

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

JOSÉ M. FERRO, MANUEL CORREIA, ANTÓNIO FREIRE

Serviço de Neurologia. Hospital de Santa Maria/Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa. Hospital de Santo António.

Porto. Hospitais da Universidade de Coimbra/Faculdade de Medicina de Coimbra. Coimbra.

Colaboração do Grupo de Trabalho do Colégio da Especialidade de Medicina Geral e Familiar

JESUS PEREZ Y SANCHEZ, MARIA ALEXANDRA ABRUNHOSA, MARIA FILOMENA PEREZ Y SANCHEZ

Centro de Saúde da Maia (Ext. Nogueira). Centro de Saúde do Castelo da Maia. Porto.

RESUMO

A prevenção secundária do AVC/AIT inclui o seu diagnóstico e avaliação, medidas gerais, terapêutica farmacológica antitrombótica e medidas específicas.

AVC: início súbito de sintomas e sinais neurológicos focais, na distribuição de um território vascular (carotídeo ou vertebro-basilar), persistindo mais de 24 horas.

AIT: início súbito de sintomas e sinais neurológicos focais, na distribuição de um território vascular (carotídeo ou vertebro-basilar), com reversão completa em menos de 24 horas.

Em ambas situações recomenda-se a referenciação a neurologista para confirmação do diagnóstico.

Além da **avaliação médica geral e laboratorial**, recomenda-se a realização de **electrocardiograma** e:

1. **TAC cranio-encefálico** com a finalidade de excluir outras lesões intracranianas susceptíveis de tratamento específico e distinguir entre AVC isquémico e hemorrágico.

2. **Eco-Doppler carotídeo**, se o AVC/AIT for isquémico e do território carotídeo, com a finalidade de detectar uma estenose carotídea > 80%.

3. **Ecocardiograma transtorácico e/ou transesofágico** se o quadro clínico do AVC/AIT isquémico for sugestivo de cardioembolismo, com a finalidade de detectar uma cardiopatia potencialmente embolígena em que esteja recomendada a anticoagulação.

As **medidas gerais** da prevenção secundária do AVC/AIT incluem:

1. Controlo dos factores de risco vascular: redução não-farmacológica e farmacológica da tensão arterial, abstenção de fumar, redução do colesterol, redução da ingestão de álcool;

2. Alteração do estilo de vida: dieta "mediterrânica", exercício físico regular moderado.

Para todos os doentes com AVC/AIT isquémico, excepto os que tiverem indicação para anti-coagulação, recomenda-se **antiagregação plaquetar com ácido acetilsalicílico** (75 a 325 mg/dia). Nos doentes com contra-indicações ou intolerância ao ácido acetilsalicílico, recorrência de AIT/AVC apesar de tomarem ácido acetilsalicílico e nos doentes com risco elevado de recorrência podem usar-se **antiagregantes plaquetares alternativos**: clopidogrel (75 mg/dia), ticlopidina (500mg/dia), dipiridamol (400 mg/dia) ou trifusal (600mg/dia). Nos doentes com AVC/AIT isquémico associado a fibrilhação auricular não-valvular ou a outras cardiopatias de alto ou médio risco embolígeno, recomenda-se **anticoagulação oral** (INR entre 2 e 4), excepto se tiverem contra-indicações para esta terapêutica. Nos doentes com AVC/AIT isquémico do território carotídeo e estenose > 80% da carótida interna sintomática está indicada a **endarterectomia carotídea**. A endarterectomia das estenoses carotídeas > 80% assintomáticas só deverá ser realizada em centros com menos de 3% de morbilidade/mortalidade relacionada com aquela intervenção.

CHAVE DE SIGLAS

AVC - acidente vascular cerebral
GDH - grupos de diagnóstico homogéneo
TAC - tomografia computadorizada
INR - International Normalized Ratio
FA - fibrilhação auricular

AIT - acidente isquémico transitório
TA - tensão arterial
ECG - electrocardiograma
FOP - foramen oval patente
APT - Antiplatelet Trialist's Collaboration

SUMMARY

Therapeutic Guidelines for Secondary Stroke Prevention

The guidelines for secondary stroke prevention, graded following available scientific evidence, are presented. Stroke and TIA are defined and the indications for referral established. Basic assessment of stroke patients should include laboratory evaluation, ECG, brain CT, ultrasound examination of the extracranial vessels for events in the carotid distribution, and transthoracic or transesophageal echocardiogram if cardioembolism is suspected. The pharmacological and non-pharmacological reduction of blood pressure and serum cholesterol, stopping smoking and reducing alcohol intake are general measures recommended for secondary stroke prevention, together with healthier life-style changes (eating a Mediterranean type diet and performing regular moderate physical exercise). Concerning antithrombotic therapy, oral anticoagulants are recommended for patients with atrial fibrillation and other high to medium emboligenic cardiac risk conditions. Antiplatelet drugs are recommended for all other survivors of an ischemic cerebral event. Aspirin (75-325 mg/day) is the drug of choice. Alternative antiplatelet agents are clopidogrel, ticlopidine, dipyridamol or triflusal. They can be used in patients with intolerance or contraindication to aspirin or in high-risk subjects. Endarterectomy of the symptomatic carotid is an additional procedure recommended for patients with ischemic stroke or TIA and carotid stenosis > 80% on the side of the symptomatic cerebral hemisphere.

INTRODUÇÃO E ENQUADRAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

Os Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC), dada a sua elevada incidência, morbidade e mortalidade, constituem um problema grave de saúde pública na generalidade dos países, particularmente na população idosa. Nos países industrializados representam a terceira causa de morte, imediatamente após a doença coronária isquémica e as doenças malignas¹. Em Portugal a situação é ainda mais grave na medida em que as doenças cerebrovasculares ocupam o primeiro lugar nas taxas de mortalidade, com valores que duplicam ou triplicam as daqueles países².

As taxas de **mortalidade**, com algumas fragilidades bem conhecidas, dão-nos informações importantes acerca da fenomenologia dos AVC, em particular no nosso país onde não existem outros indicadores epidemiológicos que permitam conhecer a dimensão exacta deste problema. Nos países industrializados tem-se assistido, nas últimas décadas, a um decréscimo progressivo da mortalidade por AVC¹. Portugal tem acompanhado esta tendência a partir de finais da década de setenta, embora a um ritmo mais lento, e com uma relativa estabilização na primeira metade da década de noventa, durante a qual faleceram cerca de 20 000 pessoas por ano com este diagnóstico. Um outro facto importante prende-se com a apreciável assimetria na distribuição regional das taxas de mortalidade por AVC: nos Açores e litoral norte e centro do país as taxas são superiores aos valores médios nacionais, em contraste com as restantes regiões em que os valores se situam na média ou abaixo desta. Estas

variações regionais têm também sido encontradas noutros países, relacionando-se em grande medida com os hábitos alimentares e o grau de desenvolvimento socio-económico das populações³.

A **incidência**, de particular importância na caracterização destas doenças, tem sido alvo de múltiplos estudos, alguns dos quais realizados na mesma região e em períodos diferentes, o que permite acompanhar a sua evolução ao longo dos anos⁴. A partir desses estudos algumas conclusões são hoje possíveis:

1. Existem variações regionais importantes das taxas de incidência. As áreas economicamente mais desenvolvidas têm, dum modo geral, taxas padronizadas mais baixas, habitualmente inferiores a 2/1 000.
2. Tem-se assistido a um decréscimo progressivo da incidência dos AVC ao longo dos tempos, facto atribuído à melhoria das condições sanitárias e socio-económicas das populações e à generalização das medidas de prevenção e tratamento dos factores de risco. A partir da década de 80, em algumas dessas regiões, nomeadamente nos EUA, na Dinamarca, na Finlândia, na Suécia e na Austrália, assiste-se a uma relativa estabilização ou mesmo subida desses valores⁵⁻⁹. Este facto reflecte o envelhecimento das populações e os limites das medidas de prevenção.
3. Existem diferenças relacionadas com o sexo: salvo raras excepções, geralmente nas idades mais avançadas, a incidência é sempre mais alta no sexo masculino.

4. São notórias as variações com a idade: as taxas de incidência aumentam exponencialmente com a idade - na 4ª e 5ª décadas de vida os valores são de 30 por 100 000 habitantes passando para números cem vezes superiores acima dos 70 anos¹⁰.

Em Portugal, não existem estudos de incidência que permitam caracterizar correctamente esta situação. No entanto, a sua frequência tem sido estimada a partir dos dados colhidos através de sistemas de informação dos Médicos-Sentinela¹¹. Uma outra aproximação possível, mas com naturais limitações, baseia-se no número de doentes internados nos hospitais públicos portugueses com classificação das nosologias segundo Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDH). Mais de 20 000 doentes com AVC têm sido internados anualmente nestes hospitais, nos últimos anos, o que significa taxas padronizadas superiores a 2/1 000 habitantes¹². É uma estimativa por defeito, com vários factores de enfiamento, uma vez que se refere exclusivamente a doentes internados e em apenas uma parte dos hospitais, mas que nos coloca acima dos valores encontrados em estudos de base populacional realizados em diversos países da União Europeia^{6-8,13}.

Também a **prevalência** tem sido objecto de vários estudos internacionais. As taxas de prevalência padronizadas referidas em cerca de 30 estudos variam entre 4.5 e 11.3/1 000. Num estudo realizado em Coimbra em 1992, incidindo sobre uma população de 950 indivíduos com mais de 50 anos de idade, a taxa encontrada foi de 80/1 000 para essa população, o que constitui uma das mais elevadas a nível mundial¹⁴. Nesse estudo, as taxas aumentam com a idade, praticamente duplicando em cada década nos grupos etários considerados. Salienta-se o facto de 20% desses doentes estarem totalmente dependentes do apoio de terceiros e só 50% poderem desenvolver uma actividade normal ou apresentarem uma incapacidade ligeira, o que reflecte a enorme morbilidade da doença.

Para além da elevada morbilidade e mortalidade e do seu impacto social, os AVC têm também repercussões económicas importantes. Uma estimativa dos encargos financeiros com os AVC internados nos hospitais públicos portugueses com classificação por GDH, no ano de 1993 aponta para valores totais (custos directos e indirectos) na ordem dos 40 milhões de contos¹⁵.

Todos estes factos permitem sublinhar a necessidade de um maior investimento na prevenção destas doenças, a exemplo do que aconteceu noutros países, onde as estratégias de prevenção e terapêutica permitiram inflectir a sua incidência e mortalidade.

A conferência Pan Europeia de Consenso sobre o

Manejo do AVC¹⁶, realizada em Helsingborg em 1995, sob os auspícios do European Stroke Council e da Organização Mundial de Saúde, estabeleceu como objectivos para o ano 2005 nos sobreviventes de um AVC agudo:

1. A redução da mortalidade por acontecimentos vasculares recorrentes, incluindo enfarte do miocárdio, para menos de 40%, nos dois anos após o AVC.
2. A identificação dos doentes em risco de novo AVC e a redução da mortalidade e morbilidade por um segundo AVC para menos de 20%, nos dois anos após o AVC.
3. Assegurar-se que as medidas de prevenção secundária são custo-efectivas.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

As definições correntes de AVC¹⁷ e AIT¹⁸ são as seguintes:

AVC - início súbito de sintomas e sinais focais neurológicos persistindo por mais de 24 horas (a menos que a morte ocorra antes), na distribuição de um território vascular, tendo a observação clínica/exames complementares excluído outras patologias.

AIT - definição idêntica à de AVC, tendo o défice neurológico recuperado totalmente em menos de 24 horas.

Os acidentes isquémicos transitórios (AIT) são perturbações neurológicas deficitárias de causa vascular, transitórias, sendo o defeito completamente reversível em minutos ou horas, tendo-se convencionado que essa recuperação tem de ocorrer em menos de 24 horas.

Na maioria das vezes, quando o doente recorre ao médico já os sinais neurológicos desapareceram. Por esse motivo, o **diagnóstico de AIT** depende fundamentalmente da anamnese.

Não se trata de um diagnóstico de interesse académico, pois dever-se-á distinguir o AIT de outras perturbações neurológicas transitórias de etiologia e prognóstico diverso.

O diagnóstico de AIT implica ainda uma terapêutica preventiva imediata e a realização de exames complementares destinados a identificar o seu mecanismo fisiopatológico.

O diagnóstico de AIT não é fácil e, mesmo entre neurologistas, a concordância quanto ao seu diagnóstico não é perfeita¹⁹.

Num inquérito realizado a neurologistas e clínicos gerais acerca de sintomas que poderiam corresponder a AIT, verificámos que o conceito de AIT era diferente nestes dois grupos de médicos. Assim, sintomas como *confusão* e *queda sem motivo aparente* eram considerados como provavelmente compatíveis com AIT pelos

clínicos gerais, enquanto tal não acontecia com a paresia facial isolada ou a amaurose fugaz. Por outro lado, 31% e 55% dos doentes diagnosticados como AIT, respectivamente, por clínicos gerais e médicos do Serviço de Urgência sofriam de outras perturbações neurológicas transitórias de causa não vascular. Por esse motivo os doentes com possível AIT devem ser referenciados a um neurologista, para confirmação do diagnóstico, nomeadamente antes de se efectuar qualquer procedimento diagnóstico ou terapêutico invasivo. Na referenciação deve utilizar-se uma descrição dos sintomas em linguagem comum^{20,21}.

Quadro I - AIT: sintomas mais frequentes e respectivo território vascular

- **Sintomas de isquémia no território carotídeo**
 - Afasia (com ou sem alexia e agrafia)
 - Cegueira monocular (amaurose fugaz)
 - Diminuição da força ou sensibilidade num só membro
- **Sintomas de isquémia no território carotídeo ou no vertebro-basilar**
 - Diminuição da força ou da sensibilidade em metade do corpo
 - Disartria* e parésia facial
 - Hemianópsia
- **Sintomas de isquémia no território vertebro-basilar**
 - Perda bilateral da visão**
 - Diminuição bilateral ou cruzada da força ou da sensibilidade
 - Ataxia
 - Disartria*; diplopia*; disfagia*

* isoladamente estes sintomas podem não corresponder a AIT

** sem síncope ou sensação de desfalecimento

Quadro II - Sintomas que não devem ser considerados AITs

- Sintomas com início gradual ou *marcha* (i.e., atingimento progressivo de, por exemplo, membro superior e face)
- Sintomas positivos ou irritativos (clonias, tremores, escotoma cintilante)
- Parestesias uni, bilaterais ou peribucais, se acompanhadas de hiperventilação
- Síncope
- Incontinência esfinteriana
- Confusão, amnésia
- Quedas sem motivo aparente
- Sonolência
- Diplopia, sem outros sintomas
- Vertigem, sem outros sintomas (excepto vómitos)

O diagnóstico de AVC é também clínico. A TAC pode ser normal nas primeiras horas após um AVC isquémico agudo, pelo que não pode ser usada para confirmar o diagnóstico. A sua utilidade principal reside na identificação do AVC hemorrágico e mais raramente no diagnóstico de outras patologias intracranianas (neoplasias intracranianas, hematoma subdural) que por vezes

podem ter uma apresentação ictiforme²².

O diagnóstico de AVC é mais fácil do que o de AIT, mas pode ser difícil se não for possível uma adequada anamnese, se existirem défices neurológicos prévios, motores ou cognitivos, ou se tiverem ocorrido convulsões recentes.

Uma percentagem razoável (9%) dos doentes diagnosticados de AVC por clínicos gerais e médicos dos Serviços de Urgência tem outras doenças neurológicas, médicas ou psiquiátricas e não AVC²². Por este motivo, e sempre que seja logisticamente possível, os doentes com suspeita de AVC devem ser avaliados por neurologista, em especial antes de efectuarem qualquer procedimento diagnóstico ou terapêutico invasivo ou que comporte elevado risco.

TERAPÊUTICA

• OBJECTIVOS DA TERAPÊUTICA

O objectivo da terapêutica é a prevenção secundária do Acidente Vascular Cerebral, (AVC), isto é, prevenir o AVC e outros acontecimentos vasculares, incluindo a morte de causa vascular, após um Acidente Isquémico Transitório (AIT) ou após o primeiro AVC.

A decisão de aplicar ou não uma medida preventiva deve ser baseada principalmente no benefício absoluto esperado (ex.: evitar 50 eventos por 1000 doentes tratados, ou tratar 20 doentes para evitar um evento) e não na redução do risco relativo. Assim se o risco de sofrer um evento vascular, for por exemplo 2 % (20 em cada 1000 doentes) e se com o tratamento baixar para 1 % (10 em cada 1000) isto corresponde a uma diminuição do risco relativo de 50%, embora a redução do risco absoluto seja baixa (10 por 1000 doentes tratados).

O doente deve ser considerado como um todo e o objectivo da terapêutica englobar não só a prevenção do AVC mas também de todos os eventos vasculares.

Assim a eficácia da prevenção secundária é avaliada medindo a ocorrência de:

- Acidente Vascular Cerebral não fatal
- Enfarte do miocárdio não fatal
- Enfarte retiniano/nervo óptico
- Embolismo sistémico ou tromboembolismo
- Morte vascular

AVC fatal

- enfarte do miocárdio fatal
- morte súbita
- insuficiência cardíaca congestiva fatal
- hemorragia sistémica fatal
- outra morte vascular (ruptura de aneurisma da aorta,

embolia pulmonar, gangrena das extremidades por insuficiência vascular periférica)

- Morte (vascular ou não vascular)

A redução do risco absoluto destes eventos constitui o objectivo final da terapêutica.

De acordo com os princípios da medicina baseada na evidência, as recomendações constantes neste documento fundamentaram-se nos resultados de ensaios controlados e aleatorizados. Quando tal não foi possível utilizou-se a informação científica disponível. As recomendações estão graduadas segundo a sua robustez e a validade da evidência científica em que se baseiam (ver anexo sobre o sistema de gradação das recomendações).

GRADAÇÃO DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA⁸³ RECOMENDAÇÕES

CATEGORIAS	DESCRIÇÃO
A	Baseada em evidência de nível I
B	Baseada em evidência de nível II
C	Baseada em evidência de nível III, IV ou V

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

I	Evidência proveniente de pelo menos 1 ensaio controlado e aleatorizado, com erros α (falsos positivos) e β (falsos negativos) baixos
II	Evidência proveniente de pelo menos 1 ensaio controlado aleatorizado com erro α (falsos positivos) ou β (falsos negativos) elevado
III	Evidência proveniente de estudos não aleatorizados com controlos concorrentes (coorte ou caso-controlo)
IV	Evidência proveniente de estudos não aleatorizados com controlos históricos
V	Evidência proveniente de séries de casos, casos clínicos ou opiniões de peritos

Nota: a causa mais frequente de erro α e β é a dimensão insuficiente da amostra

MEDIDAS GERAIS

Este capítulo refere-se essencialmente ao controlo dos factores de risco para a doença vascular cerebral. As intervenções que a seguir se descrevem aplicam-se a todos os doentes, isto é, AIT, enfartes cerebrais e hemorragias cerebrais. Como exemplo: a redução da tensão arterial a longo prazo aplica-se a doentes com hipertensão arterial independentemente de terem um enfarte ou uma hemorragia cerebral; deixar de fumar é importante

para qualquer doente com uma doença vascular sintomática.

1. Reduzir a Tensão Arterial (B, II)

A Tensão Arterial (T.A.) elevada é o factor de risco mais importante (causal) para AVC^{23,24}. Nos doentes sobreviventes de AVC a evidência da relação entre o risco de AVC recorrente e os valores da T.A. sistólica ou diastólica é mais limitada²⁴. Alguns estudos de observação sugeriram uma relação em J ou U entre os níveis tensionais e o risco subsequente de AVC, podendo valores demasiado baixos de TA estar associados com um aumento do risco de recorrência de AVC²⁵. No entanto estudos mais recentes demonstraram uma associação linear entre os valores da TA sistólica ou diastólica e o risco de AVC recorrente, mesmo nos indivíduos com T.A. considerada "normal" ou moderadamente elevada^{24,26}. A uma diferença de 5 mmHg na TA diastólica corresponde uma diferença de 30% no risco relativo de recorrência de AVC²⁶. O benefício da redução da T.A. é determinado mais pelas características gerais do doente e pela conjugação de factores de risco para a doença vascular do que pelo nível absoluto da T.A.. Terá de ser determinado por ensaios clínicos quais os doentes que após um AVC e com T.A. *normal* ou *moderadamente elevada* mais beneficiam com a sua redução.

A evidência decorrente de ensaios clínicos aleatorizados avaliando o efeito de fármacos anti-hipertensores (os fármacos mais utilizados nestes ensaios foram os β -bloqueantes) na prevenção da recorrência de AVC em doentes com AIT ou AVC é pequena²⁷⁻²⁹. Uma revisão sistemática desses ensaios mostrou uma redução de 19% (desvio padrão 10%) na recorrência de AVC³⁰. Um estudo, actualmente em curso, utilizando um inibidor do enzima de conversão associado ou não a um diurético (estudo Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study - PROGRESS³¹) irá confirmar se é ou não benéfico tratar a hipertensão arterial nos sobreviventes de AVC com aqueles fármacos.

Quando a hipertensão é diagnosticada pela primeira vez durante a fase aguda, a redução da tensão arterial deverá ter início após esta fase, a não ser que exista evidência de hipertensão maligna.

Estratégias para reduzir a tensão arterial:

a) Reduzir a ingestão de sal

A não utilização do sal de mesa e a não ingestão de alimentos salgados pode reduzir a ingestão de sal até 100 mmol/dia (5.8 g/dia). Este comportamento, num indiví-

duo de 60-69 anos, pode levar a uma redução de 7 mmHg na tensão arterial diastólica.

b) *Redução da ingestão de álcool*

A ingestão de quantidade elevada de álcool está associada a uma elevação sustentada da tensão arterial, assim a redução do seu consumo pode reduzir a tensão arterial.

c) *Exercício, alteração no estilo de vida* (ver abaixo)

d) *Fármacos anti-hipertensores*

Os fármacos anti-hipertensores devem ser utilizados no tratamento dos indivíduos com alto risco de eventos vasculares (sendo no entanto difícil de definir o alto risco). Nos indivíduos de baixo risco não existe uma evidência tão clara. Deverá ser determinado por ensaios clínicos quais os indivíduos que mais beneficiam com o tratamento farmacológico da hipertensão (que níveis tensionais? que grupos etários?) e quais os fármacos anti-hipertensores que tem maior eficácia e melhor relação custo-efectividade na prevenção secundária do AVC.

2. Reduzir o Colesterol (C, III)

Não é clara a relação entre o colesterol plasmático e o AVC isquémico sendo portanto difícil de predizer qual o efeito da sua redução no risco de AVC. Revisões sistemáticas mostram uma relação entre o colesterol basal e o risco de doença cardíaca coronária³². A diminuição de 0.6 mmol/l (25 mg/dl) do colesterol plasmático reduz o risco relativo de doença cardíaca isquémica em 50% aos 40 anos e 20% aos 70 anos. Devido aos doentes com AIT e os sobreviventes de AVC isquémico terem um risco elevado de eventos coronários, parece razoável reduzir o nível plasmático de colesterol, se não for para reduzir o risco de AVC, pelo menos para reduzir o risco de eventos coronários.

É aconselhável a redução do colesterol com dieta a todos os doentes com AIT ou AVC recente e colesterol elevado.

Um estudo Escandinavo³³ indicou que a ocorrência de AVC pode ser reduzida pelo uso de uma estatina em doentes com menos de 70 anos, história prévia de enfarte do miocárdio e colesterol > 5.2 mmol/l (200 mg/dl).

Está ainda por determinar em ensaios clínicos quais os doentes que mais beneficiam com a redução do colesterol por fármacos.

3. Abstenção de Fumar (C, III)

É inquestionável que fumar é um factor de risco para AVC isquémico e hemorragia subaracnoideia. O seu

efeito no risco para hemorragia intracerebral primária é menos claro^{34,35}.

Não existem ensaios controlados aleatorizados satisfatórios entre pessoas que *continuam a fumar* e outras que *deixam de fumar*, no entanto os efeitos adversos do tabaco sobre a saúde estão tão bem esclarecidos que deve ser aconselhada a suspensão do seu uso em qualquer forma (cigarro, charuto, cachimbo, mascado)³⁶. Existe evidência que a terapêutica de substituição da nicotina é uma ajuda útil para deixar de fumar^{37,38}.

4. Redução da Ingestão de Álcool (C, III)

Muitos estudos de observação mostraram a associação do consumo de grande quantidade de álcool e AVC, em especial hemorrágico. A ingestão moderada (>3 copos/dia) ou elevada (> 5 copos/dia) de bebidas alcoólicas pode aumentar a tensão arterial, pelo que a redução da sua ingestão pode ajudar a controlar a tensão arterial³⁹.

Embora não existam ensaios clínicos aleatorizados e controlados sobre o efeito da redução da ingestão de álcool no risco subsequente de AVC, recomenda-se que, nos sobreviventes de um AVC isquémico, a ingestão de bebidas alcoólicas (independentemente do tipo de bebida) não ultrapasse os três copos/dia (30 gr/etanol/dia). Nos sobreviventes de um AVC hemorrágico recomenda-se a abstinência.

5. Alterações no Estilo de Vida (C, III)

a) *Dieta*

Embora se deva reconhecer que não existem estudos controlados que provem que as recomendações abaixo enumeradas continuam a ser úteis nos indivíduos que já sofreram um AVC, são consideradas como recomendações dietéticas gerais sensatas:

1. Reduzir a quantidade total de gordura da dieta para não mais de 30% da ingestão calórica
2. Substituir as gorduras animais saturadas por gorduras vegetais não saturadas
3. Aumentar a ingestão de vegetais e fruta fresca
4. Ingerir substâncias ricas em fibras e reduzir o consumo de alimentos de baixo resíduo

b) *Exercício*

Em estudos de observação confirmou-se que os indivíduos mais activos têm menos risco de doença coronária. Uma meta-análise recente sobre programas de reabilitação física pós enfarte do miocárdio mostrou que o exercício físico diminui a mortalidade⁴⁰.

Após AVC os doentes devem ser encorajados a voltar às suas normais actividades físicas e fazer exercício re-

gular moderado, até para obterem autoconfiança e independência. O exercício físico ajuda também a reduzir a tensão arterial.

MEDIDAS ESPECÍFICAS

ENDARTERECTOMIA E ANGIOPLASTIA DAS ARTÉRIAS PRÉ CEREBRAIS (EXTRACRANIANAS) E CEREBRAIS (INTRACRANIANAS) CIRURGIA DE DERIVAÇÃO CARÓTIDA EXTERNA-CARÓTIDA INTERNA

Numa percentagem variável de doentes com AIT ou AVC, identifica-se por ultrassonografia ou angiografia uma estenose de uma artéria pré cerebral ou cerebral. Num pequeno número destes casos (ver adiante) está indicada a endarterectomia. A este respeito são hoje em dia consensuais os seguintes aspectos.

1. Por estenose sintomática entende-se aquela que se associa a um AIT/AVC no território do vaso com estenose. Todas as outras estenoses são designadas por assintomáticas, mesmo que o indivíduo portador esteja sintomático, por exemplo tenha sofrido um AIT/AVC num território diferente do vaso com estenose ou padeça de sintomas por vezes designados de *não focais* (ex. - alteração das funções cognitivas, da marcha ou síncope). Porque esta distinção nem sempre é fácil de fazer pelo não neurologista, recomenda-se que o doente candidato a endarterectomia seja observado por neurologista, de preferência antes de realizar a angiografia.

2. O facto de um AIT/AVC se associar a uma estenose arterial, não implica necessariamente que a remoção da estenose seja a medida de prevenção secundária mais apropriada. Tal intervenção acarreta riscos imediatos que podem ser superiores aos benefícios a longo prazo. Por isso a eficácia desses procedimentos, cirúrgicos ou endovasculares, tem de ser comprovada por ensaios clínicos aleatorizados.

3. Dos diferentes procedimentos cirúrgicos e endovasculares apenas a endarterectomia carotídea foi avaliada por ensaios clínicos aleatorizados de dimensão apropriada, quer para estenoses sintomáticas (estudos European Carotid Surgery Trial - ECST⁴¹ e North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial - NASCET⁴²) quer para as assintomáticas (estudo Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study - ACAS⁴³). Estes estudos demonstraram uma clara eficácia (redução de 50% do risco relativo de AVC ipsilateral) da endarterectomia nas estenoses sintomáticas superiores a 80%, quando medidas com o método utilizado no ECST, ou a 60% se medidas com o método utilizado no NASCET (Figura 1). No estudo ACAS verificou-se uma redução

semelhante de risco relativo (o risco absoluto passou de 11% para 5.1% no grupo sujeito a endarterectomia). Decorre ainda um ensaio (Asymptomatic Carotid Surgery Trial - ACST) para confirmar os resultados do ACAS.

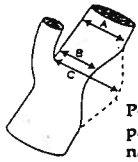
Métodos usados nos estudos NASCET e ECST para medir a estenose da carótida interna			
Carótida Externa	Carótida interna	NASCET	ECST
 <p>Posição estimada da parede da carótida se não tivesse estenose</p>		30	65
		40	70
		50	75
		60	80
		70	85
		80	91
	90	97	
Carótida primitiva		Equivalência entre as % de estenose nos métodos usados no NASCET e no ECST	
NASCET $\frac{A-B}{A}$		ECST $\frac{C-B}{C}$	

Fig. 1 -

4. A % de estenose deve ser determinada na angiografia intra-arterial, tal como o foi nos estudos ECST e NASCET. Por existirem vários métodos para a determinação do grau de estenose na angiografia, deve indicar-se qual o método que foi utilizado para obter aquela % (Figura 1). Em certos casos, em que a angiografia comporte um risco elevado, pode basear-se a decisão da intervenção nos resultados do estudo ultrassono-angiográfico (ecodoppler). Como este método é dependente do operador, recomenda-se que o estudo inicial seja confirmado por outro observador, sendo pelo menos um deles independente da equipa cirúrgica que irá realizar a endarterectomia.

5. Decorre um estudo (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study - CAVATAS⁴⁴) que compara a endarterectomia com a angioplastia nas estenoses carotídeas e vertebrais sintomáticas ou assintomáticas. Os resultados preliminares deste estudo revelaram que a morbidade e mortalidade associadas com a cirurgia e com a angioplastia eram semelhantes (cerca de 10%). Aguardam-se os resultados definitivos deste e doutros estudos sobre a segurança, eficácia e custo-efetividade da angioplastia, com ou sem recurso a *stent*. A angioplastia das artérias intracranianas é ainda um procedimento experimental.

6. Um ensaio aleatorizado demonstrou que a cirurgia de derivação carótida externa-carótida interna não é eficaz na prevenção secundária de AIT/AVC associados com oclusão carotídea extracraniana, oclusão ou estenose carotídea intracraniana ou da artéria cerebral média⁴⁵ (A, I).

7. A remoção da estenose arterial é complementar às

medidas terapêuticas gerais e à anti-agregação.

8. A eficácia e risco dos procedimentos cirúrgicos ou endovasculares, destinados a remover a estenose, são dependentes da qualidade e treino do operador. Por isso, devem realizar-se apenas nos centros que as efectuem com regularidade e que disponham de cirurgiões ou radiologistas de intervenção com experiência e treino suficientes. Esses centros devem manter um registo da morbidade e mortalidade associada a esses procedimentos.

9. Com excepção da endarterectomia carotídea, todos os outros procedimentos cirúrgicos ou endovasculares, nomeadamente a angioplastia, devem ser considerados experimentais e realizados apenas no âmbito de ensaios clínicos aleatorizados ou em situações clínicas excepcionais (por exemplo, se as terapêuticas recomendadas - antiagregantes, anticoagulantes - se tiverem revelado ineficazes). Em centros com experiência deste procedimento, a angioplastia carotídea pode ser considerada uma alternativa à endarterectomia em estenoses sintomáticas > 80%, se a cirurgia estiver contra-indicada ou comportar um risco muito elevado⁴⁶.

• TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

1. ANTIAGREGANTES PLAQUETARES

Doentes com história de doença vascular sintomática (i.e., enfarte do miocárdio, AVC, AIT, angina, claudicação intermitente, etc.) estão em risco particular de morte vascular, de outros eventos cardíacos ou vasculares.

As plaquetas estão envolvidas na fisiopatologia, não só na trombose aguda que ocorre nas artérias e veias, mas também possivelmente no processo aterogénico nas paredes arteriais. A terapêutica antiagregante deve portanto reduzir o risco de eventos vasculares recorrentes.

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados publicada em 1994⁴⁷ mostrou clara evidência do benefício da terapêutica antiagregante plaquetar.

A redução relativa de eventos vasculares sérios é idêntica quer na prevenção secundária após AIT ou AVC isquémico. Esta redução também é idêntica em homens e mulheres, diabéticos e não diabéticos, doentes idosos ou mais jovens e doentes com hipertensão ou sem hipertensão⁴⁷.

A administração de antiagregantes plaquetares está associada a um pequeno aumento de hemorragias cerebrais (0.6 % nos doentes tratados e 0.4 % nos controlos⁴⁷). O tratamento antiagregante plaquetar deve ser prolongado no tempo⁴⁷ e provavelmente ao longo dos anos, embora se deva ter presente que o risco de AVC recorrente é maior no 1º ano após o AVC inicial.

Quadro III - Endarterectomia carotídea na prevenção secundária e primária do AVC isquémico

RECOMENDAÇÕES

Recomendações gerais (A, I)

- Todo o doente candidato a endarterectomia carotídea deve ser observado por neurologista.
- A estenose carotídea deve ser comprovada e medida por angiografia.
- Em cada Centro onde se proceda a endarterectomia carotídea deve manter-se um registo da morbidade e mortalidade (angiográfica e perioperatória).

A. Estenoses carotídeas sintomáticas (A, I)

1. Com indicação para endarterectomia carotídea

- Doentes com Acidentes Isquémicos Transitórios (AIT) ou Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) isquémicos não incapacitantes, na presença de estenose da artéria carótida interna ipsilateral de 80% - 99%.

2. Sem indicação para endarterectomia carotídea

- Doentes com AIT ou AVC isquémico não incapacitantes com estenose da artéria carótida interna ipsilateral <80%.
- Doentes com AIT ou AVC isquémico não incapacitante e oclusão da artéria carótida interna ipsilateral.

Estas recomendações não se modificam em caso de:

- Presença de estenose intracraniana ipsilateral carótida interna extracraniana;
- Presença de aneurisma intracraniano assintomático.

B. Estenose carotídea assintomática (B, II)

Indicação Aceitável

- Estenose da artéria carótida interna >80% em Centros com morbidade e mortalidade angiográfica e perioperatória <3%.

C. Outros procedimentos

Com excepção da endarterectomia carotídea, todos os outros procedimentos cirúrgicos ou endovasculares, nomeadamente a angioplastia, devem ser considerados experimentais e realizados apenas no âmbito de ensaios clínicos aleatorizados ou em situações clínicas excepcionais (por exemplo, se as terapêuticas recomendadas [antiagregantes, anticoagulantes] se tiverem revelado ineficazes). Em centros com experiência deste procedimento, a angioplastia carotídea pode ser considerada uma alternativa à endarterectomia em estenoses sintomáticas >80%, se a cirurgia estiver contra-indicada ou comportar um risco muito elevado (B,II).

Quadro IV - Redução do risco de eventos vasculares com antiagregantes plaquetares após AIT ou AVC isquémico⁴⁷

EVENTO	REDUÇÃO DO RISCO RELATIVO
EM não fatal	36 %
AVC não fatal	23 %
EM; AVC; MV	22 %
MV	14 %
M	16 %

M - morte por qualquer causa; MV - morte vascular; EM - enfarte do miocárdio; AVC - acidente vascular cerebral

Considerando a prevenção secundária em todos os doentes de alto risco (i.e., doentes vasculares sintomáti-

cos) a antiagregação plaquetar diminuiu em 25% o risco do conjunto - enfarte do miocárdio, AVC, morte vascular⁴⁸.

O Grupo de Estudos das Doenças Cérebro Vasculares da Sociedade Portuguesa de Neurologia estabeleceu recomendações sobre antiagregação plaquetar na prevenção secundária após AIT ou AVC isquémico⁴⁹ que constituíram um dos documentos orientadores das recomendações descritas neste capítulo.

Os antiagregantes em que está provada a eficácia na prevenção secundária do AIT/AVC são:

Aspirina (ensaios clínicos indicados na referência 47)
Ticlopidina^{50,51}
Dipiridamol^{52,53}
Clopidogrel⁵⁴
Triflusal⁵⁵

O clopidogrel irá estar brevemente disponível em Portugal. O triflusal encontra-se já incluído na última meta-análise da Antiplatelet Trialists's (APT) Collaboration⁴⁸, embora não esteja ainda concluído o ensaio que compara a eficácia do triflusal e da aspirina na prevenção secundária do AVC/AIT⁵⁶.

A dose da aspirina tem sido debatida ao longo dos anos, não tendo sido encontradas diferenças significativas entre doses baixas (< 75 mg/dia), médias (75 - 325 mg/dia) e doses altas (500 - 1500 mg/dia)⁴², tendo no entanto ocorrido mais efeitos digestivos adversos com as doses mais elevadas.

Existem dois modos de comparar a eficácia relativa dos diferentes antiagregantes: comparação indirecta e comparação directa. A comparação indirecta, isto é, a comparação da eficácia de cada um deles face a placebo, é difícil e imprecisa, pois os diferentes estudos incluíram populações diferentes e metodologias diversas; as meta-análises actuais (APT collaborators meeting, Setembro 97)⁴⁸ mostram que, quando comparados com placebo, os diferentes antiagregantes, produzem uma redução dos eventos vasculares bastante semelhante (aspirina 23% ± 2; aspirina + dipiridamol 29% ± 4; dipiridamol 16% ± 7; ticlopidina 32% ± 7).

Quanto às comparações directas da eficácia dos diferentes antiagregantes, a respectiva meta-análise⁴⁸ demonstrou uma ligeira vantagem na redução dos eventos neurológicos do clopidogrel (10% ± 4), da ticlopidina (10% ± 8), do triflusal (5% ± 12) e da adição de dipiridamol a baixas doses de aspirina^{53,54}, sobre a aspirina, e num estudo aberto, da ticlopidina sobre o indobufeno⁵⁷. É possível que alguns subgrupos de doentes beneficiem mais de um antiagregante do que de outros⁵⁸.

Existem poucos estudos sobre a fármaco-economia

Quadro V - Antiagregação plaquetar na prevenção secundária após AIT ou AVC isquémico - RECOMENDAÇÕES

1. Indicações definitivas (A, I)

- Após AIT/AVC isquémico, excepto se o doente tiver indicação para anticoagulação*
- Após endarterectomia carotídea
- Nas próteses valvulares mecânicas, caso o doente sofra recorrência de embolismo apesar de correctamente anticoagulado.

2. Outras indicações

- Enfarte cerebral silencioso (C, III)
- Demência vascular, mesmo sem episódio de AIT/AVC (B, II)
- Nos doentes que já sofreram mais do que um AIT/AVC, mas em que um deles foi hemorrágico (excepto se tiver sido o mais recente) (C, V)
- Nas cardiopatias embolígenas de alto risco, caso o doente sofra recorrência de embolismo apesar de correctamente anticoagulado, deve adicionar-se um antiagregante (A, I)

A antiagregação deve ser iniciada logo que o médico faz o diagnóstico de AVC ou AIT. Se houver uma suspeita clínica de hemorragia intracraniana, deve realizar-se previamente a TAC. De outro modo, a não realização da TAC não contra-indica a prescrição de antiagregantes (A, I).

3. Escolha do antiagregante e doses

Aspirina - 75 - 325 mg/dia (A, I)

Para se obter um efeito antiagregante mais rápido, pode usar-se uma dose inicial (1ª toma) mais elevada (500-1000 mg) de aspirina (C, V).

Em alternativa, nos casos de contra-indicação para ou intolerância à aspirina (A, I), se houver recorrência de AIT/AVC em doentes a tomar aspirina (C, V), ou risco elevado de recorrência (C, V), pode usar-se:

- Ticlopidina - 250 mg 2x /dia (A, I)
- Clopidogrel - 75 mg/dia (A, I)
- Dipiridamol - 200 mg 2x/dia** (A, I)
- Triflusal - 2x 300 mg/dia (B, II)

* ver indicações para anticoagulação

** pode adicionar-se à aspirina (A, I)

dos antiagregantes plaquetares na prevenção secundária do AVC⁵⁹⁻⁶². A comparação dos custos de aquisição por dia de tratamento dos antiagregantes alternativos à aspi-

rina que em seguida apresentamos é imprecisa. Primeiro, porque existem no mercado preparados das mesmas moléculas com preços diferentes. Em segundo lugar porque a dose de aspirina a utilizar pode, como já vimos, ser variável. Optando por um preço-base de aquisição por dia de tratamento com aspirina de 13\$00, pode dizer-se de um modo aproximado que a adição de dipiridamol aumenta o custo de aquisição do tratamento antiagregante cerca de 6 vezes e a opção por ticlopidina ou triflusal aumenta esse custo cerca de 21 vezes. Do ponto de vista custo-eficácia teremos de considerar que os maiores custos de aquisição dos antiagregantes alternativos à aspirina são em parte compensados pelo maior número de eventos vasculares prevenidos e pela redução das complicações hemorrágicas, mas que são acrescidos pela necessidade de controlos laboratoriais de potenciais efeitos secundários (Quadro VI). Para uma alocação de recursos sensata, a utilização de antiagregantes alternativos à aspirina, ligeiramente mais eficazes, mas como vimos mais onerosos, pode ter vantagem quando prescritos:

1. No período de maior risco, que é o que se segue imediatamente ao AIT ou AVC inicial (1 a 6 meses).

2. Nos indivíduos com maior risco de recorrência. Aumentam o risco de recorrência^{63,64}:
- a) a idade
 - b) o AVC prévio, em especial se major
 - c) as estenoses arteriais pré ou intracerebrais
 - d) as cardiopatias embolígenas (ver capítulo sobre anticoagulação)
 - e) a presença de múltiplos factores de risco,⁶⁴

2. ANTICOAGULANTES ORAIS

Os anticoagulantes são fundamentalmente utilizados na prevenção secundária do AVC isquémico associado a cardiopatias de alto-médio risco embolígenas. Quer nas séries hospitalares quer nas comunitárias, cerca de 20% dos AVCs são cardioembólicos.

São sugestivos de AVC cardioembólico:

A. Do ponto de vista clínico,

- 1. início abrupto dos sintomas durante actividade física
- 2. presença de defeitos corticais isolados tais como afasia ou hemianópsia.

B. Na TAC,

- 1. enfarte com transformação hemorrágica

QUADRO VI - Principais contra indicações, efeitos secundários, interações medicamentosas dos antiagregantes plaquetares

Fármaco	Contra indicações	Efeitos secundários	Interações	Cuidados específicos
Ác. acetilsalicílico (aas)	Diátese hemorrágica Hemorragia activa História de úlcera péptica Insuficiência renal crónica Hipersensibilidade conhecida	Epigastralgias Úlcera péptica Náuseas Hemorragia digestiva Outras hemorragias Toxidermia Outras reacções de hipersensibilidade	Outros antiagregantes Anticoagulantes Anti-inflamatórios (AINE) Sulfonilureias (só doses elevadas de aas)	
Triflusal	Semelhantes às do aas	Semelhantes aos do aas, mas menor % de complicações hemorrágicas	Semelhantes às do aas	
Indobufeno	Semelhantes às do aas	Semelhantes aos do aas, menor duração de acção	Semelhantes às do aas	
Dipiridamol	Diátese hemorrágica Hemorragia activa	Cefaleias Hemorragias, incluindo digestivas Diarreia Rubor cutâneo	Outros antiagregantes Anticoagulantes AINEs	
Ticlopidina	Diátese hemorrágica Hemorragia activa Úlcera péptica activa Neutropénia Trombocitopénia	Diarreia Epigastralgias (< frequentes do que com aas) Toxidermia Neutropénia, agranulocitose ↑ Colesterol ↑ AST, ↑ γGT Hemorragias, incluindo digestivas	Outros antiagregantes Anticoagulantes AINEs	Realizar hemograma bimensal, nos 103 meses de terapêutica Hemograma, se febre, odinofagia ou úlceras orais Interromper se neutropénia (<1200/mm3) ou trombocitopénia (<8000/mm3)
Clopidogrel	Diátese hemorrágica Hemorragia activa Úlcera péptica activa	Diarreia Toxidermia Epigastralgias (< frequentes do que com aas) Hemorragia digestiva (< frequente do que com aas) Outras hemorragias	Outros antiagregantes Anticoagulantes AINEs	

2. múltiplos enfartes corticais .

A identificação da fonte embolígena cardíaca é feita com base no

1. exame físico
2. ECG (na fibrilhação auricular)
3. ecocardiograma transtorácico ou transesofágico.

As potenciais fontes embolígenas podem agrupar-se consoante o risco de embolismo, em:

A. de alto-médio risco,

1. próteses valvulares mecânicas
2. mixoma auricular
3. trombos intracavitários
4. valvulopatia mitral reumática
5. fibrilhação auricular não valvular
6. doença do nódulo sinusal
7. endocardites
8. miocardiopatias dilatadas

B. de baixo risco

1. estenose aórtica calcificada
2. calcificação do anel mitral
3. foramen oval patente (FOP)
4. aneurisma do septo interauricular
5. comunicação interauricular
6. prolapso da válvula mitral
7. área acinética/discinética ou aneurisma da parede ventricular
8. estase auricular
9. *strands* da válvula mitral
10. ateroma protuberante (>4 mm) ou com componente móvel do arco aórtico

Nas cardiopatias potencialmente embolígenas de baixo risco, devem excluir-se outras possíveis causas de AVC, nomeadamente estenose das artérias pré-cerebrais.

Na prevenção secundária dos AITs e AVCs não associados a cardiopatia embolígena não está indicada a anticoagulação oral (A,I). No estudo Stroke Prevention In Reversible Ischemic Trial (SPIRIT)⁶⁵ a anticoagulação oral, utilizada na prevenção secundária do AVC associou-se a uma maior mortalidade e ocorrência de hemorragia intracerebral, particularmente nos doentes com evidência imagiológica de leuco-araisios. Outros factores que aumentam o risco de hemorragia intracerebral associado ao uso de anticoagulantes nos doentes com AIT/AVC prévio são a idade, a hipertensão, a intensidade de anticoagulação e o uso concomitante de antiagregantes. Estão em curso estudos⁶⁶ que comparam a anticoagulação oral com a antiagregação na prevenção secundária do AVC.

Na prevenção secundária do AVC associado a car-

diopatia embolígena de alto-médio risco recomenda-se a anticoagulação oral (INR entre 2 e 4.5). Nas próteses valvulares mecânicas o INR deve ser mantido acima de 2.5 (valor ideal: 3.0 a 4.0)^{67,68}.

Nas cardiopatias de baixo risco não está determinada, ou encontra-se em processo de avaliação, a medida terapêutica de prevenção secundária do tromboembolismo mais adequada. Deste modo, e enquanto se aguarda a conclusão dos estudos em curso pode optar-se, na prevenção secundária do AVC associado a uma cardiopatia de baixo risco embolígeno por um dos seguintes:

- aspirina 250-300 mg/dia
- anticoagulação oral, para INR entre 2 e 4
- anticoagulação oral nos 3 a 6 meses após o AVC, seguido de aspirina 250-300 mg/dia

Nos casos de comunicação interauricular ou FOP associados a AVC por embolia paradoxal e flebotrombose profunda comprovada está indicada a anticoagulação.

O encerramento cirúrgico ou endovascular do FOP é uma alternativa terapêutica em doentes com AVC recorrente, apesar de anticoagulados ou antiagregados. No entanto, enquanto não forem realizados estudos controlados ou for identificado o subgrupo de doentes que mais beneficia destes procedimentos, eles devem ser considerados como experimentais.

Quadro VII - Prevenção secundária do AVC associado a cardiopatias potencialmente embolígenas

1. Nas cardiopatias embolígenas de alto-médio risco recomenda-se a anticoagulação oral (INR entre 2 e 4.5). Nas próteses valvulares mecânicas o INR deve ser mantido acima de 2.5 (valor ideal: 3.0 a 4.0). (A, I)
2. Nas cardiopatias de baixo risco pode optar-se, na prevenção secundária do AVC, por um dos seguintes:
 - aspirina 250-300 mg/dia (A, I)
 - anticoagulação oral, para INR entre 2 e 4 (B, II)
 - anticoagulação oral nos 3 a 6 meses após o AVC, seguido de aspirina 250-300 mg/dia (C, V)
- a) Nos casos de CIA ou FOP associados a AVC por embolia paradoxal e flebotrombose profunda comprovada está indicada a anticoagulação (A, I).
- b) Nas cardiopatias potencialmente embolígenas de baixo risco, devem excluir-se outras possíveis causas de AVC, nomeadamente estenose das artérias pré-cerebrais (C,V).
- c) O encerramento cirúrgico ou endovascular do FOP é uma alternativa terapêutica experimental em doentes com AVC recorrente, apesar de anticoagulados ou antiagregados (C, III e IV)

Pela sua importância do ponto de vista epidemiológico, já que é actualmente a cardiopatia potencialmente embolígena mais prevalente e mais frequentemente associada a AVC, abordam-se em seguida com um pouco mais de detalhe os aspectos de prevenção secundária do

AVC associado à fibrilhação auricular (FA) não associada a valvulopatia.

A fibrilhação auricular aumenta o risco de AVC cerca de cinco vezes sendo 75% destes acidentes embólicos e na sua grande maioria incapacitantes. O prognóstico a longo prazo do doente com FA que já sofreu um AVC é mau, pois um terço vem a sofrer um evento grave: AVC, embolismo sistémico ou morte. Os doentes em FA não têm um risco de AVC uniforme, sendo maior acima dos 75 anos, em especial nas mulheres. As outras variáveis clínicas associadas a um risco elevado de tromboembolismo são a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca congestiva ou a alteração da função ventricular esquerda e o tromboembolismo prévio⁶⁹. O facto da FA ser intermitente não lhe reduz o risco embólico. Nos doentes que já sofreram um AIT/AVC os predictores de recorrência são hipertensão, tromboembolismo prévio, doença isquémica cardíaca, cardiomegalia, FA há mais de um ano e lesão isquémica na TAC⁷⁰. O papel da estenose carotídea associada é menor na FA. De facto a sua prevalência, de cerca de 12%, é similar nos doentes em FA com ou sem AVC.

Os recentes estudos de prevenção primária demonstraram o efeito protector dos anticoagulantes orais (redução de 70% do risco relativo de AVCs) e da aspirina (redução de 25%) na FA⁷¹.

Por isso recomenda-se, em prevenção primária, a anticoagulação oral nos doentes com FA (e sem contra-indicações para a anticoagulação) e pelo menos um dos seguintes factores de risco para embolismo:

1. tromboembolismo prévio
2. idade > 65 anos
3. hipertensão arterial
4. disfunção ventricular esquerda

Nos restantes está indicado o emprego de ácido acetil-salicílico. Os doentes de < 65 anos com fibrilhação auricular isolada, isto é sem os factores de risco acima mencionados e sem evidencia de doença cardíaca poderão não precisar de qualquer terapêutica profilática (A, I).

O risco de hemorragia grave relacionada com os anticoagulantes é de cerca de 1% ao ano, sendo porém mais elevado acima dos 75 anos, idade a partir da qual será prudente manter a anticoagulação em intervalos de INR mais baixos⁷². A anticoagulação oral na prevenção primária do embolismo associada à FA é também útil do ponto de vista custo-efectividade quando prescrita a doentes com mais de 65 anos e um ou mais dos factores de risco acima enumerados⁷³.

Quanto à prevenção secundária os resultados do European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)⁷⁴, mostraram

que a utilização de anticoagulantes orais, reduz para metade o risco de novo AVC, sendo o efeito da aspirina muito menor (15%). Dito de outro modo, o tratamento com anticoagulantes durante um ano de 1000 doentes com FA evita 90 eventos vasculares (principalmente AVCs), enquanto o tratamento com aspirina evita 40 eventos. O risco da anticoagulação oral nesta indicação é baixo (3% hemorragia/ano; 0,2% hemorragia intracraniana/ano). A maioria destas hemorragias ocorrem com INR > 4.5⁷⁵. Recorde-se, no entanto, que neste estudo o limite etário para os anticoagulantes orais foi os 80 anos.

Quadro VIII - Recomendações: Prevenção Secundária do AVC na FA

Doentes com Fibrilhação Auricular e que sofreram Acidente Isquémico Transitório ou Acidente Vascular Cerebral não incapacitante recomenda-se anticoagulação oral (INR 2-4.5, valor ideal 3. (A, I).

Nos doentes com contra-indicação para a anticoagulação recomenda-se aspirina (250-300mg/ dia). (A, I).

Em alternativa à aspirina pode usar-se indobufeno (200 mg, 2x/dia) (B, II).

São contra indicações para a anticoagulação nesta indicação⁵⁸ (E, I):

- > 80 anos (contra-indicação relativa, pois que no EAFT não foram incluídos doentes com > 80 anos)
- alcoolismo crónico
- insuficiência hepática
- HTA crónica, não controlada: tensão arterial diastólica >100, tensão arterial sistólica >180mmHg em pelo menos dois dias sucessivos
- retinopatia hemorrágica
- hemorragia intracraniana prévia
- diátese hemorrágica
- úlcera péptica, nos últimos três anos
- hemorragia gastrointestinal ou hematúria nos últimos seis meses
- gravidez
- doença neurológica ou osteo-articular que provoque quedas frequentes
- demência
- impossibilidade de tomar a medicação consoante as prescrições ou de realizar as análises de controlo com a regularidade necessária
- doentes com sintomas que significativamente restringem o estilo de vida ou impedem uma existência totalmente independente (Rankin >3).

A anticoagulação oral deve iniciar-se com uma dose idêntica à de manutenção (ex.: 5mg/dia de varfarina ou 2,5 mg/dia se o doente tiver mais de 75 anos ou pesar menos de 50 Kg). Quando o doente iniciou a anticoagu-

lação por via parentérica (IV ou SC), deve manter-se esta até o INR atingir o intervalo terapêutico (>2). O efeito anticoagulante completo atinge-se 3 a 7 dias depois do início da terapêutica. Após a suspensão da anticoagulação oral o efeito anticoagulante demora 4 a 5 dias a desaparecer. A acção dos anticoagulantes pode ser antagonizada pela vitamina K (em horas) ou pela administração de plasma ou factores da coagulação.

Quando se prescrevem anticoagulantes devem-se ter em conta as habituais precauções na sua utilização e a educação do doente, nomeadamente a realização regular de tempos de protrombina, registo dos valores de INR em *caderno de anticoagulação* que deve acompanhar o doente, contra-indicação de injeções intramusculares ou da toma de aspirina ou de outros antiagregantes plaquetares ou anti-inflamatórios não-esteróides, necessidade de suspender o anticoagulante caso surjam hemorragias importantes, ou se tenha de realizar uma intervenção cirúrgica ou de outro procedimento invasivo. Devido às interacções dos anticoagulantes orais com diversos outros fármacos, nomeadamente ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não-esteróides, antiagregantes plaquetares, anticonvulsivantes, amiodarona, hipolipemiantes, tiazidas e diversos antibióticos e antifúngicos (Quadro IX), o doente deve ser instruído para referir que toma anticoagulante sempre que lhe é prescrito um novo fármaco. Se for indispensável prescrever algum desses fármacos será necessário realizar determinações do tempo de protrombina com maior frequência.

Nos doentes com contra-indicação para a anticoagulação devem usar-se antiagregantes. A aspirina numa dose média foi o antiagregante utilizado em quase todos os estudos, pelo que deve ser o antiagregante de eleição nesta indicação. Num ensaio usou-se indobufeno⁷⁶. Embora sejam necessários mais estudos para definir o papel do indobufeno na prevenção secundária do AVC nos doentes com FA, este antiagregante pode ser utilizado como alternativa à aspirina, embora os seus efeitos secundários sejam semelhantes.

A adição de antiagregantes a anticoagulantes aumenta substancialmente o risco hemorrágico⁷⁷. A sua vantagem só foi demonstrada em doentes com próteses valvulares mecânicas e eventos embólicos recorrentes⁷⁸.

OUTRAS UTILIZAÇÕES DA ANTICOAGULAÇÃO NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DO AVC/AIT

1. Em doentes com anticorpo antifosfolípido, anticorpo anticardiolopina ou anticoagulante lúpico e AIT/AVC decorre um estudo comparativo da eficácia da aspirina e da varfarina na prevenção de eventos vasculares recorrentes⁷⁹, podendo portanto optar-se por qualquer um destes fármacos (B, II-2). Porém de acordo com os resultados de um estudo controlado, nos doentes com lupus eritematoso disseminado, AIT e AVC e aqueles anticorpos, está indicada a anticoagulação oral⁸⁰ (A, I).

2. Embora não existam resultados que demonstrem a sua eficácia ou vantagem sobre os antiagregantes, os anticoagulantes orais são frequentemente utilizados nas seguintes situações:

a) doentes com eventos vasculares recorrentes apesar de medicados com antiagregantes (C, V)

b) nas estenoses carotídeas sintomáticas pré-oclusivas, no intervalo de tempo entre o seu diagnóstico e a endarterectomia (C, V)

c) por um período variável de 6 meses a 1 ano nos AIT/AVC associados a dissecação carotídea ou vertebral (C, III)

d) por um período de 3 a 6 meses após AITs *em cacho* (≥ 2 AITs num período de 72 horas) (C, III)

e) por um período variável (3 meses a vários anos) nos AIT ou AVC associado a estenose severa das artérias intracranianas⁸¹. (C, III)

3. Nas trombozes venosas cerebrais na fase aguda (B, II); após esta, durante pelo menos 6 meses a 1 ano, ou permanentemente, se for identificada uma etiologia que predisponha à trombose⁸². (C, IV).

Quadro IX - INTERAÇÕES COM OS ANTICOAGULANTES ORAIS

• **Fármacos cujo utilização simultânea com anticoagulantes orais deve ser evitada**

Amiodarona
Barbitúricos
Colestiramina
Dissulfiran
Metronidazol
Fenilbutazona
Contraceptivos orais
Salicilatos
Ticlopidina ou outros antiagregantes plaquetários, salvo indicações específicas
Fibrinolíticos, salvo indicações específicas

• **Fármacos que podem interferir com os anticoagulantes orais, prolongando o tempo de protrombina ***

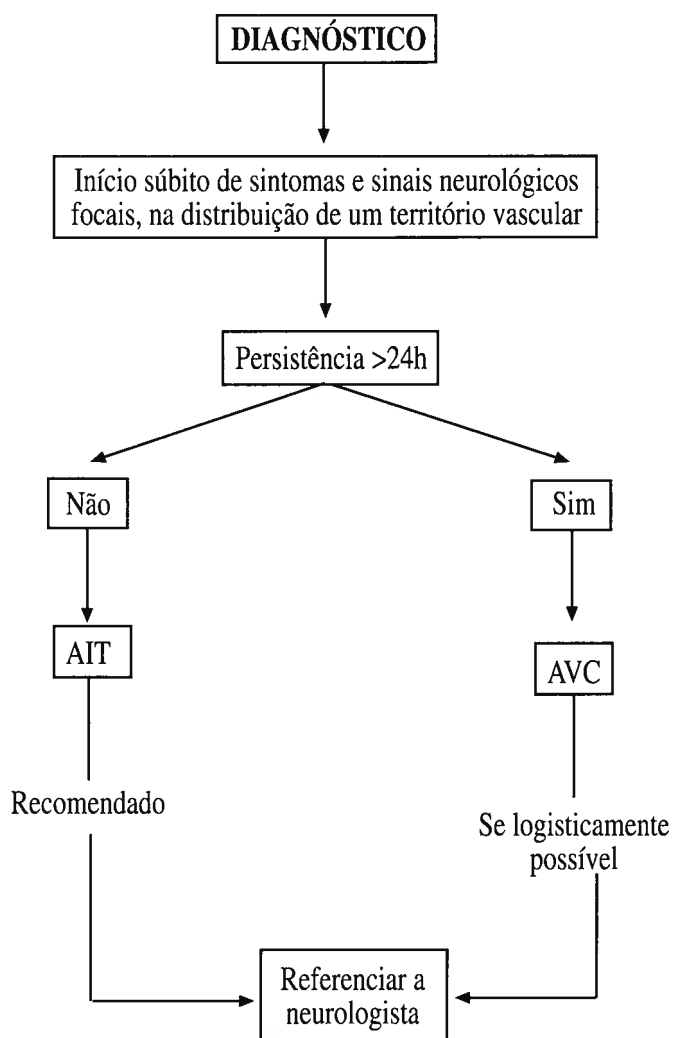
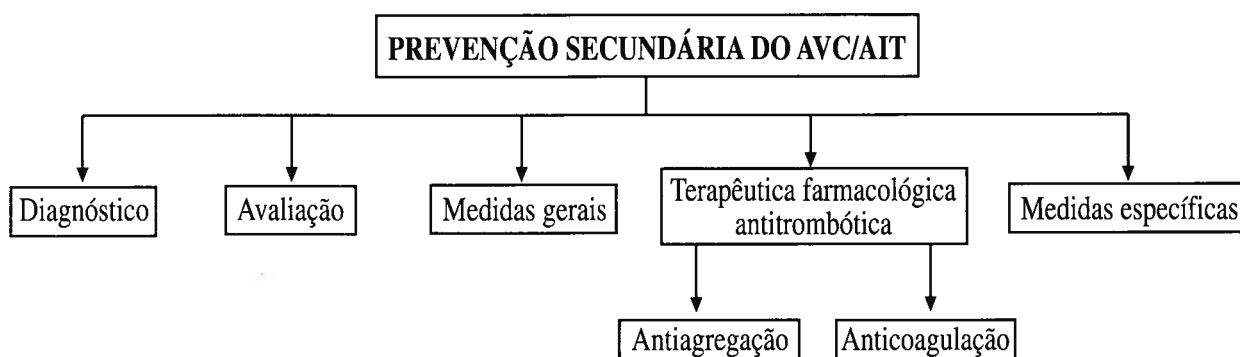
Acetazolamida
Acetaminofeno, propoxifeno, diflunisal, sulindac, piroxicam, indometacina, nimesulide, ácido mefenâmico, ibuprofeno, ceto-
profeno, fenoprofeno e outros AINEs
Alopurinol
Ácido amino-salicílico
Anabolizantes
Azatioprina
Cimetidina, omeprazol
Cefalosporinas, cloranfenicol, ampicilina, sulfonamidas, co-trimoxazol, eritromicina, ampicilina, neomicina, isoniazida, ácido
nalidíxico, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, tetraciclina
Miconazol, fluconazol, cetoconazol
Clofibrato, estatinas
Diazóxido, ácido etacrínico, tiazidas, propranolol
Danazol
Fenitoína
Glicagina
Hidrato de cloral
Pentoxifilina
Quinino
Tamoxifeno
Tiroxina, propil- e metiltiouracilo
Propafenona, quinidina
Vitamina E
Vacina anti-gripal
Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, antidepressivos tricíclicos

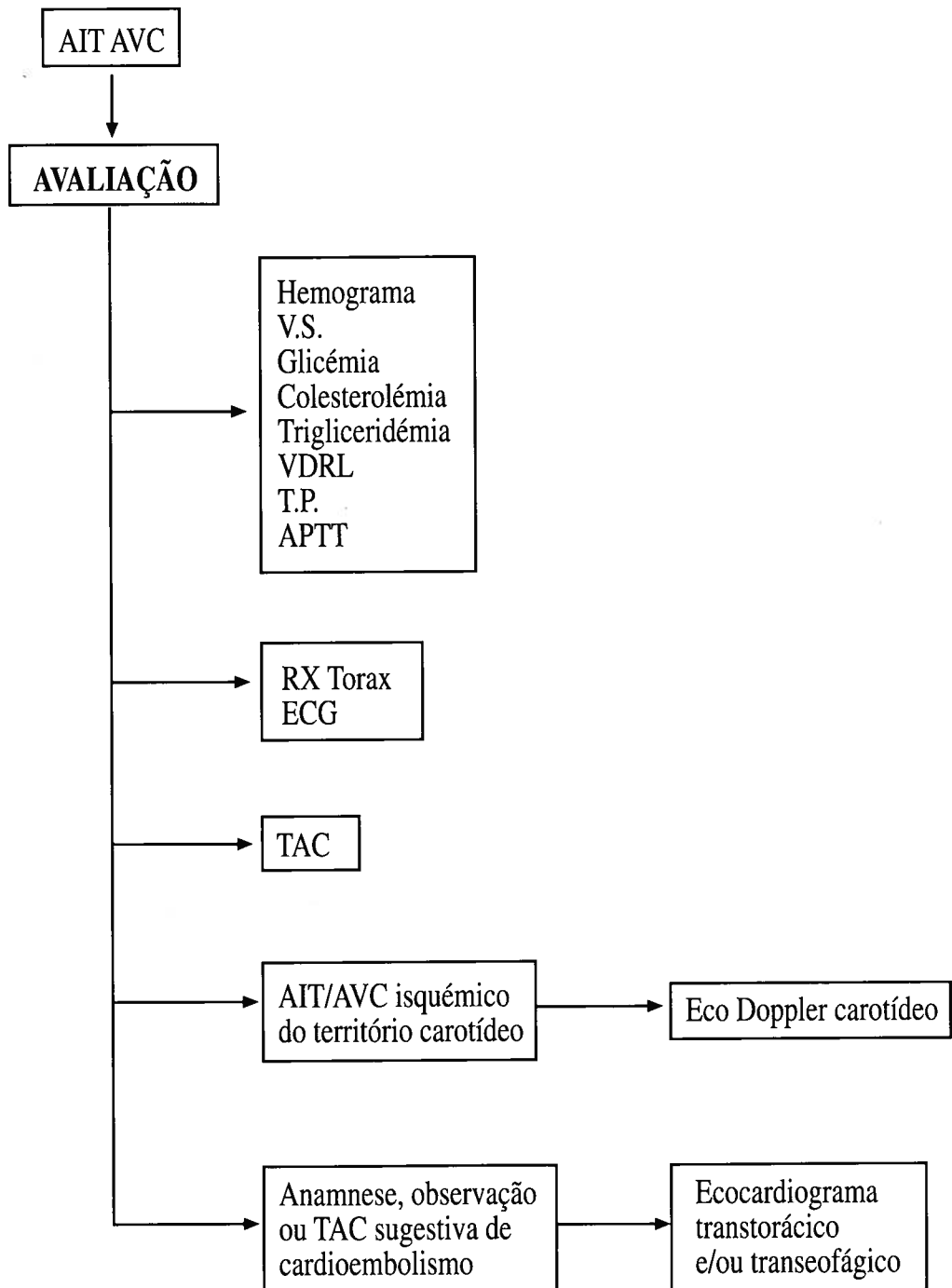
• **Fármacos que podem interferir com os anticoagulantes orais, diminuindo o tempo de protrombina***

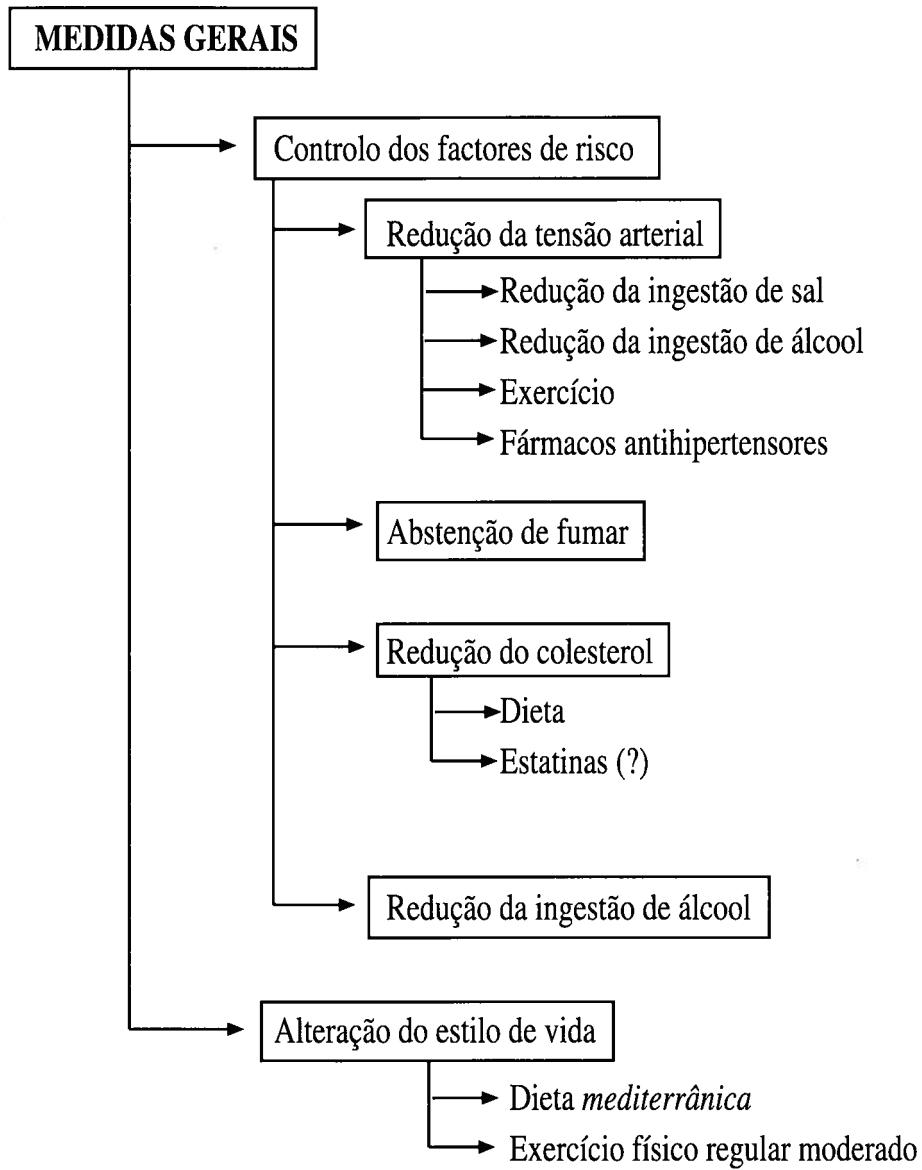
Carbamazepina
ACTH, corticóides
Clordiazepóxido
Griseofulvina
Dicloxacilina, nafcilina, rifampicina
Espironalactona
Mercaptopurina
Metaqualona
Sucralfate
Trazodone
Vitamina K

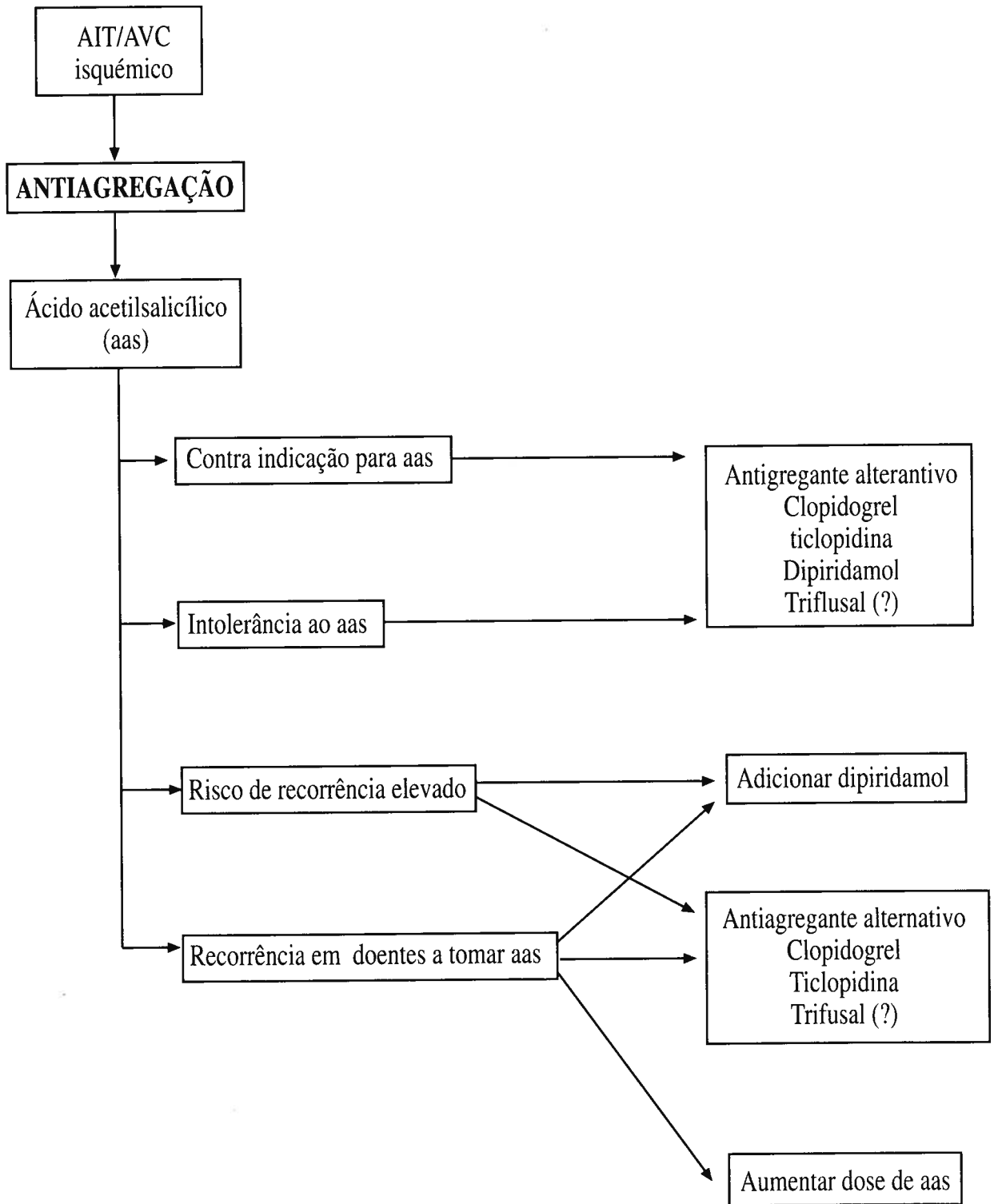
* se estes fármacos forem prescritos devem realizar-se tempos de protrombina com maior frequência

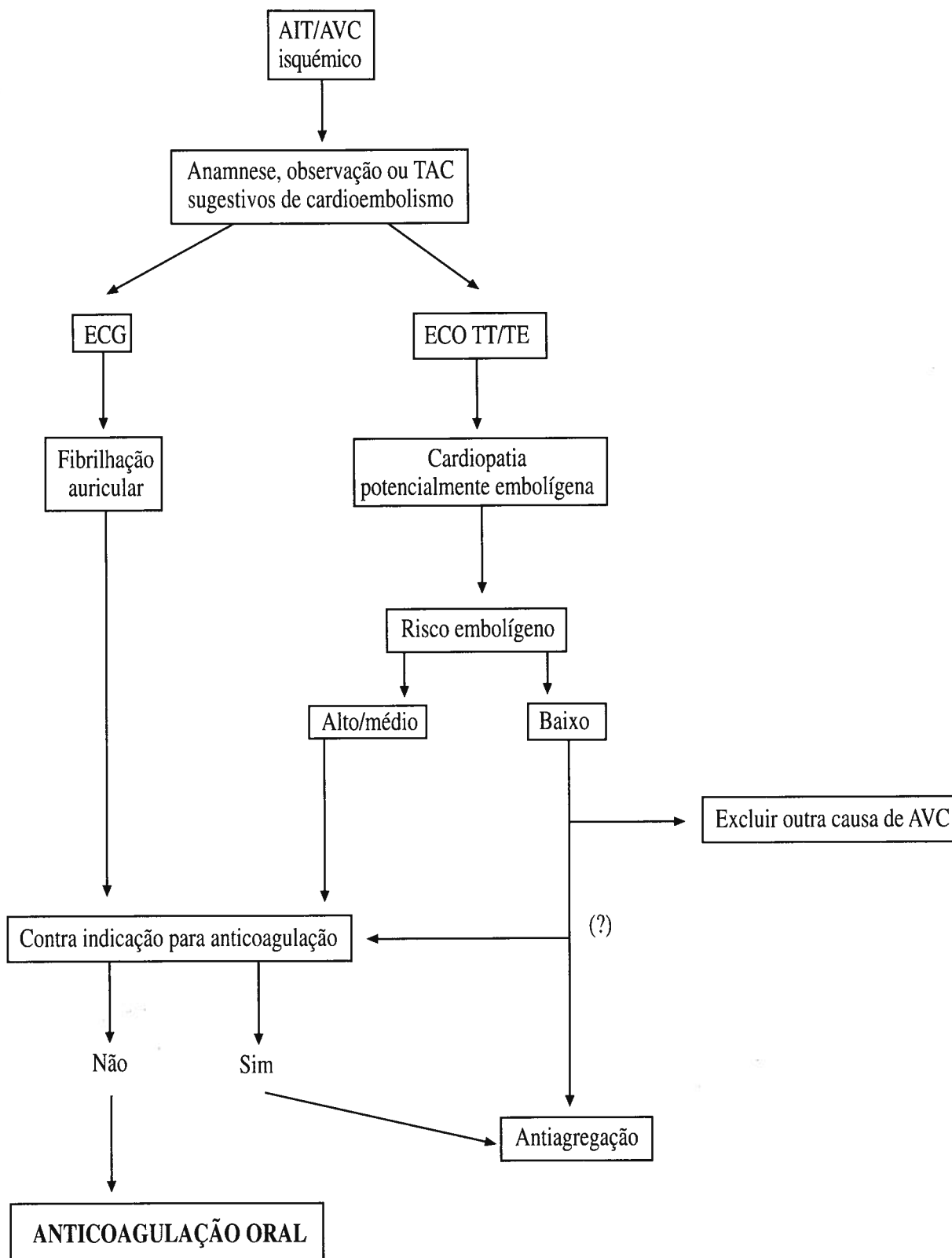
FLUXOGRAMAS

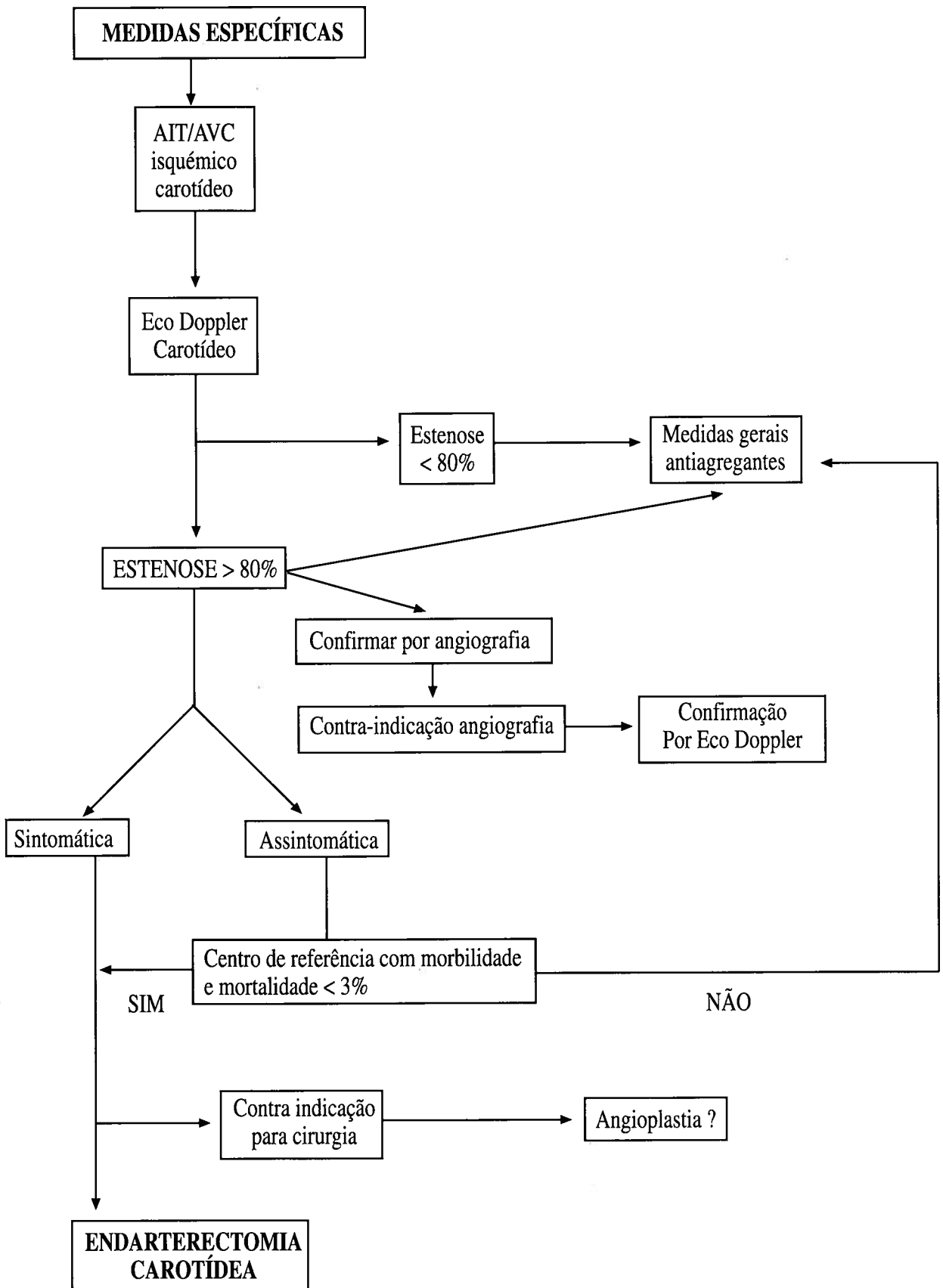












BIBLIOGRAFIA FUNDAMENTAL

1. BONITA R: Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;i:342-4.
2. SÁ P, DIAS J, MIGUEL J: Evolução da mortalidade por DIC e AVC em Portugal na década de 80. *Acta Med Port* 1994;7:71-81.
3. WING S, CASPER M, DAVIS W, PELLUM A, RIGGAN W, TYROLER HA: Stroke mortality maps: United States whites aged 35-74 years, 1962-1982. *Stroke* 1988;19:1507-13.
4. MALMGREN R, WARLOW C, BAMFORD J, SANDERCOCK P: Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987;2:1196-200.
5. WOLF PA, D'AGOSTINO RB, O'NEAL MA, SYTKOWSKI P, KASE CS, BELANGER AJ, KANNEL WB: Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham study. *Stroke* 1992;23:1551-5.
6. LINDENSTROM E, BOYSEN G, NYBOR J, APPELYARD M. Stroke incidence in Copenhagen, 1976-1988. *Stroke* 1992;23:28-32.
7. NUMMINEN H, KOTILA M, WALTIMO O, AHO K, KASTE M. Declining incidence and mortality rates of stroke in Finland from 1972 to 1991. Results of three population-based stroke registers. *Stroke* 1996;27:1487-91.
8. HARMSSEN P, ISIPOGIANINI A, WILHELMSEN L. Stroke incidence rates, while fatality rates declined during 1971-1987 in Goteborg, Sweden. *Stroke* 1992;23:1410-5.
9. ANDERSON CS, JAMROZIK KD, BURVILL PW, CHAKERA TM, JOHNSON GA, STEWART-WYNNNE EG. Ascertaining the true incidence of stroke: experience from the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Med J Aust* 1993;158(2):80-4.
10. BAMFORD J, SANDERCOCK P, DENNIS M et al: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire community stroke project 1981-86. 1. Methodology, demography and incident cases of first-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1373-80.
11. MÉDICOS-SENTINELA: A PASSO FIRME. Direcção Geral da Saúde, Lisboa, 1996.
12. GONÇALVES A, RODRIGUES V, SIMÕES J, CARDOSO M, CUNHA L: Stroke incidence in Portugal: an estimate. *Rev Port Neurol* 1996;sup10-11, May:13-14.
13. BAMFORD J, SANDERCOCK P, DENNIS M, BURN J, WARLOW C: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire community stroke project-1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:16-22.
14. GONÇALVES A, CARDOSO S: Prevalência dos acidentes vasculares cerebrais em Coimbra. *Acta Med Port* 1997;10:543-50.
15. GONÇALVES M, SIMÕES J, GONÇALVES A, CUNHA L: Encargos com os acidentes vasculares cerebrais em Portugal. As reformas dos Sistemas de Saúde, APES, Lisboa, 1996:319-39.
16. Report on Pan European Consensus Meeting on Stroke Management. Helsingborg, Sweden, 8-10 November 1995. Who Regional Office for Europe 1996, pp. 25-27.
17. WHO Monica Project Investigators. World Health Organization Monica Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-114.
18. MILLIKAN CH, AD HOC COMMITTEE ON CEREBROVASCULAR DISEASE: a classification and outline of cerebrovascular disease, II. *Stroke*. 1975;6:565-616.
19. KRAAIJEVELD CL, VAN GIJN J, SCHOUTEN HJA, STAAL A: Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischemic attacks. *Stroke* 1984;15:723-5.
20. FERRO JM, FALCÃO I, RODRIGUES G, CANHÃO P, MELO TP, OLIVEIRA V, PINTO AN, CRESPO M, SALGADO AV: Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist. A validation study. *Stroke* 1996;27:2225-9.
21. KOUDESTAAL PJ, VAN GIJN J, STAAL A, DUIVENVOORDEN HJ, GERRITSMA JGM, KRAAIJEVELD CL: Diagnosis of transient ischemic attacks: improvement of interobserver agreement by a checklist in ordinary language. *Stroke* 1986;17:723-8.
22. FERRO JM, PINTO AN, FALCÃO I et al: The diagnosis of stroke by the nonneurologist. A validation study. *Stroke* 1998;19: (em publicação)
23. COLLINS R, MACMAHON S: Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50 (2): 272-98.
24. MACMAHON S, RODGERS A: The epidemiologic association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention. *Hypertens Res* 1994;17 (Suppl.1): S23-32.
25. IRIE K, YAMAGUCHI T, MINEMATSU K, OMAE T: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993;24:1844-1849.
26. RODGERS A, MACMAHON S, GAMBLE G, SLATTERY J, SANDERCOCK P, WARLOW C: on behalf of the UK TIA Collaborative Group. Blood pressure is an important predictor of future stroke in individuals with cerebrovascular disease. *Br Med J* 1996; 313: 147.
27. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of anti-hypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA* 1974;229:409-418.
28. Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:543-548.
29. ERIKSSON S, OLOFSSON BO, WESTER PO, for the TEST study group. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:21-25.
30. MACMAHON S, RODGERS A, NEAL B, CHALMERS J: Blood pressure lowering for the secondary prevention of myocardial infarction and stroke. *Hypertension* 1997;29:537-538.
31. PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: design and rationale for PROGRESS. *J Hypertens* 1996;14:41-46.
32. LAW MR, WALD NJ, WU T, HACKSHAW A, BAILAY A: Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies data from the BUPA study. *Br Med J* 1994; 308: 363-79.
33. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
34. SHINTON R, BEEVERS G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989; 298: 789-94.
35. DONNAN GA, YOU R, THRIFT A, MCNEIL JJ: Smoking as a risk factor for stroke. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 129-38.
36. PETO R: Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *Br Med J* 309: 937-9.
37. SILAGY C, MANT D, FOWLER G, LODGE M: Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 1005-15.
38. TANG JL, LAW M, WALD N: How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking? *Br Med J* 1994;308: 21-6.
39. ROSE G: The Strategy of Preventive Medicine. 1992 Oxford: University Press.
40. ANTMAN EM, LAU J, KUPELNIC B, MOSTELLER F, CHALMERS TC: A comparison of results of meta-analysis of randomised control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1992; 268(2): 266-8.
41. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomized Trial for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1998;351:1379-87.
42. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;7:445-53.
43. Executive Committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis

- study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
44. BROWN MM for the CAVATAS investigators. Results of the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS). *Cerebrovasc Dis* 1998;8 (supp 4):1-103.
45. EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1985;313:1191-200.
46. GIL-PERALTA A, MAYOL A, MARCOS JRG, GONZALEZ A, RUANO J, BOZA F, DURANF: Percutaneous transluminal angioplasty of the symptomatic atherosclerotic carotid arteries. Results, complications and follow-up. *Stroke* 1996;27:2271-3.
47. Antiplatelet Trialist 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 *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
48. Antiplatelets Trialist's Collaboration. Collaborators Meeting. Oxford, Setembro, 1997
49. Recomendações do Grupo de Estudo das Doenças Cerebro Vasculares da Sociedade Portuguesa de Neurologia. *Acta Med Port* 1997;10: 607-11.
50. GENT M, BLAKELY JA, EASTON JD, ELLIS DJ, HACHINSKI VC, HARBISON JW, PANAK E, ROBERTS RS, SICURELLA J, ALEXANDER GG, TURPIE AGG, AND THE CATS GROUP: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in Thromboembolic Stroke. *Lancet* 1989;i: 1215-20.
51. HASS WK, EASTON DJ, ADAMS HP JR, PRYSE-PHILIPS W, MOLONY BA, ANDERSON S, KAMM B: A Randomized Trial Comparing Ticlopidine with Aspirin for the Prevention of Stroke in High_Risk Patients. *N Engl J Med* 1989, 321: 501-7.
52. DIENER H, CUNHA L, FORBES C, SIVENIUS J, SMETS P, LOWENTHAL A: European Stroke Study 2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143: 1-11.
53. The ESPS 2 Group. European Stroke Prevention Study 2. Efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997;151:S1-S77).
54. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events: *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
55. MATÍAS-GUIU J, ÁLVAREZ-SABÍN J, CODINA A. Estudio comparativo del efecto del ácido acetilsalicílico en dosis bajas y el triflusal en la prevención de eventos cardiovasculares en adultos jóvenes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Rev Neurol* 1997;25:1669-1672.
56. Major Ongoing Clinical Trials. Triflusal versus Acetylsalicylic Acid in Secondary Prevention of Cerebral Infarction: TACIP Study. *Stroke* 1997;28:478.
57. BERGAMASCO B, BENNA P, CAROLEI A, RASURA M, RUDELLI G, FIESCHI C and the TISS group: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with indobufen for the prevention of stroke in high-risk patients. *Funct Neurol* 1997;12:33-43.
58. GROTA JC, NORRIS JN, KAMM B, and the TASS Baseline and Angiographic Data Subgroup. Ticlopidine: Who benefits most? *Neurology* 1992; 42:111-5.
59. OSTER G, HUSE DM, LACEY MJ, EPSTEIN AM: Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke* 1994;25:1149-1156.
60. ASPLUNG K, MARKÉ LA, TERÉNT A, GUSTAFSSON C, WESTER PO: Cost and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:34-42.
61. ALEXANDROV AV, SMUROWSKA, BARTLE W, OH P: Cost considerations in the pharmacological prevention and treatment of stroke. *Pharmacoeconomics* 1997;17:403-415.
62. SCOTT G, SCOTT HM. Application of the findings of the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2) to a New Zealand ischaemic stroke cost analysis. *Pharmacoeconomics* 1997;12:667-674.
63. BOGOUSLAVSKY J, EASTON JD: Roundtable discussion: assessment of benefit/risk of therapy in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 1992;2:41-47.
64. WOLF PA, BELANGER AJ, D'AGOSTINO RB: Quantifying stroke risk factors and potentials for risk reduction.
65. The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. (em publicação, *Annals of Neurology*)
66. WARSS Study Group. the feasibility of a collaborative double-blind study using an anticoagulant. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:100-12.
67. CANNEGIETER SC, ROSENDAAL FR, WINTZEN AR, VAN DER MEER FJM, VANDENBROUCKE JP, BRIËT E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
68. FIHN SD: Aiming for safe anticoagulation. *N Engl Med* 1995;333:54-5.
69. HYLEK EM, SINGER DE: Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
70. VAN LATUM JC, VENABLES GS, VAN GIJN J, KAPPELLE LJ, ALGRA A, KOUDESTAAL PJ: for the European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Predictors of major events in patients with a transient ischemic attack of minor ischemic stroke and with non-rheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1995;26:801-6.
71. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1994;154:1949-57.
72. 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.
73. GAGE BF, CARDINALI AB, ALBERS GW, OWENS DK: Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 1995;274:1839-1845.
74. European Atrial Fibrillation Trial Study Group: Secondary prevention of vascular events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Lancet* 1993;342:1255-362.
75. European Atrial Fibrillation Trial Study Group: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
76. MOROCUTTI C, AMABILE G, FATTAPOSTA F et al: for the SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) investigators. Indobufeno vs warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:1015-1021.
77. HURLEN M, ERIKSEN J, SWAMITH P, ARNESEN H, ROLLAG A: Comparison of bleeding complications of warfarin and warfarin plus acetylsalicylic acid: a study in 3,166 outpatients. *J Intern Med* 1994;236:299-304.
78. TURPIE AGG, GENT M, LAUPACIS A, LATOUR Y, GUNSTENSEN J, BASILE F: A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin and heart valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
79. The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS): Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombotic events and death. *Neurology* 1997;48:91-4.
80. KHAMASHTA MA, CUADRADO MJ, MUJIC F, TAUB NA, HUNT BJ, HUGHES GRV: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
81. CHIMOWITZ MI, KOKKINOS J, STRONG J, BROWN MB, LEVINE SR, SILLIMAN S: The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study. *Neurology* 1995;45:1488-93.
82. EINHAÜPL KM, VILLRINGER A, MEISTER W et al: Heparin treatment sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
83. ADAMS HP JR, BROTT TG, CROWELL RM et al: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;9:1901-14.