>.

Os riscos de desenvolver HR são maiores quando se utilizam agulhas longas ( $\geq 38\text{mm}$ ), introduzidas profundamente na órbita onde as estruturas vasculares estão mais compactadas. As agulhas de maior calibre também terão maior probabilidade de lacerar um vaso<sup>8,46</sup>. A pré-existência de doenças vasculares e hemorrágicas é outro factor de risco referido<sup>47</sup>.

Num estudo prospectivo, com mais de 1.300 doentes medicados com aspirina, anti-inflamatórios não esteróides ou varfarina submetidos a cirurgia de catarata, não houve aumento da incidência de complicações hemorrágicas associadas a bloqueio retro/peribulbar<sup>48</sup>. (*Nível de Evidência C*).

## ASPIRINA E OUTROS AGENTES ANTI-PLAQUETÁRIOS (AP)

### Risco associado à interrupção dos agentes anti-agregantes

Segundo vários estudos publicados, a interrupção de aspirina (AAS) aumenta o risco de eventos tromboembólicos em 3,4%<sup>49</sup>. Apesar de não existirem provas de uma relação entre eventos vasculares e interrupção de AAS, a evidência e timing de eventos tromboembólicos numa variedade de sistemas após a cessação da mesma, apoia uma relação temporal e levanta a questão de actividade trombótica rebound depois dessa interrupção<sup>50</sup>.

### Anti-plaquetários e oftalmologia

A maioria das publicações recentes em oftalmologia apoia a manutenção de AP. Nenhum dos estudos oftalmológicos revistos por Burger e colaboradores mostrou um aumento significativo de complicações hemorrágicas em doentes medicados com AAS em baixa dose mantida no perioperatório<sup>51</sup>. Três estudos prospectivos avaliaram o risco de manutenção de AAS na cirurgia de catarata. Num deles, envolvendo 19,000 cirurgias de catarata, houve uma baixa incidência de complicações hemorrágicas e eventos trombóticos

com a manutenção ou suspensão de AAS ou varfarina. Os autores concluíram que se deveria manter esses agentes no peri-operatório<sup>42</sup>. Apenas num foi relatado aumento estatisticamente significativo do número de hemorragias na câmara anterior nos doentes medicadas com AAS e anticoagulantes orais, mas sem hemorragias com perigo de perda de visão<sup>52</sup>. Num ensaio randomizado e controlado onde se compararam 3 grupos, no primeiro, manteve-se a AAS, no segundo suspendeu-se por 2-5 dias pré-operatoriamente e no último interrompeu-se por 7-10 dias antes da cirurgia de catarata, mostrou que a hemorragia era facilmente controlável em todos os doentes, e não houve diferença com significado estatístico na incidência de hemorragia subconjuntival em todos os grupos<sup>53</sup>. (Nível de Evidência B)

Nas outras cirurgias oftalmológicas (não-catarata), as conclusões foram sensivelmente as mesmas. O AAS não teve um impacto significativo nas complicações hemorrágicas na cirurgia vitreoretiniana (54) ou sobre a anestesia regional oftalmológica com bloqueio peri/retrobulbar<sup>45</sup> ou sub-Tenoniano<sup>55</sup> (Nível de Evidência C). De facto, numa consulta feita aos membros da Sociedade Canadiana Cirurgia de Catarata e Refractiva, a maioria mantinha a AAS perioperatoriamente<sup>56</sup>.

Assim parece ser seguro manter a utilização de AINE's no perioperatório<sup>53</sup>.

Quanto ao uso do clopidogrel e ticlopidina não existem estudos ou recomendações explícitas na literatura. Numa análise<sup>57</sup> retrospectiva de 52 doentes com medicação inibidora da hemostasia submetidos a cirurgia de catarata, verificou-se uma maior frequência de complicações hemorrágicas nos que mantiveram a toma de ticlopidina e um aumento das complicações trombóticas nos que a suspenderam ou reduziram a dose da mesma. Não houve redução da acuidade visual devido às complicações hemorrágicas. Sweitzer<sup>35</sup> advoga que o clopidogrel ou fármacos semelhantes sejam interrompidos nos procedimentos em que a varfarina fosse interrompida, mas que tal não é necessário para cirurgia de catarata executada sob anestesia tópica. Kumar et al<sup>55</sup> desenvolveram um ensaio prospectivo comparando a incidência de complicações hemorrágicas em cirurgia de catarata sob bloqueio sub-Tenoniano em doentes medicadas com AAS, clopidogrel, varfarina e um grupo controlo sem medicação anticoagulante. Segundo os seus resultados, houve um aumento da incidência de

hemorragia subconjuntival nos grupos do clopidogrel e varfarina. Nenhuma cirurgia foi adiada ou cancelada por razões anestésicas nem houve complicações hemorrágicas com perigo de cegueira.

(Nível de Evidência C)

O estudo CURE elaborado para comparar os efeitos da associação de baixa dose de AAS e clopidogrel versus AAS isolada, em doentes com síndromes coronárias agudas, mostrou que o grupo tratado com a terapia combinada tinha melhor outcome<sup>58</sup>. Podemos, pois, esperar um aumento no número de doentes oftalmológicos medicados com este regime terapêutico combinado (COM). Não existem dados ou estudos que avaliem o risco hemorrágico ocular do COM associado à cirurgia oftalmológica ou às técnicas loco-regionais orbitárias.

A incidência de complicações hemorrágicas relacionadas com a cirurgia oculoplástica (p.e., cirurgia de estrabismo, palpebral, dacriocistorinostomia) é desconhecida. Num estudo publicado por Bartley<sup>59</sup> sobre doentes anticoagulados propostos para cirurgia oculoplástica cuja hipocoagulação não foi alterada, não se registaram complicações significativas. Parkin e Manners<sup>60</sup> enviaram um questionário anónimo a oftalmologistas da região de Wessex e zona Sul do Reino Unido sobre a sua abordagem pré-operatória a doentes medicados com AAS e varfarina para cirurgia oculoplástica, bem como a sua taxa de complicações. Para a maioria dos procedimentos, a AAS não era suspensão (Nível de Evidência E).

## VARFARINA (ANTICOAGULANTES – AC)

### Riscos associados à interrupção da terapêutica com varfarina

O risco de trombose peri-operatória no contexto dos AC foi estratificado em alto e baixo risco (quadro I).

O risco estimado de tromboembolismo perioperatório é de 0,012% a 0,3% na FA, 0,08% a 0,36% em doentes com válvulas cardíacas mecânicas e de 4% a 6% se TVP ≤ 1 mês<sup>61</sup>.

Pode haver um aumento do risco de eventos tromboembólicos cerebrais com a suspensão de varfarina ou heparina<sup>50</sup>. Quando acontecem fenómenos

## Indicações alto risco

VMM  
VAM de 1ª geração  
FA com história de AVC ou múltiplos factores de risco de AVC  
TVP ≤ 1 mês  
Estados hipercoaguláveis com trombose recente ou história de trombose ameaçadora da vida.

## Indicações baixo risco

VAM de 2ª geração  
FA sem múltiplos factores de risco de AVC  
TVP tratada > 1 mês

VMM - válvula mitral mecânica; VAM - válvula aórtica mecânica; FA - Fibrilação auricular; AVC - acidente vascular cerebral; TVP - trombose venosa profunda.

Quadro I.

arteriais tromboembólicos recorrentes, alguns autores sugerem que, eles seriam fatais em 20% e em 40% resultariam em défices permanentes<sup>62</sup>.

### Varfarina e oftalmologia

A manutenção/interrupção da varfarina deve ser ponderada caso-a-caso, dependendo dos riscos quer trombóticos quer hemorrágicos. A fibrilhação auricular e a doença valvular são indicações frequentes para anticoagulação na população idosa proposta para intervenções oftalmológicas e as complicações hemorrágicas estão directamente relacionadas com o valor INR.

Nos procedimentos que envolvam agulhas e bloqueios sub-tenonianos, a preparação pré-operatória deve incluir estudo da coagulação e INR, cujos níveis terapêuticos devem estar dentro dos intervalos recomendados para a condição pela qual o doente está hipocoagulado<sup>36,50</sup>.

Kallio et al avaliaram o risco de hemorragia em mais de 1,300 doentes e concluíram que o uso pré-operatório de varfarina não predispunha a complicações hemorrágicas associadas a bloqueio retro/peribulbar<sup>48</sup>. Num outro estudo envolvendo 19,000 doentes submetidos a cirurgia de catarata<sup>42</sup>, não houve complicações hemorrágicas graves relacionadas com hemorragia nos hipocoagulados com AC que não suspenderam varfarina versus os que a suspenderam (*Nível de Evidência C*).

Narendran e Williamson<sup>54</sup> defendem que, em doentes com baixo risco tromboembólico propostos para cirurgia vitreoretiniana, a varfarina deveria ser interrompida. Pelo contrário, Dayani<sup>63</sup> publicou outro estudo em que advoga ser segura a manutenção de níveis de hipocoagulação terapêuticos para a mesma cirurgia. Mas, nenhum deles especifica o tipo de técnica anestésica utilizada, apenas que não foram registadas

complicações anestésicas.

Para cirurgia oculoplástica, actualmente não há evidência relativamente às vantagens da interrupção da terapêutica e colocar os doentes sob risco<sup>61</sup>. No questionário efectuado por Parkin e Manners<sup>60</sup>, a maioria dos especialistas em cirurgia oculoplástica suspende varfarina para dacriocistorinostomia e procedimentos de ptose, e desses, apenas 50% considerava heparinização. O INR máximo aceite para todos os procedimentos era de 3. Propõem então que, até surgirem dados esclarecedores da taxa de complicações hemorrágicas neste tipo de cirurgia em doentes hipocoagulados (anti-agregantes e varfarina) é difícil justificar um aumento do risco de complicações graves e ameaçadoras da vida com a sua interrupção ou redução da dose.

Cada intervenção cirúrgica tem o seu potencial hemorrágico. As complicações hemorrágicas são mais frequentes na cirurgia orbitária e oculoplástica. Existe um risco intermédio na cirurgia vitreoretiniana, glaucoma e transplante de córnea, e riscos menores na cirurgia de catarata. Nas cirurgias de risco intermédio, está recomendado suspender varfarina 2-4 dias. Para doentes de alto risco hemorrágico ou trombótico, está indicado bridging (tromboprofilaxia peri-procedimento). Se é mantida a varfarina, com níveis terapêuticos de INR, pode ser mais prudente anestesia tópica ou bloqueio sub-Tenoniano, do que os bloqueios com agulha (retro/peribulbar)<sup>64</sup>. Não é necessário interromper a hipocoagulação com varfarina para cirurgia de catarata sob anestesia locoregional ou tópica<sup>65</sup> (*Nível de Evidência C*).

## BLOQUEIOS DO OLHO

A causa primária de complicações graves é a má colocação da agulha e o principal factor de risco é a falta de treino de quem executa a técnica<sup>34</sup>. Contudo, complicações graves como a HR podem acontecer mesmo em mãos experientes.

36

### Técnicas com agulha

Preferir técnica de injeção única versus injeção múltipla, sendo que a segunda deve ser aplicada como suplemento quando a primeira falhou ou não se provou efectiva.

Considerando a técnica extraconal, limitar a inserção da agulha a 25mm de profundidade<sup>66</sup> (*Nível de Evidência E*). Uma agulha longa totalmente inserida na órbita pode atingir o seu ápice. A introdução de 40mm provocou a injeção directamente no foramen óptico em 11% casos<sup>67</sup>. As agulhas devem ser finas (25 gauge).

Segundo Jafri<sup>68</sup>, deve-se suspender a varfarina nos doentes que necessitem de bloqueio retrobulbar.

### Técnicas com cânula

Há quem advogue a utilização de bloqueio sub-Tenoniano com cânula ou anestesia tópica quando alterações da hemostase<sup>34</sup> (*Nível de Evidência E*).

(Um estudo prospectivo<sup>69</sup> avaliou a realização de bloqueio sub-Tenoniano com a utilização de cauterio bipolar conjuntival e concluiu que desta forma houve uma redução significativa da frequência de hemorragia subconjuntival, especialmente em doentes medicados com AC e AAS.)

## RECOMENDAÇÕES

Antes de se proceder a alterações/interrupção (de fármacos) da medicação de fármacos que alterem a hemostase, deve ter-se em conta quais as indicações que levaram à sua prescrição.

Avaliar o INR e verificar se os valores se enquadram nos níveis terapêuticos adequados à situação do doente.

Em casos complicados ou que levantem dúvidas, pedir opinião de outras especialidades que estejam envolvidas nos cuidados dos doentes (imunohemoterapia, cardiologia, neurologia, entre outras), e ponderar o risco-benefício da cirurgia face aos riscos envolvidos.

O bridging deve ser considerado quando se pondera a suspensão de varfarina, clopidogrel e ticlopidina.

Parece ser seguro manter AAS e AINE's no perioperatório de cirurgia oftalmológica.

A execução de bloqueios (intraconais/extraconais, retro/peribulbares) deve ser feita por anestesiolistas experientes, preferir injeção única versus técnica de injeção múltipla, utilizar agulhas curtas ( $\leq 31-25\text{mm}$ ) e finas (25 gauge), preferindo abordagens avasculares (infratemporal, canto medial) e evitando a introdução da agulha na metade superior da órbita ou profundamente na mesma, onde as estruturas vasculares estão mais compactadas.

O bloqueio sub-Tenoniano está associado a quase 100% de hemorragia conjuntival, uma complicação hemorrágica menor. Pode estar indicado nos doentes com fármacos inibidores da hemostasia.

Nos doentes antiagregados com clopidogrel ou ticlopidina, submetidos a cirurgia de catarata, sempre que possível, preferir anestesia tópica ou bloqueio sub-Tenoniano.

## ORIENTAÇÕES PARA O FUTURO

Promover acções de formação de Anestesia Regional em Oftalmologia e investigação no design de estudos que permitam um melhor esclarecimento das complicações entre técnicas locoregionais e fármacos inibidores da hemostase e no desenvolvimento de novos métodos de pesquisa de nervos (ultrasonografia?).

# Bibliografia

1. The Delphi method: Techniques and Applications. Harold A. Linstone and Murray Turoff, Editors.
2. Kopp LS. Spinal Hematoma. *Semin Pain Med* 2: 237-243.
3. Tryba M. Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: pro (German). *Anaesth Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993; 28:179-181.
4. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165-1177.
5. Horlocker T, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional Anesthesia in the Anticoagulated Patient: Defining the Risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172-97.
6. Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, et al. Neuraxial blockade and thromboembolism prophylaxis/antithrombotic therapy: revised recommendation of German Society of Anaesthesiology and Intensive Care: *Anaesthe Intensivmed* 2003; 44: 218-30.
7. Guia clinica de farmacos inhibidores de la hemostasia y anestesia regional neuroaxial. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2005; 52: 413-20.
8. Anesthésie Périmedullaire chez les maladies porteurs d'une anomalie de l'hémostase. [www.sfar.org](http://www.sfar.org).
9. Kozeck-Langenecker SA, Fries D, Gutl M, et al. Locoregional Anesthesia and coagulation inhibitors: recommendations of the Task Force on Perioperative coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesthesist* 2005; 54: 476-84.
10. Vandermeulen EP, Singelyn F, Vercauteren M, et al. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug-induced alteration of coagulation: an update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005; 56: 139-46.
11. Guideline on neuroaxial blockade and antithrombotic therapy; 2003. <http://www.anesthesiologie.nl/richtlijnen>.
12. Samama CM, Bastien O, Forestier F, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: Expert Recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001. Presented at the SFAR National Congress Sep 2001.
13. Gogarten W., The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 545-50.
14. Cuvillon P, Ripart J, Lalourcey L et al. The continuous femoral nerve block catheter for post operative analgesia: bacterial colonization, infection rate and adverse effects. *Anesth Analg* 2001; 93: 1045-9.
15. Scheer BV, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care. *Critical Care* 2002; 6: 198-204.
16. Lee LA, Posner KB, et al: Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990: a close claims

analysis. *Anesthesiology* 2002; 101: 143-15.

- 17.** Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2004; 97:1274-1280.
- 18.** Capdevila X, Pirat P, Bringuier S, et al. Continuous Peripheral Nerve Blocks in Hospital Wards after Orthopedic Surgery: A Multicenter Prospective Analysis of the Quality of Postoperative Analgesia and Complications in 1,416 Patients. *Anesthesiology* 2005; 103:1035-1045.
- 19.** Wiegel M, Gottschaldt U, Hennebach R, et al. Complications and adverse effects associated with continuous peripheral nerve blocks in orthopedic patients. *Anesth Analg* 2007; 104:1578-82.
- 20.** Toro C, Millesi W, Zerman N, et al. Femoral nerve palsy after mandibular reconstruction with microvascular iliac flap: a complication under anticoagulation therapy. *Int. J. Oral Maxillofac. surg.* 2007; 36:270-73.
- 21.** Weller, Robert S, Gerancher et al. Extensive retroperitoneal hematoma without neurologic deficit in two patients who underwent lumbar plexus block and were later anticoagulated. *Anesthesiology* 2003; 98:581-85.
- 22.** Bicker P, Brandes J, Lee M, et al. Bleeding complications from femoral and sciatic nerve catheters in patients receiving low molecular weight heparin. *Anesth Analg* 2006; 103:1036-7.
- 23.** Klein SM, D'Ercole F, Greengrass RA, et al. Enoxaparin associated with psoas hematoma and lumbar plexopathy after lumbar plexus block. *Anesthesiology* 1997; 87: 1576-9.
- 24.** Aveline C, Bonnet F. Delayed retroperitoneal haematoma after failed lumbar plexus block. *Br J Anaesth* 2004; 93: 589-91.
- 25.** Maier C, Gleim M, Weiss T, et al. Severe Bleeding following Lumbar Sympathetic Blockade in Two Patients under Medication with Irreversible Platelet Aggregation Inhibitor. *Anesthesiology* 2002; 97:740-743.
- 26.** Ho M, Ganapathy S. Is peripheral/plexus block safe in the anticoagulated patient. *Techniques in Regional and Pain Management* 2006; 10:56-61.
- 27.** Buttner J, Burkle H, Gogarten W, et al. Thromboembolism prophylaxis and peripheral nerve blocks: guideline of the German Society of Anaesthesiology and Intensivmed 2005; 46:319-22.
- 28.** Marhofer P, Greher M, Kapral S. Ultrasound in regional anaesthesia. *Br J Anesth* 2005; 94:7-17.
- 29.** Neal JM, Hebl JR, Gerancher JC, et al. Brachial plexus anesthesia: essentials of our current understanding. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:402-28.

30. Sandhu NS, Capan LM. Ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block. 2002; 89:254-9.
31. Sardesai AM, Patel R, Denny NM, et al. Interscalene brachial plexus block: can the risk of entering the spinal canal be reduced? A study of needle angles in volunteers undergoing magnetic resonance imaging. 2006 Jul; 105(1): 9-13.
32. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery, 39th edition (2004), Churchill-Livingstone.
33. Tryba M. European Practice Guidelines: Thromboembolism Prophylaxis and Regional Anesthesia. Reg Anesth Pain Med, 1998; 23(6): 178-82.
34. Ripart J, Merhige K, Della Rocca R. Local and regional anesthesia for eye surgery. in Textbook of regional anesthesia and acute pain management; 2007 McGraw-Hill Companies, Inc: 361-372.
35. Friedman DS, Reeves SW, Bass EB, Lubomski LH, Fleisher LA, Schein OD. Patient preferences for anaesthesia management during cataract surgery. Br J Ophthalmol 2004; 88: 333-5.
36. Sweitzer BJ. Preoperative medical testing and preparation for ophthalmic surgery. Ophthalmol Clin N Am 2006; 19: 163-177.
37. Glantz L, Drenger B, Gozal Y. Perioperative myocardial ischemia in cataract surgery patients: general versus local anesthesia. Anesth Analg 2000; 91: 1415-9.
38. Charles S, Fanning GL. Anesthesia considerations for vitreoretinal surgery. Ophthalmol Clin N Am 2006; 19: 239-243.
39. Hamilton RC, Gimbel HV, Strunin L. Regional Anaesthesia for 12,000 cataract extraction and intraocular lens implantation procedures. Can J Anaesth 1988; 35: 615-23.
40. Kumar CM. Orbital regional anesthesia: complications and their prevention. Indian J Ophthalmol 2006; 54: 77-84.
41. Rubin AP. Complications of local anaesthesia for ophthalmic surgery. Br J Anaesth 1995; 75: 93-96.
42. Katz J, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH, Tielsch JM, Petty BG, et al. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication before cataract surgery. Ophthalmology 2003; 110: 1784-8.
43. Eke T, Thompson JR. The national survey of local anesthesia for ocular surgery II. Safety profiles of local anaesthesia techniques. Eye 1999; 13: 196-204.
44. Puustjarvi T, Purhonen S. Permanent blindness following retrobulbar anesthesia for cataract surgery. Ophthalmol Surg 1992; 23: 450-2.
45. Nordlund M, Marques D, Marques F, Cionni R, Osher R. Techniques for managing common complications of cataract surgery. Current Opinion in Ophthalmology 2003; 14: 7-19.

46. Troll GF. Regional ophthalmic anesthesia: Safe technique and avoidance of complications. *J Clin Anesth* 1995; 7: 163-72.
47. Hamilton RC. A discourse on the complications of retrobulbar and peribulbar blockade. *Can J Ophthalmol* 2000; 35: 363-72.
48. Kallio H, Paloheimo M, Maunuksela E-L. Haemorrhage and risk factors associated with retrobulbar/peribulbar block: a prospective study in 1383 patients. *Br J Anaesth* 2000; 85: 708-11.
49. Maulaz AB, Bezerra D, Michel P, et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 1217-20.
50. Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulation therapy in stroke patients. *Neurol Clin* 2006; 24: 607-630.
51. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414.
52. Lumme P, Laatikainen LT. Risk factors for intraoperative and early postoperative complications in extracapsular cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 1994; 4: 151-8.
53. Assia EI, Raskin T, Kaiserman I, et al. Effect of aspirin intake on bleeding during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1243-6.
54. Narendran N, Williamson TH. The effects of aspirin and warfarin therapy on haemorrhage in vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 38-40.
55. Kumar N, Jivan S, Thomas P, McLure H. Sub-Tenon's anesthesia with aspirin, warfarin, and clopidogrel. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1022-1025.
56. Ong-Tone L, Paluck EC, Hart-Mitchell RD. Perioperative use of warfarin and aspirin in cataract surgery by Canadian Society of Cataract and Refractive Surgery members: survey. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 991-6.
57. Saitoh AK, Saitoh A, Taniguchi H, Amemiya T. Anticoagulation therapy and ocular surgery. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29: 909-15.
58. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
59. Bartley GB. Oculoplastic surgery in patients receiving warfarin: suggestions for management. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1996; 12: 229-30.
60. Parkin B, Manners R. Aspirin and warfarin therapy in oculoplastic surgery. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:

1426-27.

61. Spandorfer J. The management of anticoagulation before and after procedures. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1109-16.
62. Klearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506-11.
63. Dayani P, Grand G. Maintenance of warfarin anticoagulation for patients undergoing vitreoretinal surgery. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1558-1565.
64. Kallio H, Rosenberg PH. Advances in ophthalmic regional anesthesia. *Best Practice & Research Clin Anaesth* 2005; 19: 215-227.
65. Jonas JB, Pakdaman B, Sauder G. Cataract surgery under systemic anticoagulant therapy with coumarin. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 30-2.
66. Rubin AP. Complications of local anaesthesia for ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 1995; 75: 93-96.
67. Katsev D, Drews RC, Rose Bt. Anatomic study of retrobulbar needle path length. *Ophthalmology* 1989; 96: 1221-1224.
68. Jafri S. Perprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004; 147: 3-15.
69. Gauba V, Saleh GM, Watson K, Chung A. Sub-Tenon anaesthesia: reduction in subconjunctival haemorrhage with controlled bipolar conjunctival cautery. *Eye advance online publication* 2 June 2006; doi: 10.1038/sj.eye.6702447.