

Stent coronariano, cirurgia eletiva e cirurgia de urgência: como proceder

Coronary stents, elective and urgent surgery: how to proceed

Jaci Custódio Jorge¹, Bruno Lucena Pires², Gisela Magalhães Braga³, Jonas Alves Santana⁴

RESUMO

A população de pacientes submetidos a angioplastia com stent que se apresentam para cirurgia em uso de antiplaquetários aumentou significativamente nos últimos anos. Esses pacientes representam um grande desafio a anestesiológicos e cirurgiões. O manejo adequado das drogas antiplaquetárias é o fator mais importante que pode alterar os resultados per e pós-operatórios. Este artigo discute o uso das três principais classes de drogas antiplaquetárias (ácido acetil-salicílico, tienopiridinas e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa), seu manejo no período per-operatório e os riscos associados a sua interrupção abrupta.

Palavras-chave: Revascularização Miocárdica; Doenças das Coronárias/terapia; Antígenos de Plaquetas Humanas; Assistência Perioperatória.

ABSTRACT

The number of patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent placement who present for surgery under antiplatelet therapy increased significantly in recent years. These patients represent a major challenge to anesthesiologists and surgeons. Proper management of antiplatelet drugs is the most important factor that can alter the results per and postoperatively. This article discusses the use of 3 major classes of antiplatelet drugs (aspirin, thienopyridines and glycoprotein IIb /IIIa inhibitors), its management in the perioperative period and the risks associated with premature withdrawal.

Key words: Myocardial Revascularization; Coronary Diseases/therapy; Antigens, Human Platelet; Perioperative Care.

INTRODUÇÃO

Os avanços em cardiologia intervencionista resultaram no crescimento da população em uso de agentes antiplaquetários que se apresentam para cirurgias eletivas e de urgência. Aproximadamente quatro milhões de pacientes são submetidos anualmente a implante de stent coronariano. Cerca de 5% desses pacientes requerem uma intervenção cirúrgica não cardíaca no período subsequente à angioplastia¹, fase em que o risco de trombose dos stents encontra-se elevado. Muitos médicos não estão familiarizados com os antiplaquetários e suas indicações. A interrupção prematura ou inapropriada dessas drogas pode acarretar a trombose do stent, levar a um desfecho fatal ou a um infarto do miocárdio.²⁻¹⁴

¹ Responsável pelo CET/SBA do IPSEMG
Coordenador do Serviço de Anestesiologia do Hospital Vera Cruz – Belo Horizonte, MG - Brasil
Título Superior de Anestesiologia – TSA/SBA
² Anestesiologista dos Hospitais Vera Cruz e Municipal Odilon Behrens – Belo Horizonte, MG - Brasil
³ Anestesiologista da Santa Casa de Belo Horizonte
⁴ Especializado em Clínica Médica no Hospital da Polícia Militar de Belo Horizonte e ME-3 anestesiologia do CET/SBA do IPSEMG, Belo Horizonte, MG - Brasil.

Instituição:
CET/SBA do IPSEMG

Endereço para correspondência:
Email: jacic@globo.com

O objetivo desta revisão é buscar as evidências científicas mais recentes para orientar a conduta quanto à suspensão ou não dos agentes antiplaquetários nos casos de cirurgias eletivas e de urgência em pacientes submetidos a angioplastia com colocação de stent.

parado com a angioplastia com balão apenas¹⁷ e os stents de metal bárioico¹⁸. Por outro lado, o tempo de manutenção da terapia antiplaquetária após a colocação do stent farmacológico tende a ser mais longo, cerca de 12 meses. Para os stents de metal bárioico, é de aproximadamente quatro a seis semanas.

ANTIPLAQUETÁRIOS – INDICAÇÕES

As indicações para uso dos antiplaquetários são cada vez mais ampliadas.³⁻¹⁴ Diretrizes americanas e europeias^{15,16} recomendam terapia antiplaquetária dupla com ácido acetil-salicílico (AAS) e clopidogrel para todos os pacientes que cursam com síndrome coronariana aguda (SCA). Para os pacientes com SCA de alto risco (isquemia recorrente, depressão do segmento ST, níveis de troponina elevados e diabetes mellitus), a recomendação é de terapia antiplaquetária tripla com associação dos inibidores da GP IIb/IIIa. Nos casos em que é necessária a intervenção percutânea (angioplastia), a duração da terapia antiplaquetária dependerá do tipo de angioplastia realizado, ou seja, balão, stent metal bárioico ou stent farmacológico.

Os stents farmacológicos são cada vez mais utilizados, devido aos recentes estudos que sugerem uma redução na incidência de hiperplasia neointimal, complicação mais temida e normalmente grande responsável pela reestenose de stent quando com-

ANTIPLAQUETÁRIOS – MECANISMO DE AÇÃO

Ácido Acetil-salicílico (AAS)

O AAS é o antiplaquetário mais prescrito desde os primeiros estudos randomizados que relacionaram seu uso à redução do risco de infarto do miocárdio.¹⁹ É um inibidor irreversível da ciclooxigenase (COX) 1, resultando na inibição da formação de tromboxano A2 pelas plaquetas e de prostaciclina pelo endotélio. O tromboxano A2 estimula a agregação plaquetária, enquanto as prostaciclina inibem a sua ativação. Como as plaquetas não produzem novas COX, os efeitos do AAS na plaqueta são prolongados por toda sua vida (sete a dez dias). Já os efeitos no endotélio são rapidamente recuperados.

Apesar de reduzir os riscos de eventos trombóticos²⁰, o AAS isoladamente não é suficiente para prevenir a trombose de stent na fase inicial pós-angioplastia. Dessa forma, surgiu a necessidade do desenvolvimento das terapias antitrombóticas adjuvantes.

Tabela 1 - Principais indicações de agentes antiplaquetários orais

Situações Clínicas	Recomendações	Nível de Evidência
DAC estável	AAS (75-162 mg/d) AAS continuado indefinidamente	1A 2C
DAC estável com alto risco para SCA	AAS e clopidogrel por período prolongado	2C
SCA sem elevação do segmento ST	AAS (75-162 mg/d) por toda vida Clopidogrel (75 mg/d) por 12 meses	1A 1A/1B
Paciente estável após SMB	Clopidogrel (75 mg/d) por 4 semanas	1A
Paciente estável após stent farmacológico	Clopidogrel (75 mg/d) por 12 semanas	1C
Fibrilação atrial	Idade <65 anos sem fatores de risco ^a AAS (325 mg) Idade 65-75 anos sem fatores de risco ^a AAS ou warfarina	1B 1A
Prevenção secundária de doença cerebrovascular	AAS (50-325 mg) ou AAS (25mg) + dipiridamol de liberação controlada (200 mg/2x ao dia) ou clopidogrel (se não estiver indicado warfarina para DAC)	1A
Endarterectomia de Carótida	AAS (75-325 mg) iniciado no pré-operatório (com o risco de sangramento aumentado)	1A
Doença arterial periférica crônica	AAS com dose dependendo da presença de DAC ou doença cerebrovascular	1A
Prevenção primária de eventos coronarianos	Risco intermediário: AAS (75-162 mg)	2A

Abreviações: SCA, síndrome coronariana aguda; SMB, stent de metal bárioico; DAC, doença arterial coronariana; AVC, acidente vascular cerebral; AIT, ataque isquêmico transitório. Os Fatores de risco estabelecidos para AVC em pacientes com fibrilação atrial (além da idade) incluem AVC prévio, AIT ou embolia sistêmica, disfunção ventricular esquerda, hipertensão arterial e diabetes mellitus.

Fonte: Modificado de Arch Surg. 2009;144(1):70³⁷

Tienopiridinas

As tienopiridinas têm seu mecanismo de ação através de uma ligação covalente a um resíduo de cisteína do receptor plaquetário P2Y₁₂, impedindo que o ADP se ligue a seus receptores nas plaquetas. A ticlopidina vem sendo substituída pelo clopidogrel devido a seu início de ação mais rápido e menores efeitos adversos. As recomendações do uso de clopidogrel após as angioplastias foram bem definidas em grandes estudos.²¹⁻²⁷ O CURE²⁸ foi o primeiro grande estudo a demonstrar o benefício da associação do clopidogrel ao AAS em relação ao AAS sozinho em pacientes com angina instável e infarto sem supralevação do segmento ST.

O Clopidogrel deve ser mantido em pacientes após angioplastia com stent de metal bário (SMB) por pelo menos quatro semanas.^{21,26} Com a introdução dos stents farmacológicos (SF) a *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda a terapia antiplaquetária combinada por pelo menos um ano.

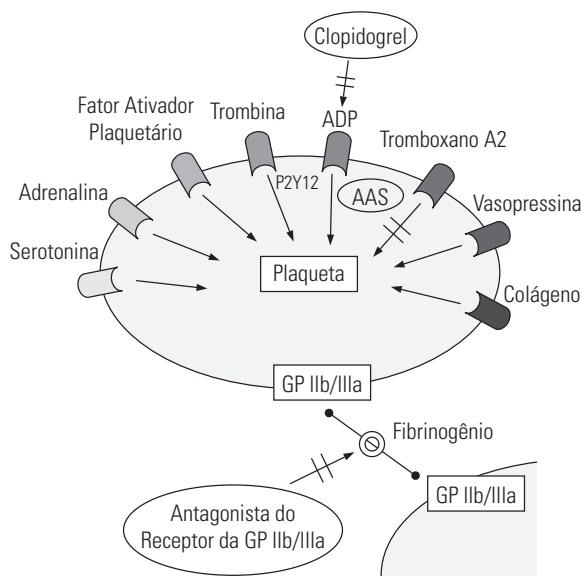


Figura 1 - Mecanismo de ação dos principais antiplaquetários

Fonte: Adaptado de Arch Surg. 2009;144(1):7137

Inibidores da Glicoproteína (GP) IIb/IIIa

Os receptores da GP IIb/IIIa estão presentes nas plaquetas e sofrem uma mudança conformacional após sua ativação. Ligam-se ao fibrinogênio para formar pontes entre as plaquetas ativadas (Figura 1), levando à formação do trombo plaquetário. Os inibidores da GP IIb/IIIa associados ao AAS e à heparina são testados em pacientes com SCA que receberam terapia trombolítica após infarto agudo do miocárdio (IAM) e em pacientes submetidos a angioplastia.^{29,30}

Existem duas classes de inibidores da GP IIb/IIIa. A primeira é a dos inibidores competitivos (ex: tirofiban, eptifibatide). Têm meia-vida curta, próximo de duas horas. A segunda classe é a dos anticorpos monoclonais anti-receptor da GP IIb/IIIa. O abciximab é uma imunoglobulina (Ig) G que produz uma inibição quase irreversível dos receptores. Após a suspensão da infusão contínua de abciximab, o tempo para que o grau de ocupação dos receptores caia a 50% é de 12 horas.³¹ Cinco grandes estudos randomizados³²⁻³⁶ já demonstraram a eficácia dessa classe de medicamento em prevenir complicações cardíacas isquêmicas nas situações em que é recomendada a angioplastia em pacientes com SCA.

CIRURGIA ELETIVA E CIRURGIA DE URGÊNCIA: COMO PROCEDER

Como já foi dito, a interrupção prematura ou inadequada dos antiplaquetários pode acarretar graves consequências e até mesmo resultados fatais. A fim de reduzir esse risco, os guidelines^{4,5} recomendam que se mantenha a terapia antiplaquetária dupla (AAS + clopidogrel) por pelo menos um ano após implante de stent farmacológico e de quatro a seis semanas após implantar-se um stent de metal bário.³⁸

Até o momento, não existe consenso sobre a abordagem de pacientes em uso de antiplaquetários em cirurgias eletivas não cardíacas. O risco de isquemia deve ser cuidadosamente avaliado por um cardiologista e deve-se chegar a uma conclusão em relação ao momento apropriado para a cirurgia e quando a medicação antiplaquetária deverá ser suspensa. A recomendação é que cirurgias eletivas após colocação de stent coronariano sejam adiadas até o momento em que os antiplaquetários possam ser suspensos com segurança (Figura 2).

Ao se deparar com um paciente com necessidade de intervenção cirúrgica não cardíaca, seja de urgência ou emergência, o ideal é que seja mantida a terapia dupla (Figura 3). Deve-se, porém, fazer um balanço entre o risco de hemorragia o risco de trombose do stent.⁶

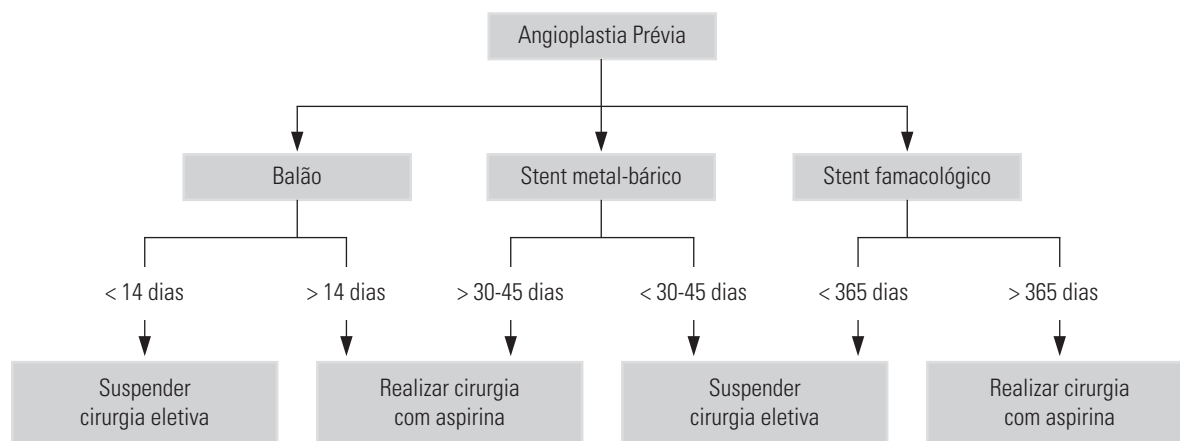


Figura 2 - Algoritmo para realização de cirurgias eletivas no paciente portador de stent.

Fonte: Anesthesia Analgesia 2008;106(3):685-712

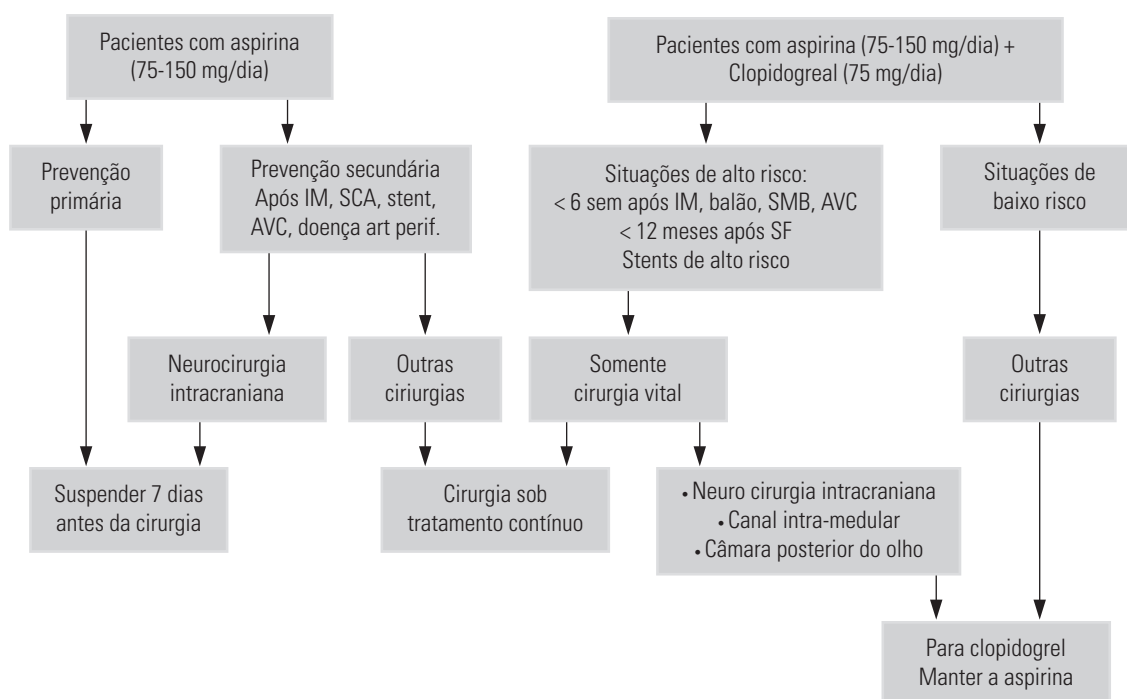


Figura 3 - Algoritmo para o manejo pré-operatório de pacientes sob terapia antiplaquetária.³⁸ IM, infarto do miocárdio; SCA, síndrome coronariana aguda; AVC, acidente vascular cerebral; SMB, stent de metal bário; SF, stent farmacológico.

Fonte: Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Vol. 21, No. 2, pp. 241–256, 2007.

Também há pouca evidência a respeito do retorno da terapia, mas aparentemente é prudente interromper a medicação antiplaquetária pelo menor tempo possível.

A descontinuação dos agentes antiplaquetários pode induzir a um efeito protrombótico rebote. Pacientes cirúrgicos têm ainda o risco próprio de tromboembolismo, associado à resposta neuroendócrina ao trauma que pode ser responsável pelos altos índices

de trombose em pacientes que interrompem o uso dos antiplaquetários antes de procedimentos cirúrgicos. Guidelines recentes identificaram o risco de trombose do stent em decorrência da interrupção precoce dos antiplaquetários em cerca de 29% de pacientes com stent farmacológico, resultando em risco de IAM e morte.⁸ Sempre existirá um balanço delicado entre o risco de isquemia da interrupção do uso dessas drogas e o risco de sangramento da continuidade do uso.

RISCOS DE SUSPENDER OU MANTER ANTIPLAQUETÁRIOS⁷

Faltam grandes estudos prospectivos de alto grau de evidência sobre regimes de antiplaquetários em cirurgias não cardíacas. Dados clínicos recentes mostram, contudo, que o risco de trombose coronariana após suspensão de drogas antiplaquetárias é maior que o risco de sangramento cirúrgico com sua manutenção.

Riscos de manter:

- Aumenta a perda de sangue em 2,5-20% com AAS e 30-50% com AAS+clopidogrel, o que pode ocasionalmente aumentar as complicações cirúrgicas, mas não aumenta a morbi-mortalidade cirúrgica, exceto em cirurgia em espaço fechado: intracraniana, câmara posterior do olho e canal intramedular.
- Aumenta em 30% a taxa de transfusão – as taxas de complicações com transfusão são, porém, de 0,4% e a mortalidade por perda maciça de sangue é $\leq 3\%$.
- A incidência de eventos isquêmicos é provavelmente similar à taxa observada em pacientes com doença arterial coronariana estável; dependendo do tipo de procedimento, a taxa de infarto não fatal é de 2-6% e de mortalidade cardíaca, de 1-5%.

Riscos de suspender:

- Efeito rebote com aumento da adesividade plaquetária. Simultaneamente, síndrome inflamatória sistêmica e a fase de reação aguda da cirurgia aumentam a adesividade plaquetária e diminuem a fibrinólise. Além disso, algumas doenças como carcinomas e diabetes podem ser acompanhadas por hipercoagulabilidade.
- As taxas de infarto e morte em síndrome coronariana aguda podem aumentar até em 100%.
- Durante a fase de reendotelização dos stents, a taxa média de infarto de miocárdio devido à trombose de stent é de 35%; a mortalidade média por trombose de stent é de 20-40%; assim, a taxa de morte cardíaca perioperatória é aumentada em cinco a 10 vezes.
- Os stents farmacológicos são altamente dependentes de agentes antiplaquetários durante o primeiro ano.

- O risco associado à transfusão sanguínea e hemostasia cirúrgica durante a operação é menor que o de uma intervenção coronariana percutânea para revascularizar um vaso coronariano trombosado no pós-operatório precoce. Trombólise e abciximab não são opções no pós-operatório imediato pelo risco de hemorragia catastrófica.

CONDUTAS

Monoterapia

Monoterapia com AAS ou clopidogrel não deve ser usualmente descontinuada⁹. Manutenção de aspirina leva a um aumento de 1,5 vez no risco de complicações hemorrágicas, mas essas complicações não são de alto risco.¹⁰ Desse modo, o AAS só deve ser descontinuado no perioperatório caso o risco de sangramento se relacione a um aumento de mortalidade ou sequela comparável ao risco cardiovascular observado com a suspensão da aspirina. Uma vez que os pacientes submetidos a cirurgia precocemente após inserção de stent coronariano são de alto risco para eventos cardíacos adversos, raramente o risco de sangramento com mortalidade ou sequela sobrepuja o risco cardiovascular.^{7,8}

Terapia Dupla (AAS e clopidogrel)

AAS

Embora sejam necessários estudos maiores, dados mostram que, em pacientes de alto risco submetidos a cirurgia não cardíaca, aqueles que receberam AAS durante todo o perioperatório tiveram redução (com significância estatística) do risco de eventos cardíacos adversos maiores nos primeiros 30 dias de cirurgia, em comparação àqueles que receberam placebo. Não se observou, por outro lado, aumento significativo nas complicações hemorrágicas.¹¹ Diante disso, o AAS deverá ser sempre mantido quando prescrito como prevenção secundária. Exceção a essa regra apenas nos casos de risco de sangramento em espaço fechado (neurocirurgia intracraniana, cirurgia de canal medular e cirurgia de câmara posterior do olho), mesmo assim, somente em pacientes de baixo risco cérebro e cardiovascular.

Clopidogrel

Idealmente, o procedimento deveria ser adiado nos casos em que houvesse tanto o risco de trombose do stent quanto o de sangramento. Vale lembrar que o maior risco de trombose ocorre durante a reendotelização, período que é de duas a quatro semanas após dilatação simples; quatro a seis semanas para stent de metal e pelo menos 12 meses para stent farmacológico.³⁸ Pacientes com stent há menos de 35 dias são os de maior risco.³ Todavia, sendo o procedimento inadiável, deve-se manter o AAS. O clopidogrel, por sua vez, poderia ser suspenso cinco dias antes da cirurgia.

POSSÍVEIS SUBSTITUTOS

Embora a heparina seja prescrita rotineiramente como substituta por sua eficácia comprovada no tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem supra de ST, não há suporte na literatura para sua utilização terapêutica como alternativa aos antiplaquetários para proteção contra a trombose de stent. As taxas de infarto e complicações cardíacas são similares em pacientes que receberam ou não heparina após suspensão de AAS. Tampouco há dados que suportem que a manutenção de AAS e a substituição de clopidogrel por heparina sejam uma proteção eficaz em situações de alto risco coronariano. Ademais, o uso de heparina em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca parece associado a aumento significativo da taxa de sangramento e a necessidade de reintervenção.^{7,8}

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) como ibuprofeno ou indobufeno, assim como o AAS, inibem a COX-1. Todavia, a ação bloqueadora dos AINES sobre a atividade plaquetária é reversível. Dessa forma, como a função plaquetária é completamente recuperada dentro de 24 horas após suspensão dos AINES, tais fármacos podem ser utilizados para manter atividade antiplaquetária eficaz durante a semana entre a suspensão do AAS e a cirurgia.¹² Tal conduta pode ser útil, por exemplo, em cirurgias de espaço fechado.

Substituição de agentes antiplaquetários de longa ação como clopidogrel por um inibidor de GP-IIb/IIIa, de ação mais curta, como tirofiban¹³ ou eptifibatide é sugerida empiricamente como uma ponte entre o período da descontinuação (cinco dias antes da cirurgia) e o reinício do clopidogrel (Tabela 2). A esse respeito, um estudo de fase III¹⁴ demonstrou que, em pacientes com implante re-

cente de stent farmacológico e de características de alto risco para trombose de stent necessitando cirurgia de urgência, uma estratégia de ponte com tirofiban venoso pode permitir a suspensão temporária do clopidogrel oral, sem aumentar o risco de sangramento. Nesse estudo, suspendeu-se clopidogrel cinco dias antes da cirurgia, tirofiban foi iniciado 24 horas após, mantido até quatro horas antes da cirurgia e reiniciado duas horas após a cirurgia, até o momento em que clopidogrel foi reiniciado.

Tabela 2 - Conduta para pré-operatório de pacientes em terapia dupla que têm indicação da suspensão do clopidogrel

Cinco dias antes da cirurgia:
Suspender clopidogrel
Três dias antes da cirurgia:
- Internar no hospital - Iniciar infusão de tirofiban e heparina não fracionada
Seis horas antes da cirurgia:
Suspender tirofiban e heparina
Primeiro dia pós-operatório (manhã seguinte):
Dose de ataque de clopidogrel (300 mg)
Segundo dia pós-operatório:
Iniciar dose de manutenção do clopidogrel (75 mg MID)
Manutenção contínua do AAS

Fonte: Br J Anaesth. 2007;98(1):19-22.

SANGRAMENTO

Não há guidelines específicos em relação ao tratamento de sangramento em paciente em uso de antiplaquetários. O manejo depende do sítio e da extensão do sangramento. Deve ser considerada consulta multidisciplinar em relação a descontinuar os agentes antiplaquetários, transfusão de plaquetas ou uso de outro agentes como antifibrinolíticos ou fator VIIa recombinante.⁸

COMO PROCEDER EM CASO DE SUSPEITA DE TROMBOSE DE STENT

Os sintomas da trombose de stent geralmente são inespecíficos, mas podem incluir dor no peito, dispnéia, hipotensão, arritmia ou mesmo parada cardíaca. Diante da suspeita, um cardiologista deve ser consulta-

do com urgência e o transporte do paciente para um centro de cardiologia intervencionista providenciado imediatamente. Deve-se fazer uma cineangiogramia de urgência para a confirmação diagnóstica e, se necessário, proceder com a reabertura do stent ocluído e da artéria coronária acometida. O uso de anticoagulantes e antiplaquetários como heparina, clopidogrel, AAS e inibidores da GP IIb/IIIa pode ser necessário. Entretanto, o uso desses medicamentos pode ser limitado se o paciente acabou de ser submetido a um grande procedimento cirúrgico e o risco de sangramento for potencialmente fatal. O risco de sangramento espontâneo não relacionado ao sítio cirúrgico tampouco pode ser descartado.³⁹ Diante dessa situação, a escolha de drogas com meia-vida mais curta deve ser preferida. Dentre os inibidores da GP IIb/IIIa, o tirofiban ou eptifibatide podem ser mais seguros do que o abciximab no caso de uma hemorragia catastrófica.⁴⁰ Têm meia-vida mais curta e, quando suspensos, promovem o retorno da função agregante plaquetária mais rapidamente.

CONCLUSÃO

Pacientes com stent representam um grande desafio a anestesiológicas e cirurgiões. O manejo adequado dos antiplaquetários representa o fator mais importante que pode alterar os resultados per e pós-operatórios. Essa abordagem requer sempre uma cuidadosa avaliação do risco-benefício e devido aos resultados catastróficos da trombose do stent, a literatura atual suporta que a balança deve tender para o lado de evitar as complicações trombóticas. Evidências apontam que o risco hemorrágico é normalmente modesto se a terapia antiplaquetária é mantida durante a cirurgia. Exceção a essa regra apenas em situações de sangramento em espaço fechado ou quando um sangramento realmente volumoso é esperado. Em um futuro próximo, várias estratégias poderão facilitar o manejo per operatório desses pacientes: novos stents com endotelização mais precoce, novas drogas antiplaquetárias com meia vida mais curta, novos testes para monitorizar a função plaquetária e novas técnicas cirúrgicas (menos invasivas e com redução do sangramento per e pós-operatório).

Por fim, vale ressaltar que a abordagem multidisciplinar entre cardiologistas, anestesiológicos e cirurgiões, em forte sintonia, é fundamental na condução desses casos.

REFERÊNCIAS

- Schouten O, Bax JJ, Poldermans D. Management of patients with cardiac stents undergoing noncardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007 Jun; 20(3):274-8.
- 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 ed. *Chest.* 2008; 133(6 Suppl):299S-339S.
- Vicenzi MN, Meislitz T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth.* 2006 Jun; 96(6):686-93.
- King SB, III, Smith SC, Jr, Hirshfeld JW, Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the 2005 ACC/AHA/SCAI Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation.* 2008; 117: 261–95.
- The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2009; 30:2769–812.
- Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, Orr WP, Foex P, Sear JW. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2007; 98(5):560-74.
- Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patient at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth.* 2007; 99:316-328.
- O'Riordan JM, Margey RJ, Blake G, O'Connell PR. Antiplatelet agents in the perioperative period. *Arch Surg.* 2009; 144(1):69-76.
- Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43:963-81.
- Burger W, Chemnitz JM, 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.
- Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical Trial. *Br J Anaesth.* 2010 Mar; 104(3):305-12.
- Samama CM. Preoperative nonsteroidal antiinflammatory agents as substitutes for aspirin. Already too late? *Anesthesiology.* 2007; 106:205-6.
- Broad L, Lee T, Conroy M, Bolsin S, Orford N, Black A, Birdsey G. Successful management of patients with a drug-eluting stent presenting for elective noncardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2007; 98:19–22.
- Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging'

- antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010 Mar; 104(3):285-91.
15. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000; 21(17):1406-32.
 16. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(3):970-1062.
 17. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979; 301(2):61-8.
 18. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991; 324(1):13-7.
 19. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, Sweetnam PM, Williams G, Welsby E, et al. A randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J*. 1974; 1(5905):436-440.
 20. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, or both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988; 2(8607):349-60.
 21. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(19):2411-20.
 22. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W; CAPRIE Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischaemic events. *Stroke*. 2004; 35(2):528-32.
 23. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation*. 2001; 103(3):363-8.
 24. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002; 90(6):625-8.
 25. 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(16):1706-1717.
 26. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358(9281):527-533.
 27. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004; 350(3):232-238.
 28. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Toqnoni G, Fox KK; 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(7):494-502.
 29. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization: the EPILOG investigators. *N Engl J Med*. 1997; 336(24):1689-96.
 30. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade: the EPISTENT Investigators. Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting. *Lancet*. 1998; 352(9122):87-92.
 31. Tcheng JE, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Talley JD, Wang AL, et al. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation*. 1994; 90(4):1757-64.
 32. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000; 356(9247):2037-44.
 33. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(13):1531-8.
 34. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischaemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(1):14-9.
 35. Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J, Held S, Turschner O, Harre K, et al. Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(4):662-8.
 36. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischaemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001; 344(25):1888-94.
 37. O'Riordan JM, Margey RJ, Blake G, O'Connell PR. Antiplatelet agents in the perioperative period. *Arch Surg*. 2009; 144(1):69-76.
 38. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007 Jun; 21(2):241-56.
 39. Vicenzi MN, Ribitsch D, Luha O, Klein W, Metzler H. Coronary artery stenting before noncardiac surgery: more threat than safety? *Anesthesiology*. 2001; 94:367-8.
 40. Schror K, Weber AA. Comparative pharmacology of GP IIb/IIIa antagonists. *J Thromb Thrombolys*. 2003; 15: 71-80