

**Assunto: Abordagem dos doentes em tratamento
antitrombótico com o diagnóstico de
dengue - RECOMENDAÇÕES**

Para: Médicos do Sistema Regional de Saúde

Preâmbulo

Considerando as várias situações clínicas vivenciadas ao longo da evolução do surto de dengue, que eclodiu no dia 3 de outubro do ano transato, e a necessidade de visitar e atualizar o conhecimento técnico e científico para apoiar as diferentes abordagens de casos, o Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, IP-RAM divulga a presente circular informativa que contém recomendações sobre a abordagem dos doentes em tratamento antitrombótico com o diagnóstico de dengue, elaborada em conjunto pela Dr.^a Ana Leça, Diretora de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde da Direção-Geral da Saúde, e pelo Professor Doutor Kamal Mansinho, Diretor do Serviço de Infeciologia do Hospital Egas Moniz.

Introdução

No decurso de uma infeção sintomática por vírus dengue em doentes em tratamento com antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes, por cardiopatias, a decisão de interromper estes fármacos depende de uma complexa avaliação de risco-benefício na qual se considera, por um lado, **o risco da interrupção dos antitrombóticos em cenários clínicos diversos** e, por outro, **o risco hemorrágico associado à infeção por aquele vírus¹**, em qualquer estágio evolutivo.

Na ausência de recomendações clínicas sustentadas por ensaios clínicos controlados, as orientações expressas neste documento baseiam-se em opiniões de peritos, discussão de estudos de caso publicados^{2,3,4,5} e ilações indiretas a partir de acidentes hemorrágicos em doentes em tratamento com anticoagulantes⁶.

A questão essencial é saber qual o risco de desenvolvimento de eventos tromboticos durante a suspensão temporária dos antiagregantes plaquetários ou dos anticoagulantes, num doente com

dengue, seja febre de dengue, seja dengue grave, incluindo a diátese hemorrágica ou a síndrome de choque associadas a dengue.

Os doentes com **angioplastias recentes, fibrilhação auricular (FA) e portadores de próteses valvulares** são aqueles que mais beneficiam da terapêutica antiagregante ou anticoagulante no longo prazo. A interrupção do tratamento promove um incremento de risco trombótico diferente em cada uma das situações clínicas⁷.

De acordo com as recomendações internacionais, após a angioplastia com implantação de *stent* coronário, a dupla antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico (AAS) e tienopiridínicos (clopidogrel ou ticlopidina) deve ser prescrito, no mínimo, durante um mês após *stents* não revestidos com fármacos, e num período mínimo de seis meses após implantação de *stents* com revestimento farmacológico. Em algumas situações, como após enfarte do miocárdio, existe benefício em manter a dupla antiagregação (AAS + Clopidogrel) durante um ano⁸.

A suspensão precoce de antiagregantes plaquetários no primeiro mês após a implantação do *stent* pode ter consequências devastadoras, com incidência de até 30% de trombose aguda ou subaguda intra-*stent* e taxa de letalidade presumida ou documentada associada a trombose do *stent* entre 20% e 45%⁸.

Os doentes com FA e elevado risco trombótico são tratados com anticoagulantes, para a prevenção de formação de trombos intra-auriculares e consequente acidente vascular cerebral (AVC) cardioembólico. Os anticoagulantes são prescritos em doentes com maior risco embólico, tais como indivíduos com valvulopatias, disfunção ventricular, idosos, hipertensos, diabéticos ou com AVC prévio⁷.

Os doentes submetidos a implantação de próteses valvulares metálicas beneficiam de anticoagulação para a prevenção da trombose valvular. Aqueles com próteses em posição mitral apresentam maior risco do que em posição aórtica. A presença de prótese de Starr-Edwards, antecedentes de FA, tromboembolismo prévio, mais de uma válvula mecânica e posição tricúspide também conferem maior risco trombótico.

Apesar da baixa incidência de dengue grave e da dificuldade de prever, inicialmente, quais os doentes que irão desenvolver quadros hemorrágicos, sugerem-se as seguintes medidas em relação à suspensão dos antitrombóticos:

1) Todos os doentes com dengue

O AAS deve ser evitado nos doentes com dengue por dois motivos:

1. Pela possibilidade de desenvolvimento de síndrome de Reye. Apesar de ser rara, esta síndrome caracterizada por encefalopatia grave e hepatite, tem sido associada à administração de salicilatos, tal como está descrita em outras infeções víricas, tais como varicela, gripe e dengue.
2. Agravamento do risco de trombocitopenia pelo uso concomitante de antiagregantes plaquetários.

Recomendação: Todos os doentes com dengue devem evitar AAS durante uma semana, para diminuir o risco de síndrome de Reye e de trombocitopenia grave. Em doentes com alto risco, como é o caso após angioplastia coronária com stent, os antiagregantes podem ser mantidos, desde que a contagem de plaquetas seja monitorizada regularmente. Pontualmente poderá ser ponderada a substituição do AAS por triflusal (sem qualquer suporte de evidência científica, mas usando um procedimento utilizado na hipersensibilidade ao AAS)

2) Doentes com dengue e baixo risco de eventos trombóticos no curto prazo

- a) Doentes com doença arterial crónica estável.
- b) Doentes submetidos a angioplastia coronária com *stents* há mais de seis meses.
- c) Doentes com FAC sem fatores de risco trombóticos (ou com apenas um fator de risco).
- d) Portadores de prótese valvular biológica.

Recomendação: suspender AAS. Considerar a suspensão de clopidogrel e de varfarina durante uma semana.

3) Doentes com dengue e alto risco de eventos trombóticos no curto prazo

3.1 - Risco de suspensão de dupla anti-agregação plaquetária

É o caso de doentes submetidos a angioplastia coronária com implantação recente de *stents* (um mês para *stents* não farmacológicos e seis meses para *stents* farmacológicos).

Recomendação: Manter clopidogrel e AAS nos doentes já medicados. Monitorizar seriadamente a contagem das plaquetas e o estudo da coagulação, podendo considerar-se a suspensão de clopidogrel e de AAS no caso de trombocitopenia (contagem de plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$) ou discrasia hemorrágica.

3.2 - Risco de suspensão de anticoagulação oral com dicumarínicos

- a) Portadores de próteses valvulares mecânicas.
- b) Doentes com FA e múltiplos fatores de risco trombótico (valvulopatias, disfunção ventricular, idosos, hipertensos, AVC prévio e trombo intracavitário e outras cardiopatias tromboembólicas.

Recomendação: Suspender varfarina e substituir por heparina assim que o INR estiver abaixo do objetivo terapêutico. Reintroduzir varfarina após uma semana. Suspender a anticoagulação se a contagem de plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$, hemorragia ou choque.

4) Doentes com dengue grave com manifestações hemorrágicas

Recomendação: suspensão imediata de todos os antitrombóticos.

Bibliografia

1. Tan HC, Chlebicka N, Tan BH, *et al.* Management of dengue in patients on antithrombotic therapy. *Internat J Infect Dis* 2008;12(suppl 1):e304-e305.
2. Gamakaranage C, Rodrigo C, Samarawickrama S, *et al.* Dengue hemorrhagic fever and severe thrombocytopenia in a patient on mandatory antioagulation; balancing two life threatening conditions; a case report. *BMC Infect Dis* 2012;12:272.
3. Dan D, King K, Seetahal S, *et al.* Portal vein thrombosis following laparoscopic cholecystectomy complicated by dengue viral infection: a case report. *Journ Med Case Reports* 2011;5:126.
4. Veloso HH, Júnior JAF, Paiva JMB, *et al.* Acute atrial fibrillation during dengue hemorrhagic fever. *Braz J Infect Dis* 2003;7:418-422.

5. Mahmud M, Darul NDM, Mokhtar I, *et al.* Atrial fibrillation as a complication of dengue hemorrhagic fever: non-self-limiting manifestation. *Internat J Infect Dis* 2009;13:e316-e318.
6. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, *et al.* Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2860-2866.
7. Pesaro AE, D'Amico E, Aranha LFC. Dengue: manifestações cardíacas e implicações na terapêutica antitrombótica. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:e12-e15.
8. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, *et al.* Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734-739.

A Presidente do Conselho Diretivo



Ana Nunes