

**XXV SEMANA DEL INTERVENCIONISMO  
MINIMAMENTE INVASIVO**



**BUENOS AIRES ARGENTINA**

**4/6 JULIO 2016**

**HOTEL HILTON**



**neuroinrad**  
neurorradiologia intervencionista

# **ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA E ANTICOAGULAÇÃO EM NEUROINTERVENÇÃO ENDOVASCULAR: ANTES, DURANTE E DEPOIS**

**JOSÉ MARIA MODENESI FREITAS  
TIAGO HILTON VIEIRA MADEIRA  
AUGUSTO GALVÃO GONÇALVES**

**NEUROINRAD – Vitória - ES**

1977- Gruentzig : Realiza a primeira angioplastia

trombose e dissecção

1994 – Trial STRESS / BENESTENT – Palmaz  
- stent superior a angioplastia

reconstrução melhor  
trombose  
hiperplasia

1995 – Colombo : stent de alta pressão (overpression)  
introdução de antiagregantes  
redução da estenose aguda e reestenose hiperplasia

## PROCEDIMENTOS ENDOVASCULARES

**Manipulação e implante dos dispositivos intra arteriais ou venosos**



Traumas as paredes dos vasos  
Perfuração arterial ou venosa  
Deposição de dispositivo que altere o fluxo arterial ou venoso



Trombose arterial ou venosa

Hemorragia ou hematoma tecidual



Isquemia ou infarto tecidual

Perda da função ou compressões teciduais

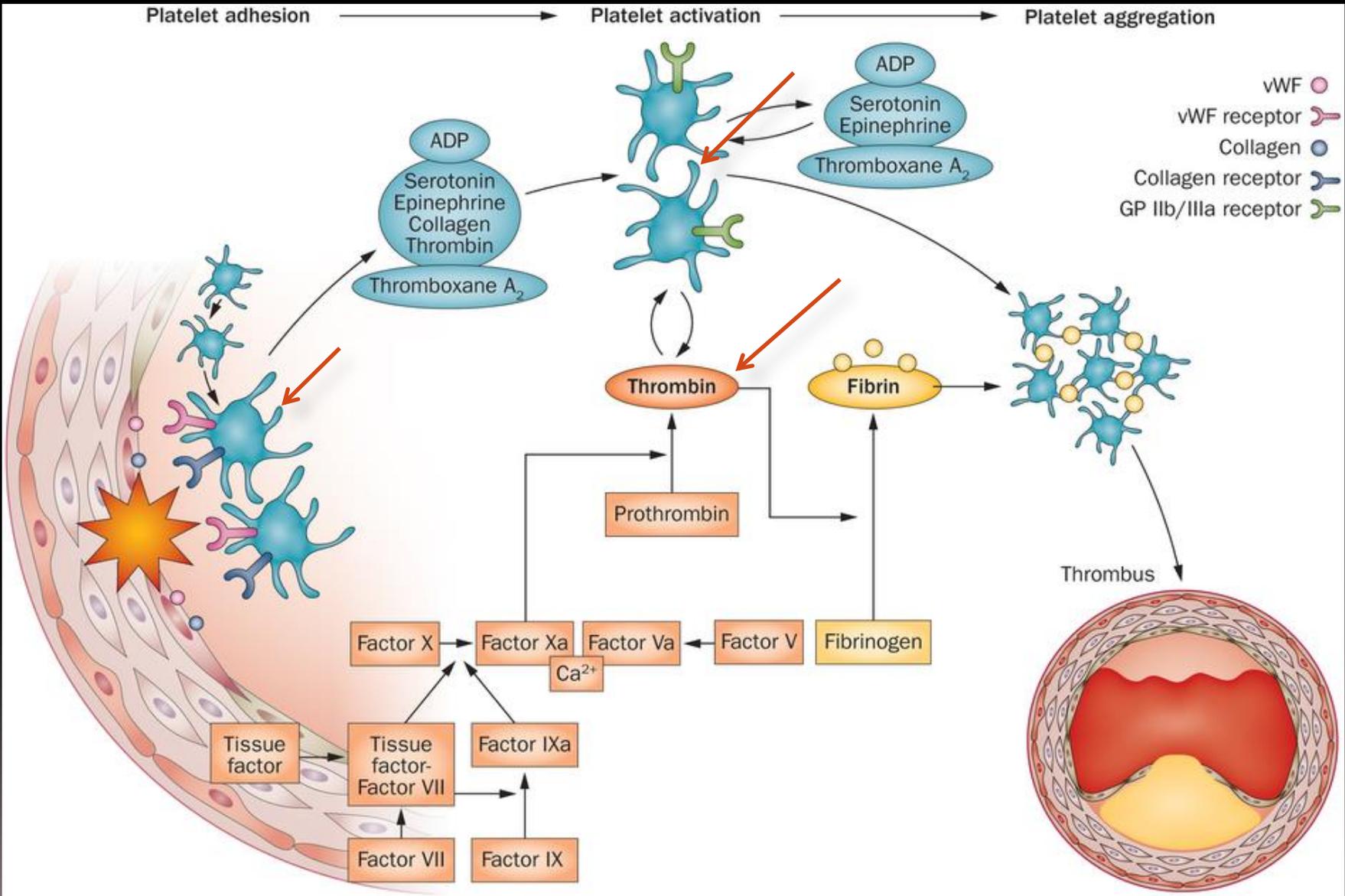
## PROCEDIMENTOS ENDOVASCULARES



# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR



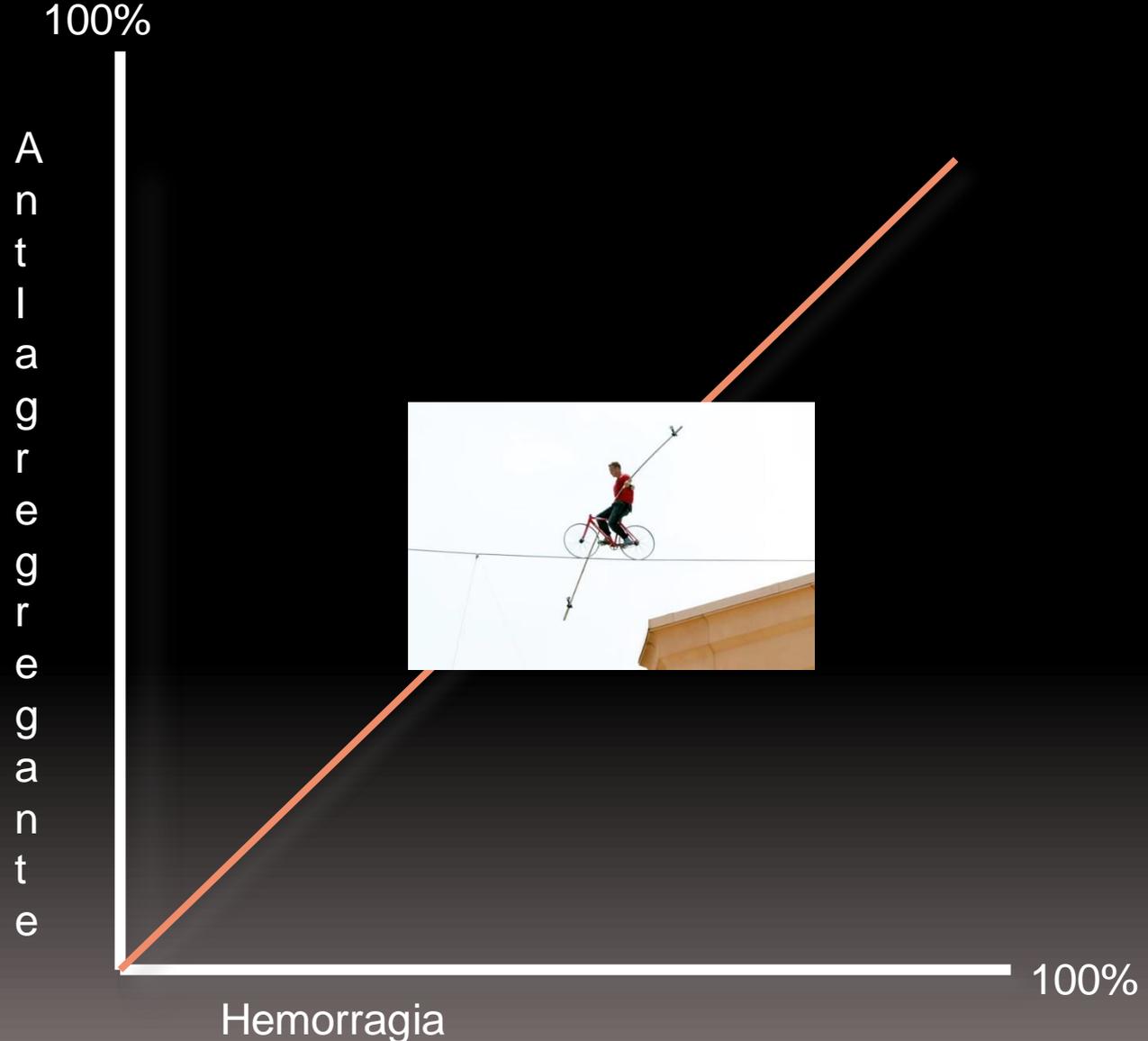
neuroinrad  
neuro radiologia intervencionista



# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR



neuroinrad  
neuro radiologia intervencionista





# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR

## PROCEDIMENTOS ENDOVASCULARES

Bloquear a formação da trombose

Sem stent

Com stent

Pré procedimento  
antiagregação plaquetária não

Pré procedimento  
Antiagregação plaquetária

Durante procedimento  
Ação antiplaquetária ou  
anticoagulante

Durante procedimento  
Ação antiplaquetária + anticoagulante

Pós procedimento  
Ação antiplaquetária não

Pós procedimento  
Ação antiplaquetária por longo período

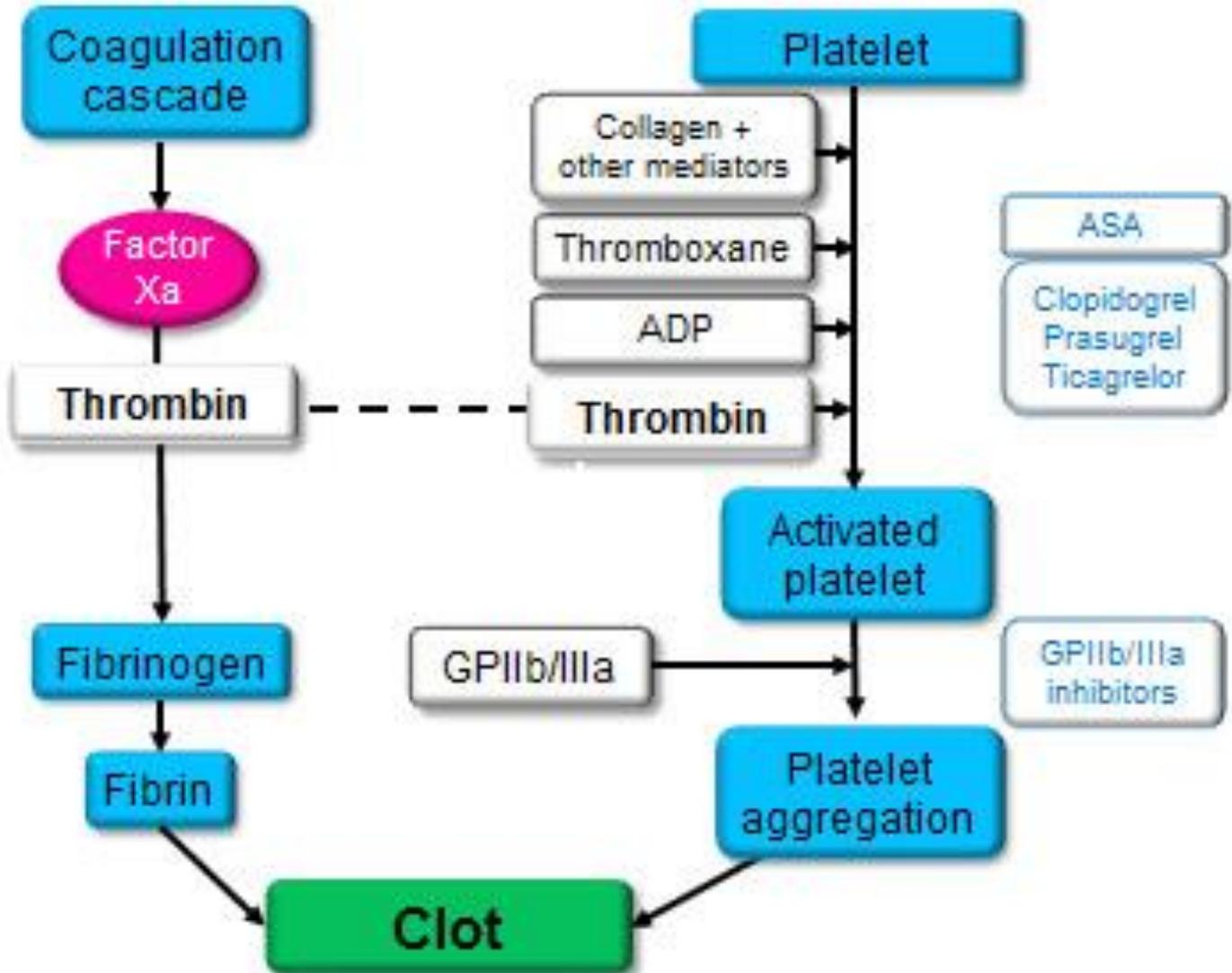


# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR

## Anticoagulants

- VKAs
- Factor Xa inhibitors
- Thrombin inhibitors

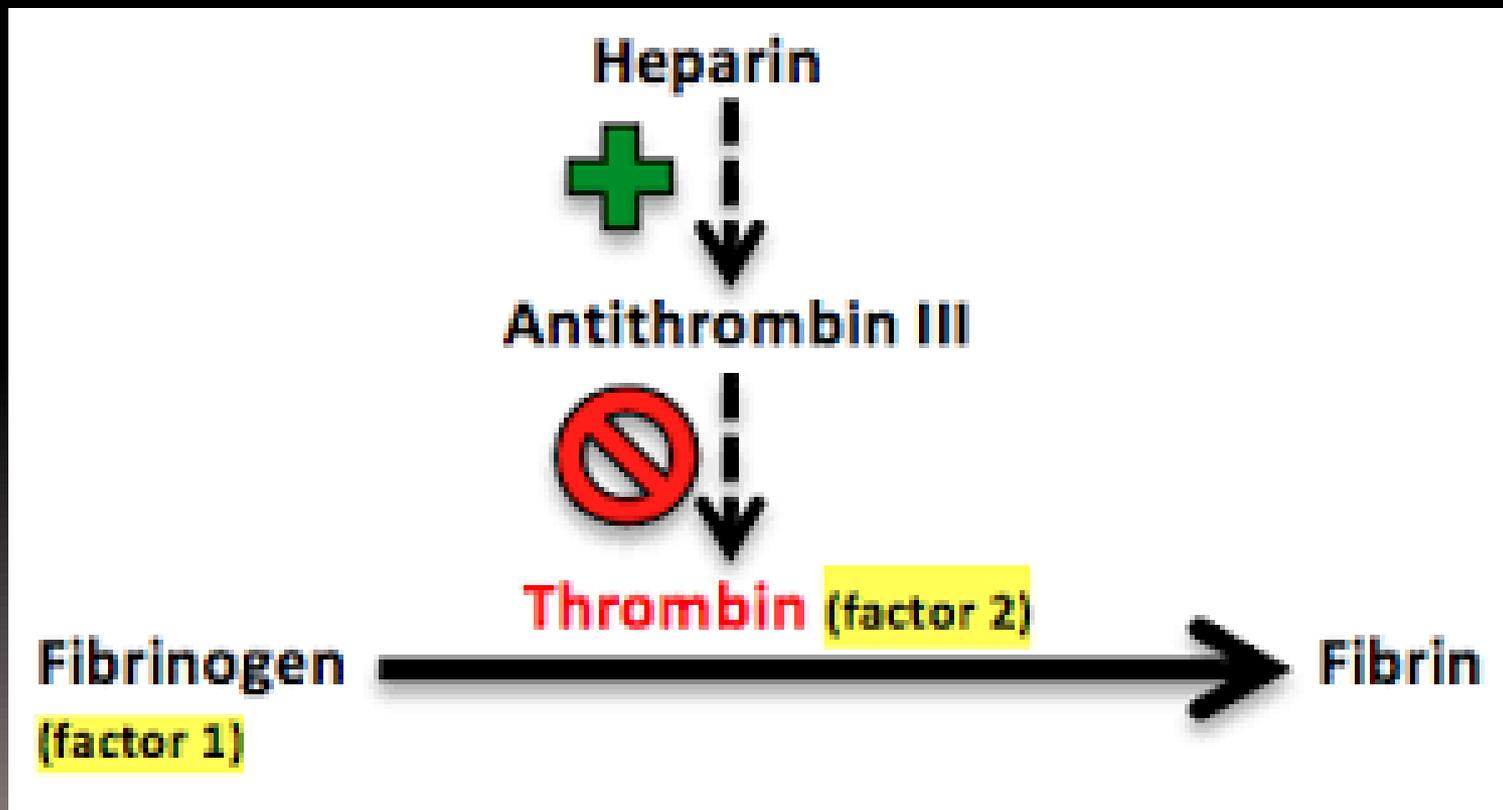
## Antiplatelets





# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR

A heparina interage com a antitrombina, formando um complexo ternário que inativa várias enzimas da coagulação, tais como os fatores da coagulação (II, IX e X) e mais significativamente a trombina. Esta interação aumenta em mais de (1000 vezes) a atividade intrínseca da antitrombina. **Pode-se reverter o efeito da heparina através da administração de protamina.**



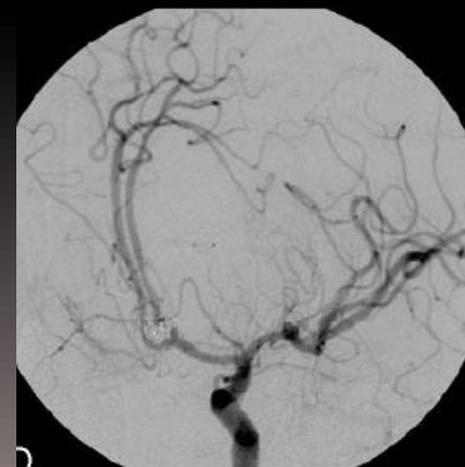
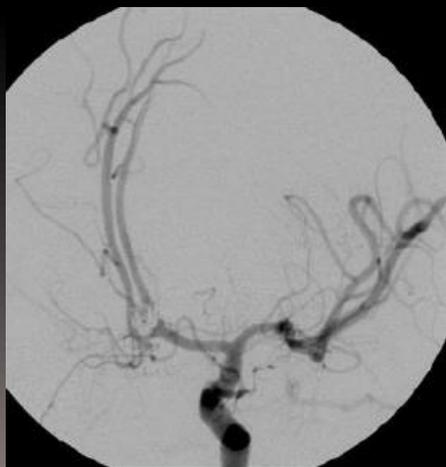
Use of heparin in neurointervention: a review of the literature. Zenteno e al.

Romanian Neurosurgery (2013) XX 4: 369 - 374

Não há evidencia da eficácia da heparina em NRI

Somente 69% dos membros da WFITN usam heparina intraoperatório e forma continua  
(Bracard, European Journal of Radiology n.d.)

Complicações tromboembólicas arteriais por extensão do trombo para o leito arterial ou Intrastent ocorrem 7,6% em aneurisma não roto (Radiology: Volume 256: Number 3: 887-897)  
Obtendo-se recanalização com o uso de antagonista IIb/IIIa.



## Comparação - Heparinas

### Heparina não-fracionada (HNF)

Inibe trombina (IIa e Xa)

Altera função plaquetária mediada por trombina e colágeno

Exige monitoramento de TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada)

Individualização da dose → via intrínseca

Utilizada em insuficiência renal

### Heparina de baixo peso molecular

Inibe Xa

Altera menos

Não exige monitoramento  
Utilização mais fácil

Contraindicada em insuficiência renal

Antídoto: Protamina: complexo irreversível com heparina inativando-a

## Ácido Acetilsalicílico -Aspirina

Mecanismo de ação : antiplaquetário

Inibe COX-1 **irreversivelmente**

→ Inibe produção de TXA2

↓ Diminuição de TXA2    ↓ Ativação plaquetária

Plaquetas → vida média de 7 – 10 dias

## Antagonistas de receptor de ADP

### Clopidogrel, ticlopidina

- Pró Fármacos
- Inibe irreversivelmente P2Y12 → inibe a resposta ao ADP
- Sinergismo Clopidogrel + Aspirina
- Dosagem: bolus de 600mg  
75mg diários
- 17- 30% pacientes **resistentes** ao clopidogrel

Trombocitopenia severa a Ticlopidina

## Antagonistas de receptor de ADP

### Prasugrel

Liga-se P2Y<sub>12</sub> **irreversivelmente** P2Y<sub>12</sub> → inibe a resposta ao ADP

Dosagem : 60 mg em bolus e 10 mg diários  
3 h antiagregado.

### TRITON Trial

#### Prasugrel

Trombose stent 0.9%

Efeitos adversos: 24,7%

#### Clopidigrel

Trombose stent: 1,9%

Efeitos adversos: 24,5%

## Cangrelor, Ticagrelor

- ❑ Análogos de adenosina
- ❑ Ligam-se reversivelmente ao P2Y12 inibindo sua atividade
- ❑ Cangrelor: IV e Tempo medio curto  
Pouca vantagem sobre o clopidogrel
- ❑ Ticagrelor: Dosagem : 180 mg em bolus  
90 mg diários
- ❑ Tempo de vida mais longo
- ❑ PRU muito baixo  
Redução da dosagem para 60 mg com mesmos resultados
- ❑ Maior redução da mortalidade em IM e AVC que clopidogrel:  

Ticagrelor: 11,7%	Clopidogrel: 9,8%
-------------------	-------------------

## Antagonistas lib/IIla

### Abciximab

- Reopro
- Fragmento Fab do anticorpo monoclonal murino-humano quimérico c7E3
- Representa uma ligação rápida ao receptor GPIIb/IIIa
- Meia vida inicial < 10 min
- Meia vida fase dois é de 30 min
- **Permanece ligado a plaqueta > 10 dias**
- Dose EV de 0,15 mg/kg a 0,3 mg/kg produz inibição rápida da agregação plaquetária em resposta ao ADP.
- Em dose mais elevada, inibe 80% dos receptores IIb/IIIa em duas horas
- Retorno da função plaquetária para um estado fisiológico (inibição em 50%) ocorre dentro de doze horas em seguida a cessação.

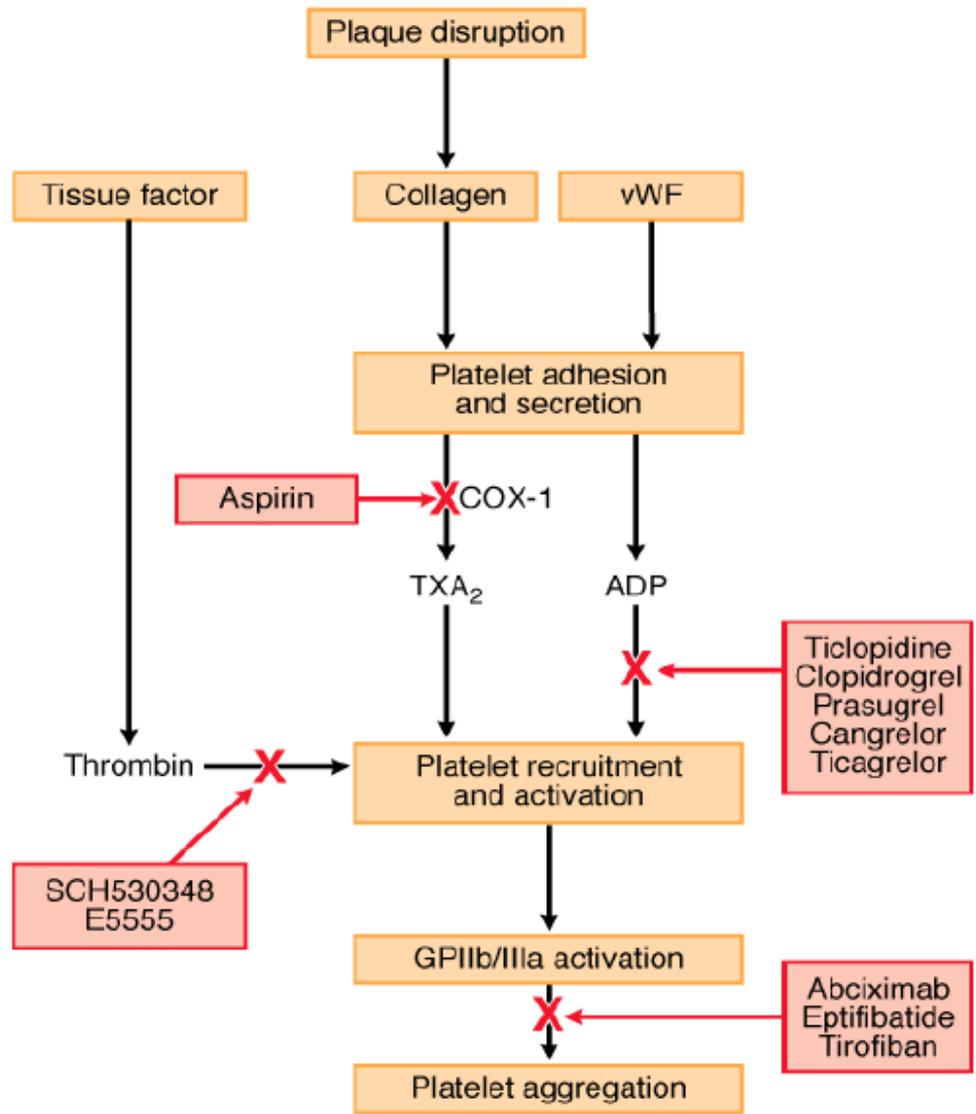
## Antagonistas lib/IIIa

### Tirofiban

- ❑ Agastrat
- ❑ É um inibidor reversível não-peptídico do receptor GPIIb/IIIa derivado da tirosina, prevenção da ligação exercendo os seus efeitos através da prevenção da ligação do fibrinogénio
- ❑ Tirofiban tem a capacidade de reagir com os estados latentes e activas de receptores da GP IIb / IIIa e, portanto, pode ligar-se a ambas as plaquetas não estimuladas e estimuladas
- ❑ Meia-vida de 11 s.
- ❑ Meia-vida de tirofiban não ligado de circulação no plasma é 1,5 h a 2 h  
A restauração da função hemostática normal após a cessação do tratamento com o tirofiban ocorre dentro de 3 h a 4 h

- ❑ Trial duplo-cego, prospectivo, randomizado de Adaptação O tratamento com tirofiban em pacientes com resistência à aspirina e / ou resistência ao estudo Clopidogrel
- ❑ A pacientes com inibição da agregação plaquetária com clopidogrel ou de aspirina podem se beneficiar de agentes antiplaquetários mais potentes como o tirofiban?
- ❑ 1277 pacientes  
93 aspirina, 147 clopidogrel e 23 maus respondedores
- ❑ Tirofiban (n = 132) ou placebo (n = 131)
- ❑ Grupo com tirofiban reduziu em 3 vezes a elevação da troponina
- ❑ A taxa de eventos cardiovasculares adversos dentro de 30 dias no grupo tirofiban também foi reduzida (3,8% versus 10,7%)
- ❑ A incidência global de hemorragia foi baixa.

# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th Edition:

# Gp IIb/IIIa in ACS

Outcome of Death or MI in Clinical Trials of Platelet GP IIb/IIIa Antagonists That Involve >1,000 Patients

Trial (Date)	Study Population	Drug	Results, %				RR	95% CI	p
			Placebo		Platelet GP IIb/IIIa Antagonist				
			n	%	n	%			
PCI trials									
EPIC (1994)	High-risk PTCA	Abciximab	72/696	10.3	49/708	6.9*	0.67	0.47-0.95	0.022
EPILOG (1997)	All PTCA	Abciximab	85/939	9.1	35/935	3.8*	0.41	0.28-0.61	< 0.001
CAPTURE (1997)	UA	Abciximab	57/635	9.0	30/630	4.8	0.53	0.35-0.81	0.003
IMPACT II (1997)	All PTCA	Eptifibatide	112/1,328	8.4	93/1,349	6.9*	0.82	0.63-1.06	0.134
RESTORE (1997)	UA	Tirofiban	69/1,070	6.4	54/1,071	5.0	0.78	0.55-1.10	0.162
EPISTENT (1998)	Elective stenting	Abciximab	83/809	10.2	38/794	4.8*	0.47	0.32-0.68	< 0.000
ACS trials									
PRISM-PLUS (1998)	UA/NQWMI	Tirofiban	95/797	11.9	67/733	8.7*	0.70	0.51-0.96	0.03
PRISM (1998)	UA/NQWMI	Tirofiban	115/1,616	7.1	94/1,616	5.8	0.80	0.61-1.05	0.11
PURSUIT (1998)	UA/NQWMI	Eptifibatide	744/4,739	15.7	67/4,722	14.2*	0.91	0.82-1.00	0.042
PARAGON A (1998)	UA/NQWMI	Lamifiban	89/758	11.7	80/755	10.6*†	0.9	0.68-1.20	0.48
All PCI trials			482/5,477	8.8	299/5,487	5.4	0.62	0.62-0.71	< 0.001
All ACS trials			1,043/7,910	13.2	912/7,826	11.7	0.81	0.81-0.96	0.004
All PCI and ACS trials			1,525/13,387	11.4	1,211/13,313	9.1	0.80	0.74-0.86	< 0.001

NQWMI indicates non-Q-wave MI.

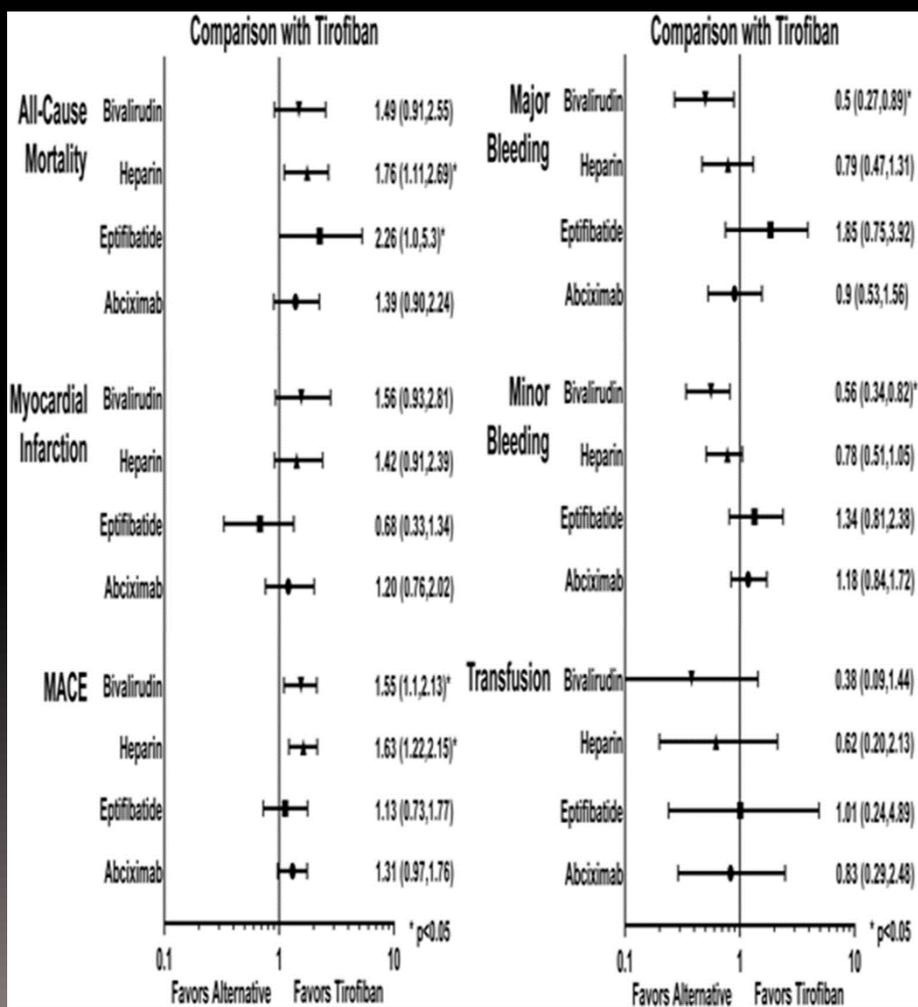
\*Best treatment group selected for analysis.

†Platelet GP IIb/IIIa antagonist without heparin.

# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR

## Comparison of High-Dose Bolus Tirofiban With Other Anticoagulation Strategies for Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

J Am Coll Cardiol Intv. 2016;9(4\_S):S28-S28.



MAV  
PIAL / DURAL

Procedimento eletivo

Pré procedimento  
não antiagregação plaquetária

Durante procedimento  
Perfusão contínua sem anticoagulante / antiagregantes

Pós procedimento  
Heparina por 5 dias se lentificação da drenagem venosa

MAV  
PIAL / DURAL

VIA VENOSA

Pré procedimento

não antiagregação plaquetária

Durante procedimento

não anticoagulantes

Pós procedimento

Heparina por 5 dias se lentificação da drenagem venosa

Sem stent

Procedimento eletivo

Aneurisma roto e não roto

Pré procedimento

não antiagregação plaquetária

Durante procedimento

Tirofiban (Agrastat) Bolus: 10 microgramas/kg em 3min.

Manutenção: Infusão de manutenção  
0,15 microgramas/kg/min.

Pós procedimento

Tirofiban (Agrastat) terminar a diluição +/- 12h

Com stent/FD

Procedimento eletivo

Aneurisma não roto

Pré procedimento

Antiagregação plaquetária

Aspirina: 200 mg

Clopidogrel: 75 mg

Verify now: PRU entre 80 e x 180 tratamento

PRU abaixo de 80

redução da dose em dias alternados

PRU > 80

PRU acima de 180

Aguardo 5 dias

Prasugrel : 60 mg 3h antes do procedimento

Com stent/FD

Procedimento eletivo

Aneurisma não roto

## Durante procedimento

Tirofiban (Agrastat) Bolus: 10 microgramas/kg em 3min.  
Manutenção: Infusão de manutenção  
0,15 microgramas/kg/min.

## Pós procedimento

Tirofiban (Agrastat) terminar a diluição +/- 12h  
Manutenção diária de Clopidogrel/Prasugrel

Com stent/FD

Procedimento urgencia

Aneurisma roto

Durante procedimento

Tirofiban (Agrastat) Bolus: 10 microgramas/kg em 3miin.  
Manutenção: Infusão de manutenção  
0,15 microgramas/kg/min.

Pós procedimento

Tirofiban (Agrastat) terminar a diluição +/- 12h  
2h antes de retirar Agrastat



Prasugrel Prasugrel 10 mg diários  
(Não sabemos resistencia Clopidogrel)

ATP/STENT

Procedimento eletivo

Pré procedimento

Antiagregação plaquetária

Aspirina: 200 mg

Clopidrogrel: 75 mg

Verify now: PRU entre 80 e x 180 tratamento

PRU abaixo de 80

redução da dose em dias alternados

PRU > 80

PRU acima de 180

Aguardo 5 dias

Prasugrel : bolus de 60 mg 3h  
antes do procedimento

ATP/STENT

Procedimento eletivo

## Durante procedimento

Tirofiban (Agrastat) Bolus: 10 microgramas/kg em 3min.  
Manutenção: Infusão de manutenção  
0,15 microgramas/kg/min.

## Pós procedimento

Tirofiban (Agrastat) terminar a diluição +/- 12h  
Manutenção diária de Clopidogrel/Prasugrel

AVC Hiperagudo  
ATP/STENT

Procedimento urgência

Durante procedimento

Dissecção/estenose arterial

Tirofiban (Agrastat) Bolus: 10 microgramas/kg em 3min.

Manutenção: Infusão de manutenção 0,15  
microgramas/kg/min.

Pós procedimento

Tirofiban (Agrastat) terminar a diluição +/- 12h  
Clopidogrel ou Agastrat em doses de manutenção diária  
(evitar sangramento por quebra de barreira.)



# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR

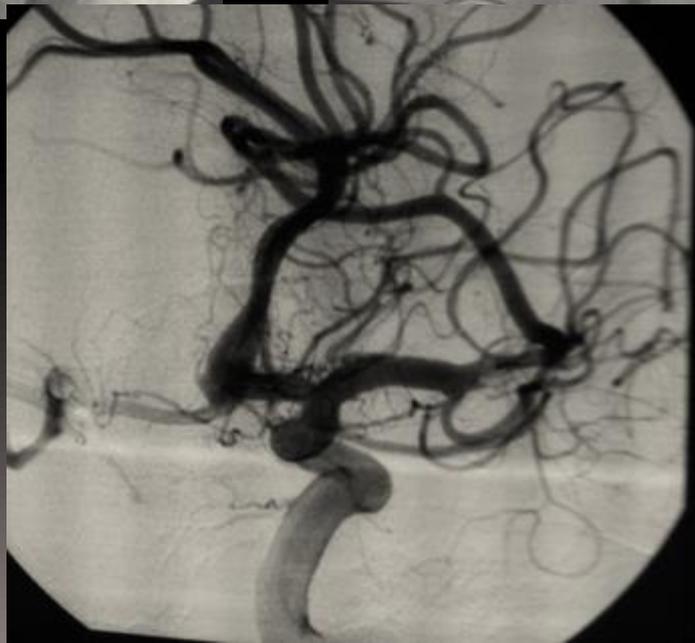
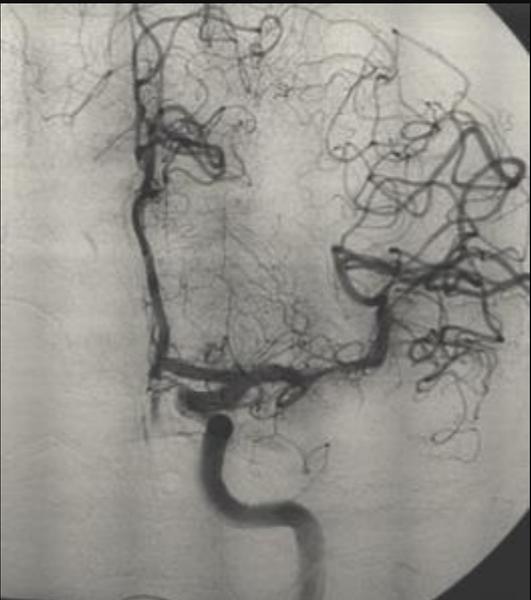
**56 a, hipertensa**  
**8 hs afasia**  
**14 hs hemiplegia**  
**16 hs Início do tratamento**



# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR

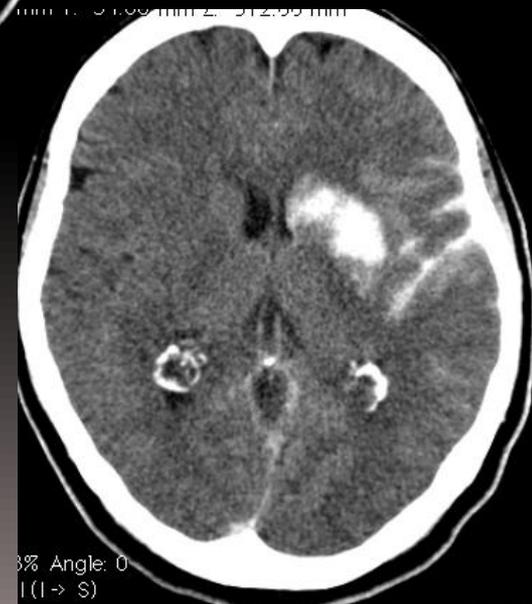


neuroinrad  
neuro radiologia intervencionista





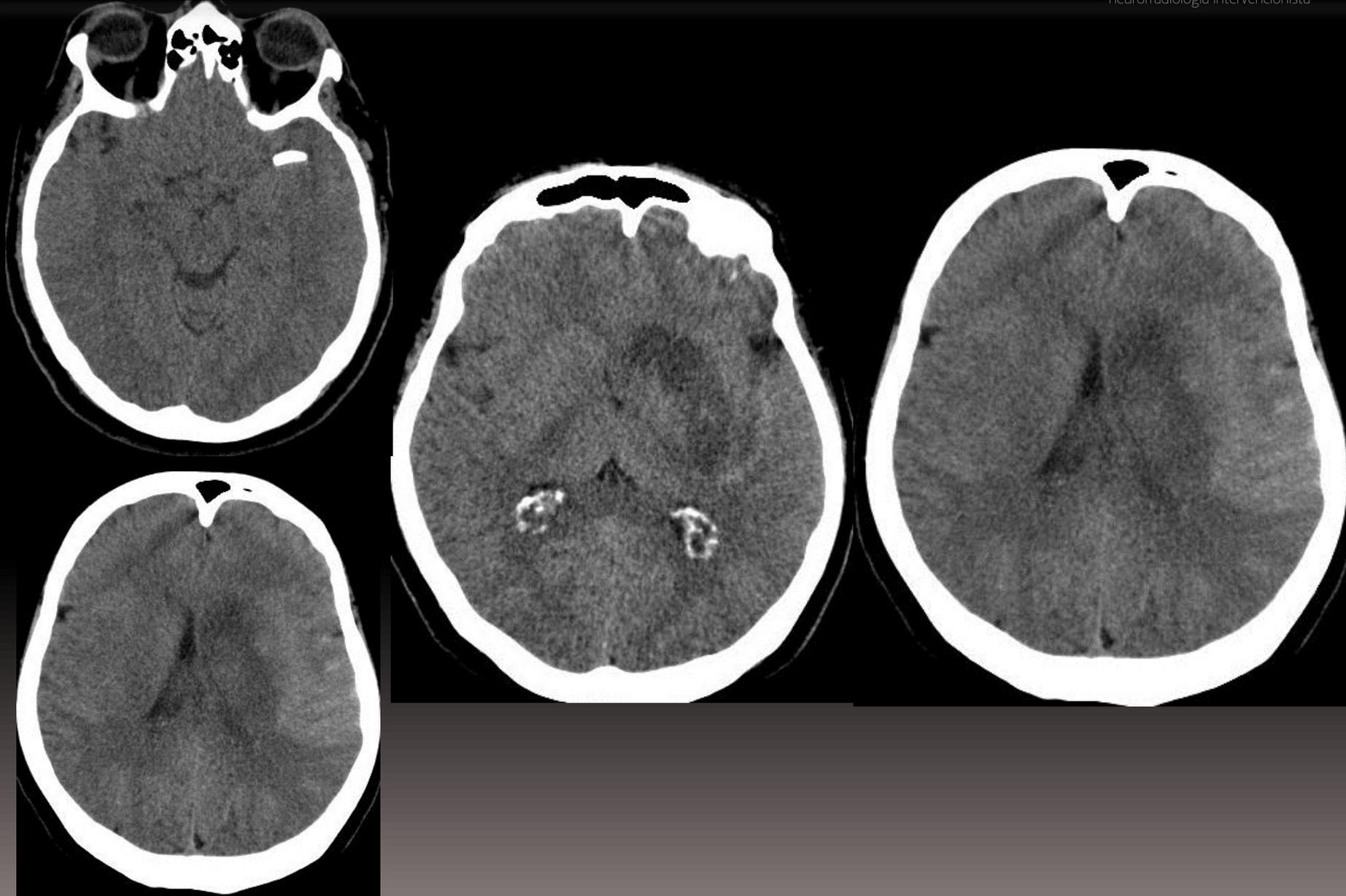
# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR



# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR



neuroinrad  
neuro radiologia intervencionista



Paciente NGS, sexo feminino, 62 anos.

HSA há 10 anos sem diagnóstico da causa

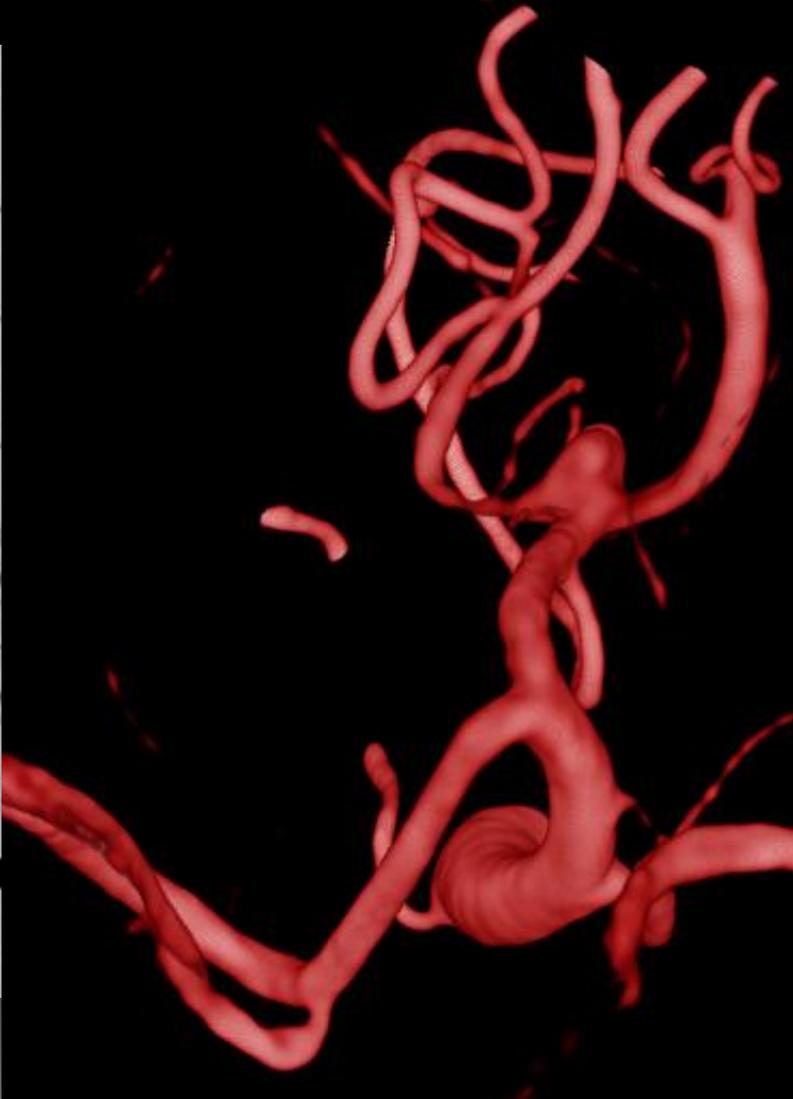
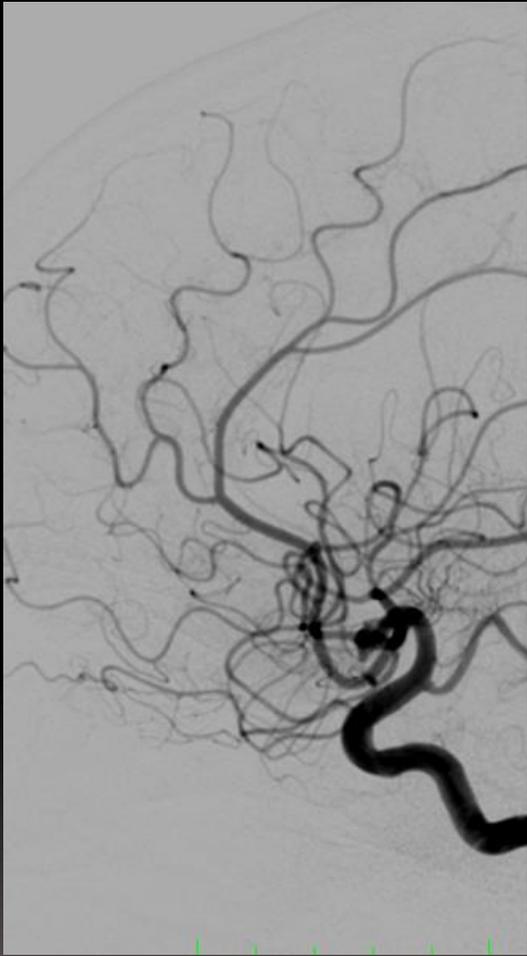
Aneurisma ACM direita roto há 10 anos

Discreta hemiparesia esquerda(sequela)

# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR

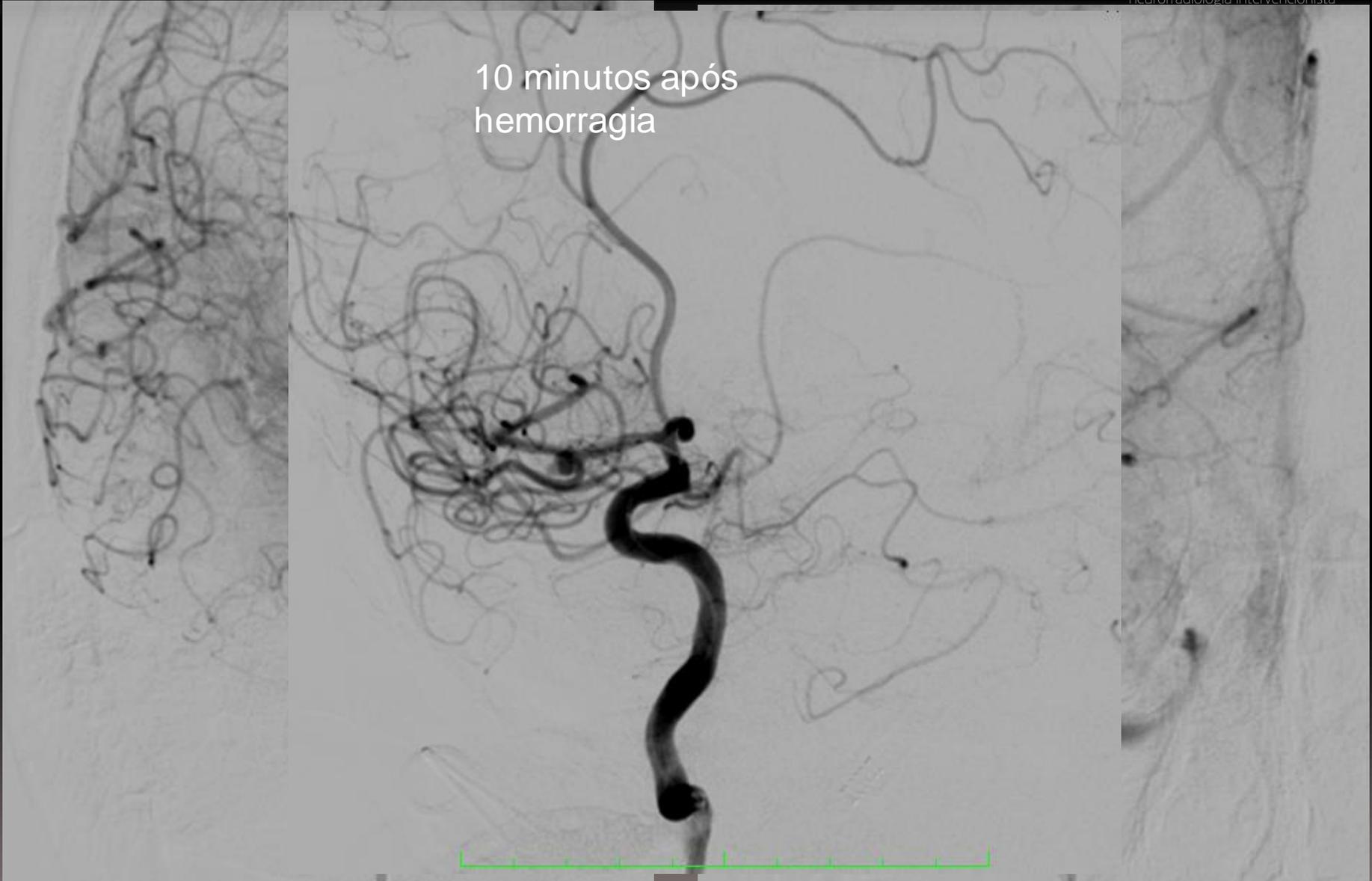


neuroinrad  
neuro radiologia intervencionista





# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR



10 minutos após  
hemorragia



AAS e Clopidogrel prévio : PRU: 180

## Técnica Y e coils

- Bainha longa 6F
- Cateter guia Neuron 0,70
- Microcateter Headway 17
- Fio guia Traxcess 0,014
- Lvis Jr
- Coils

## Pós hemorragia

- Lvis e coils

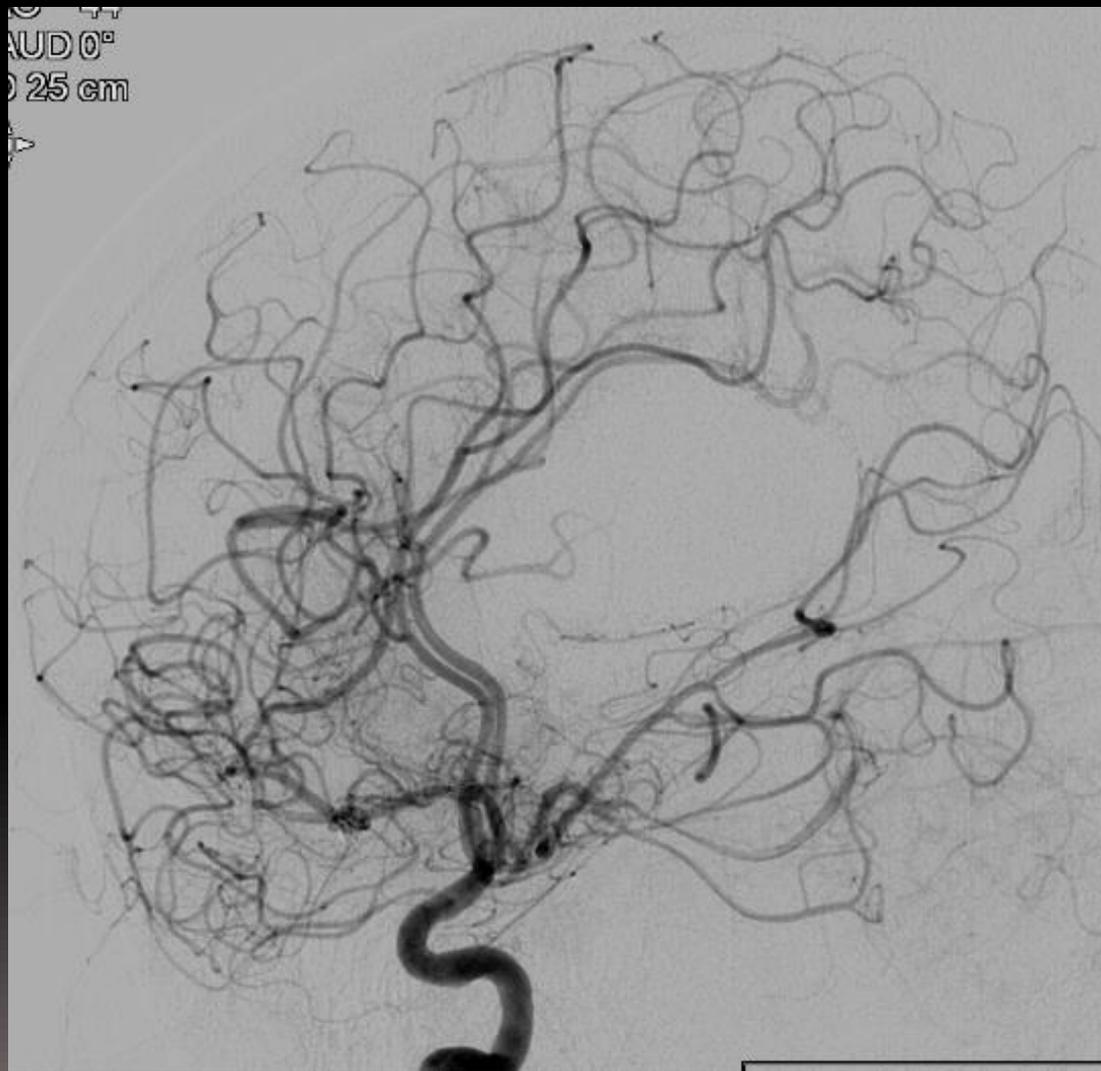
## Per procedimento

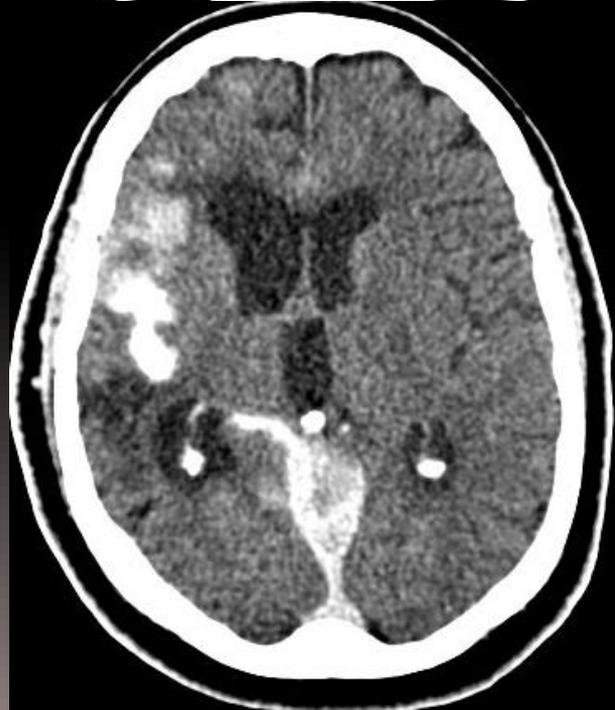
- Agastrat — suspensa por 1 h — reintroduzida — suspensa pós procedimento

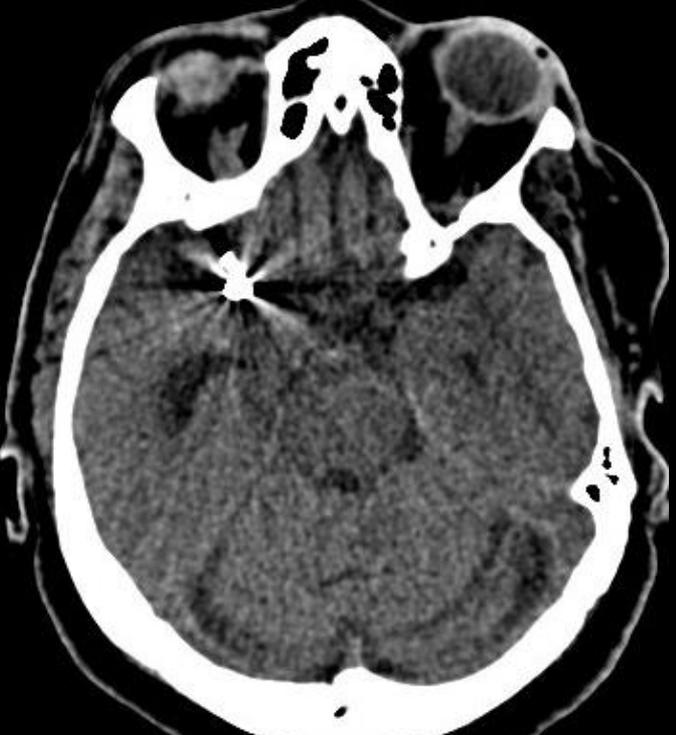
# ANTIAGREGAÇÃO / ANTICOAGULAÇÃO EM INR



neuroinrad  
neuro radiologia intervencionista







## Resultados

420 procedimentos:

- Excluindo MAV pial e dural
- ATP/stent : 92 procedimentos
- Aneurisma: 224 procedimentos
- Stent: 48 procedimentos
- Flow diverter: 52 procedimentos
- Stroke /stent: 05

## Resultados

- ❑ Trombose intra stent: 0 caso
  - ❑ Trombose extra stent : 01 caso
  - ❑ Trombose intra stent pós procedimento: 01 caso
  - ❑ Embolia clinica: 0 caso
  - ❑ Hemorragia per procedimento: 04 casos
    - ruptura aneurisma: 03
    - perfuração arterial: 01
  - ❑ Hiperplasia in stent significativa: 01 caso
  - ❑ Hemorragia intracraniana: 01 caso não fatal
  - ❑ Hemorragia extracraniana: 05 casos ( resolvida após a suspensão Agastrat)
- Sem repercussão clínica

## Resultados

- ❑ Eficaz e confiável em todas as situações
- ❑ Risco tromboembolismo baixo: bloqueia a via inicial da coagulação nos traumas endoteliais
- ❑ Aposição dos stents reduz a trombose e a hiperplasia (?)
- ❑ Risco baixo de complicação clínica nos casos de ruptura
- ❑ Muito superior a o uso da heparina
- ❑ Produto caro em relação a heparina
- ❑ Estudo randomizado para mostrar a superioridade do Agrastat

## Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography

Circulation on line jan 2016, 1-28

- ❑ Mal posição: 34.5%
- ❑ Neo aterosclerose: 27.6%
- ❑ Estruturas não cobertas :12,1%
- ❑ Stent subexpandido (6.9%).



Suspensão da antiagregação plaquetária  
3m, 6 m, 1 ano ?