

Rute Alexandra Serrão Ambrósio

Abordagens Terapêuticas no Acidente Vascular Cerebral: Presente e Futuro

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rute Alexandra Serrão Ambrósio, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010029, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de Julho de 2014

Assinatura:

Agradecimentos

Um especial agradecimento ao Professor Doutor Sérgio Simões, pela amabilidade, simpatia e orientação demonstradas durante a realização deste projecto;

Aos restantes professores, obrigada por todos os conhecimentos transmitidos;

Ao Doutor Gustavo Santo, agradeço a disponibilidade para cooperar na elaboração desta monografia;

Às minhas amigas da faculdade, aos meus amigos da terra, em especial ao Mário, ao Miguel e ao André, um muito obrigado por estarem sempre ao meu lado;

À Catarina, minha colega de casa, pelo companheirismo e amizade;

Aos meus pais, por todo o amor incondicional e porque sem vocês, nada teria sido possível;

A Coimbra, e tudo o que ela encerra.

A todos, muito obrigado,

Rute

Índice

Abreviaturas	2
Abstract/ Resumo	4
2.Fisiopatologia	5
2.1 Mecanismos moleculares de dano cerebral	5
2.2 Penumbra Isquêmica.....	6
2.3 Formação do trombo.....	6
3.Fibrinolíticos	7
3.1 Primeira geração (Estreptoquinase e Uroquinase).....	7
3.2 Segunda geração (Alteplase).....	7
3.3 Terceira geração (Tenecteplase).....	9
3.4 Uma nova geração: O Desmoteplase.....	10
4. Neuroprotectores	12
5. Terapia celular: O futuro	14
6.Prevenção primária e secundária do AVC	15
6.1 Antiagregantes plaquetares.....	16
6.2 Anticoagulantes	18
6.2.1 Dabigatrano	20
6.2.2 Rivoraxabano e Apixabano.....	21
7.Acompanhamento farmacêutico	23
8.Conclusão	23
9. Referências bibliográficas	24
ANEXOS	27

Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico (Aspirina)
ADO	Antidiabéticos orais
ADP	Adenosina difosfato
AIT	Acidente isquémico transitório
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
aPTT	Tempo de tromboplastina parcialmente activada
ARISTOTLE	<i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation</i>
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVERROES	<i>Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment</i>
AVKs	Antivitamínicos K
BHE	Barreira hemato-encefálica
cAMP	Adenosina monofosfato cíclica
CAPRIE	<i>Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events</i>
cDNA	DNA complementar
COX-1	Ciclooxigenase-1
DAP	Doença arterial periférica
DEDAS	<i>Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke</i>
DIAS	<i>Desmoteplase in Acute ischaemic Stroke</i>
DPSAαI	Activador do plasminogénio salivar do <i>D. rotundus</i> alfa I (Desmoteplase)
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ECASS3	<i>European Cooperative Acute Stroke Study 3</i>
EGF	Factor de crescimento epidérmico
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ESO	<i>European Stroke Organization</i>
ESPRIT	<i>European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial</i>
ESPS-2	<i>European Stroke Prevention Study-2</i>
FA	Fibrilhação auricular
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fraccionada
INR	Índice Internacional Normalizado
I.V.	Via intravenosa
MACSI	<i>Membrane-Activated Chelator Stroke Intervention</i>
MATCH	<i>Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients</i>
MMP-9	Metaloproteinases de matriz-9
NACOs	Novos anticoagulantes orais
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde

PAI-I	Inibidor do activador de plasminogénio I
P-gp	Glicoproteína-P
PLATO	<i>Platelet Inhibition and Patient Outcomes</i>
PRoFESS	<i>Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes</i>
PrP	Proteína do prião
PT	Tempo de protrombina
RELY-ABLE	<i>The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation</i>
ROCKET AF	<i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i>
ROS	Espécie reactiva de oxigénio
rt-PA	Activador recombinante do plasminogénio tecidual (Alteplase)
SAINT	<i>Stroke–Acute Ischemic NXY Treatment</i>
sct-PA	t-PA de cadeia única
SOCRATES	<i>Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes</i>
STAIR	Stroke Therapy Academic Industry Roundtable
tct-PA	t-PA de duas cadeias
TEV	Tromboembolia venosa
TNK	Tenecteplase
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
t-PA	Activador do plasminogénio tecidual
TRITON-	<i>Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet</i>
TIMI38	<i>Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
TT	Tempo de trombina
TXA2	Tromboxano A2

Abstract

Stroke is the leading cause of disability worldwide. The most common is the ischemic stroke, where decreased or absent of blood deprives neurons of necessary substrates, what results in cerebral tissue destruction.

The cornerstone of acute stroke treatment relies on rapid clearance of an offending thrombus in the cerebrovascular system. For that purpose, we can use thrombolytic drugs, such as alteplase, that is currently the only approved chemical reperfusion treatment. Two new molecules with higher fibrin specificity emerged: tenecteplase and desmoteplase that is in phase 3 of clinical development. On the other hand, despite successes in experimental studies, neuroprotective strategies have failed in clinical so far, nevertheless, clinical trials continue.

Stroke prevention is as important as treatment. Antiplatelet agents such aspirin and clopidogrel remain the mainstay for prevention of ischemic stroke. It was in the field of anticoagulation that we experienced the greatest progress, with three new coagulation factor-specific inhibitors drugs (dabigatran, rivaroxaban and apixaban).

Resumo

O AVC é a principal causa de incapacidade no mundo. O mais comum é o AVC isquémico, onde a diminuição e a ausência de fluxo sanguíneo priva os neurónios dos substratos necessários, o que resulta em dano do tecido cerebral.

A base do tratamento agudo é a rápida dissolução do trombo obstrutivo do sistema cerebrovascular. Com esse objectivo, podemos utilizar fármacos trombolíticos, como o alteplase, que é actualmente o único tratamento reperfusion químico aprovado. Duas novas moléculas com elevada especificidade para a fibrina surgiram: tenecteplase e desmoteplase que está na fase 3 de desenvolvimento clínico. Por outro lado, apesar do sucesso nos estudos experimentais, as estratégias neuroprotectoras fracassaram na prática clínica, no entanto, os ensaios clínicos continuam.

A prevenção do AVC é tão importante como o tratamento. Agentes antiagregantes plaquetares como a aspirina e o clopidogrel continuam a ser o pilar da terapêutica preventiva do AVC isquémico. Foi no campo da anticoagulação que se experienciou o maior progresso, com três novos fármacos inibidores específicos de factores de coagulação (dabigatrano, rivaroxabano e apixabano).

I. Notas introdutórias

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das doenças neurológicas mais devastadoras. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 15 milhões de pessoas a nível mundial sofrem anualmente desta patologia. Destas, 5 milhões morrem e 5 milhões ficam permanentemente incapacitadas. É, assim, a terceira causa de morte mais comum, atrás da doença coronária e cancro, em países desenvolvidos.^[1] Em Portugal, continua a ser a primeira causa de mortalidade e uma das primeiras causas de morbilidade.^[2]

2. Fisiopatologia

A isquemia cerebral é definida como a condição em que ocorre uma redução do aporte de sangue ao cérebro o que leva a uma diminuição da disponibilidade da glucose e oxigénio para os neurónios. Este processo pode ocorrer principalmente devido a isquemia ou hemorragia. O AVC isquémico ocorre quando os vasos sanguíneos que irrigam o cérebro são obstruídos por um trombo (50-85%), enquanto o AVC hemorrágico é originado pela ruptura de vasos intracranianos e consequente hemorragia (13-15%).^[3]

2.1 Mecanismos moleculares de dano cerebral

As células do tecido nervoso sintetizam adenosina trifosfato (ATP) através da fosforilação oxidativa, necessitando assim de um fornecimento constante de oxigénio e glucose. A energia sintetizada é essencial para manter o gradiente iónico na membrana. Quando é interrompido o fluxo sanguíneo, e consequentemente, a produção de ATP, a bomba Na^+/K^+ deixa de funcionar, o que leva a um influxo de Na^+ e efluxo de K^+ , ocorrendo a despolarização da membrana celular, impossibilitando a transmissão do impulso nervoso. Por outro lado, a depleção da energia celular vai também originar um processo denominado “excitotoxicidade”, em que ocorre um aumento do glutamato no meio extracelular, pois este é armazenado dentro dos terminais sinápticos por um processo que necessita de ATP. Este neurotransmissor vai assim ligar-se aos seus receptores, nomeadamente aos de N-metil-D-aspartato (NMDA) e aos de ácido alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), fazendo com que haja um incremento de Ca^{2+} e Na^{2+} no meio intracelular. Como resultado, a mitocôndria vai libertar espécies reactivas de oxigénio (ROS) que são responsáveis pelo dano oxidativo. A resposta inflamatória a este dano engloba a produção de citocinas que, entre outras

acções, vão activar a formação das metaloproteinases de matriz-9 (MMP-9), que são responsáveis pela disfunção da barreira hemato-encefálica (BHE). Todos estes processos contribuem para a perda de integridade celular que pode acontecer por dois mecanismos: necrose ou apoptose (Figura 1).^[3, 4]

2.2 Penumbra Isquémica

A área que circunda a zona central da isquemia é designada de penumbra isquémica. Esta é uma área de hipoperfusão sanguínea, que apresenta características fisiológicas e/ou bioquímicas consistentes com a disfunção celular, mas não com a morte neuronal. Este tecido tem o potencial de se tornar novamente viável se o fluxo sanguíneo for restabelecido dentro de um período crítico de tempo, sendo por isso um ponto central da intervenção terapêutica.^[5]

2.3 Formação do trombo

Podemos distinguir cinco tipos de AVC isquémico, tendo por base a etiologia, segundo a classificação *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST): aterosclerose das grandes artérias, cardioembolismo, oclusão de pequenos vasos, outra etiologia determinada ou etiologia indeterminada.^[6] O trombo formar-se principalmente pelos dois primeiros mecanismos referidos: por ruptura de placas ateroscleróticas ou a partir do coração, normalmente por fibrilhação auricular (FA). Ambos os processos vão levar à activação da cascata de coagulação, assim como à activação de plaquetas. A função destas últimas é catalisar a interacção entre os factores de coagulação activados, sendo estes os responsáveis pela produção de trombina, que vai converter o fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel, formando assim um coágulo sanguíneo ^[7,8] (Figura 2).

Todo este mecanismo fisiopatológico pode ser travado através de diversas abordagens farmacológicas. Primeiramente, através da utilização de fibrinolíticos que actuam por dissolução do trombo oclusivo e restauram a circulação sanguínea. Por outro lado, é possível recorrer a agentes terapêuticos neuroprotectores que intervêm nos neurónios que constituem a penumbra, impedindo assim a morte celular.

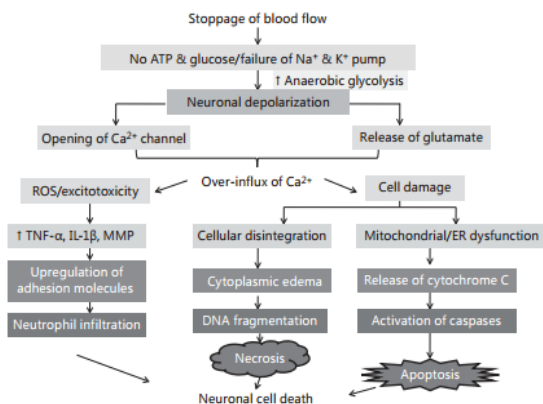


Figura 1- Cascata básica de morte neuronal

Após o AVC ocorre a interrupção do fluxo sanguíneo, diminuindo o aporte de ATP e glicose ao cérebro, o que através de vários mecanismos moleculares pode levar à necrose ou apoptose das células neuronais. Adaptado de [3].

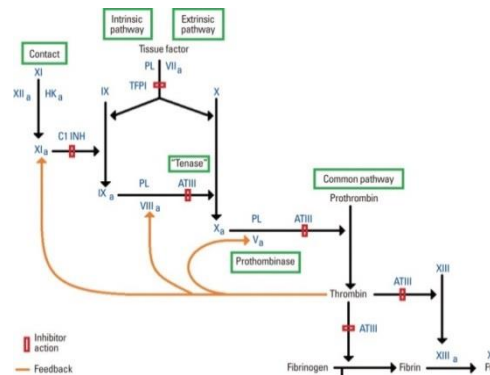


Figura 2- O processo de coagulação

Existem duas cascatas de coagulação (via intrínseca e extrínseca) que convergem numa via comum, responsável pela produção de trombina, a partir da protrombina, que converte o fibrinogênio em fibrina. Adaptado de [8].

3. Fibrinolíticos

O mecanismo de acção dos fibrinolíticos consiste na activação de plasminogénio que leva a formação de plasmina. Esta é uma enzima proteolítica que vai degradar a fibrina, o que conduz à destabilização da integridade estrutural do trombo.

Existem duas classes principais de trombolíticos: os activadores não específicos do plasminogénio (Esteptoquinase e Uroquinase) e os activadores de plasminogénio tecidual, também denominados activadores fibrina-específicos (Alteplase e Tenecteplase).

3.1 Primeira geração (Estreptoquinase e Uroquinase)

A Estreptoquinase e a Uroquinase constituem a primeira geração de agentes fibrinolíticos. O primeiro é um composto antigénico produzido e isolado a partir de bactérias estreptococos. É enzimaticamente inactivo, só ganhando actividade após ligação ao plasminogénio, não sendo restrito ao local de formação do trombo. A Uroquinase é uma pró-enzima formada nos rins e encontrada na urina. Ambos têm um uso clínico limitado por não actuarem especificamente na fibrina, promovendo um estado lítico sistémico, podendo causar complicações hemorrágicas e outros efeitos secundários indesejáveis.

3.2 Segunda geração (Alteplase)

O Alteplase (rt-PA) é um fármaco trombolítico de segunda geração e é uma das abordagens terapêuticas mais estudada clinicamente e a única aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) no tratamento do AVC isquémico. Trata-se de uma forma recombinante do activador do plasminogénio

tecidual humano (t-PA). O t-PA consiste numa protease encontrada nas células endoteliais dos vasos sanguíneos que se liga às cadeias laterais de lisina, responsáveis pela união dos monómeros de fibrina, activando o plasminogénio apenas no local do trombo.

O Alteplase é uma glicoproteína com 527 aminoácidos sintetizada a partir de DNA complementar (cDNA) de t-PA encontrado em células humanas de melanoma e apresenta cinco componentes estruturais: a protease, a fibronectina, o factor de crescimento epidérmico (EGF) e dois domínios “kringle” (Figura 3). O local de ligação à lisina é o domínio “kringle” 2 e é o responsável pela elevada afinidade que o rt-PA apresenta para o trombo.^[8] No entanto, no domínio da protease existe um local de clivagem sensível à plasmina, que faz com que o t-PA exista como uma espécie activa de cadeia única (sct-PA), mas que pode ser clivada na presença de plasmina e apresentar-se numa forma com duas cadeias (tct-PA). Este facto é desfavorável, uma vez que a forma tct-PA é menos selectiva e menos dependente da fibrina que a forma sct-PA.^[9]

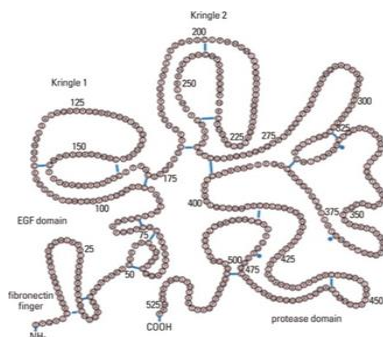


Figura 3- Estrutura molecular do Alteplase

O rt-PA é constituído por cinco componentes: protease, fibronectina, EGF e dois domínios “kringle”. Adaptado de [8].

Em termos de farmacocinética, o rt-PA apresenta apenas 5min de tempo de semi-vida, pois é inativado pelo inibidor do activador de plasminogénio I (PAI-1) com o qual se combina, sendo necessário por isso administrar por perfusão endovenosa, após uma injeção em bólus. A dose recomendada é de 0.9 mg/kg de peso corporal (máx. 90 mg) sendo 10% em bólus. Em relação à janela terapêutica, foi estabelecida inicialmente como 3horas após a ocorrência do evento, tendo sido recentemente alargada para 4,5h na Europa, após a análise dos resultados do ensaio clínico *European Cooperative Acute Stroke Study 3 (ECASS3)*. O ideal é intervir o mais rapidamente possível, sendo a detecção e o diagnóstico precoce essenciais.^[8,10]

Na prática clínica, o rt-PA nem sempre apresenta os benefícios desejados, pois além de apresentar um tempo de semi-vida curto, falha muitas vezes em alcançar rápida reperusão, apresenta baixas taxas de recanalização em alguns vasos e a restrita janela terapêutica, em conjunto com as contra-indicações gerais e específicas, implica que na realidade apenas uma pequena percentagem de pacientes com AVC isquémico receba o rt-PA. Este fármaco está também associado a um maior risco de hemorragia, com a alteração da permeabilidade da BHE e potencial neurotoxicidade, por interagir com o receptor do NMDA, activando as vias de dano celular.^[10]

Deste modo, houve a necessidade de desenvolver novos fármacos fibrinolíticos com melhor perfil de benefício-risco e com maior especificidade para a fibrina. É nesse contexto que surgiram novas moléculas como o Tenecteplase e Desmoteplase. (Figuras 4 e 5).

Agent	Half-life (min)	Fibrin selectivity	PAI-1 inhibition
Urokinase	15	-	+++
Alteplase	4-8	++	+++
Staphylokinase	6	---	-
Monteplase	23	+/-	+++
Pamiteplase	30-47	++	+++
Lanoteplase	23-37	+	-
Retepase	14-18	+	++
Tenecteplase	11-20	+++	-
Desmoteplase	138	+++++	?

Figura 4-Diferenças entre fibrinolíticos
 Comparação entre os vários trombolíticos em termos de tempo de semi-vida, de especificidade para a fibrina e de susceptibilidade para a inibição. Adaptado de [8].

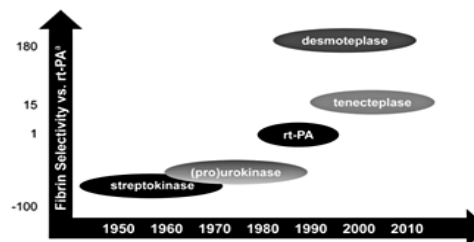


Figura 5- A evolução dos trombolíticos
 O desenvolvimento de novos fibrinolíticos teve como objectivo o aumento da especificidade destes para a fibrina. Adaptado de [10].

3.3 Terceira geração (Tenecteplase)

O Tenecteplase constitui uma mutação pontual de terceira geração do t-PA obtida a partir de uma linha celular de mamíferos por tecnologia recombinante. Em comparação com o Alteplase, apresenta modificações em três locais da estrutura proteica: substituição de treonina (T) 103 por asparagina e a substituição de asparagina (N) 117 por glutamina (ambas no domínio “kringle”1) e a substituição de lisina (K) por tetra-alanina nos aminoácidos 296-299 (no domínio da protease) (Figura 6). Os aminoácidos substituídos nas três posições são T, N e K, sendo por isso esta molécula denominada de TNK. Estas alterações estruturais e funcionais no cDNA vão fazer com que o Teneceplase apresente um maior tempo de semi-vida, maior afinidade para a fibrina e maior resistência à inactivação pelo PAI-I. As cadeias laterais de hidratos de carbono ligadas aos locais de glicosilação são as responsáveis por aumentar o tamanho da molécula, reduzindo a sua

eliminação e prolongando o seu tempo de semi-vida (17min), podendo o TNK ser administrado apenas por uma dose única via intravenosa (I.V.) em bólus. Este fármaco está aprovado no tratamento do enfarte agudo do miocárdio (EAM) e demonstrou ser uma opção terapêutica superior ao Alteplase.^[8]



Figura 6 – Estrutura molecular do Tenecteplase
Estrutura semelhante ao Alteplase, mas que apresenta modificações nos três locais proteicos assinalados a verde. Adaptado de [8].

3.4 Uma nova geração: O Desmoteplase

O Desmoteplase é uma nova molécula com propriedades trombolíticas extraída a partir da saliva do morcego (*D. rotundus*). Foi em 1932 que se verificou que a saliva dos morcegos interferia com os mecanismos homeostáticos da sua presa, mas foi apenas em 1991, por sequenciação do DNA, que se verificou que a protease fibrinolítica da saliva do morcego tinha propriedades similares ao activador do plasminogénio humano. Concluiu-se também que não se tratava apenas de uma molécula, mas sim de quatro distintos activadores de plasminogénio, $DSPA\alpha1,\alpha2$, β e γ , sendo o activador $DPSA\alpha1$ (Desmoteplase) o mais activo e o que apresenta 72% homologia com o t-PA humano.

Apesar de existirem três espécies de morcegos hematófagos, por uma questão evolucionar, apenas o *Desmodus rotundus* consegue activar o plasminogénio existente no sangue dos mamíferos, pois a sua alimentação baseia-se neste tipo animais.

O Desmoteplase é constituído por 477 aminoácidos e tem uma estrutura semelhante ao Alteplase, apresentando duas diferenças principais (Figura 7). Por um lado, não contém o domínio “kringle” 2 de ligação à lisina, o que pode estar relacionado com a redução de inibição pelo PAI-1, e ser uma das razões pelas quais esta molécula demonstrar um tempo de semi-vida substancialmente mais prolongado que todos os outros agentes fibrinolíticos (4horas). Por outro lado, não possui o local de clivagem sensível à plasmina (no domínio protease), não sendo esta molécula susceptível de

clivagem na forma de duas cadeias, ao contrário do que acontece com o t-PA, sendo expressa como um estável activador de plasminogénio de cadeia única. Apresenta actividade intrínseca muito baixa, mas que é extremamente potenciada pela fibrina, ocorrendo um aumento da eficiência do centro catalítico em 102100 na sua presença, enquanto o t-PA revela apenas um aumento de actividade de 550. Assim, concluiu-se que o desmoteplase é 180 vezes mais selectivo para a fibrina que o t-PA.

As alterações estruturais referidas anteriormente, nomeadamente a inexistência do “kringle” 2, vão também fazer com que este fármaco não apresente neurotoxicidade, nem provoque alterações na BHE, pois não se liga a receptores da superfície celular (como o NMDA) ou a proteínas (como por exemplo a proteína do prião (PrP) e a β -amilóide) responsáveis por dano celular. Existem até estudos que apontam que o DSPA α I pode bloquear o efeito nefasto do t-PA, quando administrados conjuntamente.^[8,9,10]

O programa clínico do Desmoteplase foi iniciado em 1999, e desde aí, foram realizados dois ensaios clínicos, *Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke* (DEDAS) e *Desmoteplase in Acute ischaemic Stroke* (DIAS), ambos de fase II, que tiveram como objectivo avaliar a eficácia do fármaco em pacientes com AVC isquémico, num período relativamente alargado (3-9 horas) após a ocorrência do evento. Os resultados destes estudos de fase II foram promissores, com um aumento na reperfusão e melhor resultado clínico em 90 dias, comparativamente com o placebo, levando à realização de um ensaio clínico de fase III, o DIAS-2, que apesar de ter confirmado o perfil de segurança, não apresentou resultados positivos no que diz respeito à eficácia da molécula. Além de se tratar de um estudo com uma amostra muito pequena, pensa-se que a principal razão para a falta de benefício observada tenha sido a inexistência de padronização na avaliação das imagens obtidas por tecnologia avançada. Adicionalmente, DIAS-2 não tinha um critério de inclusão mínimo e máximo de volume do trombo ou do volume da penumbra, e deste modo, muitos pacientes com pequenas lesões com história favorável natural foram incluídos, levando a uma resposta do placebo anormalmente alta. Uma análise pós-hoc dos dados de DIAS-2 demonstrou que pacientes com oclusão de vasos próximos do cérebro ou estenoses de alto grau observadas em ressonância magnética ou angiografia revelaram uma resposta positiva comparado com o placebo. Em 2009, iniciaram-se dois grandes ensaios clínicos de fase III, DIAS-3 e DIAS-4, que pretendem englobar cerca de 800

pacientes e cujo objectivo é avaliar a eficácia e a segurança de uma única dose de bólus I.V. (90µg/kg) dada após 3-9h da ocorrência do evento. Estes estudos vão determinar se o desmoteplase obtém autorização de introdução no mercado como um tratamento seguro e eficaz no AVC Isquémico. O requerimento junto das autoridades de saúde estima-se já para o segundo trimestre de 2014. É a companhia farmacêutica dinamarquesa H. Lundbeck A/S que possui os direitos mundiais desta molécula e a responsável pelos estudos referidos anteriormente. [9,11]

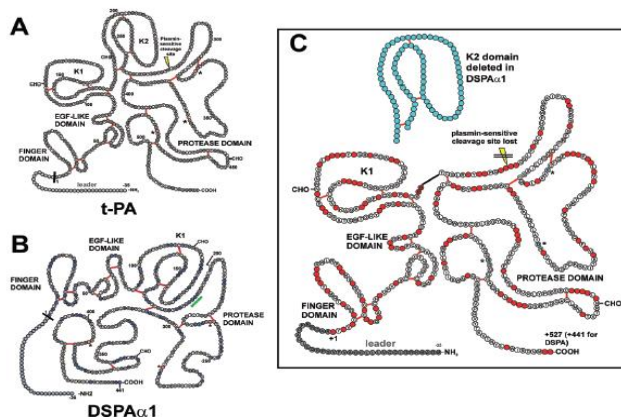


Figura 7- Representação esquemática do t-PA (A), desmoteplase (B) e das diferenças entre estas duas moléculas com base na estrutura do t-PA (C)
A molécula de DSPAα1 é semelhante ao t-PA, com duas grandes diferenças: não apresenta o domínio “kringle 2” e o local de clivagem sensível à plasmina no domínio protease. Adaptado de [10].

4. Neuroprotectores

A neuroprotecção é qualquer estratégia terapêutica ou combinação de estratégias que antagonizam, interrompem ou abrandam a sequência de eventos bioquímicos ou moleculares que podem causar eventualmente dano isquémico irreversível. A rápida restauração de oxigénio e glucose pelos trombolíticos proporcionará sempre a neuroprotecção mais eficaz, mas intervir directamente no parênquima cerebral pode ser um método viável, principalmente em conjunto com os fibrinolíticos. Existem muitos alvos moleculares bem definidos (Figura I) na cascata isquémica que podem ser, em teoria, farmacologicamente alterados para produzir neuroprotecção. Estes agentes têm o objectivo de salvar o tecido isquémico, limitar o tamanho do enfarte, prolongar a janela terapêutica da terapia trombolítica ou minimizar a inflamação pós-isquémica.

Apesar da neuroprotecção se apresentar tão promissora, após 30 anos de pesquisa e depois de se testarem cerca de 100 moléculas em humanos, nenhuma se revelou eficaz na

prática clínica^[15] (Ver anexo I). São inúmeras as razões para a neuroprotecção clínica não demonstrar o sucesso dos estudos pré-clínicos (Tabela I), desde a heterogeneidade na metodologia utilizada nos estudos, não respeitando os critérios estabelecidos pela *Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR)*, até à natureza heterogénea que o AVC em humanos apresenta comparativamente com a homogeneidade dos modelos animais.^[12]

Tabela I- Razões pelo insucesso na translação dos agentes neuroprotectores dos estudos pré-clínicos para os estudos clínicos. Adaptado de [12].

Modelos animais	Estudos humanos
População homogénea e altamente controlada	População heterogénea e variável
Animais jovens	Pacientes idosos
Co-morbilidades limitadas	Numerosas co-morbilidades
Início do AVC induzido	Início do AVC espontâneo
Etiologia uniforme	Diferentes etiologias
Area isquémica normalmente limitada à artéria cerebral média	Area isquémica não é limitada à artéria cerebral média
Janela terapêutica controlada (normalmente tratamento precoce)	Menos controlo sobre a janela terapêutica (normalmente tratamento tardio)
Duração da oclusão controlada	Duração da oclusão variável
Tamanho da amostra adequado	Tamanho da amostra inadequado
Oportunidade para optimização da dose	Reduzida oportunidade para optimização da dose
Várias vias de administração	Vias de administração limitadas
Rápida disponibilidade do fármaco para a área alvo	Baixa disponibilidade do fármaco para a área alvo
Volume de morte neuronal como resultado	Funcionalidade como resultado

Um dos exemplos que caracteriza bem a dificuldade na transposição dos resultados obtidos em estudos pré-clínicos em animais para os ensaios clínicos em humanos é o caso da molécula NXY-059. Trata-se de uma nitrona que apresenta propriedades de eliminação de radicais livres e pode inibir muitas fases da cascata isquémica. NXY-059 demonstrou efeito positivo em modelos animais (roedores e primatas não humanos), e por isso foram realizados dois ensaios clínicos, sob a responsabilidade da empresa farmacêutica AstraZeneca, para avaliar a sua actividade neuroprotectora: *Stroke–Acute Ischemic NXY Treatment I* e II (SAINT I, 2006 e SAINT II, 2007). Apesar de no primeiro ensaio ocorrer

uma melhoria na incapacidade, o segundo ensaio já não confirmou os dados obtidos, não demonstrado assim qualquer benefício para o tratamento do AVC. [12,15]

Outro exemplo mais recente é a DP-b99, um quelante de iões metálicos divalentes, como o zinco e o cálcio, que actua selectivamente nas membranas celulares. Como a morte celular que sucede a isquemia cerebral é em parte mediada pelos iões referidos, a sua administração em modelos animais demonstrou uma acção neuroprotectora significativa. Esta nova entidade química foi descoberta e desenvolvida pela D-Pharm, apresentando-se como um composto promissor depois da realização de um ensaio clínico de fase II. Apesar de fazer parte da *pipeline* da referida empresa farmacêutica, após um estudo de fase III *Membrane-Activated Chelator Stroke Intervention* (MACSI,2013), esta molécula não apresentou o efeito terapêutico desejável. [13,14,15]

Apesar dos fracassos do passado, o conceito de neuroprotecção continua vivo, encontrando-se neste momento diversas moléculas em estudo (Ver anexo II).

5. Terapia celular: O futuro

Como já referido anteriormente, o único reperfusor químico aprovado no tratamento do AVC é o Alteplase, que devido às condicionantes já mencionadas não é utilizado regularmente. Por outro lado, a neuroprotecção continua sem demonstrar eficácia clínica. Assim, surge a necessidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas, e neste contexto, a terapia celular está a emergir como uma terapia neuroregeneradora viável para restaurar a função neurológica após o AVC.

Ao contrário do que acontece na doença de Parkinson ou na esclerose lateral amiotrófica, patologias que envolvem a degeneração de uma população específica de neurónios, o AVC afecta uma população heterogénea de células nervosas e vasculares em extensas zonas do cérebro. A terapia celular ideal para o AVC deveria incluir não só a substituição directa dos vários tipos de células lesados e a reposição da função apropriada das conexões neuronais, mas também a regeneração do sistema vascular inviabilizado.

Diversas células estaminais, nomeadamente as embrionárias, as neuronais, mesenquimais (derivadas da medula óssea e da placenta) e as do sangue do cordão umbilical, já foram testadas com o intuito de verificar a sua viabilidade e eficácia no tratamento do AVC. As células transplantadas podem actuar por diversos mecanismos:

desde a substituição celular à produção de factores de crescimento, ou à estimulação da libertação destes factores pelas células nervosas hospedeiras, activando assim os processos de reparação internos do cérebro (angiogénese e neurogénese). As vias de administração já estudadas incluem as injeções intracerebrais e intracerebroventriculares, intravasculares e intranasais.

Apesar de as células estaminais se demonstrarem promissoras nos estudos experimentais e nos ensaios clínicos piloto já realizados, a terapia celular ainda se encontra numa fase inicial. Alguns aspectos críticos necessitam de ser clarificados, como a janela terapêutica, a selecção do tipo de célula, a via de administração e a monitorização *in vivo* do padrão de migração, existindo ainda um longo caminho a percorrer. Nesse sentido, encontram-se a decorrer neste momento diversos ensaios clínicos (Ver anexo III).^[17]

6.Prevenção primária e secundária do AVC

Outro aspecto importante a ter em conta nesta patologia, além do tratamento na fase aguda, é a sua prevenção, pois sem ela aproximadamente 1 em 20 pacientes teriam um AVC por ano. A prevenção primária assenta no facto de se saber que existem condições que aumentam a probabilidade da ocorrência de determinada doença. Assim, faz-se prevenção primária se se detectar, tratar ou controlar, o melhor possível, patologias que podem provocar o AVC ou problemas que se sabe serem factores de risco modificáveis. Por outro lado, após um evento vascular cerebral, deve-se fazer rapidamente o diagnóstico do risco global e iniciar a terapêutica farmacológica (prevenção secundária).

As últimas recomendações europeias, da *European Stroke Organization* (ESO), indicam que se deve intervir nos factores de risco, através do controlo da hipertensão arterial, da diabetes Mellitus e da hipercolesterolemia, da implementação da cessação tabágica, da redução no consumo de quantidades elevadas de álcool, da promoção de uma actividade física regular em conjunto com uma dieta com baixo teor de sal e gorduras saturadas, com elevado teor de frutos e vegetais e rica em fibras, assim como uma dieta de redução de peso nos indivíduos com IMC elevado. Não se recomenda suplementos de vitaminas antioxidantes, nem a terapêutica de substituição hormonal. Relativamente à terapêutica farmacológica, além dos fármacos necessários ao tratamento dos factores de risco clássicos, como anti-hipertensores, antidiabéticos orais (ADO) e estatinas, aponta-se

a terapêutica antitrombótica, que na prevenção primária apenas se considera em alguns casos, mas que na prevenção secundária é essencial, nomeadamente após AVC isquémico ou acidente isquémico transitório (AIT), onde se deve iniciar imediatamente um antiagregante plaquetar ou um anticoagulante, no caso de doença cardioembólica. ^[18,19]

Os fármacos antitrombóticos vão actuar através do bloqueio da activação e agregação de plaquetas (antiagregantes plaquetários) ou pela interferência com a cascata de coagulação e consequentemente redução da produção de fibrina (anticoagulantes).

6.1 Antiagregantes plaquetares

A antiagregação plaquetar é o pilar da terapêutica preventiva. Em pacientes com AIT ou AVC isquémico de origem não-cardíaca os antiagregantes são capazes de reduzir o risco desta patologia em cerca de 11 a 15%. Actualmente, os fármacos mais utilizados são a aspirina, o clopidogrel e o dipiridamol.

A aspirina (Ácido acetilsalicílico, AAS) tem uma longa história na prevenção secundária do AVC. É o principal agente comparador recorrente em muitos ensaios clínicos e o objecto de muitas meta-análises ou análises sistemáticas. É relativamente segura, fácil de administrar, económica e facilmente disponível. Inibe irreversivelmente a enzima ciclooxigenase-1 (COX-1), através da acetilação do resíduo serina-529, bloqueando assim a produção do tromboxano A₂ (TXA₂) e inibindo a activação e agregação plaquetar. Na meta-análise de todos os ensaios clínicos randomizados conduzidos em pacientes com AVC isquémico ou AIT, que comparou a aspirina em diferentes doses com o placebo, concluiu-se que a aspirina reduzia o risco de AVC e outros eventos vasculares maiores em 13%. O principal evento adverso associado com a aspirina é o aumento de risco de hemorragia, principalmente hemorragia gastrointestinal, estando a dose recomendada no intervalo de 50 a 325mg/dia, de modo a minimizar esse efeito e a manter a sua eficácia.

O clopidogrel é um derivado da tienopiridina que exerce o seu efeito através do bloqueio irreversível e selectivo do P2Y₁₂, receptor chave da adenosina difosfato (ADP) na membrana das plaquetas. Tratando-se de um pró-fármaco, as suas respostas farmacocinética e farmacodinâmica são dependentes do polimorfismo genético, nomeadamente do polimorfismo do CYP2C19*2 onde ocorre a sua activação. A eficácia

do clopidogrel (75mg/dia) em prevenir eventos vasculares recorrentes em pacientes que sofreram um recente EAM, AVC ou com doença arterial periférica (DAP) estabelecida, comparando com a aspirina (325mg/dia), foi comprovada no ensaio clínico *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE). A combinação de aspirina com clopidogrel não é recomendada em pacientes com AVC isquémico recente, uma vez que o benefício clínico é ultrapassado pelo aumento do risco de hemorragia, facto concluído pelos investigadores do estudo clínico *Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients* (MATCH).

O dipiridamol apresenta a capacidade de inibir a actividade das enzimas adenosina desaminase e fosfodiesterase. Esta inibição interfere com a recaptção da adenosina e bloqueia a decomposição de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) nas plaquetas. Os ensaios clínicos *European Stroke Prevention Study-2* (ESPS-2) e *European/Australasia Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial* (ESPRIT) demonstram que a terapia combinada dipiridamol e AAS é superior à monoterapia com AAS. Por outro lado, o maior estudo clínico de sempre na prevenção do AVC, *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes* (PRoFESS), comparou a combinação dipiridamol-AAS e clopidogrel, não sendo possível demonstrar uma diferença significativa entre ambos. Com base nestes resultados, a aspirina continua a ser o agente antiagregante mais prescrito, e as presentes guidelines Europeias e Americanas, apresentam a aspirina, aspirina e dipiridamol ou clopidogrel como opções válidas na prevenção da ocorrência do AVC, mas não recomendam um fármaco/associação de fármacos em detrimento de outro. ^[20,21,22]

Contudo, a busca por novas abordagens terapêuticas no âmbito da agregação plaquetar continua e estas podem surgir da literatura cardiovascular. O Prasugrel e o Ticagrelor constituem a nova geração de fármacos antiagregantes e poderiam constituir novas soluções na prevenção do AVC. O prasugrel é uma tienopiridina de 3ª geração, com o mecanismo de inibição irreversível do receptor do ADP das plaquetas, similar ao clopidogrel. A partir do ensaio clínico *TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI38), concluiu-se que apesar de este fármaco demonstrar benefício em pacientes com EAM, constatou-se que o oposto ocorria para pacientes cerebrovasculares, ocorrendo hemorragias mais frequentes nestes últimos, sendo por isso contra-indicado para

pacientes com historial de AIT ou AVC. Por outro lado, o ticagrelor veio revolucionar o campo do EAM, pois ao contrário do clopidogrel e do prasugrel, é um inibidor oral reversível do receptor P2Y₁₂. No que diz respeito à prevenção do AVC, o ensaio *Platelet Inhibition and Patient Outcomes* (PLATO) não permitiu tirar uma conclusão concreta sobre o benefício deste fármaco. Deste modo, a empresa farmacêutica AstraZeneca anunciou em Novembro de 2013 a realização de um novo estudo paralelo, randomizado para avaliar a eficácia do ticagrelor, comparado com a aspirina, em reduzir eventos vasculares maiores em pacientes com AVC ou AIT, denominado *Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes* (SOCRATES). Este ensaio poderá esclarecer sobre o papel do ticagrelor na prevenção do AVC.^[23,24]

6.2 Anticoagulantes

No campo do tromboembolismo clínico foi na terapia de anticoagulação que se experienciou o maior avanço. Há 30 anos atrás, a Heparina não fraccionada (HNF) era preferencialmente administrada como uma infusão intravenosa, e os antivitamínicos K (AVKs) eram os únicos anticoagulantes orais. Destes, a varfarina era e continua a ser a mais usada, mas apesar disso, e assim como a Heparina, necessita de frequente controlo laboratorial. Desenvolveu-se então a Heparina de baixo peso molecular (HBPM) que não necessita de monitorização laboratorial, mas apresenta o inconveniente de se administrar por injeções subcutâneas diárias.

A varfarina é rapidamente absorvida, apresenta um tempo de semi-vida de 36 a 42h e uma janela terapêutica estreita. Alcança o seu efeito anticoagulante indirectamente por inibição da epóxi redutase da vitamina K ou da redutase da vitamina K, com a subsequente síntese disfuncional dos factores II, VII, IX e X, apresentando um início de acção lento, que vai depender da eliminação e re-síntese dos referidos factores de coagulação. Uma vez que todas as vias da cascata de coagulação são afectadas ocorre um prolongamento do tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcialmente activada (aPTT) e do Índice Internacional Normalizado (INR), sendo este utilizado no seu controlo laboratorial (valores de referência-2.0-3.0). Em situações de emergência, e para reverter o seu efeito, administra-se vitamina K que estimula a produção hepática dos factores de coagulação. Além disso, este fármaco é metabolizado no fígado, nomeadamente nas enzimas do

citocromo p450, o que faz com que se verifique um elevado número de interações com outros fármacos e alimentos, e que ocorra uma grande variabilidade na resposta individual devido a polimorfismos genéticos. A dose de manutenção da varfarina pode variar entre 0,5-20mg/dia, podendo ainda ser maior se tivermos em conta pacientes com resistência a este fármaco. Apresenta um elevado risco de hemorragia, nomeadamente hemorragia intracraniana, que ocorre em 4 de 1000 tratados por ano e apresenta uma mortalidade de aproximadamente 50%. Esta complicação contribui para que muitos médicos não prescrevam esta medicação e assim 50% dos pacientes com a indicação para anticoagulação de prevenção do AVC não a tomem. Apesar disso, comparativamente com à aspirina, a varfarina apresenta uma redução maior (62%) na redução do risco na prevenção de AVC com FA.

Os desafios associados com a gestão da varfarina na prática clínica estimularam uma pesquisa extensiva e o desenvolvimento de novos anticoagulantes orais (NACOS), surgindo assim três fármacos, já introduzidos no mercado: dabigatrano, inibidor da trombina, e o rivaroxabano e apixabano, inibidores do factor Xa. (Figura 8). No presente, um terceiro inibidor do factor Xa, o Edoxabano, desenvolvido pela empresa farmacêutica Daiichi Sankyo, aguarda pelos resultados de um ensaio clínico de fase III, tendo sido apenas aprovado no Japão na prevenção da tromboembolia venosa (TEV).

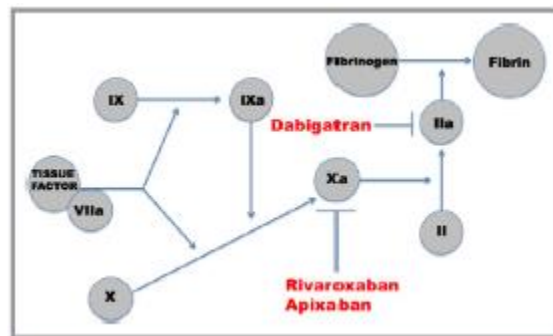


Figura 8- Alvos terapêuticos dos novos anticoagulantes na cascata de coagulação
O dabigatrano inibe a trombina, enquanto o rivaroxabano e apixabano inibem o factor Xa.
Adaptado de [25].

Estes fármacos apresentam-se como alternativas seguras e eficazes à varfarina (Tabela 3), uma vez que, ao actuarem por inibição directa, oferecem um início de acção rápido, quase imediato (como a HBPM), um efeito anticoagulante consistente e previsível, e menores tempos de semi-vida. Isto vai permitir simplificar a gestão da anticoagulação em pacientes sujeitos a cirurgia (não sendo necessário administrar heparina), diminuindo o

tempo necessário de interrupção do tratamento anticoagulante, minimizando assim o período em que o doente não se encontra protegido contra o AVC. Adicionalmente, apresentam ainda um risco mais reduzido de hemorragia, regimes de dosagem fixos e não necessitam de monitorização laboratorial, pois apresentam reduzidas interações farmacológicas e alimentares.

Os inconvenientes associados a esta terapêutica incluem a inexistência de um antídoto em caso de suspeita de toxicidade e a impossibilidade de monitorização precisa em situações de urgência (como hemorragia intracraniana, cirurgia de emergência e trauma) e em pacientes de risco elevado. Há também a necessidade de avaliar a função renal do doente, uma vez que estes fármacos são eliminados em grande parte pelos rins. Por último, e tratando-se de fármacos novos, efeitos secundários raros desconhecidos podem surgir por o número de pacientes que são agora expostos ser muito superior ao dos ensaios clínicos, assim como pela utilização em pacientes que não foram incluídos nesses ensaios, como por exemplo pessoas com idade superior a 65 anos ou com doença renal aguda ou crónica.^[25,26]

6.2.1 Dabigatrano

O dabigatrano etexilato (Pradaxa®, titular: Boehringer Ingelheim International GmbH) é o pro-fármaco do composto activo dabigatrano, que actua inibindo directamente a trombina, ligando-se a esta reversivelmente com elevada afinidade e especificidade. Tem um rápido início de acção e inibe tanto a trombina livre como a trombina ligada à fibrina, sendo esta a principal característica que o distingue da heparina, que só se liga à trombina livre. Requer uma dose diária dupla, alcança o efeito máximo passado 1 a 2 horas e apresenta o tempo de semi-vida de 12 a 17 horas, dependendo da função renal, uma vez que é excretado principalmente pelos rins (~80%).

O efeito anticoagulante é previsível e não requer monitorização, sendo esta a principal propriedade que o diferencia da varfarina. Em caso de necessidade de controlo laboratorial, por interferir com a via normal de coagulação, o tempo de trombina (TT) é o teste mais preciso para detectar os níveis deste fármaco. Apesar disso, este teste não se encontra disponível rotineiramente na maior parte dos laboratórios e o aPTT não nos permite realizar uma avaliação tão precisa. Actualmente, não existe nenhum antídoto

disponível, mas encontra-se em desenvolvimento um anticorpo monoclonal contra o dabigatrano, que já demonstrou resultados positivos na inibição rápida e completa da sua actividade anticoagulante em estudos em animais e humanos. O dabigatrano é um substrato da glicoproteína-P (P-gp), sendo necessário evitar o uso concomitante com indutores da P-gp, como a rifampicina. Por outro lado, em indivíduos com função renal diminuída podem experienciar um aumento das concentrações do fármaco se co-administrado com indutores da P-gp, como o cetoconazol.

O ensaio clínico *The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE)* comprovou a eficácia do dabigatrano na prevenção do AVC em pacientes com FA não-válvular, sendo o seu uso contra-indicado em válvulas cardíacas mecânicas. ^[24,25,26]

6.2.2 Rivoraxabano e Apixabano

O Rivoraxabano (Xarelto®, titular: Bayer Pharma A.G.) é um inibidor directo do factor Xa com elevada selectividade. Inibe a formação da trombina por inibir o factor Xa formulado na via intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação, prolongando o PT e o aPTT. O seu efeito farmacodinâmico pode ser avaliado qualitativamente através do PT, mas infelizmente a sensibilidade varia significativamente dependendo dos diferentes reagentes de tromplastina utilizados.

Requer uma dose diária única, o que facilita a adesão à terapêutica, é rapidamente absorvido, alcança o efeito máximo após 2 a 3 horas, apresenta elevada biodisponibilidade (80-100%) e tem um tempo de semi-vida de 7 a 11 horas. Cerca de 30% do fármaco mantém-se inalterado e é excretado pelos rins, enquanto o restante é metabolizado no CYP3A4 no fígado. Além de ser necessário evitar o uso concomitante do rivaroxabano com fármacos que sejam potentes inibidores do CYP3A4, também se deve evitar fármacos que inibam o P-gp.

O ensaio clínico *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)* demonstrou que rivaroxabano é tão eficaz como a varfarina na prevenção do AVC em pacientes com FA não-valvular, apresentando menor risco de hemorragia intracraniana e hemorragia fatal.

O apixabano (Eliquis®, titular: Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG) também inibe directamente e reversivelmente ao factor Xa. Requer uma dose diária dupla, tem uma biodisponibilidade de cerca 66%, atinge o pico máximo após 3 a 4 horas e tem um tempo de semi-vida de 9 a 14h. É metabolizado pelo CYP3A4 no fígado e é excretado pelo sistema renal (~25%). Como o rivaroxabano, a co-administração do apixabano com potentes inibidores do CYP3A4 e da P-gp deve ser evitada. Nenhum ensaio laboratorial é útil na determinação dos níveis deste fármaco. Os ensaios clínicos *Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment (AVERROES)* e *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)* comprovaram a sua eficácia na redução do AVC e um perfil de segurança favorável.

Apesar de actualmente não existir nenhum agente antídoto para os inibidores directos de Xa, encontra-se em desenvolvimento um factor Xa recombinante (PRT4445) com uma conformação similar, mas sem actividade hemostática, que reverte os efeitos de todos os fármacos desta classe.^[24,25,26]

Tabela 2- Comparação entre a varfarina e os novos anticoagulantes orais.
Adaptado de [25].

Característica	Varfarina	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
Alvo terapêutico	Vitamina K	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Frequência da dose	Diária	Um ou duas vezes ao dia	Um ou duas vezes ao dia	Dois vezes ao dia
Início da acção	Lento	Rápido	Rápido	Rápido
Pico da acção	4 a 5 dias	1 a 2 horas	2 a 3 horas	1 a 2 horas
Fim da acção	Longo	Reduzido	Reduzido	Reduzido
Semi-vida	40 horas	12 a 17 horas	7 a 11 horas	12 horas
Clearance renal	Nenhuma	80%	33%	25%
Interacções	Muitas	P-gp	CYP3A4; P-gp	CYP3A4
Monitorização	Sim	Não	Não	Não
Passível de diálise	Não	Sim	Não	Não
Antídoto	Vitamina k	Não	Não	Não

Com o aparecimento destes fármacos inovadores, as diversas organizações de saúde actualizaram as suas guidelines e orientações, reconhecendo a sua eficácia e segurança.^[27,28]

7. Acompanhamento farmacêutico

Como discutido anteriormente, a prevenção do AVC assume tanta importância como o seu tratamento. Neste âmbito, a intervenção do farmacêutico, como profissional de saúde, torna-se indispensável. Para além de promover um uso racional do medicamento, deve garantir uma adesão correcta à terapêutica, através da indicação da posologia e de outros aspectos relevantes, como por exemplo, a toma da aspirina após as refeições para reduzir o risco de hemorragia gastrointestinal. Mais ainda, o farmacêutico é responsável pela indicação de medidas não farmacológicas, nomeadamente no que diz respeito a uma alimentação saudável, à prática de exercício físico, à cessação tabágica e ao controlo de patologias de risco como a hipertensão arterial e o Diabetes *Mellitus*. Deste modo, o farmacêutico desempenha um papel activo na dispensa de medicamentos, contribuindo para o sucesso da terapêutica e para a diminuição da mortalidade e morbilidade causadas por esta doença.

8. Conclusão

Com esta monografia foi possível aprofundar os conhecimentos sobre as abordagens terapêuticas presentes e futuras no tratamento do AVC. No que diz respeito ao tratamento agudo desta patologia, conclui-se que existe apenas um reperfusor químico aprovado, o Alteplase, que devido à estreita janela terapêutica e aos possíveis efeitos secundários, nem sempre é utilizado. Devido a esse facto, encontra-se neste momento em desenvolvimento um outro fibrinolítico com maior especificidade para a fibrina: o Desmoteplase. Adicionalmente, pode-se verificar que, apesar do insucesso clínico da neuroprotecção, continuam a decorrer ensaios clínicos com moléculas com potencial neuroprotector. Para dar resposta ao número reduzido de estratégias terapêuticas, surge a terapia celular como perspectiva futura. Relativamente à prevenção secundária, não se assistiu ao aparecimento de novos alvos terapêuticos, observando-se uma optimização das terapêuticas existentes. Na antiagregação plaquetar, a aspirina e o clopidogrel continuam a ter um papel central. Por outro lado, na anticoagulação surgiram recentemente três novos fármacos: o dabigatrano, o rivaroxabano e apixabano.

Com o objectivo de confirmar estas conclusões e de perceber melhor o que acontece na prática clínica realizei uma entrevista ao Dr. Gustavo Santo, Coordenador da Unidade de AVC do Hospital Universitário de Coimbra (Ver anexo IV).

9. Referências bibliográficas

1. MACKAY, J.;MENSAH,G.-**The Atlas of Heart and Stroke**. Geneva, 2004. [Acedido a 8 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/.
2. OLIVEIRA, V.-**Acidente Vascular Cerebral em Portugal – O Caminho para a Mudança**. Revista Científica da Ordem dos Médicos.Vol 25,nº5 (2012), p.263-264.[Acedido a 8 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: <http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/282>
3. KAUR, H.,PRAKASH, A.,MEDHI, B.- **Drug therapy in stroke: from preclinical to clinical studies**. Pharmacology. Vol.92,nº5-6 (2013),p. 324-34.
4. SHAH, S.-**Stroke Pathophysiology**. FERNE-Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies. [Acedido a 15 de Fevereiro de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.uic.edu/com/ferne/pdf/pathophys0501.pdf>
5. DONNAN, G.; BARON, J.; DAVIS, S.; SHARP, F.- **The Ischemic Penumbra: Overview, Definition, and Criteria**. In: DONNAN, G.; BARON, J.; DAVIS, S.; SHARP, F.,The Ischemic Penumbra. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007, ISBN:0-8493-3990-1. p.7-12.
6. ADAMS, H., BENDIXEN, B., KAPPELLE, J., BILLER, J., LOVE, B., GORDON, D., MARSH III,E. and TOAST Investigators- **Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke.Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial**. Vol.24,nº1(1993),p.35-41.
7. ZOPPO, G.; KALAFUT, M. - **Mechanisms of Thrombosis and Thrombolysis**. In:MOHR, J.; WOLF, P.; GROTTA, J.; MOSKOWITZ, M.; MAYBERG, M., Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2011, ISBN: 978-1-4160-5478-8. p.29-39.
8. BIVARD, A.,LIN, L.,PARSONS, M.- **Review of Stroke Thrombolytics**. Journal of Stroke. Vol.15,nº2 (2013),p. 90-98.
9. MEDCALF, R.- **Desmoteplase: discovery, insights and opportunities for ischaemic stroke**. British Journal of Pharmacology. Vol.165,nº1(2012),p.75-89.
10. RÖTHER, J.,FORD, G., THIJS, V.- **Thrombolytics in acute ischaemic stroke:historical perspective and future opportunities**. Cerebrovascular Diseases. Vol.35,nº4(2013),p.313-319.
11. KUMMER, R., ALBERS, G.,MORI, E., DIAS Steering Committees.- **The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke(DIAS) clinical trial program**. International Journal of Stroke. Vol.7(2012),p.589-596.

12. SUTHERLAND, B.,MINNERUP, J., BALAMI, J., ARBA, F., BUCHAN, A., KLEINSCHNITZ, C.-**Neuroprotection for ischaemic stroke: Translation from the bench to the bedside.** International Journal of Stroke.Vol.7,nº5(2012),p.407-418.
13. CHATURVEDI, M., KACZMAREK, L.-**MMP-9 Inhibition: a Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke.** Mol Neurobiol. Vol.49,nº1(2014),p.563-573.
14. LEES, K., BORNSTEIN, N., DIENER, H., GORELICK, P., ROSENBERG, G., SHUAIB, A., for the MACSI Investigators- **Results of Membrane-activated Chelator Stroke Intervention Randomized Trial of DP-b99 in Acute Ischemic Stroke.** Stroke, Journal of the American Heart Association. Vol.44 (2013),p.580-584.
15. MINNERUP,J., WERSCHING, H., SCHILLING, M., SCHABITZ, W.- **Analysis of early phase and subsequent phase III stroke studies of neuroprotectants: outcomes and predictors for success.** Experimental & Translational Stroke Medicine. Vol.6, nº1(2014), p.2.
16. SCHMIDT, A., MINNERUP, J., KLEINSCHNITZ, C.- **Emerging neuroprotective drugs for the treatment of acute ischaemic stroke.** Expert Opinion Emerging Drugs. Vol.18 ,nº2(2013),p.109-120.
17. LIU, X., YE, R., YAN, T., YU, S., WEI, L., XU, G., FAN, X., JIANG, Y., STETLER, R., CHEN, J.- **Cell based therapies for ischemic stroke: From basic science to bedside.** Progress in Neurobiology. Vol.1312 (2013), p.1-24.
18. AZEVEDO, E.- **Prevenção primária e secundária do AVC:novos desenvolvimentos.** Notícias Médicas. Vol.3061(2010) [Acedido a 17 de Abril de 2014] Disponível na internet: <http://www.spavc.org>
19. RINGLEB, P. et al- **Recomendações para o Tratamento do AVC Isquémico e do Acidente Isquémico Transitório 2008.** The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee,2008 [Acedido a 17 de Abril de 2014] Disponível na internet: <http://www.eso-stroke.org>
20. SHULGA, O.,BORNSTEIN, N.- **Antiplatelets in secondary stroke prevention.**Frontiers in Neurology.Vol.2,nº36(2011),p.1-6.
21. BALUCANI, C.,BARLINN, K., ZIVANOVIC, Z., PARNETTI, L., SILVESTRINI, M., ALEXANDROV, A.- **Dual Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention of Ischemic Stroke: A Ghost from the Past or a New Frontier?**Stroke Research and Treatment.Vol.2010(2010),p.1-8.

22. SRIVASTAVA, P.- **Optimization of antiplatelet/antithrombotic therapy for secondary stroke prevention.** Annals of Indian Academy of Neurology.Vol.13,nº1(2010),p.6-13.
23. THOMAS, K., KESSLER C.- **New Antiplatelet Agents Prescribed to Patients With Ischemic Heart Disease: Implications for Treatment of Stroke.**Current treatment options in neurology.Vol.6,nº5(2014),p.289.
24. PUDUSSERI,A., SHAMEEM, R., SPYROPOULOS,A.- **A new paradigm shift in antithrombotic therapy.** Frontiers in pharmacology. Vol.4, nº133 (2013) p.1-7.
25. SHCULMAN, S.-**Advantages and limitations of the new anticoagulants.** Journal of Internal Medicine.Vol.275 (2013) p.1-11.
26. COVE, C., HYLEK, E.- **An Updated Review of Target-Specific Oral Anticoagulants Used in Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, Venous Thromboembolic Disease, and Acute Coronary Syndromes.** Journal of the American Heart Association. Vol.2 (2013) p.1-12.
27. BRAININ, M.- **Statement of ESO, Stakeholder round table on AF related stroke prevention.** Bruxelas: European Stroke Organisation, 2014 [Acedido a 17 de Abril de 2014] Disponível na internet: <http://www.eso-stroke.org>
28. DIENER, H.,EASTON, J.,HANKEY, G.,HART, R.-**Novel oral anticoagulants in secondary prevention of stroke.** Best Practice & Research Clinical Haematology. Vol.26 (2013), p.131-139.

ANEXOS

Anexo I- Resultados dos estudos clínicos de fase III de neuroprotectores.

Adaptado de [15]

Acrónimo do estudo	Ano da publicação	Intervenção	Nº de indivíduos	Resultados
PAIS	2009	Acetaminophen	1400	Neutro
AHAIS	2001	Aptiganel	628	Neutro
BEST	1988	Atenolol, Propranolol	302	Neutro
POST-010 and POST-011	*	BMS-204352	1978	Neutro
SCAST	2011	Candesartan	2004	Neutro
Cervene phase 3	2000	Cervene (Nalmefene)	368	Neutro
Citicoline ECCO 2000	2001	Citicoline	899	Neutro
Citicoline 007	1999	Citicoline	394	Neutro
ICTUS	2012	Citicoline	2298	Neutro
CLASS	1999	Clomethiazole	1360	Neutro
CLASS-I	2002	Clomethiazole	1198	Neutro
EGASIS	2006	Diazepam	880	Neutro
MACSI	2013	DP-b99	446	Neutro
EAIS	1998	Ebselen	302	Neutro
EAST	2009	Edaravone	814	Neutro
Eliprodil phase III	*	Eliprodil	483	Neutro
EAST	2001	Enlimomab	625	Negativo
ESS	2009	Epoetin Alfa	522	Neutro
Fiblast phase III	2002	Fibroblast growth factor	286	Neutro
FIST	1996	Flunarizine	331	Neutro
Fosphenytoin phase III	*	Fosphenytoin	462	Neutro
GAIN International	2000	Gavestinel (GVI50526)	1804	Neutro
GAIN Americas	2001	Gavestinel (GVI50526)	1367	Neutro
EST	1994	GMI ganglioside	792	Neutro
SASS	1994	GMI ganglioside	287	Neutro
IASSH	1989	GMI ganglioside	502	Neutro
ASCLEPIOS	1994	Israpidine	357	Neutro
LUB-INT-13	2000	Lubeluzole	1786	Neutro
Lub	1997	Lubeluzole	721	Neutro


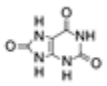
IMAGES	2004	Magnesium	2589	Neutro
PRISTINE	1996	Naftidrofuryl	620	Neutro
ANS	1992	Nimodipine	1064	Neutro
INWEST	1994	Nimodipine	295	Neutro
TRUST	1990	Nimodipine	1215	Neutro
VENUS	2001	Nimodipine	454	Neutro
SAINT II	2007	NXY-059	3306	Neutro
SAINT I	2006	NXY-059	1722	Positivo
RREACT	2007	ONO-2506, Arundic acid	841	Neutro
PASS	1997	Piracetam	927	Neutro
mRECT	2009	Repinotan	681	Neutro
ASSIST	2000	Selfotel (CGS19755)	567	Neutro
RANTTAS	1996	Tirilazad mesylate	556	Neutro
RANTTAS II	1998	Tirilazad mesylate	126	Neutro
NEST-2	2009	Transcranial laser therapy	660	Neutro
ASTIN	2003	UK279,276	966	Neutro
ARTIST+	*	YM872	312	Neutro

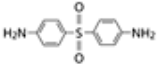
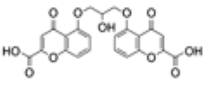
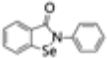
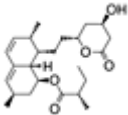
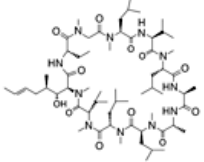
*Estudo não foi publicado, informação obtida a partir de *Internet Stroke Center*

■ Estudos referidos no texto

Anexo II- Neuroprotectores em estudos clínicos de fase II e III.

Adaptado de [3][12][16]

Estratégia neuroprotectora	Estrutura	Mecanismo de acção	Fase clínica
Hipotermia	Efeito de arrefecimento	Metabolismo cerebral reduzido, inibidor sináptico	Diversos ensaios de fase II e III
Sulfato de Magnésio		Anti-excitotóxico, bloqueador do canal iónico NMDA	III (FAST-MAG)
Ácido Úrico		Eliminação de radicais livres	III (URICO-ICTUS)

Dapsona		Anti-inflamatório, inibição da mieloperoxidase	III
Cromoglicato		Estabilização de mastócitos, redução da permeabilidade da BHE	III
Ebselen		Antioxidante	III
Estatinas		Antioxidante, inibição da redutase HMG CoA	Lovastatina-II e Sinvastatina-IV
Albumina	Proteína globular	Aumento da perfusão microvascular, aumento do fluxo sanguíneo cerebral	II e III (ALIAS)
Ciclosporina A		Anti-inflamatório, Anti-excitotóxico	II
THR-18	Peptídeo sintético de 18-mer, derivado do PAI-I	Aumenta o fluxo sanguíneo nas áreas isquêmicas, reduz a permeabilidade da BHE e o edema cerebral	II
PF-03049423	Inibidor reversível da fosfodiesterase-5 (PDE5)	Anti-oxidante, anti-inflamatório	II

Anexo III- Ensaios clínicos a decorrer de terapia celular no AVC. Adaptado de [17]

Phase	Cell source	Cell type	Delivery route	Intervention	Inclusion criteria	Patient number	Design	Location	NCT identifier
II	Allogenic	MSCs from adipose tissue	IV	1 million units/kg; within the first 2 wk after onset	Acute cerebral infarction (<12 h); 60-80 yr; NIHSS 8-20	20	Randomized; placebo control; double blind	Spain	NCT01678534
IIA	Allogenic	Human placenta-derived cells (PD4001)	IV	2 x 10 ⁶ cells (day 1 or day 1 and day 8); 8 x 10 ⁶ cells (days 1 and 8)	Ischemic stroke in MCA or PCA territory; 18-80yr; NIHSS 6-20	44	Randomized; placebo control; double blind	United States	NCT01310114
I/II	Allogenic	Adult BMSCs	IV	0.5-1.5 million cells/kg	Ischemic stroke (>6m); >18 yr; NIHSS 6-20	35	Non-randomized; single group; open label	United States	NCT01297413
I/IIA	Allogenic	Modified stromal cells (SB623)	NM	2.5, 5.0, or 10 million cells once	Ischemic stroke in subcortical region of MCA or lenticulostriate artery with or without cortical involvement (6-36m); 18-75 yr; NIHSS >7	18	Non-randomized; single group; open label	United States	NCT01287936
I	Autologous	BMSCs	IC	2-4 million cells per patient	Ischemic stroke or intracerebral hemorrhage patient (>3 m); 40-70yr; NIHSS ≥7	30	Non-randomized; routine treatment control; open label	China	NCT01714167
I/II	Autologous	CD34+ stem cells	IA	NM	Acute stroke (<7 d); 30-80 yr; NIHSS >7	10	Non-randomized; single group; open label	United Kingdom	NCT00535197
I/II	Autologous	BMSCs+ EPCs	IV	2.5 million cells/kg twice in BMSCs or EPCs group; approximately 5 wk after symptoms onset	Ischemic stroke within the MCA territory (<7 d); 18-80 yr; NIHSS ≥7	90	Randomized; placebo control; double blind	China	NCT01468064
I	Autologous	Peripheral HSCs	IA	4 million cells per patient	Internal carotid artery territory infarction (<1 yr); 40-70 yr; SSS <40	40	Randomized; placebo control; open label	China	NCT01518231
I/II	Allogenic	MSCs	IV	2 million cells/kg; within 10 days of stroke	Acute cerebral ischemia (<10 d); 20-80yr; MRS ≤4	78	Randomized; plasmalyne-A control; double blind	Malaysia	NCT01091701
I	Autologous	OECs	IC	About 2-8 x 10 ⁶ cells; after 1-2 m culture and expansion	Chronic stroke (6-60 m); 35-70yr; NIHSS 5-15	6	Randomized; crossover; single blind	Taiwan	NCT01327768
II	Autologous	BMSCs	IV	Single infusion	Stroke (1 wk-2 m); 30-70 yr; NIHSS >10	50	Randomized; routine treatment control; open label	Malaysia	NCT01461720
IIA	Autologous	MSCs	IV	A mixing of physiological salt solution/albumin 4% (volume <100 ml); less than 6wk after stroke	Right or left carotid ischemic stroke (<14 d); 18-65 yr; NIHSS >2	30	Randomized; control without intervention nor placebo; open label	France	NCT00875654
I	Autologous	CTX0E03 neural stem cells	Intracranial	Single administration of increased dose level of 2, 5, 10 or 20 million cells	Unilateral ischemic stroke involving subcortical white matter or basal ganglia (6m-5 yr); 60-85 yr; NIHSS ≥6	12	Single group; open label	United Kingdom	NCT01151124
I	Autologous	Mononuclear bone marrow cells	IV	NM	Acute ischemic stroke; 18-83 yr (if >80yr, pre-MRS <1); NIHSS 6-15 (R/I) 18 (L)	30	Single group; open label	United States	NCT00859014
II	Autologous	ALD-401 derived from bone marrow	IA	3 mL suspension of ALD-401; 13-19d after stroke	Acute MCA stroke (within 24 h); 30-83 yr; NIHSS <22	100	Randomized; sham procedure control; double blind	United States	NCT01273337
I	Allogenic	CD34+ stem cell obtained from UCB	IC	Approximately 5 million	Ischemic stroke (6-60 m); 35-70yr; NIHSS 5-15	6	Single group; open label	Taiwan	NCT01438593

IV- intravenoso; IA- intra-arterial; IC- intracerebral; NM- Não mencionado; NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale; MSCs- Células estaminais mesenquimais; OECs- Células olfatórias da glia; EPCs- Células progenitoras endoteliais; BMSCs- Células estaminais derivadas da medula óssea; HSC- Células estaminais hematopoéticas; MCA- Artéria cerebral média; PCA- Artéria cerebral posterior

