

Data de publicação: 19 de Agosto de 2016

## Avaliação do uso de antiplaquetários em Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) e Ataque Isquêmico Transitório (AIT).

Maurício Roberto Anhesini, Luiz Ricardo Menezes Bastos, Leda Maria da Graça Villela, Marco A. N. Bonadio, Paulo Victor Fernandes Souza Nascimento, João Carlos Cristovão, Luis Donizeti da Silva Stracieri, Wanderley Marques Bernardo

### “Em pacientes com acidente vascular cerebral ou ataque transitório isquêmico, o uso de Ticagrelor é superior ao da aspirina?”

#### INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral é um grande problema de saúde pública, com aproximadamente 10% de mortes em todo o mundo, sendo a terceira causa mais comum de morte em países desenvolvidos, a principal causa de deficiência, com 20% dos sobreviventes exigindo cuidados institucionais e até 30% sendo permanentemente incapazes. Os fenômenos tromboembólicos são as causas mais frequentes de acidentes vasculares cerebrais definitivos e transitórios e o envelhecimento da população tem aumentado este risco, assim as medicações antitrombóticas são a provável chave da prevenção do acidente vascular cerebral.

Os agentes antiplaquetários e suas combinações são recomendados para prevenção secundária em pacientes com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório. Já o benefício de agentes antiplaquetários é incerto na prevenção primária.

Nos últimos anos foram desenvolvidos novos medicamentos antiplaquetários mais potentes, com o intuito de reduzir as reincidências e complicações. Na avaliação a seguir estamos confrontando duas drogas antiplaquetárias: a aspirina (ácido acetilsalicílico antiplaquetário inibidor irreversível da atividade das isoenzimas cicloxigenase – COX 1 e COX 2) que é habitualmente usada na prevenção de eventos subsequentes a um acidente vascular cerebral ou ataque transitório isquêmico, e o Ticagrelor (antiplaquetário inibidor reversível da ADP- P2Y12), que promete ser superior à aspirina na prevenção de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte, sem aumentar o risco de sangramento.

# Revisão SISTEMÁTICA



## QUESTÃO CLÍNICA

O uso do medicamento Ticagrelor (Brilinta) é melhor e mais seguro do que o uso de ácido acetil-salicílico (Aspirina) no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) e Ataque Isquêmico Transitório Cerebral (AIT).

## QUESTÃO CLÍNICA ESTRUTURADA

**P:** Pacientes com acidente vascular cerebral ou ataque transitório isquêmico.

**I:** Ticagrelor.

**C:** Aspirina.

**O:** Eficácia/dano.

## BASES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS - MEDLINE (VIA PUBMED)

DESENHO - Estudo clínico randomizado. Idiomas: inglês, português, espanhol.

## ESTRATÉGIA DE BUSCA

(Ischemic Attack, Transient OR stroke) AND (Ticagrelor OR brilinta) AND aspirin AND Random\* com 45 artigos recuperados na 1ª análise.

## PMIDS DOS 45 ARTIGOS

26891756-27160892-27179727-26995378-27046160-27046162-27010809-26324537-26311628-26001285-26003433-26258965-25773268-25896573-25633751-26245659-264802-40-26274912-25524333-25045928-24619768-24655690-24371012-24368560-24140678-24308072-24046285-23891361-23790600-23380983-23435863-23373620-23197191-231-52231-22339255-22832506-22161375-22090660-21970081-21709065-21060072-20079528-19262362-19332184-18957959.

Três artigos recuperados em 2ª análise que respondem a questão inicial. PMIDS - 27160892-24368560-22832506.

**ARTIGO AQUI ANALISADO - TICAGRELOR VERSUS ASPIRIN IN ACUTE STROKE OR TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK. S. CLAIBORNE JOHNSTON, M.D., PH.D., PIERRE AMARENCO, M.D. PUBLISHED ON MAY 10, 2016, AT NEJM. PMID – 27160892.**

Estudo multicêntrico realizado em 33 países, randomizado 1:1 apropriado, duplo-cego apropriado (“doubledummy”), perda menor que 20%, características prognósticas semelhantes, análise por intenção de tratamento.

### **POPULAÇÃO (N13199)**

Pacientes com acidente vascular isquêmico (AVCI) na escala de NIHSS < 5, ou pacientes com alto risco de ataque transitório isquêmico (AIT) > 4 ou estenose arterial intra ou extracranial que pudessem ser randomizados dentro das primeiras 24hs de instalação dos sintomas, > 40 anos, com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) afastando sangramento ou outras patologias.

### **INTERVENÇÃO (N6589)**

Os pacientes receberam Ticagrelor com uma dose de ataque de 180mg (2 comprimidos de 90 mg) no primeiro dia, seguido por doses de 90mg duas vezes ao dia, via oral, junto a doses diárias de aspirina placebo, por 90 dias.

### **COMPARAÇÃO (N6610)**

Pacientes receberam aspirina com uma dose de ataque de 300 mg (três comprimidos de 100mg) no primeiro dia, seguido de 100 mg/dia por via oral, em conjunto com duas doses diárias de Ticagrelor placebo, por 90 dias.

### **OUTCOME**

O desfecho primário foi AVC (isquêmico ou hemorrágico), IAM, morte.

O desfecho secundário foi morte por qualquer outra causa.

O desfecho de segurança foi sangramento ou outro evento não grave.

### **VIESES**

Estudo com questão focal, randomização adequada, alocação vendada, com cegamento, perdas menores que 20%, amostra homogênea, desfecho adequado e análise por intenção de tratamento. JADAD >3 CÁLCULO AMOSTRAL: Sim. INTERRUPÇÃO PRECOCE: Não.

**TABELA DESCRITIVA DOS RESULTADOS EM ESTUDOS DE TERAPÊUTICA**

DESFECHO	N/NEI Nº EVENTOS INTERVENÇÃO (N: 6589)	N/NEC Nº EVENTOS COMPARAÇÃO (N: 6610)	RAI - RISCO INTERVENÇÃO	RAC - RISCO COMPARAÇÃO	RRA/ARA REDUÇÃO/AUMENTO	IC 95%	NNT/NNH
1 - Combinado de AVCI - IAM - morte.	442	497	6,7%	7,5%	-0,81	-1,6 a 0,06 P 0,07 NS	
2 - AVCI <sup>2</sup>	385	441	5,84%	6,67%	-0,82% r	-1,6a -0,002 P 0,049 S	125
3 - AVC total <sup>3</sup>	390	450	5,91%	6,80%	-0,88% r	-1,7a-0,05 P 0,036 S	113
4 - IAM	25	21	0,379%	0,317%	1,19% a	-0,13a0,26 P 0,55 NS	
5 - Morte	68	58	1,032%	0,87%	0,15% a	-0,17a0,48P 0,36 NS	
6 - Sangramento	106	82	1,609%	1,241%	0,36% a	-0,03a0,77 P 0,074 NS	

**2** - AVCI - poder menor de 80% = 50,36% **3** - AVC total - poder menor de 80% = 55,4%. Devido a falta de poder amostral a significância para AVCI e AVC total não seria sustentável. No Cálculo Amostral seria necessária uma população de 23.716 pacientes.

**N**: nº de pacientes analisados; **NEI**: nº de pacientes na intervenção; **NEC**: nº de pacientes no controle; **RAI**: risco absoluto na intervenção; **RAC**: risco absoluto no controle; **IC**: intervalo de confiança de 95%; **NNT**: número necessário para tratar; **NNH**: número necessário para produzir dano; **AVC**: acidente vascular cerebral; **AVCI**: acidente vascular cerebral isquêmico; **IAM**: infarto agudo do miocárdio.

# Revisão SISTEMÁTICA

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA:

Em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório de alto risco, o uso de TICAGRELOR em comparação ao uso de ASPIRINA não produz diferença (com poder amostral) no risco dos seguintes desfechos: combinados de (AVC- IAM - morte), o de IAM, de morte, de AVCI, de AVC total, de sangramento, no seguimento de 90 dias.

Evidência com baixo risco de vieses

JADAD > 3

OXFORD 1B

## Referências

- 1: Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 May 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27160892.
- 2: Gouya G, Arrich J, Wolzt M, Huber K, Verheugt FW, Gurbel PA, Pirker-Kees A, Siller-Matula JM. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):492-503. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002590. Epub 2013 Dec 24. Review. PubMed PMID: 24368560.
- 3: Serebruany VL. Ticagrelor FDA approval issues revisited. *Cardiology*. 2012;122(3):144-7. doi: 10.1159/000339470. Epub 2012 Jul 24. PubMed PMID: 22832506.

