

Terapia de ponte com heparina ou cumarínico contínuo para cirurgia de implante de estimulador/desfibrilador cardíaco

Tiago L.L. Leira^h, David Birnie^a, Atul Verma^e, Jeffrey S. Healey^b, George Wells^a, Andrew Krahn^c, Anthony Tang^f and Christopher Simpson^g, Vidal Essebag^{d*}

^aUniversity of Ottawa Heart Institute, Ottawa, ^bHamilton Health Sciences-General Site, Hamilton, ^cLondon Health Sciences Centre-University Hospital, London, ^dMcGill University Health Centre, Montreal, ^eWestern Cardiology, Victoria and ^gKingston General Hospital, Kingston, Canada. ^fSouthlake Regional Health Centre, Newmarket, Ontario. ^hInstituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, Brasil, *recipient of a Clinician Scientist award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

Resumo

O estudo BRUISE consiste de um ensaio clínico randomizado, uni-cego, controlado para responder a questão clínica sobre a manutenção do uso de cumarínicos em cirurgias de implante de dispositivos (marca-passo / desfibrilador cardíaco). Os pacientes randomizados para a terapia convencional receberão terapia de ponte com heparina convencional ou de baixo peso. Aqueles randomizados para o grupo experimental permanecerão utilizando sua anticoagulação oral de maneira ininterrupta. O desfecho primário do estudo será a ocorrência de hematoma clinicamente significativo. Nosso estudo possui uma relevância de aproximadamente 70.000 pacientes por ano na América do Norte e 150.000 se incluirmos toda a América Latina.

Palavras Chave: dispositivo para arritmia, ponte de anticoagulação, hematoma, cirurgia

Bridge or continue Coumadin for device surgery: a randomized controlled trial

We have designed a prospective, single-blind, randomized, controlled trial to address the clinical question of the safety in continuing anticoagulation with warfarin for patients undergoing arrhythmia device surgery. In the conventional arm, patients will be bridged with heparin. In the experimental arm, patients will continue on oral anticoagulation and the primary outcome is clinically significant hematoma. Our

study has clinical relevance to at least 70 000 patients per year in North America and 150.000 if we include all Latin America.

Key-words: arrhythmia device, bridging anticoagulation, pocket hematoma, surgery.

INTRODUÇÃO

Os implantes de aparelhos ou dispositivos cardíacos, como marca-passos, cardioversores, desfibriladores (ICD) e tratamento de sincronização cardíaca (CRT) - são cada vez mais usados na prática cardiológica. Estima-se um crescimento dos números de implantes de aproximadamente 10% ao ano. [1-3] Em 2006 foram implantados 27.286 dispositivos no Canadá (21.054 marca-passos, 4.812 desfibriladores e 1.420 CRTs). [1] No Brasil, no mesmo período, foram implantados 12.172 marca-passos, 1011 desfibriladores e 545 CRTs [4], sendo a expectativa de crescimento no número de implantes similar a Canadense. A Figura 1 mostra os níveis esperados para a população mundial. Uma gama destes pacientes encontra-se em uso de anticoagulação oral com cumarínicos.

A forma mais adequada de manejo no período perioperatório dessa população de pacientes ainda não está devidamente estabelecida.

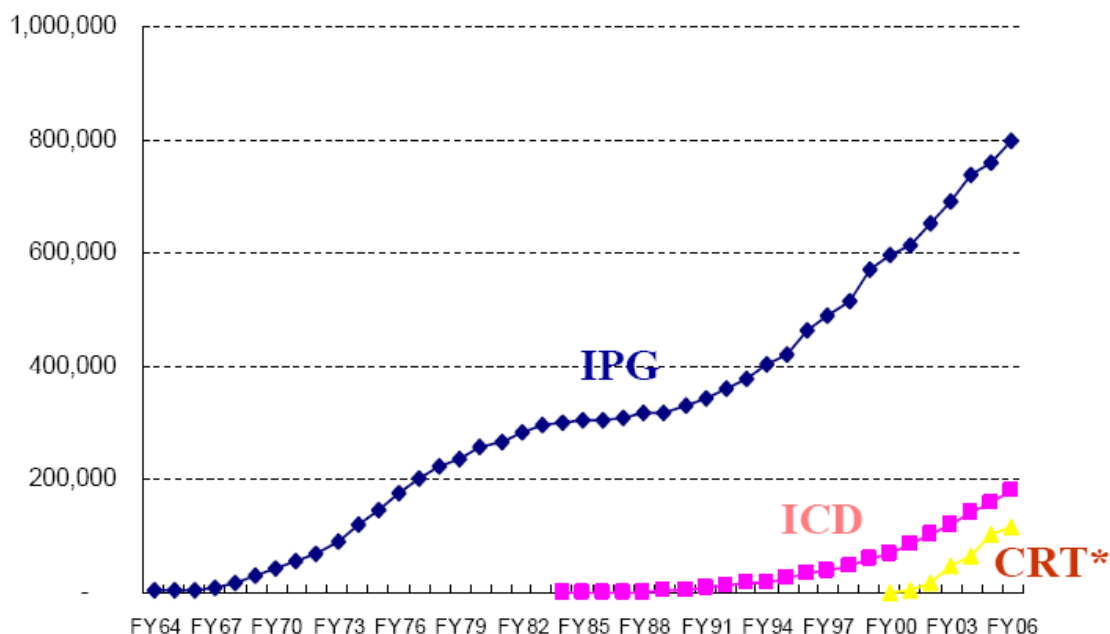


Figura 1: Tendências mundiais em implantes de dispositivos de sincronização cardíaca (IPG; gerador de pulsos implantável, ou seja, marca-passo)¹

As práticas clínicas variam de acordo com as instituições nos diferentes países[5, 6]. A manutenção contínua do anticoagulante oral comparada a terapia de ponte com heparinas ainda não foi avaliada de maneira prospectiva, cega e randomizada. O estudo BRUISE “BRidge or continUe coumadIn for device SurgEry randomized CONTROLled Trial”, tem como objetivo a realização desse tipo de análise e, com isso, certamente preencherá lacuna importante nessa área do conhecimento médico.

Qual o risco de eventos tromboembólicos no período peri procedimento de pacientes submetidos à implante de marca-passo / desfibrilador ?

Um quarto a um terço dos pacientes em ensaio recente sobre marca-passo[7] e sobre ICD[8] que precisam ser submetidos a cirurgia para otimização de sua terapia, com implante de dispositivo de resincronização cardíaca, estão recebendo tratamento crônico com anticoagulante oral (AC). O manejo periprocedimento da anticoagulação coloca um dilema para os médicos. Isso é especialmente o caso no subgrupo de pacientes de risco

moderado a alto (>5% por ano) de eventos tromboembólicos arteriais (ATE). Entre os exemplos estão os pacientes com substituição de válvula mitral ou paciente com fibrilação atrial não reumática (AF) e escore de CHADS₂ elevado. [9]O risco perioperatório de ATE (sem *substituição temporária da anticoagulação*) foi estimado com base em uma fração do risco anual desse desfecho[10, 11]. Assim sendo, com base em um risco anual de 17%[12, 13]de ATE em pacientes com troca valvular mitral mecânica sem AC oral, o risco para 8 dias é de 0,4%.[14] Para um paciente com escore CHADS₂ de 3, o risco anual de ATE sem AC oral é estimado em 5,9%[15], o que equivale ao risco em 08 dias da interrupção do AC oral que é de 0,16%.

Contudo, deve-se observar que essas estimativas de risco supõem risco linear, ou seja, sem nenhum aumento de risco devido ao estado protrombótico da cirurgia. Alguns dados sugerem que o estado protrombótico da cirurgia de fato aumenta ainda mais, de forma transitória, o risco de ATE. Por exemplo, em estudos de paciente com válvulas mecânicas que compararam

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10116

várias estratégias de ponte de anticoagulação, o risco absoluto de ATE perioperatório foi de 0,83% (95% CI: 0,43–1,5).[14] Assim sendo, mesmo com substituição temporária dos anticoagulantes (AC) no perioperatório, o risco foi mais alto do que os dados de modelagem, que sugerem que deveria ser de 0,4%.[14] De maneira similar, alguns estudos mais antigos apontam que o risco perioperatório de eventos embólicos em pacientes com FA é mais alto do que o previsto.[16] No entanto, esses dados estão longe de ser conclusivos. Além disso, é possível que o efeito protrombótico seja menor em cirurgia para implante de dispositivo do que em uma cirurgia mais extensa.

Como proceder nos pacientes em uso crônico de anticoagulação oral com risco moderado a elevado de eventos tromboembólicos?

Os médicos reagiram às preocupações quanto a ocorrência de ATE perioperatório, tratando os pacientes de risco alto e moderado com substituição temporária dos ACs (terapias de ponte). O AC oral é suspenso alguns dias antes do procedimento ou cirurgia sendo então substituído por doses terapêuticas de heparina não fracionada endovenosa (IV UFH) ou, mais comumente, de Heparina de Baixo Peso Molecular (LMWH). Após a cirurgia, o paciente torna a receber LMWH ou IV UFH por alguns dias enquanto o efeito do AC oral está se acumulando até atingir níveis terapêuticos.

As recomendações feitas pelas diretrizes de janeiro de 2008 são as seguintes: [14]

- (i) Em pacientes com Válvula Cardíaca Mecânica ou FA ou VTE e com risco moderado ou alto de tromboembolia, recomenda-se a terapia de substituição do AC com dose terapêutica de LMWH ou IV UFH durante a interrupção temporária do AC oral; a dose terapêutica de LMWH é preferível a IV UFH.
- (ii) Em pacientes com válvula cardíaca mecânica ou AF ou VTE e com baixo risco de tromboembolia, sugere-se LMWH de baixa dose ou nenhuma terapia de substituição.

Contudo, a substituição temporária de AC no perioperatório, para colocação de dispositivo apresenta algumas desvantagens. Primeiro, existe um risco substancial de hematoma clinicamente significativo na bolsa em que se inseriu o dispositivo relacionado à substituição temporária de AC. Foi demonstrado que, com *terapia de ponte*, o risco de hematoma é entre 8 e 77% (ver Tabela 1).[17-21] Contudo, essa grande variação nas taxas relatadas provavelmente se relaciona aos diferentes protocolos utilizados para interrupção programada da AC, bem como a heterogeneidade na definição de hematoma significativo. É importante salientar que, nesta situação, os hematomas nem sempre são benignos. A ocorrência desse evento pode exigir a interrupção prolongada do AC, com o risco associado de ATE; pode aumentar a incidência de infecção;[22] pode causar o aumento significativo do tempo e do custo da internação (aumento médio de 3,1 dias e US\$6.995 em um estudo[23, 24]); sendo as vezes, necessária a re-intervenção.

O segundo problema com a substituição temporária de AC é que existe uma fase de coagulação normal (talvez até hiper-coagulação, relacionada com o estado protrombótico da cirurgia) com risco associado de ATE. Este período costuma ser de 24-48 horas, dependendo de quando a substituição temporária do AC pós-operatória é iniciada, e provavelmente explica a maior parte do risco de ATE em ensaios com essa substituição temporária dessa terapia. Por exemplo, em estudos de pacientes com válvulas mecânicas que compararam várias estratégias de interrupção programada da AC em torno de cirurgia que não foi para implantação de dispositivo para arritmia, observou-se um risco aproximado de ATE no perioperatório de 0,83% (95% CI: 0,43–1,5).[14]

O terceiro ponto negativo da substituição temporária dos anticoagulantes foi o custo. As injeções de LMWH são caras.

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10116

Tabela 1: Resumo de estudos que relatam cirurgia para implante de dispositivo com vários regimes de ponte com heparina

	Tipo de Estudo	N	Randomização	Definição de Hematoma Significativo	Índice de Hematoma Significativo no grupo com bridging
Estudo[19]	Observacional	148	-	Necessidade de reoperação ou interrupção de AC oral	23%
Estudo[17]	RCT	33	Ponte versus AC oral contínuo	Não explicitada	9%
Estudo[33]	Observacional	22	-	Exerce pressão sobre a linha de sutura e/ou exige intervenção	77%
Estudo[20]	RCT	49 em RCT	Randomizado para tempo de re-início de IV UFH	Massa > 2cm protruído anteriormente ao gerador de pulso	6/26 (22%) em grupo de IV UFH 6 horas 4/23 (17%) em grupo de IV UFH 24 horas
Estudo[21]	Observacional	38	-	Não definido, mas 6/11 exigiram reoperação	30.5%
Estudo[34]	Observacional	3.164	-	Prolonga a internação ou necessidade de reoperação	28%
Estudo[27]	Observacional Caso-controle	123	-	Exerce pressão sobre a linha de sutura e/ou exige intervenção Massa > 2cm Queda Hb>2	20.7%
Estudo[23]	Observacional Caso-controle	459	-	Necessita re-intervenção, prolonga a internação por >1 dia	5.7%

AC= anticoagulação; IV=intravenoso; UFH=heparina não fracionada; RCT=ensaio clínico randomizado.

Por exemplo, uma série de oito dias de Enoxaparina custa aproximadamente US\$350-400. Além disto, há o custo da equipe para organizar e ensinar a administração dessas injeções. Além disso, poucos pacientes são capazes de aplicar sua injeção, e, portanto, precisam de enfermagem uma ou duas vezes por dia. Os mais onerosos de todos são os pacientes para quem a LMWH é contraindicada e, portanto, a substituição de ACs exige prolongada internação para administração IV de UFH. Estudos recentemente publicados[19, 25, 26],

demonstraram que o uso de enoxaparina como terapia de ponte esteve associado ao aparecimento de hematoma clinicamente significativo. Outras publicações [23, 27] apontam não só um aumento na ocorrência de hematomas com a utilização desta estratégia mas, também, ocorre um aumento no tempo de internação hospitalar com maior custo para o sistema de saúde. A utilização de nenhuma forma de anticoagulação nessa população está associada a um aumento de eventos tromboembólicos cerebrais.[23]

Finalmente, a realização de qualquer forma de substituição programada de AC adiciona, certamente, entraves no agendamento para a realização do procedimento de implante do dispositivo.

Realização do procedimento de implante sem a parada programada da anticoagulação oral.

Em resposta a essas questões, vários centros avaliaram recentemente a opção de realizar a cirurgia para implante de dispositivo sem interromper o AC oral[17, 28-30]. (Tabela 2). Esta estratégia pode melhorar a situação dos três problemas relacionados com a substituição provisória do AC. Primeiro, os dados de observação sugeririam um índice de hematomas muitíssimo mais baixo. Segundo, com a estratégia de manter os cumarínicos, não há período de coagulação normal e, assim, é intrigante especular que isto resultará em redução de ATE periprocedimento. Em terceiro lugar, a estratégia de manter o AC provavelmente seja muito mais barata do que sua substituição temporária. E finalmente, essa estratégia parece simplificar o manejo desses pacientes. Metanálise publicada pela Universidade McMaster[31] demonstrou uma incidência de hematoma neste cenário de 1.9-6.6%, o que foi significativamente menor do que quando pó te com heparina foi utilizada (aproximadamente 20% de hematomas). Em pacientes submetidos a procedimento de ressincronização cardíaca, a manutenção da terapia com cumarínicos teve uma incidência de hematoma significativamente menor do que o grupo submetido a terapia de ponte (5% VS. 20% P=0.03).[27]

Novos Anticoagulantes

Estudos recentes como o Rely[32], com uso de dabigatran colocam no mercado uma nova gama de agentes antitrombóticos para o uso em pacientes com fibrilação atrial. A segurança do manejo desses pacientes no futuro certamente também deverá ser testada. O consenso canadense de fibrilação atrial já inclui essa droga como fármaco de primeira linha no manejo de pacientes com fibrilação atrial.

Por que um ensaio clínico randomizado é necessário agora?

É necessário um ensaio porque dados obtidos em estudos observacionais sugerem que a taxa de hematoma é mais baixa com a estratégia de AC oral ininterrupto do que com sua interrupção temporária. Porque, apesar desses resultados alentadores, a maioria dos médicos reluta em adotar a estratégia de operar sem interromper os cumarínicos na ausência de dados baseados em ensaios clínicos randomizados que os confirmem, e devido à preocupação com as complicações de sangramento (tamponamento cardíaco e hemotórax), que representam um risco agudo para a vida.

Além disso, a prática clínica atual no Canadá e no mundo varia muito. Estudo recente[6] definiu quatro cenários clínicos de pacientes com AC oral que seriam submetidos a cirurgia para implante de dispositivo. O conjunto das perguntas apresentou gradiente de risco percebido de ATE com base na presença de válvula cardíaca mecânica, FA, AVC prévio e os demais fatores de risco de CHADS₂. Os entrevistados tiveram três opções: Interromper o AC oral sem ponte de heparina; interromper o AC oral com ponte de heparina; ou continuar com o AC oral em dose terapêutica. Os resultados mostram uma diversidade nas práticas adotadas. Esse fato vem a confirmar a necessidade de estudos comparativos destinados a identificar as estratégias ideais para o tratamento dos pacientes. Isso também é verdade no Reino Unido²⁸, onde também não existe um consenso entre as práticas adotadas.

O estudo BRUISE

O estudo BRUISE consiste de um ensaio clínico randomizado (1:1), uni-cego, controlado para responder a questão clínica sobre a manutenção do uso de cumarínicos ou utilização de terapia de ponte (heparina convencional /baixo peso) em cirurgias de

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10116

implante de dispositivos (marca-passo / desfibrilador cardíaco).

Tabela 2: Resumo de estudos que relatam cirurgia para implante de dispositivo sem cessação de AC oral

	Desenho	N	INR	Definição de Hematoma Significativo	Taxa de Hematoma Significativo
Estudo[28]	Observacional	47	2.3 (1.5-3.1)	Não definido	0%
Estudo[29]	Observacional	470	2.6 ± 1.0	Não definido, 7 foram controlados com curativo compressivo e 2 exigiram re- operação	2.6%
Estudo[30]	Observacional caso-controle	272	2.2 ± 0.4	Causa sintomas e/ ou exige consulta não programada e/ou tempo de internação prolongado e /ou cirurgia de revisão	8.8%
Estudo[17]	RCT	34	2.0 ± 0.3	Não explicitada	12%
Estudo[33]	Observacional	35	Não explicitada	Exerce pressão sobre a linha de sutura e/ou exige intervenção	2.9%
Estudo[27]	Observacional	123	2.3±0.2	Exerce pressão sobre a linha de sutura e/ou exige intervenção	20.7%
	Caso-Controle			Massa > 2cm Queda Hb>2	
Estudo[23]	Observacional	459	2.5±0.4	Necessita re- intervenção, prolonga a internação por >1 dia	0.45%
	Caso-controle				

Hb=hemoglobina; RCT= ensaio clínico randomizado

Os critérios de elegibilidade visam incluir pacientes com um risco moderado a elevado de eventos embólicos arteriais. Abaixo são descritos abaixo:

Critérios de Inclusão

1. Qualquer paciente submetido a cirurgia eletiva para implante de dispositivo (ou seja, de um implante de dispositivo novo ou substituição de gerador de pulso ou de eletrodo ou revisão)
2. Paciente com risco moderado ou alto de ATE[14] ou alto risco de VTE[14] (definido como um ou mais dos seguintes):
 - 2.1 Substituição de prótese mitral , p2.2 Prótese de válvula aórtica bola e gaiola ou disco único.
 - 2.3 Prótese de válvula aórtica de duplo folheto e um ou mais dos seguintes fatores: FA, AVC ou AIT prévio, hipertensão, diabete, insuficiência cardíaca ou idade >75 anos.
 - 2.4 FA associada a doença valvular cardíaca reumática.
 - 2.5 FA não reumática e ESCORE CHADS2 >2.
 - 2.6 FA não reumática e AVC ou AIT nos 3 últimos meses.
 - 2.7 VTE recente (3 últimos meses).
 - 2.8 Trombofilia severa⁷ (deficiência de proteína C ou S, ou antitrombina ou anticorpos antifosfolídeos ou anomalias múltiplas).

Disposto a auto-injetar-se ou a que um parente ou amigo ou enfermeiro injete LMWH

Critérios de Exclusão

3. Incapaz ou não disposto a fornecer consentimento livre e esclarecido.
4. História de não aderência a tratamento médico.

5. Histórico de trombocitopenia induzida por Heparina .
6. Infecção ativa do dispositivo.
7. Incluído em outro ensaio clínico.

A randomização será feita em blocos. Serão utilizados blocos de diversos tamanhos. O centro coordenador do estudo será responsável pela realização da randomização por meio de central telefônica disponível 24h por dia.

HIPÓTESES

Definir se a estratégia de manutenção de cumarínicos no momento da cirurgia de implante de dispositivo, em pacientes com risco de moderado a alto de evento tromboembólico, leva à redução da incidência de hematomas clinicamente significativos em relação à atual prática-padrão. Ver também se essa estratégia acarreta em diminuição no consumo de recursos destinados para saúde, bem como possuir um efeito neutro no risco de eventos embólicos quando comparada a terapia de substituição programada com heparina convencional ou de baixo peso molecular.

DESFECHO PRIMÁRIO

O desfecho primário é “**hematoma clinicamente significativo**” definido como “hematoma que requer re-operação e/ou transfusão e/ou prolongue a internação e/ou que requeira interrupção do AC”.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

1. Cada um dos componentes do desfecho primário
2. Ocorrência de qualquer outro sangramento perioperatório significativo (hemotórax, tamponamento cardíaco e derrame pleural significativo).
3. Eventos tromboembólicos.

Cegamento (*blinding*) do investigador

Não é possível o paciente estar cego ao ensaio, porque os dois braços de tratamentos são de natureza muito diferente. Para que o investigador possa ser cego ao ensaio, cada centro terá de identificar duas equipes para cada paciente. 1) A equipe “**não cega**” estará a par da distribuição do tratamento e será responsável pelo implante do dispositivo e pelo seguimento. Esta equipe não terá autorização para tomar decisões relativas à relevância clínica de um hematoma. 2) A equipe “**cega**” não terá conhecimento da distribuição do tratamento. A equipe “**cega**” examinará o paciente todos os dias durante a internação, por ocasião do seguimento da semana 1-2, e em qualquer consulta/internação no hospital que não tiver sido programada. Também fará um seguimento telefônico no terceiro ou quarto dia do pós-operatório. Além disso, um comitê de adjudicação cego à distribuição do tratamento examinará todos os desfechos ocorridos.

TAMANHO DA AMOSTRA

A taxa combinada de hematoma com substituição temporária de AC em cinco estudos é de 26,9%[12,15,16,19,20]. Portanto, estimamos que essa taxa seria de 25%. Com isso, os membros da comissão organizadora chegaram a um consenso de que a diferença mínima clinicamente importante será de 30%. Com o objetivo de detectar a redução de 30% do risco relativo no desfecho primário no grupo experimental (que continua com AC oral), em $\alpha = 0,05$ (dois lados) e 80% de potência, usando o teste de qui quadrado, será necessária uma amostra com **984** pacientes (492 no braço **bridging AC** e 492 no braço **manutenção de Cumadina**). Não prevemos taxas significativas de não aderência e perda de seguimento.

ANÁLISE PLANEJADA

Serão calculadas estatísticas descritivas com 95% de intervalo de confiança para todas as variáveis na linha de base usando média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil para desfechos contínuos, e taxa e proporção

para desfechos discretos de cada braço de tratamento. Para o desfecho primário, hematoma clinicamente significativo, o braço de tratamento de ponte AC [Substituição temporária de AC] versus Manutenção de Cumadina será comparado por meio do teste de qui quadrado. As características de linha de base dos braços de tratamento serão comparadas. Caso sejam identificadas diferenças clinicamente significativas, será realizada uma análise de regressão logística para comparar o hematoma clinicamente significativo nos dois braços de tratamento ajustando para essas diferenças. O mesmo plano de análise aplicado ao desfecho primário será seguido para os desfechos secundários: cada um dos componentes do hematoma clinicamente significativo, composto de todos os eventos de sangramento e eventos tromboembólicos.

As análises de subgrupos planejadas compararão:

- Uso de Clopidogrel (Plavix) comparado com não usar Clopidogrel (Plavix). (Os pacientes que interromperam temporariamente este fármaco no período perioperatório serão incluídos neste último grupo.)
- Usar qualquer agente antiplaquetário comparado com não tomar
- Novos implantes comparados com cirurgias subseqüentes

Duas análises interinas estão previstas para quando 33% e 66% dos pacientes tiverem sido recrutados e avaliados. Será utilizado o método seqüencial de O'Brien-Fleming³² com valores de p de 0,0002, 0,0119 e 0,0379 para a primeira interina, a segunda interina e a análise final, respectivamente.

Questões econômicas

Um dos principais componentes do estudo será a análise dos custos associados

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10116

aos dois comparadores incluídos no ensaio. O uso dos recursos médicos será avaliado para cada paciente. O consumo de recursos a ser registrado será relativo aos custos diretamente relacionados com os dois tratamentos (p.ex., custo da medicação de ponte e administração da medicação de ponte, custos do ensino da substituição temporária de AC, custos de INRs, etc.). Além disso, coletaremos dados sobre o tempo de internação e os custos relacionados com complicações das duas estratégias de tratamento (p.ex., custos de tamponamento ou re-operação relacionada com hematoma). Não serão computados os custos da cirurgia inicial, pois serão idênticos em ambos os braços. Postulamos que o tratamento experimental será dominante no sentido de que tem mais probabilidade de poupar custos e reduzir a incidência do desfecho primário. A análise primária será concentrada na identificação da média de custo poupado por paciente. Essa economia pode ser extrapolada, de forma anualizada, para todo o Canadá. As análises secundárias serão sobre a relação entre custos incrementais e desfechos secundários incrementais, e sobre a avaliação da incerteza acerca dessa estimativa usando *bootstrap* não paramétrico.

Estamos postulando que o nosso tratamento experimental (manutenção da Cumadina) será dominante,[25] isto é, ao mesmo tempo menos oneroso e mais eficaz do que o do braço de controle. Portanto o cálculo do tamanho estrito da amostra não é um requisito.

ANDAMENTO DO ESTUDO

Até o presente momento já foram randomizados para o estudo um total de 185 dos 984 pacientes estimados no caçulo de tamanho amostral. E estão ativos no estudo 18 centros em todo o Canadá.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo possui um baixo poder para responder por completo a questão da segurança da realização do procedimento cirúrgico sem a parada do cumarínico. Isso ocorre em

decorrência da baixa incidência das complicações sérias relacionadas a esse procedimento. É possível que uma futura metanálise incluindo estudos com desenho similares venha a auxiliar nessa questão.

CONCLUSÃO

Muitos pacientes que necessitam de cirurgia para implante de dispositivos para arritmia estão fazendo uso crônico de anticoagulação oral. O melhor manejo perioperatório dessa população ainda não está bem estabelecido. O estudo BRUISE espera fornecer dados que auxiliem o médico na tomada de decisão nesses casos.

REFERÊNCIAS

1. Crysler, J., Cardiac Arrhythmia Device Implant Market. 2008 Jan.
2. Birnie, D., et al., Reasons for escalating pacemaker implants. *Am J Cardiol*, 2006. 98(1): p. 93-7.
3. Mond, H.G., et al., The world survey of cardiac pacing and cardioverter defibrillators: calendar year 2001. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004. 27(7): p. 955-64.
4. Pachón MJC, M.J., Pachón MJC, Vargas RNA, Campos Neto CM, Costa ARB, Aspectos epidemiológicos da estimulação cardíaca no Brasil – 12º ano do RBM – Registro Brasileiro de Marcapassos, Desfibriladores e Ressincronizadores Cardíacos. *RELAMPA*, 2008. 21(1): p. 5-12.
5. de Bono, J., et al., Perioperative management of anticoagulation during device implantation-the UK perspective. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010. 33(4): p. 389-93.
6. Krahn, A.D., et al., Anticoagulation of patients on chronic warfarin undergoing arrhythmia device surgery: wide variability of perioperative bridging in Canada. *Heart Rhythm*, 2009. 6(9): p. 1276-9.
7. Greenspon, A.J., et al., Predictors of stroke in patients paced for sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(9): p. 1617-22.

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10116

8. Bardy, G.H., et al., Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005. 352(3): p. 225-37.
9. Fuster, V., et al., ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2006. 114(7): p. e257-354.
10. Douketis, J.D. and E. Bakhsh, Perioperative management of antithrombotic therapy. *Pol Arch Med Wewn*, 2008. 118(4): p. 201-8.
11. Kearon, C. and J. Hirsh, Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med*, 1997. 336(21): p. 1506-11.
12. Baudet, E.M., et al., A 5 1/2 year experience with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. Early and late results of 737 valve replacements in 671 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985. 90(1): p. 137-44.
13. Gage, B.F., et al., Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001. 285(22): p. 2864-70.
14. Douketis, J.D., et al., The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008. 133(6 Suppl): p. 299S-339S.
15. Fuster, V., et al., ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 2006. 8(9): p. 651-745.
16. Garcia, D.A., et al., Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med*, 2008. 168(1): p. 63-9.
17. Tolosana JM, B.P., Mont L et al. , Heparin Vs Acenocumarol in device implant/replacement: A prospective, randomized Trial. , in *HRS 2007*. 2007.
18. D., S., The Pocket Protecotr Study: Use of D Stat Flowable Hemostat in pulse Gnerator Pectoral pockets reduces the rate of clinically relevant hematomas. , in *Circulation*. 2007.
19. Robinson, M., et al., Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. 32(3): p. 378-82.
20. Michaud, G.F., et al., A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(7): p. 1915-8.
21. Marquie, C., et al., Post-operative use of heparin increases morbidity of pacemaker implantation. *Europace*, 2006. 8(4): p. 283-7.
22. de Oliveira, J.C., et al., Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2(1): p. 29-34.
23. Ahmed, I., et al., Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation. *Heart Rhythm*, 2010. 7(6): p. 745-9.
24. Reynolds, M.R., et al., The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(12): p. 2493-7.
25. Cheng, M., et al., Perioperative anticoagulation for patients with mechanic heart valve(s) undertaking pacemaker implantation. *Europace*, 2009. 11(9): p. 1183-7.

DOI: 10.5031/v1i2.RIA10116

26. Amara, W., et al., [Hemorrhagic risk of different perioperative anticoagulation protocols in patients implanted with a cardiac pacemaker or defibrillator: retrospective analysis in patients implanted in a community hospital]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2009. 58(5): p. 265-71.
27. Ghanbari, H., et al., Cardiac resynchronization therapy device implantation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010. 33(4): p. 400-6.
28. Al-Khatib, S.M., et al., Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J*, 2005. 149(6): p. 1020-34.
29. Giudici, M.C., et al., Pacemaker and implantable cardioverter defibrillator implantation without reversal of warfarin therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004. 27(3): p. 358-60.
30. Tischenko, A., et al., Implantation of cardiac rhythm devices without interruption of oral anticoagulation compared with perioperative bridging with low-molecular weight heparin. *Am Heart J*, 2009. 158(2): p. 252-6.
31. Jamula, E., J.D. Douketis, and S. Schulman, Perioperative anticoagulation in patients having implantation of a cardiac pacemaker or defibrillator: a systematic review and practical management guide. *J Thromb Haemost*, 2008. 6(10): p. 1615-21.
32. Connolly, S.J., et al., Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2009. 361(12): p. 1139-1151.
33. Sivakumaran S, P.K., Pantano A, Kimber S, Hrczkowski T., Continuous Warfarin maybe superior to interrupted Heparin in preventing large pocket hematomas in pacemaker and ICD patients. , in 2007.
34. Wiegand, U.K., et al., Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy. *Chest*, 2004. 126(4): p. 1177-86.