

MANEJO DA TERAPIA ANTITROMBÓTICA EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: ONDE ESTAMOS EM 2018?

MANAGEMENT OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN STROKE PATIENTS: WHERE DO WE STAND IN 2018?

RESUMO

Gisele Sampaio Silva^{1,2}
Renato Delascio Lopes³

1 Disciplina de Neurologia Clínica, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.
2 Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.
3 Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA.

Correspondência:
Gisele Sampaio Silva
Av Albert Einstein 627, São Paulo, SP, Brasil.
giselesampaio@hotmail.com

Recebido em 21/06/2018,
Aceito em 17/09/2018

O acidente vascular cerebral (AVC) é a maior causa de incapacidade em todo mundo, e atualmente é também considerado como a segunda maior causa de morte no Brasil. O AVC isquêmico é o subtipo mais comum e pode ser subdividido etiológicamente em cardioembólico, aterosclerótico de grandes ou pequenas artérias (lacunas), criptogênico ou de outras etiologias. Dependendo da etiologia encontrada, a profilaxia secundária de novos eventos deve ser feita através de medicações antitrombóticas específicas. Portanto, investigar adequadamente a etiologia do evento vascular isquêmico é fundamental para a instituição da profilaxia secundária apropriada. A terapia antitrombótica pós-AVC isquêmico evoluiu consideravelmente na última década. Especificamente para pacientes com AVC e fibrilação atrial, a incorporação de anticoagulantes de ação direta à prática clínica representa um grande avanço, já que tais medicações são mais eficazes e seguras para o tratamento de pacientes de alto risco. No presente artigo, discutiremos o uso de antitrombóticos em pacientes com AVC em diferentes momentos pós-ictal vascular e nas distintas etiologias possíveis.

Descritores: Terapia trombolítica; Acidente vascular cerebral; Fibrilação atrial.

ABSTRACT

Stroke is the leading cause of disability worldwide, and is currently also considered the second leading cause of death in Brazil. Ischemic stroke is the most common subtype and can be subdivided etiologically into cardioembolic, atherosclerotic (large artery atherosclerosis or small vessel disease-lacunae), cryptogenic or strokes of other etiologies. Depending on the etiology, secondary prophylaxis of new events should be undertaken with specific antithrombotic medications. Therefore, a thorough investigation of ischemic vascular event etiology is essential for the introduction of appropriate secondary prophylaxis. Antithrombotic therapy after ischemic stroke has evolved considerably in the last decade. The incorporation of direct-acting anticoagulants into clinical practice represents a major advance, particularly for stroke and atrial fibrillation patients, since such medications are safer and more effective for the treatment of high-risk patients. In this article, we will discuss the use of antithrombotics in stroke patients at different post-stroke stages and in the distinct possible etiologies.

Keywords: Thrombolytic therapy; Stroke; Atrial fibrillation.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é maior causa de incapacidade mundialmente, sendo atualmente a segunda maior causa de morte no Brasil.^{1,2} A fisiopatologia do AVC pode envolver uma oclusão arterial intracraniana (isquêmico) ou ruptura de um vaso sanguíneo para dentro do parênquima encefálico ou espaço subaracnóideo (hemorrágico). O AVC isquêmico é o subtipo mais comum e pode ser subdividido etiológicamente em cardioembólico, aterosclerótico de grandes ou pequenas artérias

(lacunas), criptogênico ou de outras etiologias (exemplo dissecções arteriais, trombofilias e vasculopatias não-ateroscleróticas).³ Dependendo da etiologia encontrada, a profilaxia secundária de novos eventos deve ser feita com medicações antitrombóticas específicas. (Figura 1) O momento da introdução de tais medicações também pode variar dependendo da extensão da lesão isquêmica e da presença de transformação hemorrágica na fase aguda.⁴ Discutiremos o uso de antitrombóticos em pacientes com AVC nos diferentes momentos pós-ictal vascular e nas distintas etiologias possíveis.

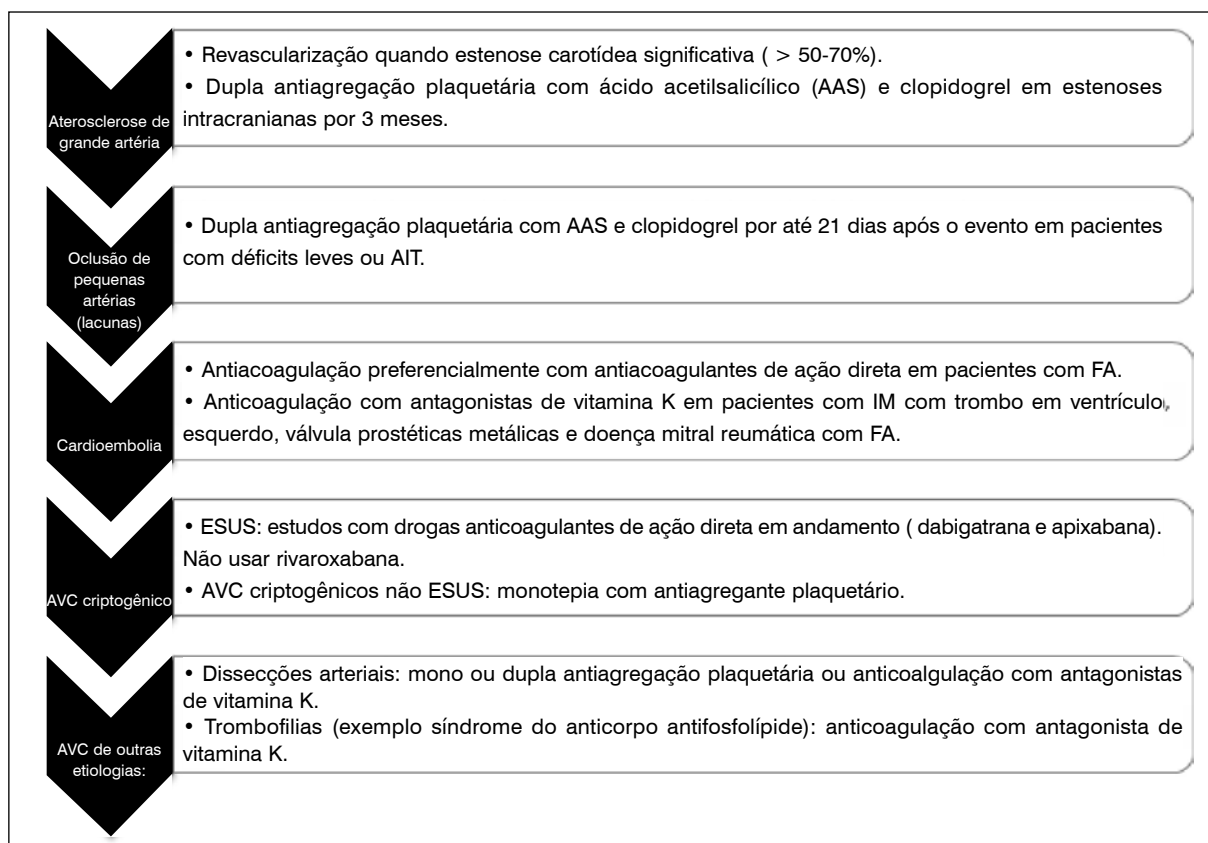


Figura 1. Profilaxia secundária de acidente vascular cerebral isquêmico em 2018 de acordo com a etiologia.

MEDICAÇÕES ANTITROMBÓTICAS NA FASE AGUDA DO AVC

O foco da terapia aguda do paciente com AVC isquêmico deve ser a recanalização da artéria ocluída. Atualmente temos fortes evidências para tratamento dos pacientes em janelas terapêuticas bem delimitadas com medicação trombolítica endovenosa (rtPA) ou trombectomia mecânica. Alguns estudos recentes sugerem que a tenecteplase também pode ser uma opção na recanalização arterial no AVC isquêmico agudo.⁴ Uma vez que a terapia de recanalização é administrada, ou nos pacientes que não são elegíveis para esse tipo de tratamento, é fundamental a introdução da terapia antitrombótica.

MONOTERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA NA FASE AGUDA DO AVC

Em grandes estudos randomizados controlados (IST e CAST), a introdução precoce (dentro de 48 horas) de AAS se mostrou benéfica em pacientes com AVC isquêmico.^{5,6} Uma metanálise incluindo mais de 40.000 participantes concluiu que AAS nas doses entre 160 e 300 mg/dia dentro de 48 horas de um AVC isquêmico reduz os riscos de recorrência de eventos isquêmicos sem risco considerável de complicações hemorrágicas, além de se associar a melhores desfechos funcionais.⁷ O número necessário para tratar para evitar uma morte ou incapacidade é de 79. Para pacientes tratados com alteplase endovenosa, a administração de AAS é geralmente adiada até 24 horas depois, mas pode ser considerada antes na presença de condições concomitantes para as quais tal

tratamento administrado na ausência de alteplase endovenosa sabidamente proporcione benefícios substanciais ou quando a interrupção desse tratamento possa causar risco importante.⁴ Em pacientes com disfagia, a administração retal ou nasogástrica pode ser realizada.

Existem dados limitados quanto ao uso de outros antiplaquetários no tratamento do AVC isquêmico agudo. No entanto, em pacientes com contraindicação a AAS, a administração de outros antiagregantes deve ser considerada.

O estudo SOCRATES (*Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes*) foi um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de ticagrelor versus AAS iniciados dentro de 24 horas em pacientes com AVC isquêmico com sintomas mínimos (pontuação no *National Institutes of Health Stroke Scale*-NIHSS ≤ 5) ou ataque isquêmico transitório (AIT com escores ABCD2 [Idade, Pressão Arterial, Características Clínicas, Duração, Diabetes] pontuação ≥ 4). Com um desfecho primário de tempo para o desfecho composto de AVC, infarto do miocárdio (IM) ou morte até 90 dias, o ticagrelor não foi superior a AAS. No entanto, como não houve diferenças significativas de segurança nos dois grupos, ticagrelor pode ser uma alternativa razoável em pacientes com AVC que apresentam contraindicação a AAS.⁸ Em análise exploratória pré-especificada, o ticagrelor foi superior à AAS no subgrupo de pacientes com AVC de possível etiologia aterosclerótica de grande artéria (estenose aterosclerótica ipsilateral de uma artéria extracraniana ou intracraniana, incluindo pacientes com <50 por cento de estenose, trombo móvel ou placa com ≥ 4 mm no arco aórtico).⁹

A eficácia do tirofiban e do eptifibatide endovenosos não está bem estabelecida em pacientes com AVC isquêmico agudo. No entanto, ensaios prospectivos, randomizados e abertos de fase II com tirofiban e eptifibatide sugeriram segurança no tratamento desses pacientes. Estudos de braço único de eptifibatide como terapia adjuvante à alteplase endovenosa sugerem que mais dados são necessários para estabelecer segurança e eficácia dessas medicações.^{10,11} A administração de outros antagonistas dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa, incluindo o abciximabe, no tratamento do AVC isquêmico agudo é potencialmente prejudicial e não deve ser realizada. Uma revisão Cochrane de antagonistas do receptor de glicoproteína IIb/IIIa endovenosos no tratamento de AVC isquêmico concluiu que esses agentes estão associados a um risco significativo de hemorragia intracraniana sem uma melhora mensurável em morte ou incapacidade.¹² A maioria dos dados da revisão se aplica ao abciximabe, que foi estudado no estudo AbESTT (*Study of Effectiveness and Safety of Abciximab in Patients With Acute Ischemic Stroke*). Este estudo fase III foi encerrado precocemente devido a uma análise desfavorável de risco-benefício.¹³

Em resumo, a administração de AAS é recomendada em pacientes com AVC isquêmico dentro de 24 a 48 horas após o início dos sintomas.

O clopidogrel é uma alternativa para pacientes intolerantes à AAS, embora a eficácia desse antiagregante plaquetário no AVC agudo não tenha sido estabelecida. Com base nos resultados do estudo SOCRATES, ticagrelor também pode ser uma alternativa razoável em pacientes com AVC que têm uma contraindicação à AAS.⁴

DUPLA OU TRIPLA ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA NA FASE AGUDA DO AVC

O uso de dupla antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel por um curto período de tempo mostrou-se eficaz em pacientes com ataque isquêmico transitório ou AVC isquêmicos com déficits mínimos. O estudo CHANCE randomizou 5.170 pacientes chineses em 24 horas do início do AIT de alto risco ou AVC isquêmico com déficits mínimos para terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel e AAS (dose de ataque de clopidogrel 300 mg, 75 mg por dia durante 90 dias, mais 75 mg de AAS por dia nos primeiros 21 dias) ou ao placebo. O desfecho primário de recorrência de AVC em 90 dias (isquêmico ou hemorrágico) favoreceu a dupla antiagregação plaquetária quando comparada à AAS isolada. Os resultados de acompanhamento em longo prazo encontraram um efeito duradouro do tratamento, mas a terapia para a prevenção secundária do AVC só mostrou diferença nos primeiros 90 dias. A população étnica restrita e os padrões de tratamento no estudo CHANCE limitaram a generalização dos seus resultados de modo que a combinação de clopidogrel e AAS não tem sido recomendada rotineiramente nas diretrizes para o tratamento do AVC.¹⁴ No recém publicado estudo POINT, pacientes com AVC isquêmico com déficit menores ou AIT de alto risco, aqueles que receberam uma combinação de clopidogrel e AAS (dose de ataque de 600 mg no primeiro dia, seguido de 75 mg por dia, mais AAS na dose de 50 a 325 mg por dia) tiveram menor risco de eventos isquêmicos maiores, mas maior risco de hemorragia grave aos 90 dias do que aqueles que receberam apenas AAS.¹⁵

O estudo TARDIS envolvendo mais de 3.000 pacientes com AVC isquêmico agudo ou AIT comparou terapia antiplaquetária tripla com AAS, clopidogrel e dipiridamol *versus* clopidogrel isoladamente ou AAS e dipiridamol. O tratamento foi iniciado dentro de 48 horas após o início e continuado por 30 dias. O estudo foi interrompido por futilidade. Terapia antiplaquetária tripla não reduziu a incidência ou gravidade de AVC recorrente ou AIT em 90 dias, mas aumentou o risco de sangramento maior.¹⁶

Em resumo, em pacientes com ataque isquêmico transitório ou AVC isquêmico com déficits mínimos, o tratamento por 21 dias com terapia antiplaquetária dupla (AAS e clopidogrel) iniciado dentro de 24 horas do início dos sintomas deve ser considerado para a prevenção secundária precoce do AVC.⁴

ANTICOAGULAÇÃO NA FASE AGUDA DO AVC

Anticoagulação urgente não é recomendada para o tratamento de pacientes com AVC isquêmico agudo no intuito de prevenir recorrência precoce, evitar piora progressiva ou melhorar desfechos clínicos. Alguns especialistas usam a anticoagulação precoce para vários subtipos de AVC isquêmico, incluindo AVC cardioembólico devido à fibrilação atrial, AVC devido a estenoses arteriais de grandes artérias ou dissecções arteriais. No entanto, mesmo nesses pacientes uma revisão da literatura não mostra benefícios do uso de anticoagulantes em fase aguda. Outros subgrupos com risco particularmente alto de embolia recorrente, como pacientes com válvulas cardíacas mecânicas ou trombo intracardíaco não foram incluídos ou foram sub-representados em estudos de terapia antitrombótica aguda para AVC.⁴

Desde sua diretriz de 2013, a *American Stroke Association* (ASA) também sugere que não há benefício do uso de anticoagulação urgente em pacientes com AVC isquêmico agudo.¹⁷ Duas metanálises atualizadas confirmam a falta de benefício da anticoagulação de urgência.^{18,19} Um estudo adicional, não incluído nessas metanálises, investigou a eficácia da heparina de baixo peso molecular (HBPM) em comparação com a AAS na prevenção da deterioração neurológica precoce em um estudo randomizado controlado não-cego. Embora tenha havido uma diferença estatisticamente significativa na deterioração neurológica precoce aos 10 dias após a admissão, não houve diferença na pontuação de seis meses na escala de Rankin modificado.²⁰

O manejo ideal de pacientes com AVC isquêmico agudo e evidência radiológica de trombo intraluminal não oclusivo (por exemplo, em artéria carótida cervical ou sistema vertebrobasilar) permanece incerto. Alguns pequenos estudos observacionais sugeriram a segurança da heparina endovenosa de curta duração ou HBPM neste cenário, mas estudos adicionais são necessários para estabelecer segurança e eficácia.^{21, 22}

Estudos observacionais sugerem segurança e a viabilidade do tratamento da AVC isquêmico com inibidores da trombina, como terapia única ou adjunta à alteplase. O inibidor direto da trombina, dabigatran, foi estudado em 53 doentes com AIT ou AVC leve (NIHSS ≤ 3), sem ocorrências de hemorragia intracraniana assintomática em 30 dias.²³ O estudo ARTSS (*Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke*) foi um estudo aberto de segurança piloto de infusão de argatroban mais alteplase endovenosa

em 65 pacientes com trombo completo ou parcialmente oclusivo diagnosticado por Doppler transcraniano.²⁴ No estudo ARTSS-2 fase II, pacientes com AVC isquêmico agudo tratados com alteplase (n = 90) foram randomizados receber placebo ou argatroban (100 µg / kg em bolus), seguido de infusão de duas diferentes doses (1 ou 3 µg / kg por minuto) por 48 horas. As taxas de hemorragia intracraniana foram semelhantes entre os braços controle, dose baixa e alta dose (10%, 13% 7%), respectivamente.²⁵ Atualmente, a utilidade de argatroban, dabigatrana ou outros inibidores de trombina para o tratamento de pacientes com AVC isquêmico não está bem estabelecida, sendo necessários mais estudos clínicos.⁴

Os dados também ainda são limitados quanto ao uso de inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana) no tratamento agudo de pacientes com AVC isquêmico. Diversos estudos observacionais prospectivos estão em andamento.⁴ Um estudo clínico randomizado de 195 pacientes com AVC isquêmico agudo leve (lesão isquêmica aguda menor que um terço do território da artéria cerebral média, metade do território da artéria cerebral anterior, metade do território da artéria cerebral posterior ou metade de um hemisfério cerebelar) e fibrilação atrial, novas lesões isquêmicas ou nova hemorragia intracraniana em exames de ressonância magnética após quatro semanas ocorreram em 49,5% dos pacientes que receberam rivaroxabana e 54,5% receberam varfarina, uma diferença não significativa. Cada grupo teve uma recidiva de AVC isquêmico e não ocorreu hemorragia intracraniana sintomática. Os autores concluíram que em pacientes com AVC isquêmico agudo relacionado à FA, rivaroxabana e a varfarina apresentaram segurança e eficácia comparáveis.²⁶

Nos casos selecionados em que anticoagulação no cenário de AVC agudo é indicada, deve-se sempre realizar um estudo de neuroimagem para excluir hemorragia e estimar-se o tamanho do infarto. Anticoagulação precoce deve ser sempre evitada na presença de um infarto de

grande volume ou hipertensão não controlada. Embora não haja uma definição padrão, muitos especialistas em AVC consideram infartos “grandes” como aqueles que envolvem mais de um terço do território da artéria cerebral média ou mais da metade do território da artéria cerebral posterior. O tamanho do infarto também pode ser clinicamente definido, mas esse processo pode subestimar o volume real do infarto quando chamadas áreas “silenciosas” do córtex associativo estão envolvidas. A estimativa clínica do tamanho do infarto pode ser melhorada pelo uso de escalas validadas que tenham sido correlacionadas com o volume e o desfecho clínico do infarto, como a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). De um modo geral, pacientes com pontuação na escala do NIHSS > 15 apresentam infartos com grandes volumes na neuroimagem. Infartos em áreas estratégicas como cerebelo em tronco encefálico apesar de se associarem a volumes usualmente pequenos podem contraindicar o uso de anticoagulante uma vez que sangramentos em áreas estratégicas podem acarretar consequências clínicas graves.²⁷

Em resumo, o uso anticoagulação parenteral em dose plena para o tratamento de pacientes não selecionados com AVC isquêmico agudo não é recomendado uma vez que os estudos mostram eficácia limitada e um aumento do risco de complicações hemorrágicas.⁴

PROFILAXIA SECUNDÁRIA

Passada a fase aguda do AVC isquêmico, é de extrema importância a definição da etiologia do evento isquêmico para apropriada instituição da profilaxia secundária. Existem diversas classificações etiológicas úteis na avaliação de pacientes com AVC que estão descritas nas Tabelas 1, 2 e 3.^{20, 28, 29}

TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA EM AVC ISQUÊMICO NÃO CARDIOEMBÓLICO

Tabela 1. Classificação TOAST.

1 – Aterosclerose de grandes artérias	Avaliação das artérias (por intermédio de Doppler de carótidas, Doppler transcraniano, angiorressonância ou angiotomografia dos vasos cranianos) demonstra estenose maior que 50% ou oclusão de grandes ramos arteriais (intra ou extracranianos) do mesmo lado da lesão central ou placas complexas na aorta ascendente ou transversa (> 4mm). A tomografia do crânio (TC) ou ressonância magnética do crânio (RM) em geral demonstra lesões cerebrais maiores que 1,5cm de diâmetro. Outros exames devem excluir fontes potenciais de cardioembolia.
2 – Cardioembolismo	Os infartos cardioembólicos são decorrentes de oclusão de vaso cerebral por êmbolos provenientes do coração. As principais doenças cardíacas potencialmente emboligênicas podem ser classificadas em alto e médio risco de embolização (Tabela 3).
3 – Oclusão de pequenas artérias (lacunas)	Nos infartos por oclusão de pequenas artérias cerebrais, também chamados <i>infartos lacunares</i> , o paciente apresenta clínica de síndrome lacunar (<i>deficit</i> neurológico sem comprometimento cortical) e, em geral, a TC ou RM demonstram lesões pequenas (lacunas) no território de artérias perfurantes, ou seja, núcleos da base, tálamo, tronco cerebral, coroa radiada e cápsulas interna e externa menores que 1,5cm de diâmetro. Ocorrem por degeneração dos pequenos vasos e de arteríolas perfurantes, por ação direta da hipertensão arterial crônica, associada ou não ao diabetes melito.
4 – Infartos por outras etiologias	Infartos com outras etiologias englobam todas as causas que diferem destas três primeiras, por exemplo: vasculopatias não ateroscleróticas (Moyamoya, dissecação arterial), desordens hematológicas (anemia falciforme), coagulopatias (deficiência de fatores fibrinolíticos), vasculites (varicela, lúpus, meningite).
5 – Infartos de origem indeterminada	Os infartos de causa indeterminada são aqueles que não se enquadram nas categorias anteriores, apesar de investigação completa ou aqueles com mais de uma etiologia encontrada.

Tabela 2. Classificação CCS-TOAST (*causative classification system*).

Mecanismo do AVC I	Nível de Confiança	Critério
Aterosclerose de Grandes Artérias	Evidente	1. Redução do diâmetro em 50% ou doença vascular oclusiva/estenótica por aterosclerose em artéria intracraniana clinicamente relevante, e 2. A ausência de infarto agudo em territórios vasculares que não seja em território de artéria obstruída ou estenótica.
	Provável	1. História prévia de uma ou mais cegueira monocular transitória (CMT), AITs ou AVC I no território da artéria índice afetado por aterosclerose no último mês; ou 2. Evidência de estenose proximal oclusiva ou oclusão completa não –crônica julgada ser devido a aterosclerose extracraniana ou intracraniana em artéria em artéria clinicamente relevante (exceto para as artérias vertebrais), ou 3. A presença de infartos territórios de fronteiras vasculares (<i>watersheds</i>) ipsilaterais e unilaterais ou múltiplos, temporalmente separados, exclusivamente no território da artéria afetada.
	Possível	1. A presença de um placa aterosclerótica saliente para o lúmen e causando estenose (50%) em uma artéria extracraniana ou intracraniana clinicamente relevante e antecedentes de duas ou mais CMTs, AITs ou AVC I no território da artéria índice afetada pela aterosclerose, pelo menos um evento no último mês; ou 2. A evidência de aterosclerose de grandes artérias evidente na ausência de investigação diagnóstica completa para outros mecanismos.
Embolia Cardio-aórtica	Evidente	A presença de fonte cardíaca de alto risco para embolia cerebral.
	Provável	1. Evidência de embolia sistêmica, ou 2. Presença de múltiplos infartos agudos que ocorrem intimamente relacionados no tempo tanto em hemisfério direito quanto esquerdo ou em ambas as circulações anterior e posterior na ausência de oclusão ou estenose oclusiva proximal de todos os vasos relacionados: de outras doenças que podem causar lesão cerebral isquêmica multifocal como vasculites, vasculopatias e alterações hemostáticas ou hemodinâmica não devem ser presente.
	Possível	1. A presença de uma condição cardíaca com baixo ou risco incerto de embolia cerebral, ou 2. Evidência de embolia cardio-aórtica evidente na ausência de investigação diagnóstica completa para outros mecanismos.
Oclusão de pequenas artérias	Evidente	A imagem evidencia um único infarto agudo clinicamente relevante com menor de 20 mm de maior diâmetro no território dos núcleos da base ou do tronco cerebral, artérias penetrantes na ausência de qualquer outra patologia na artéria original e no local de origem da artéria penetrante (ateroma focal, dissecação do vaso, vasculite, vasos espasmo, e assim por diante).
	Provável	A presença a AITs lacunares estereotipados na última semana.
	Possível	1. Apresenta-se com uma síndrome lacunar clássica na ausência de imagens sensível o suficiente para detectar pequenos infartos, ou 2. Evidência de oclusão de pequenas artérias evidente na ausência de investigação diagnóstica completa para outros mecanismos.
Outras causas	Evidente	Presença de doença específica que envolve artérias cerebrais clinicamente relevantes
	Provável	Um processo da doença específica que ocorreu em relação temporal clara e perto do início do infarto cerebral, como a dissecação arterial, cirurgia cardíaca ou arterial, e intervenções cardiovasculares.
	Possível	A evidência de uma outra causa na ausência de investigação para diagnóstico completo dos mecanismos listados acima.
Causas indeterminadas	Desconhecido (sem causas evidentes ou possíveis para as acima)	Embolia criptogênica.
		1. Evidência angiográfica de interrupção abrupto de fluxo sanguíneo em vasos angiograficamente normais em artérias intracranianas, ou 2. Imagem evidenciando recanalização completa da artéria ocluída anteriormente, ou 3. Presença de múltiplos infartos agudos que ocorreram intimamente relacionados sem anormalidade detectável nos vasos relevantes.
	Não - classificado	Outros criptogênicos: aqueles que não preenchem os critérios para embolia criptogênica; ou tem avaliação incompleta: ausência de testes de diagnóstico que, pelo o julgamento do examinador, teriam sido essencial para descobrir a causa subjacente. A presença de mais do que um mecanismo evidente ou nenhuma evidência provável de ser capaz de estabelecer uma única causa.

Tabela 03. Fontes de grande e médio risco para cardioembolia, segundo a classificação do TOAST.

Fontes de alto risco	Fontes de médio risco
prótese valvar sintética	Prolapso de válvula mitral
Estenose mitral com fibrilação atrial	Calcificação do anel mitral
Fibrilação atrial (que não seja isolada)	Estenose mitral sem fibrilação atrial
Trombo atrial esquerdo sésil	Turbulência atrial esquerda
Doença do nó sinusal	Aneurisma de septo atrial
Infarto agudo do miocárdio recente (< 4 semanas)	Forame oval patente Flutter atrial
Trombo ventricular esquerdo	Fibrilação atrial isolada
Cardiomiopatia dilatada	Prótese valvar biológica
Segmento acinético do ventrículo esquerdo	Endocardite asséptica
Mixoma atrial	Insuficiência cardíaca congestiva
Endocardite infecciosa	Segmento hipocinético do ventrículo esquerdo
	Infarto agudo do miocárdio com mais de 4 semanas e menos de 6 meses

Em 2016 uma análise (*pooled analysis*) de mais de 15.000 indivíduos em 12 estudos avaliando a AAS como prevenção secundária de AVC isquêmico, a AAS reduziu o risco relativo de AVC isquêmico recorrente nas primeiras seis semanas em 58%. O benefício da AAS foi maior para o subgrupo de pacientes com AIT ou AVC com déficits menores. A dose de AAS em estudos secundários de prevenção de AVC variou entre 20 e 1.300 mg. A maioria dos estudos sugere que 50 a 325 mg/dia de AAS é tão eficaz quanto doses mais altas.³⁰ Uma revisão de 195 estudos de prevenção secundária mostrou que doses de 75 a 150 mg/dia produzem a mesma redução de risco, comparada ao placebo, que doses de 150 a 325 mg/dia.³¹

O estudo CAPRIE selecionou aleatoriamente mais de 19.000 pacientes com AVC recente, infarto do miocárdio (IM) ou doença arterial periférica sintomática para tratamento com AAS (325 mg) ou clopidogrel (75 mg). O desfecho primário (desfecho composto de AVC, IM ou morte vascular) foi significativamente reduzido com o tratamento com clopidogrel comparado ao tratamento com AAS. No entanto, o benefício do clopidogrel sobre a AAS no estudo CAPRIE variou com base na doença de recrutamento. A maior parte do benefício foi observado em pacientes com doença arterial periférica e a diferença no desfecho composto entre o tratamento com clopidogrel e AAS em pacientes com AVC recente não foi significativa.³²

Estudos clínicos randomizados, como o WARSS (*Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study*) e WASID (*Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease*) não encontraram diferença em termos de benefício entre terapia antiplaquetária e anticoagulante para redução do risco de AVC isquêmico. No entanto, o risco de hemorragia grave e morte foi maior com a varfarina.^{33, 34} Em pacientes com estenoses intracranianas acima de 50% o estudo SAMMPRIS (*Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke*

in Intracranial Stenosis) mostrou que o tratamento médico agressivo (incluindo dupla antiagregação plaquetária, estatina e antihipertensivos, além de manejo de sedentarismo e obesidade) foi superior ao uso de *stent* para pacientes com estenose de grande artéria intracraniana de alto grau recentemente sintomáticos.³⁵

Para maior parte dos pacientes com AVC isquêmico, o uso combinado de AAS e clopidogrel em longo prazo não oferece maior benefício para a prevenção de recorrência do que qualquer um dos agentes isoladamente, mas aumenta substancialmente o risco de complicações hemorrágicas. Esta conclusão tem base nos resultados do estudo MATCH que envolveu mais de 7.000 pacientes com AVC isquêmico ou AIT, que também tinham história adicional de IM prévio, AVC prévio (além do evento-índice), diabetes, angina ou doença arterial periférica sintomática. O desfecho primário foi um composto de AVC isquêmico, infarto do miocárdio, IM ou reinternação por isquemia aguda. Os pacientes foram aleatoriamente designados para a combinação de clopidogrel (75 mg por dia) mais AAS (75 mg por dia) *versus* clopidogrel (75 mg por dia) sozinho. O tratamento com dupla antiagregação plaquetária não reduziu o risco de eventos vasculares maiores em comparação com o clopidogrel isolado e se associou a um aumento significativo de complicações hemorrágicas (hemorragias intracranianas e gastrointestinais).³⁶

Os efeitos da AAS associada ao dipiridamol na prevenção secundária de AVC isquêmico parecem ser aditivos. A combinação do dipiridamol de liberação prolongada e AAS é significativamente mais eficaz do que a AAS isolada para a prevenção do AVC com base nos estudos ESPS2 e ESPRIT.^{37, 38} No estudo ESPS2, a taxa de AVC aos 24 meses de seguimento foi significativamente menor no grupo dipiridamol de liberação aspirada em comparação com o grupo isolado de AAS. No estudo ESPRIT durante um seguimento médio de 3,5 anos, o desfecho primário composto (morte por todas as causas vasculares, AVC não fatal, IM não-fatal ou grande complicação hemorrágica) foi significativamente menos frequente no grupo AAS mais dipiridamol do que no grupo AAS.

Em resumo, AAS, clopidogrel e a combinação de dipiridamol com liberação prolongada com AAS (não disponível no Brasil) são opções aceitáveis como profilaxia secundária do AVC isquêmico não cardioembólico.

ANTICOAGULAÇÃO EM PACIENTES COM AVC CARDIOEMBÓLICO

Aproximadamente 10% dos pacientes com AVC isquêmico agudo ou AIT terão FA detectada durante a internação hospitalar enquanto 11% adicionais podem ter FA se testados com 30 dias de monitorização eletrocardiográfica contínua.³⁹

Vários ensaios clínicos demonstraram o efeito terapêutico da varfarina quando comparado a placebo na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA não valvular. Uma análise de dados agrupados de cinco estudos de prevenção primária demonstrou uma redução de risco relativo de 68% e uma redução absoluta na taxa anual de AVC de 4,5% para 1,4% em pacientes alocados no grupo que recebeu varfarina de dose ajustada.⁴⁰

A intensidade ideal de anticoagulação oral para prevenção de AVC em pacientes com FA é a manutenção de INR entre 2,0 a 3,0. Resultados de um grande estudo caso-controle e de um estudo randomizado controlado sugerem que a eficácia da anticoagulação oral diminui significativamente com INR abaixo de 2,0.⁴¹ Infelizmente, uma alta porcentagem de pacientes com FA tem níveis subterapêuticos de anticoagulação e, portanto, são inadequadamente protegidos do AVC. As diretrizes da AHA/ACC/HRS recomendam varfarina, dabigatrana, rivaroxabana ou apixabana em pacientes com FA não valvar e AVC prévio ou AIT.^{42, 43}

Dabigatrana foi comparada com varfarina com dose ajustada em um estudo (RE-LY) envolvendo mais de 18.000 pacientes com FA que, no entanto, excluiu pacientes com história de AVC há menos de 14 dias. A dabigatrana foi superior à varfarina na dose de 150 mg duas vezes por dia e não inferior na dose de 110 mg duas vezes por dia na prevenção de AVC ou embolia sistêmica, inclusive no subconjunto de participantes com AVC prévio.⁴⁴ Rivaroxabana foi comparada com varfarina dose ajustada no estudo ROCKET AF de mais de 14.000 pacientes e foi considerada não inferior (1,7 *versus* 2,2% ao ano, respectivamente) quanto ao desfecho primário composto de AVC ou embolia sistêmica do sistema nervoso central. Semelhante a toda a coorte, não houve diferença significativa no desfecho composto primário entre rivaroxabana e varfarina no subgrupo de pacientes (52%) com AVC prévio. O estudo ROCKET AF também excluiu pacientes com AVC nos últimos 14 dias.⁴⁵ Apixabana foi comparada com varfarina dose ajustada no ensaio ARISTOTLE envolvendo mais de 18.000 pacientes e foi superior à varfarina na prevenção de AVC ou embolia sistêmica e resultou em menor mortalidade geral (3,5 *versus* 3,9 por cento). Entre os 3.436 indivíduos com AVC prévio ou AIT, não houve diferença significativa no AVC e embolia sistêmica entre apixabana e varfarina (apixabana 2,5 *versus* varfarina a 3,2%). O estudo ARISTOTLE excluiu pacientes com história de AVC nos últimos sete dias.⁴⁶

Edoxabana foi comparado com a varfarina no ensaio com mais de 21.000 pacientes. Edoxabana foi não inferior no que diz respeito ao desfecho primário de eficácia e causou menos sangramento. Os resultados foram semelhantes no subgrupo de pacientes com acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquêmico transitório, como em toda a coorte. Os estudos ENGAGE TIMI 48 excluiu pacientes com AVC nos últimos 28 dias.⁴⁷

Anticoagulação com varfarina também é indicada em pacientes com AVC e IM com trombo em ventrículo esquerdo, válvula prostéticas metálicas e doença mitral reumática com FA.⁴²

Em resumo, de acordo com os resultados dos estudos aqui discutidos, a diretriz europeia de FA, assim como a diretriz da AHA/ASA recomendam o uso de anticoagulantes de ação direta preferencialmente à varfarina para profilaxia secundária de AVC em pacientes com FA. O tempo para início dessas medicações após o AVC isquêmico é controverso, não tendo sido estudado de maneira sistemática. Atualmente, com base em opinião de especialistas, se aceita que para pacientes com AIT e FA seja razoável o início dos anticoagulantes de ação direta 24 horas após o início dos sintomas; para pacientes com déficits leves, após três dias; para pacientes

com déficits moderados, após 6 a 8 dias uma vez que neuroimagem exclua transformação hemorrágica e para pacientes com déficits graves, após 12 a 14 dias, também após avaliação por neuroimagem.

Em pacientes com AVC e FA já em uso de anticoagulação oral é importante investigar não só adesão às medicações assim como outras etiologias concomitantes. A etiologia de um evento isquêmico em um paciente com FA pode eventualmente ser uma estenose carotídea significativa que deve ser revascularizada, não sendo importante nesses pacientes a troca do anticoagulante e sim o tratamento da lesão carotídea. Raramente será necessário associar anticoagulantes e antiplaquetários para prevenção secundária de AVC e esses casos devem ser avaliados com bastante cautela pelo aumento do risco de sangramento conferido pela combinação de medicações antitrombóticas. Quando essa combinação for necessária (exemplo pacientes tratados com *stent* coronário nos últimos 6-12 meses e que tem FA), o tempo de utilização da combinação deve ser o mais breve possível.

AVC EMBÓLICO DE CAUSA INDETERMINADA (ESUS)

Os AVCs isquêmicos criptogênicos (de causa desconhecida) compreendem cerca de 25% de todos os AVC. Avanços em técnicas de imagem e melhor compreensão da fisiopatologia do AVC levaram a uma reavaliação do AVC criptogênico. Há evidências fortes de que a maioria dos AVCs criptogênicos seja tromboembólica. Portanto surgiu na literatura a definição de AVC embólico de causa indeterminada: infarto cerebral não lacunar sem estenose arterial proximal ou fontes cardioembólicas, com indicação clara de anticoagulação.⁴⁸ Como os êmbolos consistem principalmente em trombos, os anticoagulantes provavelmente reduzem a isquemia cerebral recorrente mais efetivamente do que os antiagregantes plaquetários. Infelizmente o primeiro estudo que avaliou o uso de drogas anticoagulantes diretas (rivaroxabana) *versus* AAS não mostrou benefício da medicação, tendo ainda se associado a um risco maior de sangramentos maiores.⁴⁹ Outros estudos envolvendo a apixabana e a dabigatrana em pacientes com ESUS estão em andamento.

CONCLUSÕES

A terapia antitrombótica após AVC isquêmico evoluiu consideravelmente na última década. Particularmente para pacientes com AVC e fibrilação atrial, a incorporação dos anticoagulantes de ação direta à prática clínica representa um grande avanço, pois tais medicações são mais eficazes e seguras para o tratamento de pacientes de alto risco. Investigar adequadamente a etiologia do evento vascular isquêmico é de fundamental importância para instituição da profilaxia secundária adequada. A prevenção secundária do AVC não deve se restringir ao manejo antitrombótico, sendo fundamental o manejo agressivo dos demais fatores de risco vasculares como dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial e sedentarismo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2018;137:e67-e492.
2. Lotufo PA. Stroke is still a neglected disease in brazil. *Sao Paulo Med J*. 2015;133:457-9.
3. Radu RA, Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;159:93-106.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2018 ;49(3):e46-e110.
5. The international stroke trial (ist): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International stroke trial collaborative group. *Lancet*. 1997;349:1569-81.
6. Cast: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Cast (chinese acute stroke trial) collaborative group. *Lancet*. 1997;349:1641-9.
7. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the cast and ist collaborative groups. *Stroke*. 2000;31:1240-9.
8. Johnston SC, Amarenco P. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;375:1395.
9. Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: A subgroup analysis of socrates, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:301-10.
10. Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, von Reutern GM, Seitz RJ, Rother J, et al. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: The satis trial. *Stroke*. 2011;42:2388-92.
11. Pancioli AM, Broderick J, Brott T, Tomsick T, Khoury J, Bean J, et al. The combined approach to lysis utilizing eptifibatide and rt-pa in acute ischemic stroke: The clear stroke trial. *Stroke*. 2008;39:3268-76.
12. Ciccone A, Motto C, Abraha I, Cozzolino F, Santilli I. Glycoprotein iib-iiia inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD005208.
13. Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: Results of an international phase iii trial: Abciximab in emergency treatment of stroke trial (ABEST-II). *Stroke*. 2008;39:87-99.
14. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11-9.
15. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk tia. *N Engl J Med*. 2018 ;379(3):215-25.
16. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, Beridze M, Christensen H, Dineen RA, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (tardis): A randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391:850-9.
17. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demmaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
18. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:CD003242
19. Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD000024
20. Low molecular weight heparinoid, org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. The publications committee for the trial of org 10172 in acute stroke treatment (toast) investigators. *JAMA*. 1998;279:1265-72.
21. Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, Radovic V, Siddiqui AH, Levy EI, et al. Intravenous heparin for the treatment of intraluminal thrombus in patients with acute ischemic stroke: A case series. *J Neurointerv Surg*. 2013;5:144-50.
22. Vellimana AK, Kadkhodayan Y, Rich KM, Cross DT, 3rd, Moran CJ, Zazulia AR, et al. Symptomatic patients with intraluminal carotid artery thrombus: Outcome with a strategy of initial anticoagulation. *J Neurosurg*. 2013;118:34-41.
23. Kate M, Gioia L, Buck B, Sivakumar L, Jeerakathil T, Shuaib A, et al. Dabigatran therapy in acute ischemic stroke patients without atrial fibrillation. *Stroke*. 2015;46:2685-7.
24. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: Final results of a pilot safety study. *Stroke*. 2012;43:770-5.
25. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, et al. Randomized, multicenter trial of artss-2 (argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke). *Stroke*. 2017;48:1608-16.
26. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, Hussain D, Kalashyan H, Buck B, et al. Early rivaroxaban use after cardioembolic stroke may not result in hemorrhagic transformation: A prospective magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2016;47:1917-9.
27. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR, et al. Is the association of national institutes of health stroke scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke*. 2002;33(4):954-8.
28. McArdle PF, Kittner SJ, Ay H, Brown RD, Jr., Meschia JF, Rundek T, et al. Agreement between toast and ccs ischemic stroke classification: The ninds sign study. *Neurology*. 2014;83:1653-60.
29. Gokcal E, Niftaliyev E, Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: A comparative study of toast, ccs, and asco. *Acta Neurol Belg*. 2017;117:643-8.
30. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: Time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388:365-75.
31. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
32. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). Caprie steering committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
33. Hankey GJ. Warfarin-aspirin recurrent stroke study (warss) trial: Is warfarin really a reasonable therapeutic alternative to aspirin for

- preventing recurrent noncardioembolic ischemic stroke? *Stroke*. 2002;33:1723-6.
34. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, et al. The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study. *Neurology*. 1995;45:1488-93.
 35. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365:993-1003.
 36. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (match): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
 37. Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, Humphreys M, European Stroke Prevention S. Cardiac safety in the european stroke prevention study 2 (esps2). *Int J Clin Pract*. 2001;55:162-3.
 38. Group ES, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-73.
 39. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43:2689-94.
 40. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-57.
 41. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335:540-6.
 42. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014;45:2160-236.
 43. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 aha/acc/hrs guideline 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 heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.
 44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
 45. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
 46. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
 47. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
 48. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-38.
 49. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191-201.