

Antitrombóticos na prevenção e no tratamento de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos

Guido Aranha Rosito, Otávio Berwanger da Silva, Flávio Danni Fuchs

Resumo

Os antitrombóticos possuem utilidade fortemente embasada para a prevenção do acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico. Fármacos antiplaquetários possuem benefício documentado por metanálises e ensaios clínicos randomizados em prevenção secundária. A magnitude do benefício de prevenção primária de AVE com fármacos

antitrombóticos, em pacientes com fibrilação atrial, é similar à demonstrada na prevenção secundária. Nos pacientes de alto risco, o emprego de anticoagulantes orais é mandatório na ausência de contra-indicações, sendo, nesse caso, a aspirina uma segunda opção. A aspirina tem efeito modesto, mas consistente na fase aguda do AVE, sendo ainda controverso o papel de outros antitrombóticos nesse contexto.

Palavras-chave: Antitrombóticos; Acidente vascular encefálico.

Recebido: 10/5/00 – Aceito: 20/10/00

Rev Bras Hipertens 4: 366-71, 2000

O acidente vascular encefálico (AVE) é a terceira causa de morte na maioria dos países ocidentais, levando ao óbito aproximadamente 4,5 milhões de pessoas a cada ano^{1,2}. Medidas capazes de reduzir a mortalidade e incapacidade associadas ao AVE constituem-se em prioridade de saúde pública. Uma vez que cerca de 80% dos eventos cerebrovasculares são resultantes de uma oclusão trombótica ou embólica de uma artéria cerebral, os fármacos antitrombóticos, como antiplaquetários, anticoagulantes orais, heparinas e trombolíticos, têm fortes

justificativas teóricas para emprego. Nesse artigo, revisam-se criticamente as evidências que embasam seu emprego no manejo e na prevenção do AVE.

Prevenção secundária de AVE

A prevenção permanece como a estratégia mais eficaz e efetiva em reduzir as conseqüências clínicas e econômicas impostas por eventos cerebrovasculares³. É bem estabe-

lecido por estudos de coorte com enfoque prognóstico que pacientes sobreviventes de um primeiro episódio de AVE possuem risco elevado de eventos vasculares maiores, expresso por risco atuarial de 10% no primeiro ano e 5% a cada ano subsequente^{4,5}. Do mesmo modo, outros estudos observacionais de base populacional, como o Estudo de Framingham, comprovaram que a fibrilação atrial representa um dos fatores de risco independentes mais importantes para o desenvolvimento de acidentes cerebrovasculares⁶. A partir dos dados de

Correspondência:

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos, 2.350 – 90035-003 – Porto Alegre, RS

estudos randomizados também foi possível, por análise multivariada, identificar, entre pacientes fibrilados, variáveis de alto risco, tais como idade maior ou igual a 75 anos, insuficiência cardíaca, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, além de história de AVE⁷. Visto que pacientes fibrilados possuem risco cinco vezes maior de apresentar um AVE que aqueles sem essa condição clínica⁶, parece adequado considerar o emprego de antitrombóticos nesses pacientes de forma similar ao proposto para prevenção secundária.

Antiplaquetários

No final da década de 50, duas linhas de pesquisa convergiram. A primeira envolvia a identificação de *platelet fibrin thrombogenesis* na patogênese de eventos isquêmicos transitórios^{8,9}. Concomitantemente, investigadores de Toronto, Nova York e Oxford demonstraram que drogas como aspirina, dipiridamol e sulfimpirazona possuíam efeito sobre a atividade plaquetária em artérias lesadas experimentalmente¹⁰⁻¹². A partir dessa base teórica, foram realizados importantes ensaios clínicos em prevenção secundária de eventos cerebrovasculares. Dentre os agentes plaquetários, o mais bem estudado é a aspirina. O primeiro estudo a demonstrar benefício com o emprego da aspirina foi o Canadian Cooperative Study, que randomizou 585 pacientes (dois terços do sexo masculino), em um desenho fatorial, para receber aspirina (1.300 mg), sulfimpirazona (800 mg), ambos ou placebo. Ao final de 28 meses de seguimento, demonstrou-se uma redução de risco relativo de 31% sobre um desfecho combinado de AVE ou morte apenas naqueles que receberam aspirina¹³. Em 1994, uma revisão sistemática do Antiplatelet Trialist's Collaboration¹⁴ identificou

uma redução de 23% na chance de AVE incidente e de 25% na chance de eventos vasculares maiores em cerca de 70 mil pacientes vasculopatas de alto risco, dentre os quais 10 mil possuíam história documentada de AVE.

Uma questão não totalmente definida diz respeito à dose ideal de aspirina a ser utilizada. A comparação indireta dos dados dos ensaios clínicos não encontrou diferenças entre três diferentes dosagens de aspirina, 75 mg a 150 mg, 160 mg a 325 mg e 500 mg a 1.500 mg¹⁴. O estudo ESPS-2, que incluiu 6.602 pacientes com história de AVE, encontrou redução de apenas 13% com uma dose de 50 mg em relação ao placebo¹⁵. Um estudo holandês não encontrou diferenças entre 30 mg e 238 mg de aspirina em quase 3 mil pacientes¹⁶. Mais recentemente, demonstrou-se, em ensaio clínico randomizado e duplo-cego, em pacientes submetidos à endarterectomia, que doses de 75 mg a 325 mg por dia são provavelmente mais eficazes que doses maiores¹⁷.

Além da aspirina e da sulfimpirazona, estudou-se o efeito de dipiridamol, ticlopidina e clopidogrel. O dipiridamol, inicialmente, foi testado em um estudo com somente 169 pacientes, com resultado negativo¹⁸. Os três ensaios clínicos subsequentes, que envolveram 1.775 pacientes, obtiveram resultados semelhantes tanto para o uso isolado de dipiridamol quanto para uma combinação entre dipiridamol e aspirina¹⁹. Contudo, essas publicações não tiveram poder adequado para encontrar potenciais diferenças entre os esquemas terapêuticos. Em 1996, foi publicado o estudo ESPS-2, o qual, por meio de um desenho fatorial, dividiu 6.602 pacientes em quatro grupos: aspirina (50 mg), dipiridamol (400 mg), uma combinação entre aspirina e dipiridamol e um grupo que não recebia antiplaquetários¹⁵. Ao final do estudo, obtiveram-se resultados favoráveis à combinação entre os dois antipla-

quetários, sendo o número necessário a tratar para evitar 1 desfecho (NNT) de 72. Esse estudo, entretanto, possui uma série de limitações. A dose de aspirina utilizada, 50 mg, nunca havia sido testada com rigor científico antes desse estudo. Os autores também não justificaram o porquê de o grupo-controle não ter recebido antiplaquetários ou sequer placebo. Além disso, 438 pacientes, cujos dados foram considerados "duvidosos", foram excluídos da análise final. Dessa forma, até o momento, não existe evidência satisfatória que justifique o emprego isolado de dipiridamol, na prevenção de eventos cerebrovasculares. A resposta para essa questão provavelmente será fornecida pelo estudo ESPRIT²⁰, em andamento.

A ticlopidina foi testada em dois ensaios clínicos randomizados. O estudo CATS, com pacientes acometidos por AVE isquêmico, comparou ticlopidina com placebo. Ao final do estudo, demonstrou-se que de cada 25 pacientes tratados com ticlopidina, 1 deixa de sofrer um evento vascular maior (AVE ou IAM)²¹. Em outro estudo, envolvendo 3.069 pacientes com história de acidente isquêmico transitório (AIT) e AVE sem sequelas²², a ticlopidina foi comparada à aspirina, obtendo-se um NNT de 50 para um desfecho combinado de AVE não fatal e morte por todas as causas.

O clopidogrel foi testado em um grande ensaio clínico, conhecido como CAPRIE²³. Nesse estudo, 19.185 pacientes com história de AVE, IAM ou doença vascular periférica foram randomizados para receber clopidogrel ou aspirina (325 mg). Houve tendência em favor do clopidogrel, na incidência de desfecho combinado de eventos vasculares.

Os efeitos adversos clinicamente mais relevantes com o uso de antiplaquetários são as hemorragias intra e extracranianas. Estima-se que esses eventos ocorram em 2 a 3 pacientes entre mil tratados por longo prazo.

Anticoagulantes orais

Apesar de 50 anos de uso empírico de anticoagulantes orais, foi na última década que esses fármacos foram testados de forma adequada, em estudos clínicos randomizados tanto em pacientes com ritmo sinusal quanto naqueles com fibrilação atrial.

Uma revisão sistemática publicada em 1997 pelo Cochrane Stroke Group, envolvendo 1.214 pacientes sobreviventes a um evento cerebrovascular e com ritmo sinusal, concluiu não haver benefício com o emprego de anticoagulantes orais em relação ao placebo sobre desfechos relevantes como AVE recorrente ou morte por todas as causas²⁴. Ao contrário, ocorreu aumento no risco de hemorragia intracraniana (número necessário para o dano, NND = 49) bem como hemorragia extracraniana fatal e não fatal (NND = 20). Alguns ensaios clínicos envolvidos nessa metanálise foram publicados antes do uso rotineiro de tomografia computadorizada no diagnóstico de AVE, de modo que podem ter sido incluídos pacientes com AVE hemorrágico, para os quais, teoricamente, a anticoagulação preventiva estaria proscrita. Além disso, muitos dos estudos apresentavam limitações importantes, como falta de monitorização adequada de anticoagulação. A única comparação adequada entre aspirina e varfarina é aquela realizada pelo ensaio clínico SPIRIT, que foi interrompido precocemente devido a um excesso de eventos adversos no grupo alocado para receber anticoagulantes orais (NND = 14)²⁵. As evidências disponíveis não sustentam o emprego de anticoagulantes orais, na prevenção secundária de AVE, em pacientes com ritmo sinusal, sendo os antiplaquetários a droga de escolha para esses pacientes.

Em pacientes fibrilados de alto risco, a anticoagulação oral desempenha papel fundamental na prevenção

de desfechos vasculares. Duas metanálises avaliaram o efeito da varfarina em diferentes grupos de pacientes com fibrilação atrial considerados de alto risco. A primeira incluiu dados de 5 ensaios clínicos (SPAF, SPINAF, BAATAF, CAFA e AFASAK) que compararam varfarina com placebo, concluindo ser necessário tratar 23 pacientes por cerca de um ano e meio para se evitar um evento cerebrovascular⁷. A outra revisão sistemática publicada pela Cochrane Collaboration, incluindo 1.053 pacientes, com fibrilação atrial não reumática e com história prévia de AIT, demonstrou que, em termos absolutos, 70 pacientes a cada mil tratados por 1 ano com varfarina deixam de ter um novo AVE²⁶. O INR com o qual obteve-se o maior benefício nesses estudos situou-se entre 2 e 3. Em pacientes de baixo risco, a incidência absoluta de eventos é baixa em 1 ano (cerca de 1%), não sendo diferente no grupo tratado ativamente em relação ao grupo-placebo. O principal risco associado aos anticoagulan-

tes orais é a hemorragia, e tal risco eleva-se para níveis flutuantes de INR, INR > 3 ou hipertensão arterial sistêmica não controlada. Na análise conjunta de 5 estudos, a taxa anual de sangramentos foi de 1% no grupo-placebo e de 1,3% no grupo que recebeu varfarina⁷.

A aspirina foi testada por estudos randomizados, no manejo de pacientes com fibrilação atrial de alto risco. Esses agentes são mais eficazes que o placebo, conforme verificado por três ensaios clínicos randomizados, propiciando 21% de redução no risco relativo²⁷. Esses agentes também foram comparados de forma sistemática aos anticoagulantes orais pela Cochrane Collaboration, demonstrando superioridade da varfarina sobre a aspirina (NNT = 19)²⁸. Assim, os antiplaquetários representam uma intervenção terapêutica alternativa quando a anticoagulação oral for contra-indicada. A figura 1 apresenta uma árvore de decisão sobre o emprego de antitrombóticos na prevenção do AVE isquêmico.

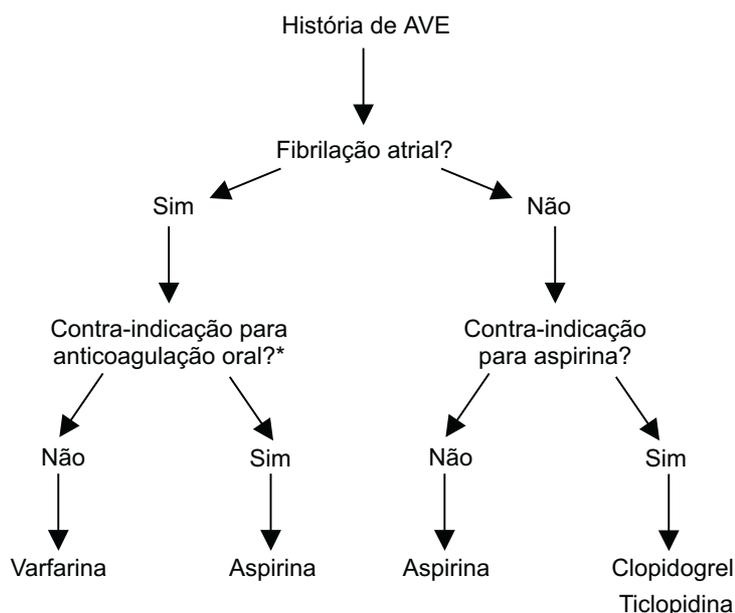


Figura 1 – Estratégia antitrombótica baseada em evidências na prevenção de AVE isquêmico.

* Em pacientes fibrilados de alto risco sem história de AVE (por exemplo, hipertensos, diabéticos, insuficiência cardíaca, idosos) considerar anticoagulação oral se não houver contra-indicações.

Fase aguda do AVE

Nos últimos anos, de forma análoga ao infarto do miocárdio, estabeleceu-se o conceito de que o AVE representa uma emergência médica. Visando diminuir o risco de desfechos como mortalidade e dependência motora (incapacidade de realizar tarefas básicas, como alimentar-se e fazer a higiene), testou-se o efeito de trombolíticos, aspirina e heparinas.

Trombolíticos

Com base no benefício propiciado pelos trombolíticos, no manejo do infarto, testou-se o efeito desses fármacos no manejo agudo do AVE. Já há uma metanálise de 17 estudos randomizados que compararam trombolíticos com placebo, em 5.216 pacientes altamente selecionados²⁹. Essa revisão sistemática inclui informação para três diferentes agentes: estreptoquinase, uroquinase e alteplase (rt-PA), mas a comparação entre eles não é diretamente contemplada. O NNT foi de 24 pacientes para um desfecho combinado de morte ou dependência motora. Em dois dos estudos incluídos, os trombolíticos foram administrados por via intra-arterial. Considerando-se apenas o resultado desses dois estudos, o efeito correspondeu a um NNT de 18. Apesar desses resultados aparentemente favoráveis, o emprego de trombolíticos aumentou a incidência de desfechos mórbidos como hemorragia intracraniana fatal (NND de 23) e mortalidade por todas as causas (NND de 30). Nessa revisão, é importante considerar que houve heterogeneidade para o efeito de tratamento em relação a desfechos individuais, como mortalidade e dependência ao final do seguimento, devido ao uso concomitante de outros fármacos antitrombóticos, a diversa gravidade do AVE

e o tempo decorrido entre os sintomas compatíveis com AVE e a randomização. Somente um estudo tem seguimento de um ano.

Por estratificação, sugere-se maior benefício do trombolítico se empregado até três horas após o início dos sintomas. Assim, até o momento, o emprego de trombolíticos no manejo agudo do AVE permanece controverso. Com os dados disponíveis, não é possível identificar de forma clara qual o paciente que possui maior chance de se beneficiar com esses fármacos. Pode ser reservado para casos muito precoces e em unidades especializadas no manejo do AVE agudo.

Heparina não-fractionada e de baixo peso molecular

O uso de heparinas (não-fractionada, heparinas de baixo peso molecular, heparinóides e outras substâncias com propriedades anticoagulantes) no tratamento agudo do AVE, foi testado por 21 ensaios clínicos randomizados incluindo 23.427 indivíduos. Esses estudos foram objeto de revisão sistemática recente da Cochrane Collaboration³⁰, e 80% dos dados são provenientes do International Stroke Trial (IST)³¹. Não evidenciou-se vantagem com a anticoagulação sistêmica imediata em relação ao placebo, mesmo restringindo a análise a subgrupos de maior risco como, por exemplo, pacientes com AVE de origem presumível de êmbolos cardíacos. O anticoagulante aumentou a incidência de hemorragia intracraniana sintomática (NND = 108) e hemorragia extracraniana (NND = 109).

Estudos, com amostra reduzida mostraram que as heparinas de baixo peso molecular previnem tromboembolismo venoso em pacientes com AVE. O primeiro estudo com poder estatístico para avaliar o uso de hepa-

rinhas de baixo peso molecular em desfechos relacionados ao AVC foi realizado em Hong Kong. A nadroparina em doses altas reduziu a incidência de um desfecho combinado de morte e dependência em 6 meses em 30%. O danoparóide, um heparinóide, foi testado pelo ensaio clínico TOAST que arrolou cerca de mil pacientes³². Nesse estudo, demonstrou-se benefício em um desfecho composto por morte mais dependência física em 10 dias, mas que perdeu-se em 3 meses de seguimento. Atualmente, está em andamento o estudo STAT, que está testando *ancrod*, uma enzima catalisadora da hidrólise do fibrinogênio, com resultados preliminares encorajadores.

Em síntese, o uso de heparinas não-fractionadas, de baixo peso molecular e heparinóides, permanece controverso no AVC, podendo ser utilizadas para prevenção de tromboembolismo venoso.

Aspirina

A aspirina foi adequadamente avaliada no manejo do AVE agudo. Dois grandes ensaios clínicos randomizados, o CAST³³ e o IST³¹ testaram a aspirina, nas doses de 160 mg e 300 mg por dia iniciados nas primeiras 48 horas após o AVE, com o tratamento variando de 10 a 28 dias. No estudo IST, obteve-se uma redução do risco absoluto de 1,1% em relação à recorrência de AVE isquêmico em 14 dias. No estudo CAST, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo alocado para aspirina e o grupo-controle. Revisando sistematicamente os dados desses 2 estudos com os de outros 6 ensaios clínicos pequenos, demonstrou-se que a aspirina comparada ao placebo evita que 1 em cada 77 pacientes tratados morram ou fiquem dependentes ao final de 6 meses³⁴.

Referências

1. Warlow CP. The epidemiology of stroke. *Lancet* 352 (Suppl III): 1-4, 1998.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 339: 342-4, 1992.
3. Gubitz G, Sandercock P. Stroke: management. *Clinical Evidence* 2: 104-12, 1999.
4. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Jones L, McPherson K. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire community stroke project, 1981-1986. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1373-80, 1988.
5. Dennis MS, Burn JPS, Sandercock P. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire community stroke project. *Stroke* 24: 796-800, 1993.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22: 983-8, 1991.
7. Laupacis MD, Boysen G, Connolly S. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 154: 1449-57, 1994.
8. Yusuf S, Cairns J, Camm AJ, Fallen EL, Gersch BJ. *Evidence Based Cardiology*. BMJ, London, 1998.
9. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 331: 1474-9, 1994.
10. Mustard JF, Rowall HC, Smythe HA. The effect of sulfinpyrazone on platelet economy and thrombus formation in rabbits. *Blood* 29: 859-66, 1967.
11. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* II: 495-7, 1967.
12. Emnos PR, Harrison MJ, Honour AJ, Mitchell JR. Effect of a pyrimido pyrimidine derivative on thrombus formation in the rabbit. *Nature* 208: 255, 1965.
13. The Canadian Cooperative Study Group. A randomised trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 299: 53-9, 1978.
14. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308: 81-106, 1994.
15. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European secondary prevention study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 143: 1-13, 1996.
16. The Dutch TIA Study Group. A comparison of two doses of aspirin in patients after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 325: 1262-6, 1991.
17. 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. *Lancet* 353: 2179-84, 1999.
18. Acheson J, Danta G, Hutchinson EC. Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. *BMJ* 1: 614-5, 1969.
19. Hankey GJ, Warlow C. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 354: 1457-63, 1999.
20. De Schryver for the ESPRIT Study Group. ESPRIT: mild anticoagulation, acetylsalicylic acid plus dipyridamole or acetylsalicylic acid alone after cerebral ischaemia of arterial origin (Abstract). *Cerebrovasc Dis* 8 (Suppl 4): 83, 1998.
21. Gent M, Blakely J, Easton JD. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* I: 1215-20, 1989.
22. Hass WK, Easton JD, Adams Jr HP. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 321: 501-7, 1989.
23. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 348: 1329-39, 1996.
24. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999.
25. The Stroke Prevention in Reversible Ischaemia (SPIRIT) Study Group. A randomised trial of anticoagulant versus aspirin after cerebral ischaemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 42: 857-65, 1997.
26. Koudstaal P. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999.
27. Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999.
28. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Lancet* 343: 687-91, 1994.
29. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischemic stroke. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999.
30. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for Acute Ischaemic Stroke. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999.
31. International Stroke Trial Collaborative Group. The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1569-81, 1997.
32. TOAST Investigators. Low molecular weight heparinoid ORG 10172 and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 279: 1265-72, 1998.
33. Chinese Acute Stroke Trial (CAST) Collaborative Group. CAST: a randomised trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 349: 1641-9, 1997.
34. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999.