

Terapêutica antitrombótica para prevenção primária e secundária do Acidente Vascular Cerebral Isquémico Cardioembólico – pontos de interesse na orientação terapêutica

Antithrombotic therapy for primary and secondary prevention of Cardioembolic Ischemic Cerebral Infarction – interests in therapeutic orientation

Cavaco R., Fonseca T., Gorjão Clara J.

Resumo

O acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de morte em Portugal, e, como tal, merece toda a nossa atenção em termos de profilaxia e tratamento. Esta revisão tem como objectivo esclarecer as opções antitrombóticas a considerar em doentes com risco cardioembólico. A metodologia utilizada no processo de revisão constou na análise pormenorizada de um conjunto de artigos, ensaios clínicos e revisões, obtidos por pesquisa *Medline* e *Google*, incluindo os últimos 15 anos de investigação na área do AVC. A determinação da patogénese do AVC isquémico, apesar de difícil, é de extrema importância uma vez que é determinante na orientação terapêutica. No AVC tromboembólico o foco embólico mais frequente é o coração e o primeiro passo na determinação da patogénese é o reconhecimento do potencial embolígeno da cardiopatia de base. A fibrilhação auricular (FA) é a cardiopatia embólica de risco *major* mais frequente. Em prevenção primária, doentes com FA e um ou mais factores de alto risco devem ser medicados com anticoagulantes orais (ACO) e doentes com baixo risco devem ser medicados com antiagregantes plaquetários. Em doentes com risco moderado a escolha terapêutica deve considerar factores como as preferências do doente, o risco hemorrágico individual e a possibilidade de monitorização eficaz da terapêutica ACO. Em prevenção secundária, a decisão sobre a profilaxia a adoptar deve continuar a basear-se na causa mais provável do enfarte cerebral.

Palavras chave: Cardioembólico, risco, prevenção, antiagregação, anticoagulação, enfarte cerebral.

Abstract

Stroke is one of the principal causes of death in Portugal as such it deserves all our attention in terms of preventive medicine and treatment. This revision aims to explain the antithrombotic options to take in patients with cardio embolic pathogenesis. The methodology used in the process of revision was a detailed analysis of a set of articles obtained by inquiry Medline and Google, clinic trails and revisions, including the last 15 years of investigation in the stroke area. In spite of being difficult to establish the pathogenesis of an ischemic cerebral infarction, his determination is of extreme importance once that it is determinative of the therapeutic direction. The more frequent embolic focus is the heart and the first step in the determination of the potential pathogenesis is the recognition of the embolic potential of the cardiopathy. Atrial fibrillation is the more frequent major risk cardiopathy. In primary prevention, patients with one or more high risk factors must be treated with oral anticoagulant and patients with low risk must be treated by anti-platelets drugs. In patients with moderated risk the therapeutic choice depends on the preferences of the patient, the individual haemorrhagic risk and the possibility of the efficiently control of the anticoagulant therapy. On secondary prevention the decision must be based in the most probable cause of cerebral infarction, so the subtype of cerebral infarction has an important role in the choice of the secondary preventive therapy.

Key words: Cardio embolic, risk, prevention, anti-aggregation, anti-coagulation, stroke.

INTRODUÇÃO

Apesar da patogénese específica do acidente vascular cerebral (AVC) isquémico ser difícil de estabelecer, é de extrema importância dado que determina a orientação terapêutica. Do número total de AVCs apenas 15% são hemorrágicos, a grande maioria, 85%, são isquémicos.

A patogénese na origem de um AVC isquémico é muito variada e inclui as seguintes etiologias: 20%

são secundários a doença aterosclerótica cerebrovascular, incluindo a embolia artero-arterial; 25% resultam de doença das artérias penetrantes; 30% são idiopáticos; 20% são secundários a embolismo cardiogénico; e em 5% das situações têm etiologias mais raras como estados protrombóticos, dissecações, arterite, etc.¹

Este artigo visa o tratamento antitrombótico do AVC isquémico tromboembólico atendendo ao foco embólico mais frequente, o coração. Dentro das cardiopatias potencialmente embolígenas é importante conhecer as de maior risco e de menor risco cardioembólico (*Quadro I*).

A cardiopatia embólica de risco *major* mais frequente, constituindo cerca de 45% das situações, é a fibrilhação auricular não valvular, motivo pelo qual é fundamentalmente sobre a mesma que incidirá esta revisão teórica.

MÉTODOS

A metodologia utilizada no processo de revisão consistiu na análise pormenorizada de um conjunto de artigos obtidos por pesquisa *Medline* e *Google*, incluindo os últimos 15 anos de investigação na área do AVC e teve como objectivo esclarecer sobre quais as opções antitrombóticas a tomar neste tipo de doentes.

Dentro dos artigos resultantes da pesquisa *on line*, utilizando os seguintes descritores: “*thromboembolic cerebral infarction*”, “*ischemic cerebral stroke*” e “*atrial fibrillation*”, foram seleccionados os artigos com directo interesse sobre a etiologia cardioembólica.

Existiu a preocupação de incluir artigos de autores portugueses. Foram excluídos artigos com informação repetida, pouco relevante ou de metodologia pouco fiável.

FIBRILHAÇÃO AURICULAR E AVC

A fibrilhação auricular (FA) resulta em estase sanguínea com conseqüente formação e embolia de trombos do apêndice auricular esquerdo. A prevalência da FA não valvular aumenta com a idade, afectando 1% das pessoas com menos de 50 anos, 5% das pessoas com mais de 65 anos e 10% das com mais de 80 anos. A FA constitui, por si só, um factor de risco independente para AVC, sendo nos doentes muito idosos a mais importante causa de enfarte cerebral e o factor de risco independente mais importante para o primeiro evento.^{2,3,4}

Em geral o risco absoluto de AVC em doentes, de

QUADRO I

Risco embólico relativo das cardiopatias potencialmente embolígenas

Risco major	Risco minor
Fibrilhação auricular	Prolapso não complicado válvula mitral
Endocardite infecciosa	Calcificação mitral anular
Prótese valvular	Foramen ovale patente
EAM recente	Aneurisma do septo auricular
Miocardiopatia dilatada	Esclerose aórtica
Tumor intra cardíaco	
Estenose mitral reumática	

qualquer idade, com FA não valvular é de 5%/ano, ou seja, seis vezes maior do que em doentes com ritmo sinusal, potencial de risco apenas ultrapassado por antecedente de AVC/Acidente Isquémico Transitório (AIT) que constitui um risco absoluto de AVC de novo de 12%/ano.^{3,5}

Atendendo a estes factos e tendo em conta que a FA está associada a AVCs extensos e incapacitantes é de extrema importância a suspeição clínica da etiologia cardioembólica e a instituição de terapêutica adequada. Contudo, a decisão médica é difícil e muitas vezes dispar das *Guidelines*, dado estarmos perante doentes idosos e, muitas vezes, com múltiplos factores de risco e contra-indicações relativas para a instituição de terapêutica anticoagulante.^{6,7}

PREVENÇÃO DE AVC EM DOENTES COM FA

Quando suspeitar de um AVC embólico? Devemos considerar esta etiologia em doentes com menos de 50 anos ou sem factores de risco vascular, quando a sintomatologia tem início súbito, em doentes em actividade e/ou existe recuperação rápida de défices neurológicos major. A suspeição de acidente embólico deve também ser considerada quando identificada uma cardiopatia de elevado risco embólico, se existirem eventos isquémicos em mais do que um território arterial ou se não houver evidência clínica ou imagiológica de doença arterial. É menos provável tratar-se de um AVC embólico se houver evidência de síndrome lacunar, isquémia por baixo débito ou presença de antecedentes de AIT.^{3,5}

Múltiplos estudos têm sido realizados neste âmbito, os estudos *SPAF* (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation I, II e III*) consistiram em seis estudos

QUADRO II

Esquema de estratificação de risco de AVC em doentes com FA não valvular: CHADS₂

CHADS ₂		Pontuação	Terapêutica
Factores independentes de risco	Anterior AVC/AIT	2	Baixo risco AAS (81-325mg)
	Hipertensão arterial	1	
	Insuficiência cardíaca	1	
	Diabetes	1	
	Doentes ≥ 75 anos	1	
Baixo risco	CHADS ₂	0-1	Alto risco Varfarina (INR 2-3)
Moderado risco	CHADS ₂	2-3	
Alto risco	CHADS ₂	4-6	

*A decisão entre Varfarina e AAS deve considerar a preferência do doente, o risco individual de hemorragia e a possibilidade de monitorização fidedigna da ACO.

diabetes mellitus.¹¹

Com base nos anteriores foi desenvolvido em 2001 o esquema de classificação CHADS₂ que inclui como factores de risco independentes para AVC: insuficiência cardíaca congestiva (*Congestive heart failure*), hipertensão arterial (*Hypertension*), idade (*Age*), diabetes (*Diabetes*) e AVC/AIT prévios (*Stroke*). Antecedentes de AVC/AIT contabilizam dois pontos e todos os outros factores de risco contabilizam 1 ponto. A soma da pontuação identifica 3 grupos de doentes relativamente ao risco de AVC (*Quadro II*).

clínicos multicêntricos randomizados que avaliaram a terapêutica antitrombótica na prevenção primária do AVC em 3950 doentes com FA não valvular.^{8,9}

Duas conclusões finais destes estudos foram determinantes para a orientação terapêutica destes doentes: a anticoagulação (ACO) eficaz oferece grande benefício em doentes com FA e alto risco para AVC, tendo a varfarina conseguido uma redução do número de eventos primários em 64% (IC de 95% entre 49% e 74%) e a AAS em apenas 19% (IC de 95% entre 2% e 34%); a segunda conclusão diz-nos que a redução do risco absoluto de eventos primários quando comparada a ACO com a AAS em doentes não seleccionados é menos significativa, sendo a relação risco-benefício obviamente menor. Ou seja, é imperativo a estratificação do risco de AVC em doentes com FA não valvular.^{7,8,10}

A análise multivariada dos doentes sob AAS incluídos nos SPAF permitiu o desenvolvimento de um esquema de estratificação de risco, com quatro factores de risco independentes para AVC: pressão arterial > 160mmHg, AIT/ AVC prévios, insuficiência cardíaca congestiva nos últimos 3 meses ou fracção de encurtamento ≤ 25% por ecografia transtorácica e combinação de idade 75 anos/ sexo feminino. Também os *Atrial Fibrillation Investigators (AFI)* identificaram, em doentes não medicados com terapêutica antiagregante, 4 factores de risco para AVC: idade (aumento do risco relativo de AVC em 1.4 por cada 10 anos de vida), hipertensão, AVC/AIT prévios e

Doentes com AVC, AIT ou tromboembolismo prévio são considerados como de alto risco para recorrência pelo que devem ser anticoagulados. Contudo, usando o CHADS₂ doentes com apenas este factor de risco, pontuam 2 e são classificados como de risco moderado.¹² Como resultado destas imprecisões, o *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* desenvolveu *Guidelines* clínicas nacionais para o tratamento da FA (esquema de NICE), baseadas no esquema de estratificação de risco de Birmingham (*Fig. 1*). Quando em comparação com o esquema CHADS₂, é comparável na previsão de eventos vasculares e de AVC.⁴

As *Guidelines* da *American College of Cardiology (ACA)*, *American Heart Association (AHA)* e *European Society of Cardiology (ESC)* recomendam ACO para os doentes com elevado risco de AVC, doentes com tromboembolismo prévio ou estenose mitral reumática, e para doentes com mais de um factor de risco moderado (idade ≥ 75 anos, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, compromisso da função ventricular esquerda e diabetes).¹⁰ A Coordenação Nacional Portuguesa para as Doenças Cardiovasculares recomenda o uso dos critérios ACA/AHA/ESC.¹³

Por sua vez a *European Stroke Association (ESO)* nas recomendações para o tratamento do AVC isquémico e AIT de 2008 defende a utilização de anticoagulantes orais em doentes com FA que têm um ou mais factores de risco, tais como embolismo sistémico prévio, idade superior a 75 anos, hipertensão arterial ou má função sistólica esquerda.¹⁴

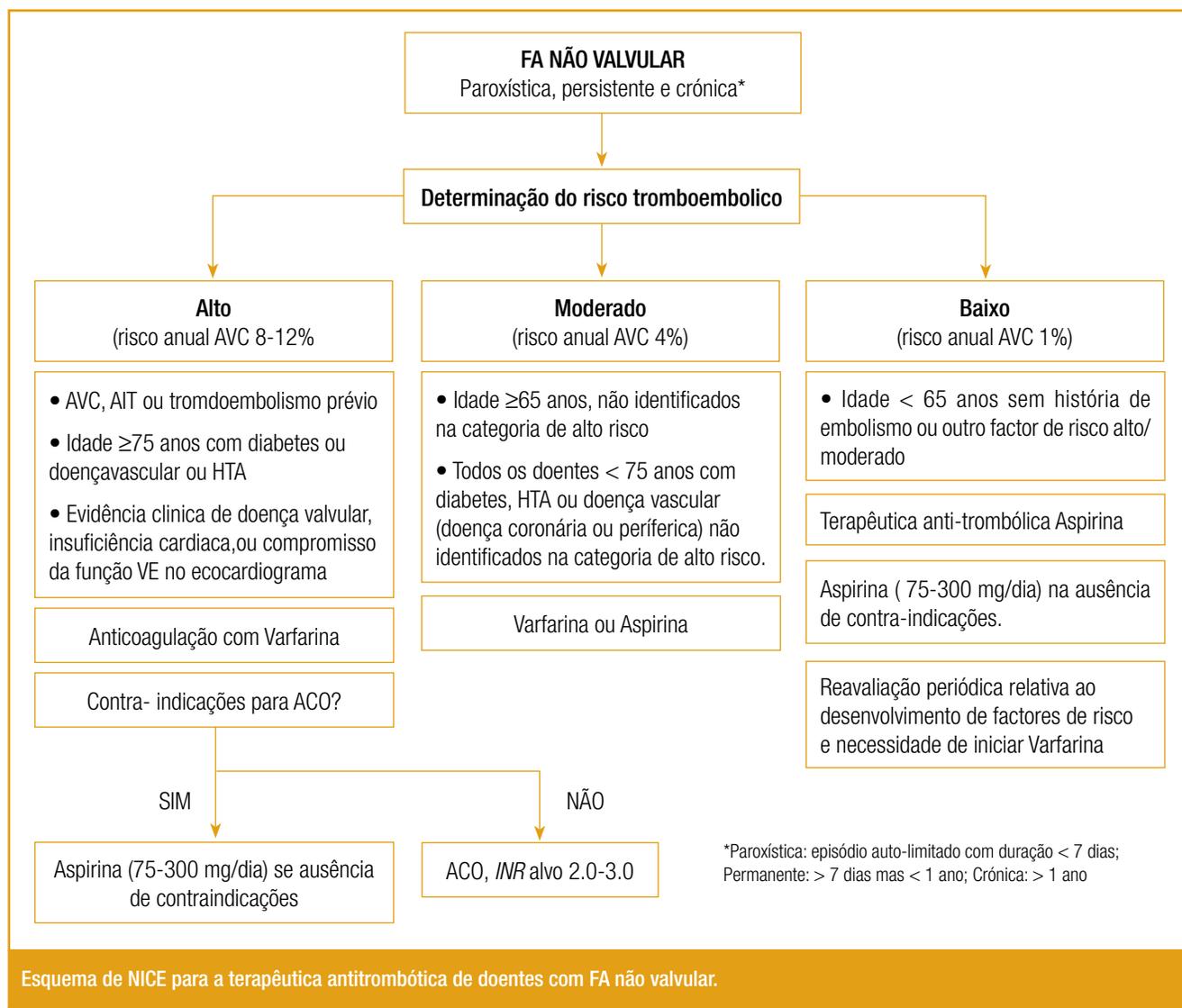


FIG. 1

Desta forma, independentemente das orientações utilizadas, o primeiro passo, num doente com FA não valvular, é estimar o risco individual de AVC. Os doentes com FA paroxística têm um risco anual de AVC semelhante aos doentes com arritmia crónica, pelo que a efectividade da ACO na redução do risco de enfarte cerebral é semelhante. O início de ACO nos doentes com FA paroxística deve basear-se não na frequência ou duração dos paroxismos mas sim na apropriada estratificação de risco, tal como para a FA crónica.⁴

O segundo passo consta na identificação de qualquer potencial factor de risco para hemorragia durante a terapêutica anticoagulante. Finalmente, o terceiro

passo é a instituição de terapêutica antitrombótica, antiagregante versus anticoagulante. Esta escolha tem por base o risco estimado de AVC e as contra-indicações para ACO.^{10,15,16}

Três outras questões se mantêm controversas, a intensidade da anticoagulação, o tempo óptimo para início da anticoagulação após o AVC agudo e o interesse na associação de agentes anticoagulantes e antiagregantes ou na dupla antiagregação na prevenção primária.^{2,17,18,19}

A intensidade da anticoagulação parece ser hoje mais consensual, tendo ficado definido, nas mais recentes *Guidelines ACA/AHA/ESC*, que a Razão Normal Internacional (INR) alvo seria de 2,5 (intervalo: 2-3).¹⁰

Os ensaios WASPO (*Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians*) e BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged*) mostraram que a varfarina era segura e eficaz em doentes idosos.^{20,21}

Contudo, atendendo ao facto de que um INR superior a 1,6 parecer conseguir algum benefício, um valor alvo de 2,0 (intervalo alvo: 1,6-2,5) foi proposto, por alguns autores, na prevenção primária de doentes com mais de 75 anos, com o objectivo de evitar complicações hemorrágicas. No entanto, actualmente não são recomendados valores de INR inferiores a 2, por se considerar não serem protectores de eventos isquémicos.^{3,14}

O início da anticoagulação pode ser imediato após um AIT ou um AVC *minor*, mas em situações de um AVC *major*, com enfarte significativo na neuroimagem, e em situações de hipertensão não controlada é aconselhado protelar o início da anticoagulação em 2 a 4 semanas. No entanto, esta decisão deve ser individualizada. A anticoagulação deve ser prescrita a longo prazo, ou pelo menos por 3 meses após um AVC cardioembólico devido a enfarte agudo do miocárdio.

Em doentes com contra-indicação para ACO (comorbilidades como quedas, fraca adesão terapêutica, epilepsia não controlada ou hemorragias gastrointestinais), a terapêutica indicada é: em prevenção primária AAS em baixa dose; e em prevenção secundária AAS (25 mg duas por dia) e dipiridamol (200 mg libertação prolongada duas vezes/dia). Se alergia ao AAS, Clopidogrel 75 mg/dia.^{8,10,14,15,22}

Um ponto bem menos consensual trata o interesse da dupla antiagregação na prevenção primária e da associação de anticoagulantes e antiagregantes. A grande maioria dos doentes tem indicação para ACO pela patologia cardíaca em si, mas sob ACO eficaz sofrem AVC/AIT. Cerca de 1/3 dos AVCs de novo em doentes com FA são de etiologia trombótica e não embólica, sendo que a ACO parece não reduzir a recorrência destes eventos.²³

Não existe actualmente dados que apoiem o uso de associação de antiagregantes na profilaxia primária de AVC em doentes com FA. O *ACTIVE-W* constatou que a combinação de aspirina e clopidogrel era menos eficaz que a varfarina e tinha uma taxa de hemorragia semelhante.^{24,25}

Estudos que envolveram doentes em várias faixas etárias constataram que a aspirina não deve ser co-administrada com a varfarina uma vez que não traz

qualquer benefício na trombotoprofilaxia, podendo mesmo aumentar o risco hemorrágico.⁴ Contudo, em estudos envolvendo doentes com mais de 75 anos, com maior frequência de eventos cerebrovasculares e intercorrências hemorrágicas, a combinação antiagregante e anticoagulação moderada (INR 1.25-2.0), reduziu significativamente o risco de novos eventos e de complicações hemorrágicas fatais. O estudo e sub estudos *NASPEAF* (*National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation*) usaram como anticoagulante o Acenocumarol e como antiagregante o Triflusal.^{26,27,28,29}

O tratamento de doentes com FA que têm eventos vasculares recorrentes sob terapêutica antiagregante, por contra-indicação para ACO, permanece incerto. Devem ser procuradas causas alternativas de AVC e o controlo dos factores de risco é especialmente mandatório nestes doentes. Diversas estratégias podem ser consideradas: não alterar terapêutica, mudar para outro antiagregante ou adicionar outro anti-agregante. Em doentes sob ACO que sofrem eventos cerebrovasculares recorrentes as orientações terapêuticas são igualmente incertas.^{13,14}

CONCLUSÕES

A prevenção primária de enfartes cerebrais em doentes com FA deve associar ao tratamento da pressão arterial e da dislipidémia e ao controlo dos restantes factores de risco, a estratificação do risco de AVC. A estratificação do risco deve ser realizada mediante a utilização dos vários esquemas disponíveis, parecendo o *CHADS₂* ser o mais prático, ou mediante os factores de risco independentes listados nas *Guidelines* da *ACA/AHA/ESC*. Doentes com alto risco devem ser medicados com ACO e doentes com baixo risco devem ser medicados com AAS. Em doentes com risco moderado a escolha terapêutica deve considerar factores como as preferências do doente, o risco hemorrágico individual e a possibilidade de monitorização eficaz da terapêutica ACO.^{4,10,12,14} Doentes em FA com AVC ou AIT, antigos ou recentes, devem fazer profilaxia secundária com varfarina.^{3,10,16} A associação anticoagulante com INR na ordem de 2 e o antiagregante Triflusal 600 mg/dia pode ser uma alternativa em doentes com mais de 75 anos, com redução significativa do risco de novos eventos e menor tendência para complicações hemorrágicas.^{27,28} Parece que a opção terapêutica da profilaxia secundária de doentes sob varfarina em doses terapêuticas, poderá ser influenciada

da pela causa mais provável de enfarte cerebral e pela idade do doente, sendo que são necessários ulteriores estudos para validação desta hipótese.^{15,23} ■

Bibliografia

1. Alberts GW et al. Antithrombotic and Thrombolytic for Ischemic Stroke: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126; 483S-512S.
2. Robert GH et al. Atrial Fibrillation and Stroke – Concepts and Controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-808.
3. Ferro JM. Atrial fibrillation and cardioembolic stroke. *Minerva cardiologia* 2004; 25: 111-122.
4. Puneet K et al. Management of atrial fibrillation. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3(1): 109-116.
5. Ferro J. M. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003; 2 (3): 177-188.
6. Cabral LC et al. Fibrilhação auricular crônica, AVC e anticoagulação. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62 (4): 1016-1021.
7. Robert GH et al. Lessons from Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trials. *Ann Intern Med* 2003; 138: 831-838.
8. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. *Lancet* 1993; 342 (8882): 1255-1262.
9. SPAF investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study – Final Results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
10. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*; 2006 114: e257-e354.
11. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1157.
12. Brian FG et al. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results from the Nacional Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285 (22): 2864-2870.
13. Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. Terapêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular 2009.
14. European Stroke Organization. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 669–670.
15. Ralph L et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2006; 37: 577-61.
16. Robert GH et al. Transient Ischemic Attack in Patients with Atrial Fibrillation. *Stroke* 2004;35: 948-951.
17. Sharon ES et al. New Evidence for Stroke Prevention. *JAMA* 2002; 288: 1388-1395.
18. Elaine MH et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2360-2361.
19. Andrew E et al. Should Stroke Subtype Influence Anticoagulation Decisions to Prevent Recurrence in Stroke Patients With Atrial Fibrillation? *Stroke* 2001; 32: 2828-2832.
20. Mant J et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
21. Connolly S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
22. Campbell CL et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297(18):2018-2024.
23. Andrew E et al. Should Stroke Subtype Influence Anticoagulation Decisions to Prevent Recurrence in Stroke Patients With Atrial Fibrillation? *Stroke* 2001; 31: 2828-2832.
24. The Active Steering Committee; ACTIVE Investigators; Connolly S, Yusuf S, Budaj A et al. Rationale and design of ACTIVE: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events. *Am Heart J* 2006;151:1187-1193.
25. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators; Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
26. Francisco P-G et al (NASPEAF investigators). Comparative Effects of Antiplatelet, Anticoagulant, or Combined Therapy in Patients With Valvular and Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J American Col Cardiol* 2004; 44: 1-10.
27. Francisco P-G et al. Antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: effects and bleeding complications: a stratified analysis of NASPEAF randomized trial. *European Heart Journal*. 2007; 996-1003.
28. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-554.
29. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:986-992.