

Risco Cardiovascular Associado à Interrupção dos Antiagregantes Plaquetares e Anticoagulantes Orais [68]

JORGE S. FERREIRA, VÍCTOR M. GIL

Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Serviço de Cardiologia do Hospital Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (7-8): 845-858

RESUMO

Diversas situações clínicas estão associadas a risco aterotrombótico (por exemplo endopróteses coronárias) ou tromboembólico (por exemplo próteses valvulares mecânicas). Inúmeros doentes fazem terapêutica regular com antiagregantes ou anticoagulantes, cujo risco hemorrágico associado coloca problemas delicados quando o doente tem que ser submetido a um procedimento cirúrgico. Por outro lado, a suspensão da medicação antitrombótica repõe o risco da situação de base e vulnerabiliza o doente. Os autores reveem a literatura recente sobre este tema e propõem esquemas práticos de actuação em diversas situações.

Palavras-Chave

Manejo Perioperatório; Interrupção de antitrombóticos; Stents coronários; Terapêutica antiagregante; Anticoagulação oral

ABSTRACT

Cardiovascular Risk Associated with Interruption of Antiplatelet and Oral Anticoagulation Therapy

A number of clinical situations are associated with increased risk for atherothrombosis (for example coronary stents) or thromboembolism (such as mechanical heart valves). Large numbers of patients are under regular medication with antiplatelet agents or anticoagulants, which carries an increased hemorrhagic risk in the setting of a surgical procedure. On the other hand, the interruption of antithrombotic drugs restores the risk of the baseline condition and puts the patient in a vulnerable situation. The authors review the recent literature on this topic and propose practical algorithms to help clinical decisions.

Key words

Perioperative management; Interruption of antithrombotic therapy; Coronary stents; Antiplatelet therapy; Oral anticoagulation

INTRODUÇÃO

Estudos recentes sugerem que o risco de oclusão coronária após a interrupção de fármacos antiagregantes plaquetares é muito elevado, particularmente após implantação de stents coronários ou após uma síndrome

INTRODUCTION

Recent studies suggest that the risk of coronary occlusion following interruption of antiplatelet therapy is very high, particularly after coronary stenting or acute coronary syndrome (ACS)⁽¹⁻⁵⁾. The discontinuation of

coronária aguda (SCA)⁽¹⁻⁵⁾. Mesmo a suspensão de apenas um antiagregante em doentes sob dupla antiagregação com ácido acetilsalicílico (AAS) e uma tienopiridina (clopidogrel ou ticlopidina), durante o período de endotelização dos *stents* coronários, que é de 4 a 6 semanas para os *stents* não medicados e de pelo menos 1 ano para os *stents* medicados, associa-se a um risco muito elevado de enfarte agudo do miocárdio (EAM) por trombose do *stent*⁽¹⁻³⁾.

Por outro lado, cerca de 5% dos doentes após intervenção coronária percutânea com implantação de *stents* são submetidos no período de 1 ano a alguma intervenção cirúrgica não cardíaca⁽⁶⁾. A atitude habitual, que consiste na interrupção dos antiagregantes plaquetares cerca de 1 semana antes do procedimento cirúrgico, tem sido questionada por diversos estudos que demonstram que a redução do risco hemorrágico é suplantada pelo aumento inequívoco do risco de EAM fatal e não fatal⁽⁴⁾.

Numa Recomendação Científica conjunta de diversas sociedades científicas americanas os autores salientam que a interrupção precoce dos antiagregantes plaquetares aumenta significativamente o risco de trombose de *stent* coronário, uma complicação catastrófica que frequentemente precipita o EAM e/ou morte⁽⁷⁾. As *Guidelines* do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) de 2007 para a avaliação e cuidados cardiovasculares para a cirurgia não cardíaca, recomendam que as intervenções cirúrgicas electivas ou não urgentes sejam adiadas para além do período de endotelização dos *stents* coronários⁽⁸⁾, mas são omissas relativamente ao manejo dos antiagregantes plaquetares em doentes que necessitam de cirurgia urgente.

A terapêutica anticoagulante oral (ACO) está bem estabelecida em inúmeras situações e a sua indicação, bem como o nível de hipocoagulação a atingir está dependente do risco tromboembólico da situação de base. A suspensão transitória da ACO para procedimentos cirúrgicos coloca problemas específicos com abordagens que podem ir da pura manutenção da ACO em indivíduos de alto risco sujeitos a intervenções dentárias à interrupção e substituição por heparina noutros casos.

even one antiplatelet agent in patients under dual antiplatelet therapy with aspirin and a thienopyridine (clopidogrel or ticlopidine) during the period of stent endothelialization, which is 4 to 6 weeks for bare-metal stents and at least a year for drug-eluting stents, is associated with a high risk of myocardial infarction (MI) due to stent thrombosis⁽¹⁻³⁾.

At the same time, around 5% of patients who have undergone percutaneous coronary intervention with coronary artery stenting will have noncardiac surgery within a year⁽⁶⁾. The usual approach of interrupting antiplatelet therapy a week before surgery has been questioned in various studies showing that the reduction in bleeding risk is outweighed by a marked increase in the risk for fatal and non-fatal MI⁽⁴⁾.

A science advisory produced jointly by several American scientific societies and authors states that premature discontinuation of antiplatelet therapy significantly increases the risk of stent thrombosis, a catastrophic complication that frequently leads to MI and/or death⁽⁷⁾. The 2007 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery recommend that elective and non-urgent surgery should be postponed until after endothelialization of coronary stents, but do not specify how antiplatelet therapy should be managed in patients requiring urgent surgery.

Oral anticoagulation (OAC) therapy is well established in many clinical situations. Indications for its use, as well as the target level of anticoagulation, are dependent on the thromboembolic risk of the baseline condition. Temporary interruption of OAC before surgery poses particular problems and solutions can range from simply maintaining OAC in high-risk patients undergoing dental treatment to discontinuation of the therapy and replacement with heparin.

ATHEROTHROMBOTIC RISK OF INTERRUPTING ANTIPLATELET THERAPY

Antiplatelet agents are indicated in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. The most commonly used drugs are:

RISCO ATEROTROMBÓTICO DA INTERRUPÇÃO DOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARES

Os antiagregantes plaquetares estão indicados na prevenção secundária e primária da doença cardiovascular. Os fármacos mais utilizados são:

- AAS – É um inibidor da activação plaquetar mediada pelo tromboxano A_2 por bloqueio irreversível da ciclo-oxigenase (COX). A dose antiagregante habitual é de 75 a 325 mg/dia. O AAS mostrou eficácia na redução de eventos cardiovasculares em todo o espectro clínico da doença coronária, doença vascular cerebral e doença arterial periférica, com uma redução de risco global de 20 a 25%⁽⁹⁾. Na prevenção primária da doença aterosclerótica o benefício do AAS depende do nível de risco da população estudada^(10,11), estando recomendado nos indivíduos com risco estimado de morte cardiovascular $\geq 10\%$ aos 10 anos⁽¹²⁾.

- Tienopiridinas (Clopidogrel, Ticlopidina) – São inibidores da activação plaquetar por bloqueio irreversível dos receptores $P2Y_{12}$ do ADP. A dose habitual do clopidogrel é de 75 mg/dia após uma dose de carga de 300 a 600 mg. No estudo CAPRIE o clopidogrel mostrou uma superioridade modesta face ao AAS, na prevenção de eventos cardiovasculares em doentes com EAM ou AVC recentes ou doença arterial periférica sintomática⁽¹³⁾. A ticlopidina, cujo perfil de segurança é inferior ao do clopidogrel (depressão medular, manifestações gastrointestinais), é utilizada na dose de 250 mg duas vezes por dia. Na prevenção secundária o benefício da ticlopidina foi estabelecido na doença vascular cerebral e na doença arterial periférica mas não foi avaliado após EAM⁽¹⁰⁾.

- Inibidores reversíveis da COX plaquetar (Triflusal, Indobufeno) – São inibidores da activação plaquetar dependente do tromboxano A_2 , por bloqueio competitivo reversível da actividade da COX. O grau de inibição varia entre a 70 a 90%, o que pode ser insuficiente para um bloqueio adequado da agregação plaquetar *in vivo*⁽¹⁰⁾. O triflusal é utilizado na dose de 600 mg por dia e foi comparado com o AAS após EAM e na doença vascular cerebral, mas a dimensão das populações estudadas não permitem a atribuição inequívoca de não inferioridade face ao AAS⁽¹⁰⁾. O indobufeno é utilizado na dose de 200 mg duas vezes por dia e mostrou uma eficácia semelhante

- Aspirin: an inhibitor of thromboxane A_2 -mediated platelet activation by irreversible blockade of cyclo-oxygenase (COX). The usual antiplatelet dose is 75 to 325 mg/day. Aspirin has demonstrated efficacy in reducing cardiovascular events over the whole spectrum of coronary disease, cerebrovascular disease and peripheral arterial disease, reducing overall risk by 20-25%⁽⁹⁾. The benefit of aspirin in primary prevention of atherothrombotic disease depends on the level of risk of the populations studied^(10,11); it is recommended in individuals with an estimated 10-year risk of cardiovascular death of $\geq 10\%$ ⁽¹²⁾.

- Thienopyridines (clopidogrel, ticlopidine): inhibitors of platelet activation by irreversible blockade of the $P2Y_{12}$ ADP receptor. The standard dose of clopidogrel is 75 mg/day after a loading dose of 300 to 600 mg. In the CAPRIE study, clopidogrel was shown to be slightly superior to aspirin in preventing cardiovascular events in patients with recent MI or stroke or symptomatic peripheral arterial disease⁽¹³⁾. Ticlopidine has an inferior safety profile to that of clopidogrel as it can lead to medullary depression and gastrointestinal effects. The dosage is 250 mg twice a day. Its benefits have been established in secondary prevention of cerebrovascular disease and peripheral arterial disease, but its effects in MI have not been studied⁽¹⁰⁾.

- Reversible COX platelet inhibitors (triflusal, indobufen): inhibitors of thromboxane A_2 -dependent platelet activation by reversible competitive blockade of COX activity. The degree of inhibition ranges between 70 and 90%, which may not be sufficient for adequate blockade of platelet aggregation *in vivo*⁽¹⁰⁾. Triflusal is used at a dose of 600 mg/day; it has been compared with aspirin following MI and in cerebrovascular disease, but the size of the study populations was insufficient to show unequivocally that it was not inferior to aspirin⁽¹⁰⁾. Indobufen, which is used in doses of 200 mg twice a day, has shown a similar efficacy to aspirin only in preventing graft occlusion following coronary artery bypass surgery⁽¹⁰⁾.

- Association of aspirin and a thienopyridine: the complementary action of these drugs makes them more effective in blocking platelet activation when used in combination. Dual antiplatelet therapy is indicated in situations of high atherothrombotic risk such as in the

ao AAS apenas na prevenção da oclusão dos enxertos coronários, em doentes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica⁽¹⁰⁾.

• Associação AAS + Tienopiridina – Os mecanismos de acção complementares destes agentes permitem uma maior eficácia na inibição da activação plaquetar. A dupla antiagregação está indicada em situações de risco aterotrombótico coronário elevado, como nas fases aguda e período de 1 ano após uma SCA^(14,15) e durante a fase de re-endotelização dos *stents* coronários⁽¹⁶⁾, não se tendo demonstrado benefício após AVC recente⁽¹⁷⁾, na prevenção secundária da aterosclerose em fase estável e na prevenção primária da aterosclerose⁽¹⁸⁾.

A interrupção dos antiagregantes plaquetares para a prevenção de complicações hemorrágicas em doentes que vão ser submetidos a intervenções cirúrgicas e endoscópicas associa-se a aumento do risco aterotrombótico, por efeito protrombótico excessivo. A interrupção do AAS condiciona um aumento exagerado da produção de tromboxano A₂ e uma redução da fibrinólise^(19,20).

Num revisão sistemática e metanálise de Biondi-Zoccai e col, que incluiu mais de 50 mil doentes, a interrupção ou a deficiente adesão à terapêutica com AAS associou-se a um aumento de 3 vezes no risco de eventos cardíacos *major*⁽²¹⁾. Diversos estudos retrospectivos revelaram que a interrupção do AAS precede a ocorrência de uma SCA em até 10% dos doentes⁽³⁾. Neste contexto, a mediana do tempo entre a suspensão do AAS e o início da SCA foi de apenas 8,5 dias.

Num estudo retrospectivo de Ho, realizado em doentes com SCA e uma duração média de tratamento com clopidogrel de 196 dias, a incidência de eventos cardiovasculares foi significativamente superior no período de 90 dias após a interrupção do clopidogrel, observando-se uma duplicação do risco de morte ou EAM relativamente à observada entre os 90 e os 180 dias após a interrupção do antiagregante plaquetar, quer nos doentes tratados medicamente, quer nos submetidos a angioplastia coronária⁽⁵⁾.

A interrupção prematura dos antiagregantes plaquetares em doentes submetidos a angioplastia coronária com implantação de *stent* está associada a um aumento marcado no risco de trombose do *stent* e constitui o seu principal preditor independente⁽²²⁾.

Num estudo retrospectivo de Kaluza e col, que incluiu doentes submetidos a cirurgia não

aguda e até um ano após ACS^(14,15) e durante a endotelização de coronários *stents*⁽¹⁶⁾; contudo, não se mostrou benefício após recente AVC⁽¹⁷⁾, na prevenção secundária de aterosclerose, ou na prevenção primária de aterosclerose⁽¹⁸⁾.

Interrupção de antiplacetaletar terapia em ordem a prevenir complicações de sangramento em doentes a serem submetidos a cirurgia ou endoscopia está associada com aumento do risco aterotrombótico devido a um aumento do efeito protrombótico; descontinuação de aspirina conduz a produção excessiva de tromboxano A₂ e redução da fibrinólise^(19,20).

Em uma revisão sistemática e metanálise por Biondi-Zoccai et al. de mais de 50.000 doentes, descontinuar ou não aderir à aspirina está associada com um aumento de três vezes no risco de eventos cardíacos *major*⁽²¹⁾. Vários estudos retrospectivos mostraram que interromper a aspirina é seguido por ACS em até 10% dos casos⁽³⁾, com uma mediana de apenas 8,5 dias entre a descontinuação e o início de ACS.

Em um estudo retrospectivo por Ho et al. em doentes com ACS e uma duração média de 196 dias de terapia com clopidogrel, a incidência de eventos cardiovasculares foi significativamente maior nos primeiros 90 dias após a interrupção do clopidogrel (dois vezes o observado entre 90 e 180 dias), em ambos os doentes tratados medicamente e aqueles submetidos a angioplastia coronária⁽⁵⁾.

Interrupção prematura da antiplacetaletar terapia em doentes submetidos a angioplastia coronária com *stent* está associada com um aumento marcado do risco de trombose do *stent* e constitui o seu principal preditor independente⁽²²⁾.

Em um estudo retrospectivo por Kaluza et al. em doentes submetidos a cirurgia não cardíaca nos primeiros dois meses após a implantação de *stents* de metal nu, a incidência de trombose do *stent* foi muito alta, o que se refletiu em altas taxas de mortalidade (32%) e IAM (20%)⁽¹⁾. Sharma et al., em uma análise retrospectiva de 47 doentes submetidos a cirurgia não cardíaca nos primeiros 90 dias após a implantação de *stent* de metal nu, encontrou 26% de mortalidade em doentes operados nos primeiros três meses, comparado com 5% em doentes operados posteriormente⁽²⁾. No grupo operado nos primeiros três meses, um dos 20 doentes que não descontinuou a antiplacetaletar terapia morreu (5%), enquanto a correspondente para aqueles que interromperam a tienopiridina foi de 85,7% (6 de 7).

cardíaca nas primeiras 2 semanas após implantação de *stent* não medicado, a incidência de trombose de *stent* foi muito elevada, que se reflectiu na elevada taxa de mortalidade (32%) e de EAM (20%)⁽¹⁾. Numa análise retrospectiva com 47 doentes submetidos a cirurgia não cardíaca nos primeiros 90 dias após implantação de *stent* não medicado, Sharma e col verificaram uma taxa de mortalidade de 26% entre os doentes operados nas primeiras 3 semanas, em comparação com uma taxa de 5% nos doentes submetidos a cirurgia depois das 3 semanas⁽²⁾. No grupo submetido a cirurgia nas primeiras 3 semanas, a morte ocorreu em 1 dos 20 doentes (5%) em que não se interrompeu a terapêutica antiagregante plaquetar e em 6 dos 7 doentes (85,7%) em que a tienopiridina foi suspensa.

Os *stents* medicados foram desenvolvidos para reduzirem a neoformação da íntima e consequentemente a taxa de re-estenose após angioplastia coronária (*Quadro 1*). Por outro lado a endotelização do *stent* é mais lenta, o que se associa a um maior risco de trombose tardia⁽²³⁾. Num estudo retrospectivo de Iakovou e col, que incluiu 2229 doentes submetidos a implantação de *stent* medicado e com uma taxa de trombose de *stent* de 1,5% no 1º ano, a interrupção prematura da terapêutica antiagregante plaquetar foi o seu principal preditor independente, com um *hazard ratio* de 57,13 e uma taxa de mortalidade associada de 45%⁽²²⁾. Ong e col demonstraram que dois terços das trombozes tardias dos *stents* medicados estão associadas à interrupção dos antiagregantes plaquetares⁽²⁴⁾. Num registo de centro único Schouten e col verificaram uma incidência de morte ou EAM de 0,6% nos doentes submetidos a cirurgia não cardíaca não precoce (mais de 3 meses após implantação de *stent* com sirolimus e mais de 6 meses após implantação de *stent* com paclitaxel) em comparação com 13,3% nos doentes submetidos a cirurgia precoce⁽³⁾. Neste grupo a incidência de morte ou EAM foi de 30,7% nos doentes em que se interrompeu a terapêutica antiagregante plaquetar e de 0% nos doentes em que se manteve a dupla antiagregação. Numa análise retrospectiva de Conroy e col de 43 doentes submetidos a cirurgia não cardíaca após implantação de *stents* medicados em que o clopidogrel foi interrompido, a incidência de EAM foi de 20% nos doentes que não receberam terapêutica anti-trombótica alternativa e 0% nos que receberam uma alternativa anti-trombótica

Drug-eluting stents were developed to reduce neointimal proliferation and hence the rate of restenosis following coronary angioplasty (*Table 1*). However, endothelialization of drug-eluting stents is slower, and the risk of late thrombosis is thus higher⁽²³⁾. In a retrospective study by Iakovou et al. of 2229 patients with drug-eluting stents and a rate of stent thrombosis of 1.5% within a year, premature interruption of antiplatelet therapy was the main predictor, with a hazard ratio of 57.13 and associated mortality of 45%⁽²²⁾. Ong et al. demonstrated that two-thirds of late thrombosis with drug-eluting stents was associated with discontinuation of antiplatelet therapy⁽²⁴⁾. Schouten et al., in a single-center registry, found a rate of death or MI of 0.6% in patients undergoing late noncardiac surgery (more than 3 months after sirolimus-eluting stent implantation and more than 6 months after paclitaxel-eluting stent implantation), compared to 13.3% in those undergoing early surgery⁽³⁾. In the latter group, incidence of death or MI was 30.7% in those who discontinued antiplatelet therapy and 0% in those who maintained therapy. In a retrospective analysis of 43 patients undergoing noncardiac surgery after implantation of drug-eluting stents in whom clopidogrel was interrupted, the incidence of MI was 20% in those who did not receive an alternative prophylactic antithrombotic agent and 0% in those who did⁽²⁵⁾.

Table 1. Drug-eluting stents available in Portugal

Drug	Brand name of stent
Sirolimus	Cypher®
Paclitaxel	TAXUS®
	Infimum®
	Axxion™
	Coroflex®
Zotarolimus	Endeavor®
Everolimus	Xience™
	Promus™
Biolimus	BioMatrix®
	Nobori™

BLEEDING RISK OF ANTIPLATELET AGENTS

The incidence of major bleeding events in clinical trials of antiplatelet agents is low (less than 1%/year), corresponding to an increase in relative risk of 60% (odds ratio 1.6; 95%

profilática⁽²⁵⁾.

Quadro I. Stents medicados disponíveis em Portugal

Fármaco de Revestimento	Designação do Stent
Sirolimus	Cypher®
Paclitaxel	TAXUS®
	Infinium®
	Axxion™
	Coroflex®
Zotarolimus	Endeavor®
Everolimus	Xience™
	Promus™
Biolimus	BioMatrix®
	Nobori™

RISCO HEMORRÁGICO DOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARES

A incidência de hemorragias *major* observada nos ensaios clínicos com antiagregantes plaquetares é baixa (menos de 1% por ano) e corresponde a um aumento proporcional no risco de 60% (*Odds Ratio* 1,6 e IC 95% 1,4-1,8)⁽¹⁰⁾. A dupla antiagregação plaquetar com AAS e clopidogrel associa-se a um aumento no risco absoluto de hemorragias *major* de 1%, em comparação com o AAS isolado⁽¹⁴⁾.

Numa grande revisão e meta-análise de Burger e col, que incluiu 474 estudos e cerca de 50 mil doentes, a cirurgia realizada sob terapêutica com AAS associou-se a um aumento de 50% no risco hemorrágico, mas sem aumento na mortalidade e na gravidade das complicações hemorrágicas⁽⁴⁾. As exceções incluíram a cirurgia intracraniana e a prostatectomia onde se observou um aumento de 2,7 vezes no risco de transfusão sanguínea. Num estudo retrospectivo de Horlocker e col, a terapêutica com AAS não aumentou o risco da anestesia epidural⁽²⁶⁾. Em doentes submetidos a cirurgia cardíaca, a utilização prévia de AAS aumenta as perdas hemáticas, mas não aumenta a mortalidade e associa-se a um aumento da patência dos enxertos venosos coronários. Em doentes submetidos a cirurgia vascular o AAS é utilizado por rotina antes da intervenção e associa-se a um aumento da patência dos enxertos arteriais periféricos.

À semelhança do AAS, a monoterapia com clopidogrel pode não ter de ser interrompida para a cirurgia electiva. Alguns estudos referem que a exposição ao clopidogrel antes da cirurgia coronária aumenta as perdas hemáticas e a

confidence interval 1.4-1.8)⁽¹⁰⁾. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel is associated with an increase in absolute risk of major bleeding of 1% compared to aspirin alone⁽¹⁴⁾.

In a large review and meta-analysis of 474 studies and around 50,000 patients, Burger et al. showed that surgery performed under aspirin therapy was associated with a 50% increase in bleeding risk but no increase in mortality or severity of bleeding complications⁽⁴⁾. Exceptions included intracranial surgery and prostatectomy, in which the need for blood transfusion increased 2.7 times. In a retrospective study by Horlocker et al., aspirin therapy did not increase the risk associated with epidural anesthesia⁽²⁶⁾. In patients undergoing cardiac surgery, preoperative aspirin increased blood loss but not mortality, and was associated with improved venous graft patency. In patients undergoing vascular surgery, aspirin is used routinely before the intervention and is associated with increased patency of peripheral arterial grafts.

As with aspirin, monotherapy with clopidogrel may not have to be interrupted for elective surgery. Some studies show that exposure to clopidogrel before coronary surgery increases blood loss and need for transfusion, but does not increase mortality^(27,28). However, another study found no significant increase in bleeding risk⁽²⁹⁾.

Dental treatment carries a low bleeding risk and therefore does not warrant interruption of dual antiplatelet therapy⁽³⁰⁾. Antiplatelet therapy did not significantly increase transfusion requirements in patients undergoing vascular, orthopedic or visceral surgery after coronary stenting⁽³¹⁾, or after transbronchial biopsy, in which the greater incidence of bleeding in patients under therapy was controlled by endoscopic means⁽³²⁾. In 2072 patients undergoing coronary surgery in the CURE study, a significant rise in major bleeding events was seen in those exposed to clopidogrel up to 5 days before surgery compared to those who stopped taking the drug earlier⁽¹⁴⁾. However, fatal intracerebral hemorrhages have been reported in patients under combination antithrombotic therapy undergoing intracranial neurosurgery⁽³³⁾.

Guidelines on antiplatelet therapy in patients undergoing surgery or endoscopy

The 2007 ACC/AHA guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care

necessidade de suporte transfusional, mas sem aumento da mortalidade^(27,28). No entanto, outro estudo não evidenciou um aumento significativo no risco hemorrágico⁽²⁹⁾.

Os procedimentos dentários associam-se a baixo risco hemorrágico pelo que não têm indicação para a interrupção da dupla antiagregação⁽³⁰⁾. Em doentes submetidos a cirurgia vascular, ortopédica e visceral após implantação de *stent* coronário, a dupla antiagregação plaquetar não aumentou significativamente a necessidade de suporte transfusional⁽³¹⁾. O mesmo se verificou em doentes submetidos a biópsia transbrônquica, onde a maior incidência de hemorragias nos doentes sob dupla antiagregação foi controlada por via endoscópica⁽³²⁾. Nos 2072 doentes que foram submetidos a cirurgia coronária no estudo CURE observou-se um aumento significativo nas hemorragias *major* nos que foram expostos ao clopidogrel até 5 dias antes da cirurgia, relativamente aos que interromperam o fármaco antes desse período⁽¹⁴⁾. No entanto, em doentes submetidos a neurocirurgia intracraniana estão descritas complicações hemorrágicas intracerebrais fatais em doentes sob dupla antiagregação⁽³³⁾.

Recomendações sobre a Terapêutica Antiagregante Plaquetar em Doentes Submetidos a Cirurgia e Procedimentos Endoscópicos

As *Guidelines* do ACC/AHA de 2007 para a avaliação e cuidados cardiovasculares para a cirurgia não cardíaca, recomendam que as intervenções electivas ou não urgentes sejam adiadas para além de um período de 14 dias após a angioplastia coronária de balão, 30 a 45 dias após implantação de *stent* coronário não medicado e 365 dias após implantação de *stent* coronário medicado (*Figura 1*)⁽⁸⁾. O clopidogrel pode ser interrompido depois destes períodos e a cirurgia deve ser realizada sob AAS. No entanto, não existe qualquer recomendação sobre o manejo dos antiagregantes plaquetares em doentes que necessitam de cirurgia urgente.

Chassot e col desenvolveram um algoritmo para o manejo dos antiagregantes plaquetares em doentes que vão ser submetidos a cirurgia não cardíaca (*Figura 2*), baseando-se nas seguintes premissas⁽³⁴⁾:

- A interrupção dos antiagregantes plaquetares aumenta o risco aterotrombótico, sendo a taxa de EAM de 30% durante a fase de re-endothelialização

for noncardiac surgery recommend that elective or non-urgent surgery should be delayed if less than 14 days after balloon angioplasty, 30-45 days after bare-metal stenting, and 365 days after drug-eluting stenting (*Figure 1*)⁽⁸⁾. Clopidogrel can be discontinued after these periods and the surgery should be carried out under aspirin therapy. The guidelines make no recommendations concerning the management of platelet therapy in patients requiring urgent surgery.

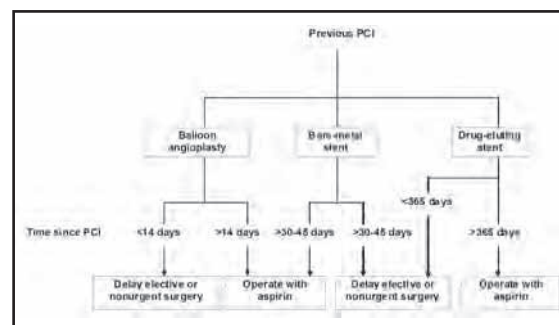


Figure 1. Approach proposed in the ACC/AHA guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery to the management of patients with previous percutaneous coronary intervention (PCI) who require noncardiac surgery.

Chassot et al. developed an algorithm for the management of antiplatelet therapy in patients about to undergo noncardiac surgery (*Figure 2*), based on the following assumptions⁽³⁴⁾:

- Interruption of antiplatelet therapy increases atherothrombotic risk: the incidence of MI during the re-endothelialization of coronary stents is 30% and associated mortality is 20-40%. The rate of MI or death doubles after ACS.

- Continuation of antiplatelet therapy increases bleeding risk, which is 2.5-20% with aspirin and 30-50% with dual therapy, but without increasing surgical mortality or morbidity except for intracranial neurosurgery.

- The balance of risk favors continuation of antiplatelet therapy in the preoperative period; during surgery, it is easier to control bleeding than acute coronary thrombosis.

However, this algorithm has certain limitations: it does not define the period of endothelialization of drug-eluting stents as one year, and does not include the possibility of using alternative short-acting antiplatelets.

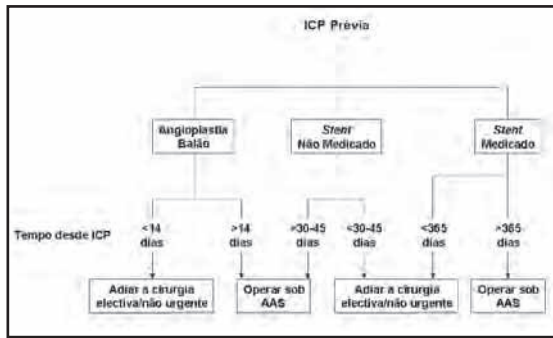


Figura 1. Abordagem proposta pelas *Guidelines* do ACC/AHA para a avaliação e cuidados cardiovasculares para a cirurgia não cardíaca, sobre o manejo de doentes com intervenção coronária percutânea (ICP) prévia, que necessitam de cirurgia.

dos *stents* coronários com uma mortalidade associada de 20-40%. A incidência de EAM ou de morte duplica após uma SCA.

- A manutenção dos antiagregantes plaquetares aumenta o risco hemorrágico, que é de 2,5-20% para o AAS e de 30-50% para a dupla antiagregação, mas sem aumento da morbidade e mortalidade cirúrgicas, excepto na neurocirurgia intracraniana.

- A ponderação dos riscos favorece a manutenção dos antiagregantes plaquetares no período pré-operatório. Intraoperatoriamente é mais fácil controlar uma hemorragia do que uma trombose coronária aguda.

No entanto, este algoritmo tem algumas limitações por não definir o período de endotelização dos *stents* medicados por um ano e não considerar a possibilidade de se utilizarem antiagregantes plaquetares alternativos de acção curta.

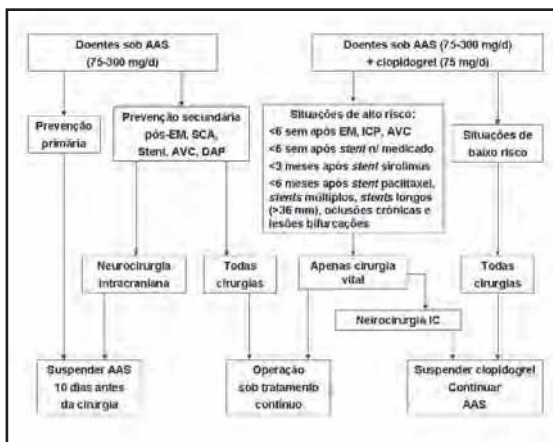


Figura 2 Algoritmo de Chassot e col para a abordagem pré-operatória de doentes sob terapêutica antiagregante plaquetar.

AAS= Ácido acetilsalicílico; AVC=Acidente vascular cerebral; DAP=Doença arterial periférica; EM=Enfarte do miocárdio; IC=Intracraniana; ICP=Intervenção coronária percutânea; SCA= Síndrome coronária aguda

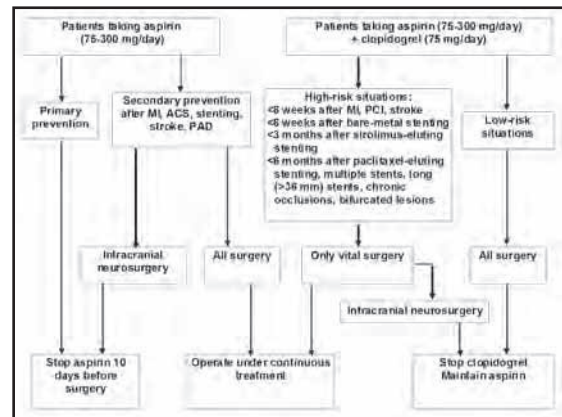


Figure 2 Algorithm for the preoperative management of patients under antiplatelet therapy (adapted from⁽³⁴⁾).

ACS: acute coronary syndrome; MI: myocardial infarction; PAD: peripheral arterial disease; PCI: percutaneous coronary intervention

The authors propose an alternative approach to managing antiplatelet therapy in patients undergoing noncardiac surgery and diagnostic and/or therapeutic endoscopy, based on the urgency of the intervention, the patient's atherothrombotic risk and the bleeding risk associated with the procedure (Table II and Figure 3).

Table II. Classification of degree of urgency of the intervention, patient's atherothrombotic risk and bleeding risk associated with procedure

Urgency of the intervention

- I. Emergent: Must be performed within 24 hours
- II. Vital: Must be performed within 7 days
- III. Non-vital: Can be delayed indefinitely

Bleeding risk of the intervention

1. High: Intracranial neurosurgery
2. Moderate: Prostate surgery and endoscopy
3. Low: Other surgery

Patient's atherothrombotic risk

A. High: Dual antiplatelet therapy (aspirin + clopidogrel) is recommended except in the case of coronary balloon angioplasty or stroke

- for 2 weeks after balloon angioplasty
- for 4 weeks after implantation of bare-metal stents
- for 12 weeks after ACS or stroke
- for 1 year after implantation of drug-eluting stents

B. Intermediate: Usually a single antiplatelet agent but dual therapy may be indicated

- Secondary prevention of atherothrombotic disease after the periods specified for high atherothrombotic risk

C. Low: Usually aspirin

- Primary prevention of atherothrombotic disease

In emergency surgery it may be necessary to operate with no preparation, but platelet concentrate may be required to control major bleeding.

In vital and non-vital surgery interruption

Os autores propõem uma abordagem alternativa para o manejo dos antiagregantes plaquetares em doentes que vão ser submetidos a cirurgia não cardíaca e procedimentos endoscópicos diagnósticos e/ou terapêuticos, baseada no grau de urgência da intervenção, no risco aterotrombótico do doente e no risco hemorrágico do procedimento (*Quadro II e Figura 3*).

Quadro II. Classificação do grau de urgência da intervenção, risco aterotrombótico do doente e risco hemorrágico do procedimento

Urgência da Intervenção

- I. Emergente: A que tem de ser realizada nas 24 horas seguintes
- II. Vital: A que tem de ser realizada nos 7 dias seguintes.
- III. Não Vital: A que pode ser diferida por tempo indefinido

Risco Hemorrágico da Intervenção

1. Elevado: Neurocirurgia intracraniana
2. Moderado: Cirurgia prostática e procedimentos endoscópicos
3. Baixo: Restantes intervenções cirúrgicas

Risco Aterotrombótico do Doente

A. Elevado: A dupla antiagregação plaquetar com AAS+clopidogrel está recomendada, com exceção da angioplastia coronária de balão e do AVC.

- Período de 2 semanas após angioplastia coronária de balão
- Período de 4 semanas após implantação de *stent* coronário não medicado
- Período de 12 semanas após SCA ou AVC
- Período de 1 ano após implantação de *stent* medicado

B. Intermédio: Geralmente a terapêutica antiagregante inclui um fármaco mas pode estar indicada a dupla antiagregação.

- Prevenção secundária da doença aterotrombótica para além dos períodos definidos para o risco aterotrombótico elevado.

C. Baixo: O antiagregante habitual é o AAS

- Prevenção primária da doença aterotrombótica

Nas intervenções cirúrgicas emergentes o doente deve ser operado sem qualquer preparação prévia, mas pode ser necessária a administração de concentrado de plaquetas para controlo de complicações hemorrágicas *major*.

Nas intervenções vitais e não vitais a interrupção dos antiagregantes plaquetares deve ser guiada pelo risco aterotrombótico do doente e pelo risco hemorrágico do procedimento (*Figura 3*).

A introdução do triflusal, cuja inibição da activação plaquetar é reversível, permite manter a protecção antiagregante plaquetar até à véspera da cirurgia. Este deve ser utilizado na dose de 300 mg duas vezes por dia e a última administração não deve ser efectuada nas 24 horas anteriores ao início da intervenção cirúrgica. O AAS e o clopidogrel devem ser re-iniciados logo que a hemostase seja adequada e preferencialmente nas primeiras 24 horas após a cirurgia, nas doses de 250 mg para o AAS e 300 a 600 mg para o

antiplatelet therapy should be guided by the patient's atherothrombotic risk and the bleeding risk associated with the procedure (*Figure 3*).

The introduction of triflusal, with its reversible platelet inhibition, means that antiplatelet protection can be maintained up to the day before surgery. It should be used at a dose of 300 mg twice a day and should not be administered in the 24 hours before the beginning of surgery. Aspirin and clopidogrel should be restarted as soon as adequate hemostasis is established and preferably within 24 hours of surgery, in doses of 250mg for aspirin and 300-600mg for clopidogrel. In patients who discontinue antiplatelet therapy, there is no evidence to support the use of unfractionated or low molecular weight heparin (LMWH) to reduce atherothrombotic risk⁽³⁵⁾.

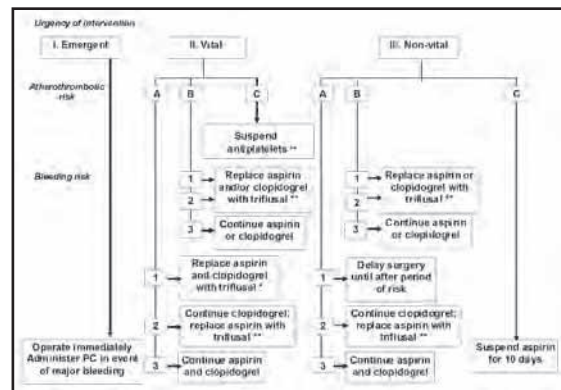


Figure 3 Algorithm for the preoperative management of antiplatelet therapy for patients undergoing noncardiac surgery or endoscopy based on urgency of the intervention, patient's atherothrombotic risk and bleeding risk associated with the procedure.

I, II, III, A, B, C, 1, 2, 3: See definitions in Table II
PC: platelet concentrate; * 5 days; ** 7 days

Thrombotic risk and oral anticoagulation

Coumarin-based anticoagulants, of which warfarin is the most common, act by interfering with the cyclic interconversion of vitamin K and its 2,3 epoxide. Vitamin K is a cofactor for carboxylation of glutamate residues to γ -carboxyglutamates on the N-terminal regions of vitamin K-dependent proteins, which include coagulation factors II, VII, IX and X. By inhibiting the vitamin K conversion cycle, warfarin induces hepatic production of partially decarboxylated proteins with reduced coagulant activity. Its antithrombotic effect appears to depend more on reduction of prothrombin and factor X than reduction of factors VII and IX.

clopidogrel. Nos doentes em que se suspende os antiagregantes plaquetares não existe evidência que apoie a utilização de heparinas não fraccionada ou de baixo peso molecular para a redução do risco aterotrombótico⁽³⁵⁾.

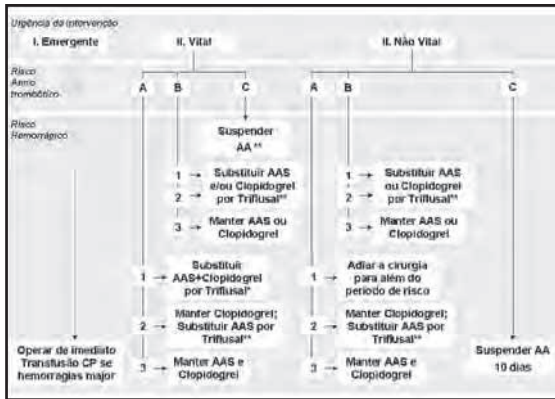


Figura 3 Algoritmo para o manejo dos antiagregantes plaquetares em doentes que vão ser submetidos a cirurgia não cardíaca e procedimentos endoscópicos baseado no grau de urgência da intervenção, no risco aterotrombótico do doente e no risco hemorrágico do procedimento.

I, II, III, A, B, C, 1, 2, 3: Ver definições no Quadro II
* 5 dias; ** 7 dias
AA=Antiagregante; AAS=Ácido acetilsalicílico; CP=Concentrado de plaquetas

Risco Trombótico e Anticoagulação oral

Os anticoagulantes cumarínicos, de que a Varfarina é o principal representante, exercem o seu efeito por interferência com a interconversão cíclica da vitamina K e do seu epóxido 2,3. A vitamina K é um co-factor para a carboxilação dos resíduos de glutamato para γ -carboxiglutamatos nas regiões N-terminal das proteínas vitamina K – dependentes, que incluem os factores de coagulação II, VII, IX e X. Inibindo o ciclo de conversão da vitamina K, a Varfarina leva a uma produção hepática de proteínas parcialmente descarboxiladas, com actividade coagulante reduzida. O efeito anti-trombótico da Varfarina parece estar mais na dependência da redução da protrombina e do factor X que da redução dos factores VII e IX.

A ACO está indicada durante um período limitado de tempo (após tromboflebite ou embolia pulmonar, e nos primeiros meses após implantação biopróteses valvulares cardíacas, por exemplo) ou permanentemente. As trombofilias, que incluem a síndrome anti-fosfolípidos, o factor V de Leyden e os déficits de antitrombina III, proteína C e S, necessitam de tratamento permanente nas suas expressões homozigóticas.

Oral anticoagulation therapy can be indicated for a limited period (such as after thrombophlebitis or pulmonary embolism, or in the months following implantation of mechanical heart valves) or permanently. Thrombophilia, including antiphospholipid syndrome, factor V Leiden and deficiency of antithrombin III, protein C and protein S, requires permanent treatment in homozygotes, as do patients with mechanical heart valves and those with atrial fibrillation, either associated with mitral valve disease or without valve disease but with other risk factors such as age >75 years, previous thromboembolism, hypertension or heart failure, severe ventricular dysfunction or diabetes⁽³⁶⁾. OAC prevents 61% of all strokes compared to placebo, with a risk of intracranial bleeding of 0.1 to 0.6%. In most cases, an INR between 2 and 3 is sufficient for a suitable compromise between thromboembolic prevention and bleeding risk⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Recommendations on oral anticoagulant therapy in patients undergoing surgery or endoscopy

The interruption of OAC exposes the patient to the thromboembolic risk associated with the baseline condition. Stratification of patients according to their perioperative thromboembolic risk is based on the clinical indication for antithrombotic therapy and the presence of comorbidities.

The 2008 American College of Chest Physicians (ACCP) guidelines on the perioperative management of antithrombotic therapy⁽⁴¹⁾ propose the following risk stratification (Figure 4):

Figure 4 Perioperative thromboembolic risk stratification

1. High risk
 - a. Mechanical heart valve: any mitral valve prosthesis, older (caged-ball or tilting disc) aortic valve prosthesis, recent (within 6 months) stroke or transient ischemic attack
 - b. Atrial fibrillation: CHADS₂ score of 5 or 6, recent (within 3 months) stroke or transient ischemic attack, rheumatic valvular heart disease
 - c. Venous thromboembolism (VTE): recent VTE (within 3 months), severe thrombophilia
2. Moderate risk
 - a. Mechanical heart valve: bileaflet aortic valve prosthesis and one of the following: atrial fibrillation, previous stroke or transient ischemic attack, hypertension, diabetes, congestive heart failure, age >75 years
 - b. Atrial fibrillation: score CHADS₂ score of 3 or 4
 - c. Venous thromboembolism: VTE within the past 3 to 12 months, nonsevere thrombophilic conditions, recurrent VTE, active cancer

Necessitam igualmente fazer anticoagulação permanente os doentes com próteses cardíacas mecânicas, com fibrilhação auricular associada a valvulopatia mitral e com fibrilhação auricular sem valvulopatia mas com factores de risco (antecedentes de tromboembolismo, idade > 75 anos, antecedentes de hipertensão e de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular grave e diabetes *mellitus*)⁽³⁶⁾. A ACO consegue prevenir 61% dos AVC de todos os tipos em comparação com o placebo, com um risco de hemorragia intracranéa de 0,1 a 0,6%. Na maior parte dos casos, níveis de INR entre 2 e 3 são adequados para assegurar um compromisso adequado entre a prevenção tromboembólica e o risco hemorrágico⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Recomendações sobre a Terapêutica Anti-coagulante Oral em Doentes Submetidos a Cirurgia e Procedimentos Endoscópicos

A suspensão da ACO expõe o doente ao risco tromboembólico associado à sua situação clínica de base; a estratificação dos doentes de acordo com o seu risco tromboembólico peri-operatório baseia-se na indicação clínica para terapêutica antitrombótica e na presença de comorbilidades.

As *Guidelines* de 2008 do ACCP (41) propõem a seguinte estratificação de risco (*Figura 4*):

Figura 4 Estratificação do Risco Tromboembólico Peri-Operatório

1. Alto Risco
 - a. Próteses valvulares mecânicas: Todas em posição mitral, Próteses antigas em posição aórtica (bola ou monodisco), com AVC ou AIT recente (6 meses) associado
 - b. Fibrilhação auricular: score CHADS₂ de 5 ou 6, AVC ou AIT recente (3 meses) associado, valvulopatia reumática
 - c. Tromboembolismo venoso (TEV): TEV recente (3 meses), trombofilia grave
2. Risco Moderado
 - a. Próteses valvulares mecânicas: Próteses bidisco em posição aórtica mais um dos seguintes: FA, antecedentes de AIT ou AVC, HTA, DM, ICC, Idade > 75 anos
 - b. Fibrilhação auricular: score CHADS₂ de 3 ou 4
 - c. Tromboembolismo venoso (TEV): TEV 3-12 meses, trombofilias menos graves, TEV recorrente, neoplasias activas
3. Risco ligeiro
 - a. Próteses valvulares mecânicas: Próteses aórticas bidisco sem FA e sem outros factores de risco para AVC
 - b. Fibrilhação auricular: score CHADS₂ de 0 a 2, sem antecedentes de AIT ou AVC
 - c. Tromboembolismo venoso (TEV): TEV >12 meses, sem outros factores de risco

Nas situações de risco tromboembólico intermédio, a suspensão da Varfarina 3-4 dias

3. Low risk
 - a. Mechanical heart valve: Bileaflet aortic valve prosthesis without atrial fibrillation and no other risk factors for stroke
 - b. Atrial fibrillation: CHADS₂ score of 0 to 2 (and no previous stroke or transient ischemic attack)
 - c. Venous thromboembolism: Single VTE occurred >12 months ago and no other risk factors

In cases of intermediate risk, warfarin is stopped 3-4 days preoperatively, thereby allowing the INR to return to normal (<1.2) at the time of the procedure⁽⁴²⁾, although recent guidelines suggest stopping OAC 5 days before⁽⁴¹⁾. It should be borne in mind that the patient will remain unprotected for 2-3 days after surgery and therefore this scheme is not suitable for high-risk patients. The administration of vitamin K can shorten the preoperative suspension period but this usually causes problems with regaining therapeutic anticoagulation levels when therapy is restarted.

For patients with high thromboembolic risk (previous thromboembolism, antiphospholipid syndrome, factor V Leiden, mechanical heart valves, atrial fibrillation with mitral valve disease) scheduled for traditional or laparoscopic surgery or endoscopy, suspension of OAC and replacement with LMWH is recommended, as shown in *Figure 5*.

Figure 5 Scheme for suspension of oral anticoagulation therapy in high-risk patients undergoing surgery (including dental extraction)

Day -4	Suspend warfarin / acenocoumarol
Day -3	Enoxaparin 1mg/kg every 12 hours subcutaneously
Day -2	Enoxaparin 1mg/kg every 12 hours subcutaneously
Day -1	Enoxaparin 1mg/kg every 12 hours subcutaneously Last administration 12 hours before surgery
Day of surgery (after surgery)	Restart enoxaparin Enoxaparin 1mg/kg every 12 hours subcutaneously 12 hours after surgery Restart warfarin / acenocoumarol
Day +1	Enoxaparin 1mg/kg every 12 hours subcutaneously Warfarin / acenocoumarol (at night)
Day +2	Enoxaparin 1mg/kg every 12 hours subcutaneously Warfarin / acenocoumarol (at night)
Day +3	Enoxaparin 1mg/kg every 12 hours subcutaneously (in the morning) Warfarin / acenocoumarol (at night)
Subsequent days	Warfarin / acenocoumarol according to usual regimen Measure INR again within 10 days

antes do procedimento cirúrgico permite baixar o INR até valores normais (<1.2) na altura do procedimento⁽⁴²⁾. No entanto, recomendações recentes sugerem a suspensão de 5 dias⁽⁴¹⁾. Convém ter presente que estes doentes se mantêm desprotegidos mais 2-3 dias após a intervenção e que por conseguinte, este esquema não é aplicável aos doentes de alto risco tromboembólico. A administração de vitamina K permite antecipar o período de suspensão pré-operatória mas habitualmente com maior dificuldade em atingir níveis terapêuticos de anticoagulação quando a terapêutica é retomada.

Nos doentes de alto risco tromboembólico (antecedentes de tromboembolismo, síndrome antifosfolípidos, doentes com mutação de Leyden, prótese valvulares cardíacas mecânicas, fibrilhação auricular com valvulopatia mitral) que vão ser submetidos a cirurgia tradicional ou laparoscópica bem como a intervenções endoscópicas, recomenda-se a suspensão da anticoagulação oral e substituição por heparina de baixo peso molecular conforme o esquema descrito na *Figura 5*.

Figura 5 Esquema de interrupção da hipocoagulação oral em doentes de alto risco submetidos a intervenção cirúrgica (inclui extracções dentárias)

Dia - 4	Suspende Varfine / Sintrom
Dia - 3	Enoxaparina 1mg/Kg de 12 em 12 horas, por via subcutânea
Dia - 2	Enoxaparina 1mg/Kg de 12 em 12 horas, por via subcutânea
Dia - 1	Enoxaparina 1mg/Kg de 12 em 12 horas, por via subcutânea Última administração 12 horas antes da intervenção
Dia da Intervenção (Após intervenção)	Retoma Enoxaparina Enoxaparina 1mg/Kg de 12 em 12 horas, por via subcutânea 12 horas após Intervenção Retoma Varfine / Sintrom
Dia + 1	Enoxaparina 1mg/Kg de 12 em 12 horas, por via subcutânea Varfine /sintrom à noite
Dia + 2	Enoxaparina 1mg/Kg de 12 em 12 horas, por via subcutânea Varfine /sintrom à noite
Dia + 3	Enoxaparina 1mg/Kg de 12 em 12 horas, por via subcutânea de manhã Varfine /sintrom à noite
Dias seguintes	Varfine /Sintrom conforme esquema habitual Novo INR dentro de 10 dias

Para intervenções dentárias em doentes de alto risco, pode considerar-se alternativamente a não suspensão da ACO, efectuando suturas e outras

For high-risk patients undergoing dental treatment, an alternative approach is to maintain OAC and to use sutures and other hemostatic measures such as epsilon-aminocaproic acid applied topically or as a mouthwash.

In patients at moderate risk, a low (prophylactic) dose of LMWH can be used as a bridge between OAC suspension and surgery. Low-risk patients can interrupt OAC therapy without heparin bridging, or a low dose of LMWH can be used as a bridge as in cases of moderate risk.

It should be noted that although the use of heparin, especially LMWH, is common practice in many centers, its use is entirely empirical, based on clinical sense and experience; there have to date been no randomized studies on the practice.

medidas de hemostase incluindo aplicação local ou bochechar com ácido épsilon-aminocapróico.

Nos doentes com risco moderado, pode usar-se dose baixa (“profilática”) de heparina de baixo peso molecular como ponte entre a suspensão da ACO e a cirurgia. Nos doentes de baixo risco pode considerar-se a suspensão da ACO sem ponte de heparina ou em alternativa a ponte com heparina de baixo peso molecular em dose baixa, tal como para os doentes de risco moderado.

Deve notar-se ainda que embora seja prática corrente e consensual entre inúmeros grupos, a utilização alternativa de heparina e em especial a de baixo peso molecular é uma prática empírica, baseada no bom senso e experiência não tendo sido objecto até ao momento de nenhum estudo aleatorizado.

Pedido de separatas para:
Address for reprints:

Jorge Ferreira
Serviço de Cardiologia
Hospital de Santa Cruz - CHLO
2795 CARNAXIDE
jorge-ferreira@netcabo.pt

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288-94.
2. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:141-5.
3. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:122-4.
4. 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.
5. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532-9.
6. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, et al. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery--a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006;96:686-93.
7. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734-9.
8. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery); American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society for Vascular Surgery, Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2008;106:685-712.
9. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
10. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, et al. Antiplatelet Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). The Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2008;133:199S-233S.
11. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
12. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1-113.

13. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
14. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
15. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
16. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
17. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
18. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
19. Beving H, Zhao C, Albage A, et al. Abnormally high platelet activity after discontinuation of acetylsalicylic acid treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:80-4.
20. Fatah K, Beving H, Albage A et al. Acetylsalicylic acid may protect the patient by increasing fibrin gel porosity. Is withdrawing of treatment harmful to the patient? *Eur Heart J* 1996;17:1362-6.
21. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-74.
22. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
23. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2005;112:270-8.
24. Ong ATL, McFadden EP, Regar E, et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088-92.
25. Conroy M, Bolsin SN, Black SA, et al. Perioperative complications in patients with drug-eluting stents: a three-year audit at Geelong Hospital. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:939-44.
26. 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;80:303-9.
27. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001;29:2271-5.
28. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, et al. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536-41.
29. Grubitzsch H, Wollert HG, Eckel L. Emergency coronary artery bypass grafting: does excessive preoperative anticoagulation increase bleeding complications and transfusion requirements? *Cardiovasc Surg* 2001;9:510-6.
30. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, et al. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. *Br Dent J* 2003;195:495-501.
31. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:234-40.
32. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, et al. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006;129:734-7.
33. Qureshi AI, Saad M, Zaidat OO, et al. Intracerebral hemorrhages associated with neurointerventional procedures using a combination of antithrombotic agents including abciximab. *Stroke* 2002;33:1916-9.
34. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:241-56.
35. Douketis J, Berger P, Dunn A, et al. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). The Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2008;133:299S-339S.
36. Fuster et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary. *European Heart Journal* (2006) 27, 1979–2030.
37. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
38. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
39. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588–93.
40. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–6.
41. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299-339.
42. Hirsh J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003;107:1692–1711