

ANTIAGREGANTES E ANTICOAGULANTES EM CIRURGIA DERMATOLÓGICA – NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Ana Brinca¹, Miguel Pinto Gouveia², Ricardo Vieira³

^{1,3}Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia/ Dermatology Department, Unidade de Cirurgia Dermatológica/Dermatologic Surgery Unit, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/Coimbra Hospital and University Centre

²Médico Interno de Dermatologia e Venereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/Coimbra Hospital and University Centre

³Professor Auxiliar de Dermatologia/Assistant Professor of Dermatology, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra/Faculty of Medicine University of Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: A abordagem da terapêutica antitrombótica não é consensual na cirurgia dermatológica. O dermatologista tem de ponderar entre o risco hemorrágico e o risco trombotico quando decide do manuseio destes fármacos no período perioperatório. **Material e Métodos:** Os autores reviram a literatura disponível com o intuito de elaborar normas de orientação clínica para a abordagem destes doentes. **Resultados:** Há poucos estudos significativos publicados nesta área, e por vezes com diferentes abordagens e recomendações. O principal objetivo do cirurgião dermatológico deverá ser a otimização dos resultados cirúrgicos sem esquecer os riscos tromboticos e hemorrágicos inerentes ao doente e ao procedimento cirúrgico. **Conclusões:** Recomendamos a continuação dos antitrombóticos nos procedimentos dermatológicos com baixo risco hemorrágico. Nos doentes com elevado risco tromboembólico recomendamos a continuação do fármaco antitrombótico nos procedimentos de baixo risco hemorrágico, e a ponderação da sua suspensão com substituição por heparina de baixo peso molecular nos procedimentos de elevado risco hemorrágico. No entanto, estas recomendações globais não se devem sobrepor a uma abordagem individualizada à situação clínica pontual de cada doente.

PALAVRAS-CHAVE – Anticoagulantes; Antiagregantes Plaquetares; Padrões na Prática dos Médicos; Procedimentos Cirúrgicos dermatológicos.

ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT THERAPY IN DERMATOLOGICAL SURGERY – CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

ABSTRACT – Introduction: Management of antithrombotic therapy is not a consensual topic in the field of dermatologic surgery. Skin surgeons must weigh the risk of bleeding against the thrombotic risk when deciding how to manage those drugs in the perioperative setting. **Material and Methods:** The authors reviewed the literature in order to provide clinical practice guidelines for the management of these patients. **Results:** There are few significant studies published in this area, and sometimes presenting different approaches and recommendations. The main objective for the dermatologic surgeon should be to optimize surgical outcomes without forgetting the thrombotic and hemorrhagic risks inherent to the patient and the surgical procedure. **Conclusions:** We recommend the continuation of antithrombotics during low bleeding risk surgery. In patients with high thromboembolic risk we recommend the continuation of antithrombotic drugs in low bleeding risk surgeries, and its eventual suspension with bridging in high bleeding risk surgeries. However, these global recommendations should not outweigh an individualized approach of each particular patient.

KEY-WORDS – Anticoagulants; Dermatologic Surgical Procedures; Physician's Practice Patterns; Platelet Aggregation Inhibitors.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio ou bolsa. No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received - Julho/July 2015; Aceite/Accepted – Agosto/August 2015

Correspondência:

Dr.ª Ana Brinca

Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

Email: anabrinca@gmail.com

Artigo de Revisão

1. SUMÁRIO

Com o número crescente de pacientes sob anticoagulantes e antiagregantes plaquetares que necessitam de um procedimento cirúrgico dermatológico, somos confrontados com a necessidade de decidir entre manter ou suspender a terapêutica antitrombótica no período perioperatório, equacionando os riscos hemorrágicos e os riscos trombóticos. A decisão não é fácil, seja pela escassez de informação disponível (ainda menos especificamente dirigida aos procedimentos cirúrgicos dermatológicos), seja pelas informações contraditórias, seja pela emergência de alguns novos fármacos, ainda pouco conhecidos e usados. O procedimento habitual no passado era suspender o fármaco antitrombótico (como a varfarina e a aspirina) alguns dias antes da cirurgia, mas dados recentes têm vindo a demonstrar que esta prática deve ser alterada, uma vez que o risco hemorrágico é mínimo e inferior a possíveis complicações graves, inclusivamente ameaçadoras da vida, de um evento trombótico maior. O objetivo dos autores ao elaborar o presente trabalho foi propor ao cirurgião dermatológico normas de orientação práticas e esclarecedoras no manuseio dos fármacos antitrombóticos no período perioperatório, com base nos dados da literatura mais recentes e na sua experiência (Tabela 1). Pesquisamos artigos na Medline pelo motor de busca PubMed através dos termos (ou combinação dos termos): "skin surgery", "dermatologic surgical procedures", "warfarin", "vitamin K antagonist", "anticoagulant", "INR", "antithrombotic", "antiplatelet drug", "aspirin". Selecionamos os artigos escritos em inglês dos últimos 15 anos (embora tenhamos revisto outros artigos adicionais mais antigos pela relevância dos mesmos) de revisão, observacionais, meta-análises e guidelines.

2. INTRODUÇÃO

São várias e crescentes as indicações médicas para a terapêutica antitrombótica.^{1,2} Simultaneamente, o envelhecimento da população acarreta uma maior exposição solar cumulativa e, conseqüentemente, um aumento da maior parte dos cânceres de pele³⁻⁵ que se traduz num número crescente de procedimentos cirúrgicos cutâneos. Assim, deparamo-nos cada vez com maior frequência com o dilema na abordagem destes doentes, estimando-se que aproximadamente 46% dos doentes submetidos a cirurgia dermatológica tomem um antiagregante plaquetar ou um anticoagulante.⁶⁻⁹ Optar por suspender o fármaco para diminuir o risco hemorrágico pode levar a graves complicações trombóticas. Por outro lado, optar por mantê-lo pode traduzir-se em maior hemorragia durante a cirurgia e no pós-operatório, com possíveis complicações cirúrgicas como formação de hematoma, deiscência da sutura e necrose do retalho ou enxerto.^{10,11}

3. FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

Os fármacos antitrombóticos subdividem-se em dois grupos principais: os antiagregantes plaquetares e os anticoagulantes (Tabela 2). Os primeiros bloqueiam a ativação e agregação plaquetárias, não interferindo na formação do coágulo de fibrina, enquanto os segundos inibem a formação de trombina e fibrina.

3.1 ANTICOAGULANTES

3.1.1 Os antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol) exercem os seus efeitos através da depleção da forma ativada da vitamina K, com conseqüente inibição da síntese dos factores da coagulação dependentes desta vitamina (II, VII, IX e X). A varfarina é o mais comumente usado.

Têm indicação quer na prevenção quer no tratamento de diversas patologias: no embolismo sistémico nos doentes com cardiopatia reumática e fibrilhação auricular, após inserção de próteses valvulares cardíacas mecânicas, no tromboembolismo venoso e embolia pulmonar, e no acidente vascular cerebral transitório.¹² Exibem numerosas interações medicamentosas pela ligação às proteínas e metabolismo pelo CYP2C9.⁶

Inibem a formação do coágulo de fibrina através do bloqueio da atividade dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K. A coagulação primária, que consiste na vasoconstrição e agregação plaquetária, permanece intacta.¹² Deste modo, a sua manutenção no período perioperatório confere um risco hemorrágico tardio e não durante o ato cirúrgico, pelo que os pacientes devem ser monitorizados (e alertados) em relação a esta complicação.¹³⁻¹⁵

Requerem monitorização laboratorial através da medição do tempo de protrombina. Pela diferente sensibilidade dos reagentes da tromboplastina, o valor do INR (*international normalized ratio*) é recomendado, uma vez que permite melhor comparação de resultados. O valor de INR num paciente com coagulação plasmática "normal" é de 1,0 e a hemorragia relacionada com a toma de antagonistas da vitamina K aumenta proporcionalmente ao valor de INR, com risco franco a partir de 4,5.⁶

São vários os trabalhos publicados referentes às complicações hemorrágicas em cirurgia dermatológica em pacientes sob varfarina, com resultados díspares. Em 1996, *Otley et al*¹⁶ publicaram um estudo retrospectivo com 127 doentes; complicações hemorrágicas ocorreram em 30% (8 em 26) dos que continuaram a toma de varfarina e em apenas 5% (5 em 110) dos que suspenderam a varfarina três dias antes da cirurgia.

Uns anos mais tarde, num estudo comparando 16 pacientes sob varfarina e 77 controlos submetidos a cirurgia dermatológica, *Alcalay*¹⁷ não verificou um aumento significativo de hemorragia para valores de INR entre 2-3,5.

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Recomendações no manuseio dos antitrombóticos em cirurgia dermatológica.

DOENTE SOB ANTIAGREGANTE PLAQUETAR (aspirina e clopidogrel)		
	Cirurgia de baixo risco hemorrágico	Cirurgia de elevado risco hemorrágico
Doente com baixo risco tromboembólico	<ul style="list-style-type: none"> Manter AAP 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender AAP 5-10 dias antes Retomar o AAP às 24h
Doente com elevado risco tromboembólico	<ul style="list-style-type: none"> Manter AAP 	<ul style="list-style-type: none"> Manter AAP OU Suspender AAP Ponderar <i>bridging</i> com triflusal Retomar o AAP às 24h
DOENTE SOB ANTICOAGULANTE ORAL (varfarina)		
	Cirurgia de baixo risco hemorrágico	Cirurgia de elevado risco hemorrágico
Doente com baixo risco tromboembólico	<ul style="list-style-type: none"> Manter ACO Realizar INR 5-6 dias antes da cirurgia, e adaptar dose do ACO para obter INR\pm2,5 Realizar INR na véspera ou dia da cirurgia Adiar cirurgia se INR\geq3 OU Suspender ACO 5 dias antes Adiar cirurgia se INR\geq3 Retomar ACO às 24-36h PO 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ACO 5 dias antes Adiar cirurgia se INR\geq3 Retomar ACO às 24-36h PO
Doente com moderado risco tromboembólico	<ul style="list-style-type: none"> Manter ACO Realizar INR 5-6 dias antes da cirurgia, e adaptar dose do ACO para obter INR\pm2,5 Realizar INR na véspera ou dia da cirurgia Adiar cirurgia se INR\geq3 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ACO 5 dias antes Quando INR$<$1,5 iniciar <i>bridging</i> com HBPM Adiar cirurgia se INR\geq3 Retomar ACO às 24-36hPO Retomar HBPM às 48hPO e suspender quando INR terapêutico
Doente com elevado risco tromboembólico	<ul style="list-style-type: none"> Manter ACO Realizar INR 5-6 dias antes da cirurgia; adaptar dose do ACO para obter INR\pm2,5 Realizar INR na véspera ou dia da cirurgia Adiar cirurgia se INR\geq3 	
DOENTE SOB ANTICOAGULANTE ORAL DE AÇÃO DIRETA (dabigatrano, argatrobano, rivaroxabano)		
	Cirurgia de baixo risco hemorrágico	Cirurgia de elevado risco hemorrágico
Doente com baixo risco tromboembólico	<ul style="list-style-type: none"> Suspender ACOAD 1-5 dias antes (dependendo da função renal) Retomar às 12-24 h PO. 	
Doente com elevado risco tromboembólico	<ul style="list-style-type: none"> Manter ACOAD*. 	

AAP - antiagregante plaquetar; ACO - anticoagulante oral; PO - pós-operatório; ACOAD - anticoagulante oral de ação direta.

*Poucos dados na literatura; recomendado discutir o caso com cardiologista/hematologista.

Num estudo de coorte mais recente e com maior número de doentes (2394 submetidos a excisão cirúrgica de neoplasia cutânea, dos quais 320 estavam anticoagulados com varfarina), Dixon *et al*¹⁸ relatam um risco hemorrágico quase três vezes maior no grupo anticoagulado (2,5% vs 0,7%). Contudo, raramente houve necessidade de exploração da ferida cirúrgica e não ocorreu nenhum desfecho fatal.

Uma meta-análise que englobou 1373 pacientes submetidos a cirurgia dermatológica (entre 1996 e 2005),¹⁹ revelou que aqueles sob varfarina tiveram 7 vezes mais complicações

cirúrgicas relacionadas com hemorragia, sendo a maioria ligeiras (16,4% vs 5,7% de complicações graves).

Já num estudo prospectivo¹⁵ com 65 pacientes submetidos a cirurgia dermatológica oncológica, o risco hemorrágico não foi relacionado com o valor de INR e esse risco manteve-se superior mesmo com INR dentro dos valores alvo.

Dados internacionais de outras áreas cirúrgicas (como cirurgia de cataratas, endoscopia, e artrocentese) favorecem a manutenção da varfarina no período perioperatório ao demonstrar um baixo risco de hemorragia *major*.²⁰⁻²²

Artigo de Revisão

Tabela 2 - Fármacos antitrombóticos.

Anticoagulantes	Antagonistas da vitamina K	Acenocumarol	
		Varfarina	
	Heparinas	Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)	Enoxaparina sódica / Dalteparina sódica / Nadroparina cálcica / Reviparina sódica / Tinzaparina sódica
		Heparinas não fraccionadas	Heparina sódica
		Heparinóides	Danaparóide
	Anticoagulantes de acção directa	Inibidores directos da trombina	Dabigatrano / Argotroban / Bivalirudina / Desirudina
Inibidores directos do factor Xa		Rivaroxabano / Apixabano / Edoxabano	
Inibidores (in)directos do factor Xa		Fondaparinux	
Antiplaquetares	Inibidores irreversíveis da COX	Ácido acetilsalicílico / Triflusal	
	Antagonistas do recetor ADP	Clopidogrel / Prasugrel / Ticagrelor / Ticlopidina	
	Prostaglandina E1/Alprostadil		
	Dipiridamol		
	Antagonista da glicoproteína IIb/IIIa	Anticorpo monoclonal	Abciximab
Peptídeos		Eptifibatida	

A maioria dos autores recomenda a cirurgia sem suspensão da toma da varfarina se o INR estiver dentro da faixa alvo ($\leq 3,5$). *Alcalay*¹⁷ não obteve diferença entre o grupo controlo e o grupo sob varfarina com INR de 1,5-3,48. Também *Ah-Weng*¹³ relata o limite de INR de 3,5 como seguro em cirurgia dermatológica.

As recomendações atuais incluem a reversão imediata da anticoagulação em caso de hemorragia grave, com plasma fresco congelado, concentrado de protrombina ou vitamina K endovenosa.²³ As doses a administrar destes fármacos variam de acordo com a gravidade da hemorragia e o valor de INR, devendo ser prescritos de acordo com a recomendação de hematologista experiente em anticoagulação.

O risco da suspensão da varfarina depende de vários factores, mas sobretudo da morbilidade que levou à necessidade da anticoagulação. Complicações graves, inclusivamente fatais, podem ocorrer e foram já descritas na cirurgia dermatológica.²⁴⁻²⁶

Desta forma, caso se opte pela suspensão da varfarina antes da cirurgia, a terapêutica de transição com heparinas de baixo peso molecular (TT-HBPM) é recomendada, de forma a diminuir o risco tromboembólico nestes pacientes.^{23,27}

Recomendações

A suspensão da varfarina (ou do acenocumarol) antes da cirurgia dermatológica deverá ser bem equacionada, e não automaticamente decidida em todos os pacientes.

Se o risco hemorrágico for elevado pela maior duração da cirurgia, pelo local operado (boca, nariz, couro cabeludo, pavilhão auricular e zona envolvente, periorbitário), pelo tipo de cirurgia (excisão profunda atingindo tecido muscular) ou se uma possível hemorragia puser em risco um procedimento reconstitutivo complexo (e não tenhamos outra alternativa para reconstrução caso a hemorragia leve a necrose), então a suspensão é recomendada. A varfarina deverá ser suspensa 4-5 dias antes da intervenção cirúrgica e retomada nas doses habituais na noite da cirurgia ou no dia seguinte.²³ Nos doentes com elevado risco tromboembólico (episódio tromboembólico venoso nos últimos 3 meses, fibrilhação auricular e antecedentes de AVC/AIT ou múltiplos factores de risco adicionais, prótese valvular mecânica), a TT-HBPM é recomendada.²³

Caso se trate de procedimento cirúrgico de baixo risco hemorrágico (e sobretudo nos doentes com elevado risco tromboembólico), a varfarina deve ser mantida e a cirurgia realizada desde que os valores de INR se encontrem dentro dos limites alvo.

3.1.2 Inibidores indirectos da trombina (heparina, HBPM)

Ativam a antitrombina potenciando a inibição do factor X_a . Usam-se na profilaxia e tratamento da trombose venosa profunda, tromboembolismo arterial agudo, tromboflebite, embolia pulmonar e embolia gorda. As HBPM são também utilizadas na doença coronária aguda.

Artigo de Revisão

São poucos os relatos de complicações hemorrágicas na cirurgia dermatológica, o que poderá ser explicado pela menor utilização destes fármacos e pelo seu perfil de segurança superior.²⁷

Recomendações

A suspensão destes fármacos não é recomendada, uma vez que o risco tromboembólico é claramente superior ao risco hemorrágico.

3.1.3 Anticoagulantes de ação direta

3.1.3.1 Inibidores diretos da trombina (dabigatrano, argatrobano)

Como consequência da estreita janela terapêutica, das numerosas interações medicamentosas e alimentares e polimorfismos genéticos que interferem com a varfarina e a sua atividade anticoagulante, estima-se que os doentes sob varfarina apresentem um INR dentro do intervalo-alvo em apenas 50% das ocasiões.²⁸ Os novos anticoagulantes inibidores diretos da trombina (IDT) têm-se revelado mais seguros e constituem opções terapêuticas válidas e promissoras.

Enquanto a varfarina inibe a síntese de vitamina K ativa, os IDT inibem diretamente a trombina, não interagindo com outros fatores da coagulação.

O **argatrobano** é usado em meio hospitalar, na forma endovenosa, em pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina tipo II, não sendo de esperar a sua utilização no contexto da cirurgia dermatológica.

O **dabigatrano** é um anticoagulante oral cada vez mais usado em substituição da varfarina, uma vez que exibe muito menos interações medicamentosas, não sofre variação metabólica genética, tem um perfil farmacocinético previsível e não precisa da monitorização laboratorial regular.

As indicações para o seu uso incluem a profilaxia primária de tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a colocação de prótese da anca ou joelho, prevenção de AVC e embolismo sistémico em pacientes com fibrilhação auricular.

Os relatos da sua utilização e complicações na cirurgia dermatológica são escassos. Está descrito um caso de formação de hematoma após excisão de melanoma.²⁹ Healey et al³⁰ realizaram um estudo retrospectivo sobre hemorragia e episódio tromboembólico no período perioperatório em pacientes submetidos a procedimentos invasivos, e não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os doentes anticoagulados com dabigatrano e os anticoagulados com varfarina.

A principal desvantagem do dabigatrano comparativamente à varfarina é a inexistência de um fármaco para reversão imediata do efeito anticoagulante. Contudo, a sua semivida curta (cerca de 12h) permitirá a restauração da hemostase em tempo útil obviando a necessidade de reversão farmacológica.¹²

Caso uma reversão imediata do seu efeito anticoagulante seja necessário por hemorragia grave, e caso a última toma do fármaco tenha ocorrido há menos de duas horas, pode ser equacionada a administração oral de carvão ativado, que irá remover do aparelho gastrointestinal o fármaco ainda não absorvido. Adicionalmente, a diálise poderá ser benéfica para remover o dabigatrano da circulação.

A curta semivida do dabigatrano permite que a sua suspensão seja realizada apenas nas 24-48h que antecedem a cirurgia, minimizando os riscos tromboembólicos e os possíveis riscos da TT- HBPM.³⁰

Recomendações

Se a suspensão temporária do dabigatrano for necessária (pelos mesmos motivos descritos para a varfarina), esta deverá ser realizada entre as 24 e as 48 horas que antecedem a intervenção (2 a 4 tomas). A função renal do paciente e o risco hemorrágico da cirurgia são os fatores primordiais a ter em conta aquando da decisão de quando suspender o dabigatrano (Tabela 3). Deve ser reiniciado na noite da intervenção cirúrgica (se não houver hemorragia ativa). Não requer TT-HBPM.

Tabela 3 - Tempos de suspensão dos antitrombóticos.⁴¹

Varfarina	1-8 dias dependendo do INR e das características do paciente. ○ INR diminui para <1,5 em 93% dos pacientes em 5 dias.
Heparina não fracionada	IV, 2 a 6h, dependendo da dose. SC, 12-24h, dependendo da dose.
HBPM (enoxaparina e dalteparina)	24h
Fondaparinux	36-48h
Dabigatrano	1 a 2 dias se clearance creatinina ≥50ml/min 3 a 5 dias de clearance creatinina <50ml/min
Rivaroxabano	≥ 1 dia se função renal normal 2 dias para clearance creatinina entre 60-90ml/min 3 dias para clearance creatinina entre 30-59ml/min 4 dias para clearance creatinina entre 15-29ml/min
Aspirina	7-10 dias
Clopidogrel	5 dias
Ticlopidina	10-14 dias
Prasarel	7 dias

Artigo de Revisão

3.1.3.2 Inibidores do factor X_o (*fondaparinux, danaparóide, rivaroxabano, apixabano*)

O fondaparinux liga-se seletivamente à antitrombina e potencia o seu efeito neutralizante sobre o factor X_o , resultando na interrupção da cascata da coagulação e na inibição da formação de trombina e do desenvolvimento do trombo. É usado na prevenção e tratamento da trombose venosa profunda e embolia pulmonar em meio hospitalar e por curtos períodos de tempo, até instituição da anticoagulação oral.

Recomendações

Não há dados relativos ao manuseio deste fármaco na cirurgia dermatológica e a sua utilização por tão curtos períodos de tempo em meio hospitalar torna muito pouco provável a apresentação de um doente sob este anticoagulante ao cirurgião dermatológico. Caso surja, será mais prudente adiar a intervenção dermatológica.

O **danaparóide** é usado na prevenção de trombose venosa profunda nos doentes submetidos a cirurgia geral ou ortopédica, por curtos períodos de tempo (7 a 10 dias). Deste modo, e não havendo relatos da sua utilização em cirurgia dermatológica, esta deverá ser adiada, se possível.

O **rivaroxabano** e o **apixabano** constituem uma boa alternativa à varfarina, uma vez que têm curtas semividas e rápido início de ação, podendo ser suspensos 24 a 48h antes da cirurgia (dependendo do risco hemorrágico) e reiniciados na mesma noite ou manhã seguinte. Uma vez que são os mais recentes anticoagulantes comercializados, os dados disponíveis da sua utilização em cirurgia dermatológica são tão limitados que não nos permitem fazer recomendações.

3.2 ANTIAGREGANTES PLAQUETARES

3.2.1 Ácido acetilsalicílico (*aspirina*)

A aspirina em doses baixas (100-150mg diárias) é usada na prevenção primária e secundária de doença trombótica cardiovascular e cererovascular.² Liga-se de forma irreversível à cicloxigenase e bloqueia a conversão de ácido araquidónico a tromboxanos, inibindo a ativação plaquetar.² Assim, a sua ação persiste por toda a vida da plaqueta (10 dias, em média). A sua suspensão pode causar um fenómeno *rebound* caracterizado pelo aumento da produção de tromboxanos, diminuição da fibrinólise e estado protrombótico.³¹

São vários os estudos que abordam o risco hemorrágico do uso de aspirina nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos cutâneos.^{18,32-34}

Num estudo com 334 pacientes sob aspirina submetidos a um total de 829 excisões de neoplasias cutâneas, não se verificou um aumento da taxa de hemorragia e a aspirina não foi fator de risco independente para hemorragia durante e após a cirurgia.¹⁸ Uma meta-análise englobando um total de 472 pacientes mostrou que os pacientes sob aspirina tinham um risco

duas vezes superior de hemorragia moderada a grave, embora sem significado estatístico ($p=0,06$), e um risco absoluto de hemorragia de 3%.¹⁹ Noutra meta-análise, com 14 981 pacientes sob aspirina submetidos a cirurgia, o risco foi 1,5 vezes maior, mas sem repercussão na morbimortalidade.³⁵ Num estudo com 52 doentes sob aspirina e submetidos a cirurgia dermatológica *minor*, não houve diferença significativa na taxa de complicações comparativamente aos controlos.³³

Por outro lado, a suspensão da aspirina mostrou-se um fator de risco independente para isquemia major e morte,³⁶ bem como trombose venosa profunda e AVC trombótico.³⁷

Recomendações

Sugerimos a continuação da antiagregação com aspirina na grande maioria dos doentes submetidos a cirurgia dermatológica. Exceções serão os casos de cirurgia com elevado risco hemorrágico num doente antiagregado apenas para prevenção primária de evento cardio ou cerebrovascular, sem outros fatores de risco relevantes, em que a suspensão da aspirina 7 a 10 dias antes da cirurgia poderá ser preferível.³⁸

Na grande maioria dos casos em que a aspirina é mantida, deverá ser realizada uma hemostase cuidadosa no ato cirúrgico.

3.2.2 Tienopiridinas (*clopidogrel, prasugrel, ticlopidina*)

Exercem o seu efeito antiagregante plaquetar pela inibição do difosfato de adenosina (ADP) pelo bloqueio irreversível do receptor de ADP nas plaquetas.

O **clopidogrel** está indicado na prevenção primária e secundária de eventos cardio e cerebrovasculares ateroembólicos, muitas vezes associado à aspirina pelo efeito sinérgico desta associação.²

Embora a maioria dos estudos sobre o uso do clopidogrel em cirurgia dermatológica aponte para um risco acrescido de hemorragia, os autores são unânimes na recomendação de manter o seu uso.^{8,39,40}

A suspensão do clopidogrel, quando necessária, deverá ocorrer dentro de 5 a 7 dias antes da cirurgia.²

Recomendações

Apesar do risco hemorrágico acrescido, recomendamos a continuação do clopidogrel no período perioperatório na grande maioria dos doentes, à semelhança do recomendado para o manuseio da aspirina. O risco de complicações tromboembólicas resultantes da sua suspensão ultrapassa, em larga medida, possíveis complicações hemorrágicas na maior parte dos procedimentos cirúrgicos dermatológicos. Contudo, nos casos de cirurgia de elevado risco hemorrágico e em doentes com baixo risco tromboembólico, a sua suspensão 5 a 7 dias antes pode ser ponderada.

Artigo de Revisão

Quanto ao **prasugrel**, um antiagregante plaquetar com indicação na prevenção em pacientes com síndrome coronário agudo ou enfarte agudo do miocárdio com supra-ST submetidos a intervenção coronária percutânea, ainda não está comercializado em Portugal.

3.2.3 Dipyridamol

Inibe a agregação plaquetar pela inibição da captação de adenosina pelos eritrócitos, plaquetas e células endoteliais. É usado em associação aos anticoagulantes orais na profilaxia do tromboembolismo nos pacientes com próteses valvulares cardíacas e, ainda, na profilaxia secundária de AVC isquémico e AIT em associação à aspirina ou isoladamente.

O dipyridamol não apresenta risco acrescido de hemorragia.¹⁴

Recomendações

Recomendamos a continuação do dipyridamol nas intervenções cirúrgicas dermatológicas.

Nos doentes antiagregados com aspirina ou clopidogrel com necessidade de suspensão destes fármacos, a substituição com dipyridamol é uma opção.

4. ABORDAGEM PROPOSTA

A abordagem que propomos no manuseio dos antitrombóticos em cirurgia dermatológica passa por 4 pontos:

- Estimar o risco tromboembólico;
- Estimar o risco hemorrágico;
- Determinar o tempo de interrupção do antitrombótico;
- Determinar se é necessário usar outro anticoagulante.

a) Estimar o risco tromboembólico

O risco tromboembólico é influenciado pela idade, comorbidades e antecedentes pessoais do doente. Os principais factores que elevam este risco são: fibrilhação auricular, próteses valvulares cardíacas e tromboembolismo arterial ou venoso recente (nos últimos 3 meses).^{11,38}

O grupo de doentes com **fibrilhação auricular** será o mais representativo do universo de doentes sob antitrombótico. É um grupo heterogéneo em que outras variáveis clínicas como a idade e a presença de comorbidades associadas como a hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, diabetes *mellitus*, AVC prévio ou outra doença vascular, terão de ser consideradas na estimativa do risco tromboembólico, sendo este maior quanto mais variáveis estiverem presentes.³⁸ *Baron et al*⁴¹ referem que nestes doentes os factores determinantes para AVC são os contemplados na escala de risco CHADS₂ (Tabela 4) e, mais recentemente, na escala de risco CHA₂DS₂-VASc que inclui a doença cardiovascular aterosclerótica e o sexo feminino como factores adicionais.^{42,43} Na escala CHADS₂ é atribuído um ponto a insuficiência cardíaca, hipertensão arterial,

Tabela 4 - Escala de risco CHADS₂ para estimativa do risco de AVC em doentes com fibrilhação auricular não valvular*.

Score CHADS ₂	Risco de AVC	Taxa de AVC por 100 pacientes/ano (IC 95%)
0-2	Baixo	1,9-4,0 (1,2-5,1)
3-4	Moderado	5,9-8,5 (4,6-11,1)
5-6	Alto	12,5-18,2 (8,2-27,4)

* O score varia de 0 a 6. As categorias insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes e idade > 75 anos são cotadas com 1 ponto; antecedentes de AVC/AIT é cotado com 2 pontos. Quanto maior o score, maior o risco tromboembólico.⁴¹ Adaptado de *Baron TH, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med. 2013; 368:2113-24.*⁴¹

diabetes e idade superior a 75 anos, e dois pontos a antecedente de AVC ou AIT. O score varia assim de 0 a 6, sendo que quanto maior for, maior o risco de AVC. A **fibrilhação auricular valvular** implica a coexistência de valvulopatia grave (prótese mecânica ou valvuloplastia mitral), e estes doentes têm elevado risco tromboembólico.

O risco tromboembólico nos pacientes com uma ou mais **próteses valvulares mecânicas e tromboembolismo venoso** encontra-se resumido na Tabela 5. É influenciado pelo tipo, número e localização da prótese valvular, assim como pela associação ou não de insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular, antecedentes de tromboembolismo e trombos intracardíacos.⁴¹

Nos pacientes com **tromboembolismo venoso** o risco de recorrência é maior nos primeiros 3 meses após o episódio inicial, e vai depender sobretudo se a etiologia for idiopática ou relacionada com uma causa identificável (neste caso, o risco futuro diminui após a resolução da mesma) (Tabela 5).^{38,44}

b) Estimar o risco hemorrágico

Os procedimentos cirúrgicos dermatológicos são globalmente considerados como procedimentos com baixo risco de complicações.^{7,9} Contudo são múltiplos e variados, desde procedimentos *minor* (ou mais simples) como biopsias incisoinais com biótomo ou bisturi, pequenas excisões, curetagens, excisões tangenciais, eletroterapia, laserterapia, a procedimentos *major* (ou mais complexos), como excisões radicais de tumores com margens amplas, retalhos cutâneos, miocutâneos e condrocitâneos, enxertos de pele, entre outros. Obviamente que o risco hemorrágico não será o mesmo nestes diferentes procedimentos cirúrgicos^{19,45} (Tabela 6).

Também o local operado condiciona diferente risco hemorrágico, sendo maior nas regiões periorificiais da face (olhos, nariz, boca) e nas cirurgias com envolvimento de diferentes camadas tecidulares (pele, fáscia muscular e músculo

Artigo de Revisão

Tabela 5 - Estratificação do risco tromboembólico em pacientes com prótese valvular mecânica, fibrilhação auricular ou tromboembolismo venoso.

Risco estimado*	Prótese valvular mecânica	Fibrilhação auricular	Tromboembolismo venoso
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> • Prótese aórtica de duplo folheto sem fibrilhação auricular e sem outros fatores de risco para AVC 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ score de 0 a 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo venoso há > 12 meses
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Prótese aórtica de duplo folheto e um ou mais dos seguintes: FA, AIT/AVC prévio, HTA, diabetes, insuficiência cardíaca, idade > 75 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ score 3 ou 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo venoso há 3-12 meses • Trombofilia não grave† • Tromboembolismo venoso recorrente • Neoplasia maligna ativa (<6 meses ou paliativo)
Elevado	<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer válvula mitral • Qualquer válvula aórtica de bola ou disco • AIT ou AVC recente (<6 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ score 5 ou 6 • AIT ou AVC recente (<3 meses) • valvulopatia reumática 	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo venoso recente (<3 meses) • Trombofilia grave‡

CHADS₂ - escala de risco de AVC em pacientes com fibrilhação auricular (ver tabela 4); AIT - acidente isquémico transitório; AVC - acidente vascular cerebral; FA - fibrilhação auricular; HTA - hipertensão arterial.

* O risco anual de tromboembolismo é definido como: baixo, se taxa anual <5%; moderado, se taxa anual entre 5-10%; e elevado, se taxa anual >10%.

† Trombofilia não grave: heterozigotia para fator V de Leiden ou heterozigotia para mutação no gene da protrombina G20210A.⁴⁴

‡ Trombofilia grave: deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina; síndrome antifosfolípídico; homozigotia para fator V de Leiden; homozigotia para mutação no gene da protrombina G20210A; ou heterozigotia composta para ambos os genes.⁴⁴

Adaptado de Baron TH, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med.* 2013; 368:2113-24.⁴¹

versus apenas pele).⁴⁶ Assim, são vários os factores a ter em consideração quando avaliamos o risco hemorrágico de determinado doente (Tabela 6). Nos procedimentos considerados de baixo risco hemorrágico, os antitrombóticos poderão ser mantidos (sobretudo se o doente tem elevado risco tromboembólico); nas cirurgias de elevado risco hemorrágico eles deverão ser suspensos (sobretudo nos doentes com baixo risco tromboembólico).

As **complicações hemorrágicas pós-operatórias** em cirurgia dermatológica vão desde a hemorragia discreta persistente, que requer apenas mudança de penso mais precoce ou com maior frequência que o esperado, formação de equimose ou crostas, até à formação de hematoma, deiscência da ferida cirúrgica e necrose do retalho ou enxerto.

c) Determinar o tempo de interrupção do antitrombótico

Como referido anteriormente, quando for necessária a interrupção do antitrombótico, esta deverá ocorrer pelo menor tempo possível, balanceando os riscos trombótico e hemorrágico. Este intervalo varia entre os diferentes fármacos (Tabela 3) e com vários factores, incluindo a função renal (no caso do dabigatran, rivaroxabano, apixabano e HBPM), a função hepática (no caso da varfarina, rivaroxabano e apixabano), e a potencial reversão dos efeitos (no caso da varfarina e heparina).⁴¹ A varfarina deverá ser suspensa 4 a 5 dias antes da intervenção cirúrgica e retomada nas doses habituais no dia seguinte (caso não se verifique hemorragia ativa).²³ O dabigatran exige menor intervalo de suspensão, na maior parte dos casos entre 24 a 48 horas antes da intervenção (2 a 4 tomas),³⁸

podendo ser reiniciado um a dois dias depois. A aspirina deverá ser suspensa entre 7 a 10 dias antes da cirurgia,³⁸ enquanto no caso do clopidogrel a suspensão deverá ocorrer dentro de 5 a 7 dias antes da cirurgia;² e ambos deverão ser reiniciados dentro de 24 h após a intervenção cirúrgica.

d) Determinar se é necessário usar outro anticoagulante

Nos pacientes com risco tromboembólico moderado a elevado (Tabela 5) que necessitam de um procedimento cirúrgico de elevado risco hemorrágico (Tabela 6), a suspensão do antitrombótico é aconselhada. Contudo, estes doentes

Tabela 6 - Estratificação do risco hemorrágico nos procedimentos dermatológicos mais comumente realizados.

Baixo	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsias incisionais com biótomo ou bisturi • Pequenas excisões com encerramento direto • Excisões <i>tangenciais</i>, curetagens • Eletroterapia • Laser terapia • Procedimentos na face fora dos locais de risco
Elevado	<ul style="list-style-type: none"> • Retalhos cutâneos, miocutâneos ou condrocutâneos • Enxertos de pele • Procedimentos na face nos locais de risco: zonas periorificiais (boca, olhos, nariz, ouvidos) • Excisões que englobem tecidos profundos (músculo, fáscia) • Biopsias de gânglio sentinela • Linfadenectomias cervical, axilar ou inguinal

Artigo de Revisão

deverão realizar outro antitrombótico que confira menor risco hemorrágico, mas que permita limitar o risco trombotico (o chamado “*bridging*” ou *terapêutica de transição*).

A necessidade de terapêutica de transição (TT) relaciona-se com a duração de ação do anticoagulante.⁴¹ A maior parte das vezes realiza-se nos **doentes sob varfarina**. Geralmente usa-se uma HBPM, como a enoxaparina ou dalteparina. Apesar de ser um procedimento padrão nos pacientes com elevado risco tromboembólico, a TT-HBPM foi avaliada em apenas dois estudos randomizados^{47,48} e permanece controversa.^{49,50} Os dias de administração da HBPM antes e depois da cirurgia não são consensuais. As normas publicadas³⁸ recomendam suspender a varfarina 5 dias antes da cirurgia e iniciar a HBPM em dose terapêutica quando o INR se reduz abaixo da janela terapêutica. No caso dos doentes com **prótese valvular mecânica ou fibrilhação auricular**, a dose de enoxaparina deverá ser 1mg/kg de peso cada 12 horas, ou dalteparina 100UI/kg de peso cada 12 horas. Nos pacientes com **tromboembolismo venoso** recomenda-se a enoxaparina 1,5mg/kg de peso/dia ou dalteparina 200UI/kg de peso/dia. Estas doses de HBPM deverão ser ajustadas à função renal do doente. A última dose deverá ser administrada 24 horas antes da intervenção cirúrgica. A fim de evitar a realização sistemática da análise do INR, a nossa prática corrente consiste em suspender a varfarina 5 dias antes e iniciar a HBPM dois dias depois (3 dias antes da cirurgia). A varfarina é reiniciada no dia seguinte à cirurgia se houver hemostase adequada, e a HBPM é reiniciada em dose terapêutica 48 h após a cirurgia e terminada assim que o INR se situe dentro da janela terapêutica (aproximadamente 5 dias depois).

Nos pacientes sob **anticoagulantes que não a varfarina**, a TT-HBPM não é recomendada.³⁸

Nos pacientes sob **antiagregante plaquetar**, maioritariamente aspirina ou clopidogrel, com elevado risco hemorrágico pode-se ponderar a terapêutica de transição com triflusal,⁵¹ um agente antiplaquetar quimicamente relacionado com a aspirina, com semelhante eficácia mas menor risco hemorrágico.

5. CONCLUSÕES

Os dados na literatura referentes ao manuseio dos fármacos antitrombóticos em cirurgia dermatológica são sobretudo pequenos estudos retrospectivos, havendo escassez de meta-análises de qualidade e normas de atuação específicas para esta área. Assim, a tarefa de propor recomendações não é fácil, tendo-se os autores baseado nos estudos mais recentes, incluindo guidelines, e na sua experiência pessoal, de modo a fornecer recomendações práticas, claras e concisas na abordagem destes doentes. Contudo, as decisões devem ser sempre ponderadas individualmente, refletindo no doente concreto que se apresenta ao cirurgião dermatológico,

equacionando as suas comorbilidades e antecedentes pessoais, o tipo de lesão e local a ser intervencionado e o fármaco antitrombótico em uso, estimando desta forma os riscos hemorrágicos e tromboticos esperados para esse mesmo doente.

De uma maneira geral, recomendamos o adiamento da intervenção até que os riscos (de descontinuar o antitrombótico ou de hemorragia) sejam os menores possíveis, sempre que oportuno (por exemplo, na maioria das excisões de lesões benignas ou de carcinomas basocelulares). Recomendamos a continuação dos antitrombóticos durante os procedimentos *minor*, com baixo risco hemorrágico. Contudo, nos casos com baixo risco tromboembólico, a suspensão da terapêutica antitrombótica poderá ser vantajosa. Nos doentes com elevado risco tromboembólico recomendamos a continuação do fármaco antitrombótico nas cirurgias de baixo risco hemorrágico, e a sua suspensão com TT-HBPM nas cirurgias de elevado risco hemorrágico.

BIBLIOGRAFIA

1. Schulman S. Care of patients receiving long-term anti-coagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003; 349:675-83.
2. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet drugs. *Med J Aust*. 2003; 178:568-74.
3. Chang NB, Feng R, Gao Z, Gao W. Skin cancer incidence is highly associated with ultraviolet-B radiation history. *Int J Hyg Environ Health*. 2010; 213:359-68.
4. Printz C. Dramatic rise in skin cancer seen in young adults. *Cancer*. 2012; 16:3881.
5. Wynne HA, Blagburn J. Drug treatment in an ageing population: practical implications. *Maturitas*. 2010; 66:246-50.
6. Brown DG, Wilkerson EC, Love WE. A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72:524-34.
7. Bordeaux JS, Martires KJ, Goldberg D, Pattee SF, Fu P, Maloney ME. Prospective evaluation of dermatologic surgery complications including patients on multiple antiplatelet and anticoagulant medications. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:576-83.
8. Cook-Norris RH, Michaels JD, Weaver AL, Phillips PK, Brewer JD, Roenigk RK, et al. Complications of cutaneous surgery in patients taking clopidogrel-containing anti-coagulation. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:584-91.
9. Shimizu I, Jellinek NJ, Dufresne RG, Li T, Devarajan K, Perlis C. Multiple antithrombotic agents increase the risk of postoperative hemorrhage in dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:810-6.
10. Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood*. 2011; 117:5044-9.

Artigo de Revisão

11. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012; 120:2954-62.
12. Palamaras I, Semkova K. Perioperative management of and recommendations for antithrombotic medications in dermatological surgery. *Br J Dermatol*. 2015; 172:597-605.
13. Ah-Weng A, Natarajan S, Velangi S, Langtry JA. Preoperative monitoring of warfarin in cutaneous surgery. *Br J Dermatol*. 2003; 149:386-9.
14. Stables G, Lawrence CM. Management of patients taking anticoagulant, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory and other anti-platelet drugs undergoing dermatological surgery. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27:432-5.
15. Blasdale C, Lawrence CM. Perioperative international normalized ratio level is a poor predictor of postoperative bleeding complications in dermatological surgery patients taking warfarin. *Br J Dermatol*. 2008; 158:522-6.
16. Otley CC, Fewkes JL, Frank W, Olbricht SM. Complications of cutaneous surgery in patients who are taking warfarin, aspirin, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol*. 1996; 132:161-6.
17. Alcalay J. Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg*. 2001; 27:756-8.
18. Dixon AJ, Dixon MP, Dixon JB. Bleeding complications in skin cancer surgery are associated with warfarin but not aspirin therapy. *Br J Surg*. 2007; 94:1356-60.
19. Lewis KG, Dufresne RG. A meta-analysis of complications attributed to anticoagulation among patients following cutaneous surgery. *Dermatol Surg*. 2008; 34:160-5.
20. Dayani PN, Grand MG. Maintenance of warfarin anticoagulation for patients undergoing vitreoretinal surgery. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124:1558-65.
21. Larson BJG, Zumberg MS, Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Chest*. 2005; 127:922-7.
22. Ryan A, Saad T, Kirwan C, Keegan DJ, Acheson RW. Maintenance of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy for vitreoretinal surgery. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 41:387-95.
23. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*. 2011; 154:311-24.
24. Alam M, Goldberg LH. Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy. *Dermatol Surg*. 2002; 28:992-8.
25. Schanbacher CF, Bennett RG. Postoperative stroke after stopping warfarin for cutaneous surgery. *Dermatol Surg*. 2000; 26:785-9.
26. Khalifeh MR, Redett RJ. The management of patients on anticoagulants prior to cutaneous surgery: case report of a thromboembolic complication, review of the literature, and evidence-based recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118:110-7.
27. 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; 133:299S-339S.
28. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009; 15:244-52.
29. Schmitt AR, Zender CA, Bordeaux JS. A new oral anticoagulant in the setting of dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68:869-70.
30. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126:343-8.
31. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg*. 2012; 255:811-9.
32. Billingsley EM, Maloney ME. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory agents. A prospective study. *Dermatol Surg*. 1997; 23:381-3; discussion 384-5.
33. Bartlett GR. Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery? *Br J Plast Surg*. 1999; 52:214-6.
34. Shalom A, Klein D, Friedman T, Westreich M. Lack of complications in minor skin lesion excisions in patients taking aspirin or warfarin products. *Am Surg*. 2008; 74:354-7.
35. Burger W, Chemnitz J-M, Kneissl GD, Rücker G. 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.
36. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110:2361-7.
37. Kimyai-Asadi A, Jih MH, Goldberg LH. Perioperative primary stroke: is aspirin cessation to blame? *Dermatol Surg*. 2004; 30:1526-9.
38. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M,

Artigo de Revisão

- Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141:e326S-50S.
39. Kramer E, Hadad E, Westreich M, Shalom A. Lack of complications in skin surgery of patients receiving clopidogrel as compared with patients taking aspirin, warfarin, and controls. Am Surg. 2010; 76:11-4.
 40. Stewart LC, Langtry JAA. Clopidogrel: mechanisms of action and review of the evidence relating to use during skin surgery procedures. Clin Exp Dermatol. 2010; 35:341-5.
 41. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med. 2013; 368:2113-24.
 42. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001; 285:2864-70.
 43. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010; 137:263-72.
 44. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133:844S-886S.
 45. Bunick CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery. Dermatol Ther. 2011; 24:537-50.
 46. Eichhorn W, Kluwe L, Heiland M, Gröbe A. Lack of evidence for increased risk of postoperative bleeding after cutaneous surgery in the head and neck in patients taking aspirin. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014; 52:527-9.
 47. Douketis JD. Contra: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption when patients require elective surgery." Thromb Haemost. 2012; 108:210-2.
 48. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. N Engl J Med. 2013; 368:2084-93.
 49. Spyropoulos AC. Pro: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption in patients who require elective surgery". Thromb Haemost. 2012; 108:213-6.
 50. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation. 2012; 126:1630-9.
 51. Anninos H, Andrikopoulos G, Pastromas S, Sake-Iliariou D, Theodorakis G, Vardas P. Triflusal: an old drug in modern antiplatelet therapy. Review of its action, use, safety and effectiveness. Hellenic J Cardiol. 2009;50:199-207.