Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ANTICOAGULANTES NÃO ANTAGONISTAS DA VITAMINA K NA PREVENÇÃO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

NON-VITAMIN K ANTAGONIST ANTICOAGULANTS IN THE PREVENTION OF STROKE

Alexandre Pieri[1,2]

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil
2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Correpondência:
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana, São Paulo, SP, Brasil. 04012-909 – apieri@hotmail.com

Recebido em 09/07/2017,
Aceito em 17/08/2017

RESUMO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) causado por fibrilação atrial (FA) é comum e mais grave que os de outra etiologia. Devido à eficácia e segurança maiores ou similares dos anticoagulantes orais diretos (DOAC) comparados à varfarina e à comodidade de uso, esses fármacos são considerados o tratamento de escolha na prevenção do AVCi por FA. Pacientes com FA e AVCi agudo apresentam alto risco de recorrência e devem ser submetidos à anticoagulação precoce, seguindo-se a "regra 1, 3, 6, 12 dias". Nos casos de acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh) durante o uso de (DOAC), pode-se recomendar o concentrado de complexo protrombínico, porém não há evidência que apoie essa conduta. O advento dos agentes reversores traz a oportunidade de ampliar o uso dos DOAC, porque proporcionam maior controle nas situações de urgência, como o AVC. Por serem mais fáceis de usar e apresentarem menor interação medicamentosa, os DOAC assumem um importante papel nos pacientes com declínio cognitivo. Pacientes com FA não devem ser excluídos do uso de anticoagulantes somente por apresentarem alto risco de quedas. Para pacientes com indicação de anticoagulação, os benefícios geralmente suplantam os riscos.

Descritores: Acidente vascular cerebral; Fibrilação atrial; Anticoagulante.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF)-related ischemic stroke (IS) is common and more severe than stroke due to other causes. Due to the greater or similar efficacy and safety to direct oral anticoagulants (DOAC) compared to warfarin, and their ease of use, these drugs are considered the treatment of choice for the prevention of AF-related stroke. Patients with AF and acute IS present a high risk of recurrent stroke and should be submitted to early anticoagulation, following the "1-3-6-12 day rule". In cases of DOACs-related intracerebral hemorrhage (ICH), prothrombin complex concentrate (PCC) can be recommended for use, but there is no evidence to support this conduct. The advent of reversal agents brings the opportunity to increase the use of DOACs, because they provide better control in emergency situations, such as stroke. Because they are easy to use and present less drug interactions, DOACs play an important role in patients with cognitive decline. Patients with AF should not be excluded from the use of oral anticoagulants solely because they present high risk of falls. For patients with a valid indication for anticoagulation, the benefits generally outweigh the risks.

Descriptores: *Stroke; Atrial fibrilation; Anticoagulants.*

INTRODUÇÃO

A cada seis segundos um acidente vascular cerebral (AVC) ocorre no mundo, acometendo mais de seis milhões de pessoas a cada ano.[1] No Brasil, é a segunda causa de morte sendo superada apenas pelo infarto agudo do miocárdio.[2] Cerca de 90% dos AVC são isquêmicos[3] e esses decorrem de diferentes mecanismos etiológicos que apresentam a oclusão arterial trombótica como denominador comum.[4,5] A cardioembolia corresponde a 20% de todos os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCi) e a fibrilação atrial (FA) é a principal responsável por essa etiologia.[6] Nos pacientes com FA, 92% dos AVC são isquêmicos e esta doença não é

 http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20172703217-22

uma causa direta de acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh).[3,6] O AVCh nos pacientes com FA é decorrente de outras causas como hipertensão arterial sistêmica ou, mais comumente, associado ao uso de anticoagulantes.[7]

O AVCi causado por FA tende a ser mais grave por ser mais extenso, recorrente e com maior potencial de transformação hemorrágica.[8] Um estudo prospectivo, com pacientes que apresentaram AVCi por FA, mostrou que em 5 anos quase 75% dos pacientes acometidos evoluiram a óbito.[9] A terapêutica com anticoagulantes orais é a forma mais eficaz para prevenir o AVCi causado por FA.[10] A varfarina, única opção terapêutica durante anos, vem gradualmente sendo substituída pelos anticoagulantes orais diretos (DOACs).[10]

ANTICOAGULANTES NÃO ANTAGONISTAS DA VITAMINA K E MECANISMOS ETIOLÓGICOS DO AVCi

O AVCi não é uma doença e sim a complicação de diferentes patologias que levam à formação de um trombo e consequente oclusão de artérias de cérebro.[5] O estudo INTERSTROKE mostrou que 10 fatores de risco cardiovasculares modificáveis relacionam-se a 90% dos AVCi.[11] São eles: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo, excesso de álcool, dieta pobre em verduras e legumes, razão circunferência entre cintura e quadril aumentada, estresse crônico, depressão e doenças cardíacas como a FA.[11] Esses fatores estão presentes de forma isolada ou combinada na maioria dos diferentes mecanismos etiológicos do AVCi. A classificação etiológica mais usada e completa é a ASCOD.[5] Nessa, o AVCi pode ser decorrente de aterosclerose de grandes artérias, doença de pequenos vasos, cardioembolia, outras causas (genéticas, infecciosas, inflamatórias, neoplásicas e trombofilia) e dissecção arterial cervical e intracraniana.[5]

Os DOACs estão indicados para prevenção do AVCi cardioembólico por FA não valvar.[10] Nos portadores de FA valvar, que são aqueles pacientes com FA e estenose mitral moderada a grave (área do orifício valvar menor que 1,5 cm^2 e gradiente maior que 10 mmHg) ou válvula mecânica, os DOACs não devem ser usados.[10] Um outro perfil de paciente frequentemente encontrado na prática clínica neurovascular é o que apresenta AVCi cardioembólico de causa indeterminada. Os estudos RESPECT-ESUS (dabigatrana),[12] NAVIGATE-ESUS (rivaroxabana) [13] e ATTICUS (apixabana)[14] estão em andamento comparando os DOACs com varfarina nesses pacientes. O uso de NOACs em pacientes com AVCi criptogênico, lesão distal no exame de imagem e idade maior que 64 anos tem sido cada vez mais encorajado na prática clínica. Essa conduta é reforçada pelo fato da maioria dos pacientes com esses critérios apresentar um AVCi cardioembólico por FA.[15]

DOACS E VARFARINA NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO AVCi POR FA

Os DOACs disponíveis no Brasil são a dabigatrana, que é um inibidor direto da trombina, e a rivaroxabana e apixabana, que são inibidores do fator Xa. O primeiro estudo clínico randomizado, comparando um DOAC com a varfarina foi o estudo RELY[16]. Nesse estudo, não houve ajuste de doses e dabigatrana 110 mg e 150 mg duas vezes ao dia foram comparadas com varfarina na prevenção de AVC e embolia sistêmica por FA não valvar. A dose de 150 mg foi superior à varfarina na redução do AVC total (desfecho combinado de AVCi e AVCh) e 110 mg foi não inferior para esse desfecho de eficácia quando comparadas à varfarina . Quanto à segurança, 150 mg foi não inferior e 110 mg foi superior na redução de sangramento maior em comparação à varfarina. Ambas as doses de dabigatrana foram superiores à varfarina na redução de sangramento que ameaça a vida.[16] O estudo ROCKET-AF com rivaroxabana foi o segundo estudo publicado com um DOAC comparado à varfarina na prevenção de AVC e embolia sistêmica por FA.[17] Nesse estudo, doses selecionadas de rivaroxabana 20 e 15 mg (pacientes com clearance de creatinina- Clcr- 30-50 ml/min) uma x ao dia foram comparadas com varfarina. Rivaroxabana foi não inferior para o desfecho combinado de eficácia AVC total e de segurança, o sangramento maior.[17] No estudo ARISTOTLE, apixabana em doses selecionadas de 5 e 2,5 mg (esta última na presença de 2 em 3 fatores a seguir: idade maior 80 anos, peso menor que 60 kg ou creatinina maior que 1,4mg/dl) foram comparadas à varfarina na prevenção de AVC e embolia sistêmica por FA.[18] Apixabana foi superior no desfecho combinado AVC total e não inferior à varfarina na redução do AVCi. Quanto à segurança, a análise de apixabana em doses selecionadas mostrou superioridade na redução de sangramento maior comparada à varfarina.[18]

Do ponto de vista neurovascular, dois achados dos estudos merecem destaque. Dabigatrana, rivaroxabana e apixabana foram superiores à varfarina na redução do risco de AVCh, que é a forma de hemorragia mais grave e temida nos pacientes em uso de anticoagulantes.[16-18] Outro achado foi a superioridade na redução do AVCi observada com dabigatrana na dose de 150 mg, quando comparada à varfarina.[16] Esse achado levou à recomendação, nas diretrizes europeias de 2012, de que a otimização do tratamento com dabigatrana 150 mg é uma boa opção para pacientes em uso de varfarina, rivaroxabana, apixabana ou dabigatrana 110 mg que apresentem um AVCi.[19] Uma meta-análise comparando a varfarina com dabigatrana, rivaroxabana e apixabana em conjunto mostrou um perfil de eficácia e segurança a favor dos DOACs.[20] A maior eficácia e segurança, aliada ao menor potencial de interação medicamentosa e alimentar e, o uso de doses fixas destacam os DOACs como alternativa de primeira opção na prevenção de AVCi por FA não valvar.[10] A comodidade de uso dos DOACs é especialmente importante na prevenção secundária de pacientes com sequelas cognitivas decorrentes de AVC prévios.

PACIENTES COM AVCi AGUDO EM USO DE DOACS

A trombólise intravenosa com alteplase é o tratamento de escolha para pacientes com AVCi agudo e esse tratamento deve ser realizado em até 4 horas e 30 minutos do início dos sinais e sintomas.[21] Os pacientes anticoagulados com heparina ou varfarina e INR (índice normatizado internacional) >1,7 não podem ser trombolisados.[10,21] Pacientes em uso de DOACs apresentam contraindicação para trombólise (Recomendação Classe III; nível de evidência C).[21,22] Nos pacientes com função renal normal e última dose dos DOACs há mais de 48 horas a trombólise pode ser realizada. Por

outro lado, a segurança da trombólise em pacientes usando NAOCs e testes de coagulação usuais normais ainda não foi testada. Como o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) prolongado está associado com atividade qualitativa da dabigatrana, discute-se a possibilidade de trombose se este estiver normal.[23] Por sua vez, o tempo de protrombina (TP) mantém relação qualitativa com a concentração sérica da rivaroxabana.[24] Um pequeno estudo com *CoaguCheck point of care testing* mostrou relação entre INR e concentração sérica da rivaroxabana, mas não com apixabana e dabigatrana.[24]

Um passo a frente em relação à possibilidade de trombólise nos pacientes em uso de DOACs é a disponibilidade atual do idarucizumabe (agente reversor da dabigatrana) e a perspectiva de aprovação do andexanet alfa (agente reversor da rivaroxabana e apixabana). O idarucizumabe é um anticorpo monoclonal específico para a dabigatrana, com ação imediata e sustentada por 24 horas e sem interação com alteplase ou efeito pró-trombótico que pode ser facilmente administrado concomitatemente com o agente trombolítico.[25] A segurança e a eficácia da trombólise intravenosa após reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana com idarucizumabe vêm sendo demonstradas em recentes publicações.[26, 27] Em pacientes anticoagulados com oclusão proximal da artéria cerebral média, a trombectomia com stents removíveis pode ser uma opção, apesar desses pacientes não terem sidos incluídos nos estudos randomizados.[28]

INÍCIO DA ANTICOAGULAÇÃO APÓS UM AVCi

Por apresentarem menor risco de AVCh, serem mais estáveis do ponto de vista farmacocinético e não necessitarem de ponte com heparina os DOACs são melhores que a varfarina no cenário de anticoagulação após AVCi agudo. A apixabana e a dabigatrana podem agregar a vantagem da meia vida mais curta com menor risco de sangramento.[23] Os estudos de vida real têm mostrado maior segurança da dabigatrana e apixabana quando comparadas à rivaroxabana e esse fato pode estar associado à meia vida mais curta.[29-32] A disponibilidade de um agente reversor eficaz é mais um fator importante na escolha entre os DOACs na anticoagulação precoce pós-AVCi.

Quanto ao tempo ideal para início de tratamento com DOACs após um AVCi não há estudos randomizados. A decisão, com base na gravidade do AVCi dada pela escala de AVC do *National Institute of Health* (NIHSS)[33] e pelo tamanho da lesão isquêmica no exame de imagem, é apoiada em opinião consensual.[34] Uma estratégia de anticoagulação é a "regra do 1-3-6-12", sugerida por Diener et al em 2015.[34,35] Para pacientes com ataque isquêmico transitório, os DOACs podem ser iniciados no dia um. Nesses casos a pontuação na NIHSS será 0 e não haverá lesão no exame de imagem. Nos pacientes com AVCi leves com NIHSS<8 a anticoagulação deve ser iniciada no dia três. Para os pacientes com AVCi moderado com NIHSS entre 8 e 16 a anticoagulação é iniciada no dia seis. No AVCi grave com NIHSS>16 a anticoagulação pode ser iniciada no dia 12.[34,35] (Figura 1) Essa decisão pode ser influenciada por outros critérios, como idade do paciente, controle dos níveis pressóricos e tamanho do AVCi.[35] Um estudo randomizado, avaliando o tempo ideal para início do anticoagulante oral após um AVCi, está em fase de recrutamento.[36]

Nos pacientes com AVCi por FA, a adição de antiagregante plaquetário ao tratamento com anticoagulantes não traz benefícios e não deve ser realizada pelo aumento expressivo no risco de hemorragia.[37] Sempre que um paciente com FA apresenta um AVCi, outras etiologias devem ser investigadas.[37] Nos casos de estenose carotídea sintomática concomitante com FA recomenda-se que a endarterectomia seja realizada preferencialmente ao tratamento endovascular.[38] A cirurgia é preferível pela necessidade de monoterapia antiagregante plaquetária concomitante ao anticoagulante por apenas 10 dias,[39] enquanto no tratamento endovascular, a dupla terapia antiagregante plaquetária pode ser sugerida por até 3-6 meses.[38]

PACIENTES COM AVCh EM USO DE DOACs

Pacientes com FA em uso de anticoagulantes orais correspondem a 14% de todos os pacientes que apresentam AVCh.[40] Pacientes tratados com DOACs têm menor risco de AVCh em comparação aos expostos à varfarina, porém a mortalidade é igual.[41] Quando um AVCh ocorre em um paciente em uso de varfarina ou DOACs a mortalidade é ao redor de 40%, decorrente da maior probabilidade de expansão do hematoma intracerebral.[41] O estado anticoagulante dos pacientes em uso de DOACs ou antagonistas da vitamina K que apresentam um AVCh deve ser corrigido rapidamente, quando possível.[40] Idarucizumabe (dose total de 5 g) é recomendado em pacientes tratados com dabigatrana.[23] A mortalidade dos pacientes com AVCh em uso de dabigatrana que receberam idarucizumabe no estudo REVERSE-AD foi 20%[25] enquanto no estudo RELY, sem reversão com idarucizumabe, foi de 36%.[41] Prognóstico favorável também foi observado em uma série de pacientes com AVCh em uso de dabigatrana que receberam o agente reversor.[26] Ainda não há dados prognósticos no AVCh em pacientes em uso de rivaroxabana ou apixabanana e a reversão pelo andexanet alfa. Nesses casos em que o agente reversor ainda não está disponível, carvão ativado pode ser administrado aos pacientes em que a última tomada da droga não foi há mais que seis horas.[42] A eficácia e segurança do plasma fresco, fator VII recombinante e concentrado de complexo protrombínico para pacientes com AVCh em uso de anticoagulantes antagonistas da vitamina K ou DOACS ainda não estão bem documentadas.[42,43] Concentrado de complexo protrombínico ativado ou não ativado (CCPa/ CCP), plasma e fator VII recombinante foram associados a aumento do risco de fenômenos tromboembólicos.[43] Apesar da falta de evidência e risco pró-trombótico aumentado com o CCP e CCPa recomenda-se a administração de 25 a 50 U/Kg de peso nos pacientes com AVCh em uso dos DOACs inibidores do fator Xa (rivaroxabana e apixabana).[43]

INÍCIO DA ANTICOAGULAÇÃO APÓS UM AVCh

Pacientes com FA que necessitam de interrupção da anticoagulação devido a um AVCh apresentam alto risco de AVCi e embolia sistêmica.[44] As evidências atuais suportam a utilização profilática de heparina de baixo peso molecular para a prevenção de tromboembolismo venoso no dia dois após o AVCh.[44] A anticoagulação plena pode estar associada a um alto risco de ressangramento nos pacientes com AVCh agudo e FA, porém não há estudos randomizados para essa avaliação. Uma

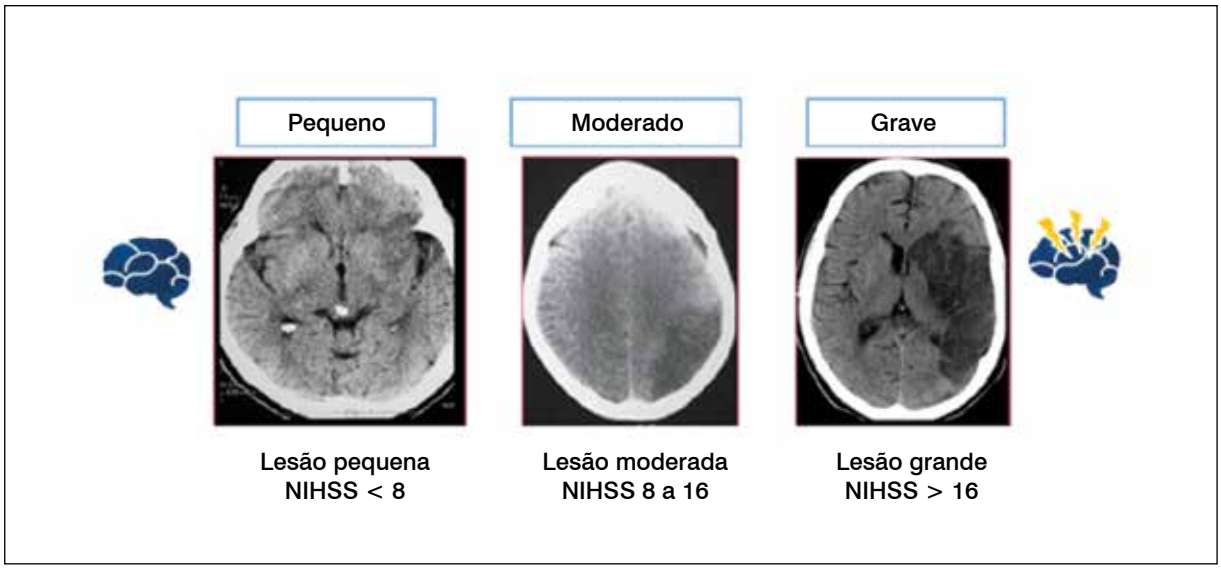

Figura 1. Tempo para início do anticoagulante após AVCi.

revisão sistemática e meta-análise, recentemente publicada, avaliou a associação entre o reinício da anticoagulação com a recorrência de AVCh e risco de tromboembolismo sistêmico.[45] Nessa análise, 5306 pacientes foram estudados e conclui-se que em estudos observacionais o risco de tromboembolismo sistêmico foi menor no grupo em que a anticoagulação foi reiniciada. Quase todos os pacientes desse estudo foram tratados com varfarina, o que gerou a hipótese de que os resultados poderiam ser mais promissores com o uso de DOACs. Outro ponto importante é que não houve avaliação do tempo de início do anticoagulante após o AVCh.[45] Os estudos randomizados APACHE-AF[46] e NASPAF-ICH[47] estão em fase de recrutamento e vão avaliar a segurança e eficácia dos DOACs em pacientes anticoagulados com FA e AVCh recente.

Não há consenso quanto ao momento ideal para se iniciar um anticoagulante oral após um AVCh. A última diretriz da *American Stroke Association* sobre AVCh sugere que após um AVCh a anticoagulação pode ser iniciada após quatro semanas. Essa é uma recomendação Classe IIb; Nível de evidência B.[44] Outros fatores, como localização lobar do AVCh, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mal controlados, idade muito avançada, baixo peso, função renal alterada e ressonância magnética com microssangramentos devem ser considerados nessa decisão.[44] Pacientes com idade maior que 80 anos que apresentam um AVCh lobar devem ser submetidos à investigação de angiopatia amilóide na ressonância nuclear magnética de encéfalo.[48] Na presença de um quadro sugestivo de angiopatia amilóide a anticoagulação não deve ser reiniciada pelo muito alto risco de recorrência de AVCh.[44] Para esses pacientes a oclusão do apêndice atrial constitui uma opção terapêutica promissora e um estudo randomizado está em fase de recrutamento.[49]

DOACs EM PACIENTES COM DECLÍNIO COGNITIVO

Os pacientes com demência foram excluídos dos estudos clínicos comparando os DOACs com a varfarina.[16-18] Porém, os pacientes ambulatoriais com demência e FA têm o direito de serem anticoagulados para prevenir as sequelas de um AVCi cardioembólico. Contanto que haja controle da ingesta da medicação anticoagulante por parte dos cuidadores, é prudente anticoagular prontamente os pacientes ambulatoriais com demência e FA. Além disso, início precoce da anticoagulação em pacientes com FA pode retardar a evolução de declínio cognitivo.[50] A situação pode ser diferente para os pacientes acamados com sequelas ou comorbidades graves. Pela comodidade terapêutica dos DOACs, eles devem ser considerados nos pacientes com demência.[10]

DOACs EM PACIENTES COM RISCO DE QUEDA

Uma razão comum para se evitar a anticoagulação nos idosos com FA é o medo de complicações associadas a quedas graves.[51] A associação de quedas com sangramento intracraniano existe, mas em pacientes com *scores* de risco de AVCi mais altos o benefício da anticoagulação é maior que o risco de complicações inerentes à queda. Outros fatores além da idade devem ser ponderados na decisão de anticoagular os pacientes com FA e alto risco de quedas.[10] Por exemplo, pacientes com Doença de Parkinson ou hidrocefalia de pressão compensada não costumam ter lesões graves decorrentes de quedas e são comumente anticoagulados.[35] Por outro lado, pacientes com epilepsia associada a crises generalizadas tônico-clônicas de difícil controle ou paralisia supranuclear progressiva apresentam alto risco de quedas graves com lesão.[35] De um modo geral, o medo de quedas não deve contraindicar a anticoagulação em pacientes idosos com FA porque o risco de AVCi é maior que o risco de complicações decorrentes da queda.[51] Um paciente de 65 anos com $CHADS_2$= 2 em uso de varfarina tem que cair 295 vezes por ano para que o benefício da anticoagulação seja suplantado pelo risco de um sangramento intracraniano.[51] Com a anticoagulação com DOACs essa situação pode ser mais favorável.

CONCLUSÕES

Por serem mais eficazes e seguros, de mais fácil utilização, com menor potencial de interação e com a atual disponibilidade de agentes reversores específicos, os DOACs são a maior conquista do século no combate ao AVCi cardioembólico por FA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Membro de Advisory Board Dabigatrana, Boehringer Ingelheim. Investigador do estudo REVERSE-AD Idarucizumabe, Boehringer Ingelheim.

REFERÊNCIAS

1. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Glob Health. 2013;1(5):e259-81.
2. Avezum A, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. Glob Heart. 2015;10(4):323-31.
3. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. Stroke. 2009;40(6):2068-72.
4. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. CNS Neurosci Ther. 2012;18(6):452-6.
5. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). Cerebrovasc Dis.2013;36(1):1-5.
6. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. Stroke. 2005;36(6):1115-9.
7. Ishii M, Ogawa H, Unoki T, An Y, Iguchi M, Masunaga N, et al. Relationship of Hypertension and Systolic Blood Pressure With the Risk of Stroke or Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Fushimi AF Registry. Am J Hypertens. 2017. [Epub ahead of print]
8. Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. Stroke. 1992;23(9):1250-6.
9. McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, Conghaile A, Canavan M, et al. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. Neurology. 2013;81(9):825-32.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace.2016;18(11):1609-78.
11. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. Lancet. 2016;388(10046):761-75.
12. Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, et al. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the EfficaCy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). Int J Stroke. 2015;10(8):1309-12.
13. Hemmrich M, Peterson ED, Thomitzek K, Weitz JI. Spotlight on unmet needs in stroke prevention: The PIONEER AF-PCI, NAVIGATE ESUS and GALILEO trials. Thromb Haemost. 2016;116(Suppl. 2):S33-s40.
14. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nagele T, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. Int J Stroke. 2016;pii:1747493016681019 [pub ahea of print]
15. 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(4):429-38.
16. 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(12):1139-51.
17. 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(10):883-91.
18. 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(11):981-92.
19. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace. 2012;14(10):1385-413.
20. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. DOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2016;3(1):e000279.
21. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk 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(3):870-947.
22. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016;47(2):581-641.
23. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, Laskowitz DT, Schwamm LH, Bhatt DL, et al. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke Who Take Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Before Stroke. Circulation. 2017;135(11):1024-35.
24. Ebner M, Peter A, Spencer C, Hartig F, Birschmann I, Kuhn J, et al. Point-of-Care Testing of Coagulation in Patients Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. Stroke. 2015;46(10):2741-7.
25. Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373(6):511-20.
26. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Althaus K, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. Int J Stroke.2017;12(4):383-91.
27. Vosko MR, Bocksrucker C, Drwila R, Dulicek P, Hauer T, Mutzenbach J, et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran-treated patients: a series of 11 cases. J Thromb Thrombolysis. 2017;43(3):306-17.
28. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the

Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46(10):3020-35.

29. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA Intern Med. 2016;176(11):1662-71.
30. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(11):1236-44.
31. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. Am J Cardiovascular Drugs. 2017;17(1):37-47.
32. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016;353:i3189.
33. Olivato S, Nizzoli S, Cavazzuti M, Casoni F, Nichelli PF, Zini A. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(12):2953-7.
34. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015;17(10):1467-507.
35. Diener HC, Kleinschnitz C. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Stroke Patients: Practical Issues. J Stroke. 2016;18(2):138-45.
36. TIMING of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation ClinicaTrials.gov2017 [cited 2017 July, 09th, 2017]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02961348?term=NCT02961348&rank=1.
37. 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. 2015;45(7):2160-236.
38. Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD, Kundu A, Ramchand P, Mukherjee D, et al. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Stroke Prevention: A Meta-Analysis of Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2017;69(18):2266-75.
39. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet. 1999;353(9171):2179-84.
40. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. Stroke. 1991;22(5):571-6.
41. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. Stroke. 2012;43(6):1511-7.
42. Yasaka M. New Insights into Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants' Reversal of Intracerebral Hemorrhage. Front Neurol Neurosci. 2015;37:93-106.
43. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e604-e633.
44. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46(7):2032-60.
45. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017;48(6):1594-600.
46. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van Gelder IC, et al. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2015;16:393.
47. DOACs for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Previous ICH (NASPAF-ICH) ClinicalTrials.gov [cited 2017 July, 9th, 2017]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998905?term=NCT02998905&rank=1.
48. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. Brain.2017;140(7):1829-50.
49. Prevention of Stroke by Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients After Intracerebral Hemorrhage. 2017. [cited 2017 July, 9th, 2017]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02830152?cond=prevention+of+stroke+by+left+atria+appendage+closure+in+atrial+fibrillation+patients+after+intracranial&rank=1.
50. Viscogliosi G, Ettorre E, Chiriac IM. Dementia correlates with anticoagulation underuse in older patients with atrial fibrillation. Arch Gerontol Geriatr. 2017;72:108-12.
51. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. Am J Med. 2012;125(8):773-8.