

Tratamento agudo do acidente vascular cerebral isquêmico: Trombolíticos e antitrombolíticos

Incidit in Scyllam, cupiens, Vitare Charybdim

GABRIEL RODRÍGUEZ DE FREITAS

Mestrando em Clínica Médica, Setor Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. *Fellowship* em doenças cerebrovasculares no Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suíça. Neurologista da Rede D'Or de Hospitais.

INTRODUÇÃO

As doenças cerebrovasculares são a terceira maior causa de morte nos países desenvolvidos (superado apenas pelas doenças cardiovasculares e câncer) e a primeira causa de incapacidade em todo o mundo. Cerca de 750.000 acidentes vasculares cerebrais (AVC) ocorrem nos E.U.A. a cada ano, dos quais mais de 150.000 são fatais¹.

Nos últimos anos, vários estudos relacionados ao tratamento da fase aguda do AVC foram realizados. Medidas gerais e atendimento em unidades especiais - *Stroke Units* - estão relacionados a um melhor prognóstico². A maioria dos grandes ensaios controlados randomizados focalizou duas estratégias: a primeira objetivando a lise do trombo arterial para restaurar o fluxo sanguíneo às áreas mal perfundidas (*trombólise*) e a segunda objetivando reduzir a

vulnerabilidade intrínseca do tecido cerebral à isquemia (*neuroproteção*).

O tratamento, entretanto, ainda está longe de ser satisfatório. Em grandes centros dos E.U.A. apenas 1,8 % dos pacientes com AVC isquêmico são tratados com trombólise³. Nenhuma droga neuroprotetora foi eficaz em estudos fase III. Além disso, a heterogeneidade da doença dificulta conclusões sobre os estudos⁴. Por exemplo, o AVC é classificado em AVC isquêmico e AVC hemorrágico (hemorragia intraparenquimatosa ou intracerebral e hemorragia subaracnóide), cada um com fisiopatogenia e tratamentos específicos. O AVC isquêmico por sua vez pode ser subdividido segundo sua etiologia em cardioembólico, doença aterosclerótica de grandes vasos, doença aterosclerótica de pequenos vasos intracranianos (lacuna) e outros; cada qual com provável resposta diferente à terapia. Entretanto os

estudos freqüentemente não especificam a resposta terapêutica aos diversos subtipos de AVC isquêmico e, por vezes, AVC isquêmico e AVC hemorrágico são considerados em conjunto.

O autor faz aqui uma revisão dos últimos ensaios clínicos com trombolíticos e antitrombóticos (anticoagulantes e antiagregantes plaquetários), com maior ênfase nos AVC isquêmicos de origem cardioembólica. No final do capítulo, os níveis de evidência para as diversas situações são apresentados segundo critérios preestabelecidos⁵.

TROMBOLÍTICOS

Os resultados positivos obtidos com tratamento trombolítico do AVC isquêmico, no ensaio do *National Institutes of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), foram um marco na história do tratamento do AVC⁶. Desde então o FDA aprovou nos E.U.A. o uso intravenoso do ativador de plasminogênio tissular (*tissue plasminogen activator – t-PA*) para o tratamento do AVC isquêmico, até três horas após o início dos sintomas. Logo em seguida seu uso foi aprovado também no Canadá. Os critérios para uso intravenoso do t-PA são mostrados no Quadro 1 e sua posologia no Quadro 2.

Embora não tenha sido ainda aprovado pelo FDA, o uso de pro-uroquinase intra-arterial até seis horas, após início do AVC, mostrou uma melhora significativa do prognóstico dos pacientes com oclusão da artéria cerebral média (PROACT II⁷). Os critérios de inclusão deste estudo são mostrados no Quadro 3 (pg 76).

Os ensaios randomizados e controlados com trombolíticos têm mostrado resultados conflitantes (por exemplo, o resultado negativo do primeiro *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS I)⁸ e de todos trabalhos que usaram estreptoquinase⁹⁻¹¹). Entretanto uma recente metanálise de 17 ensaios, incluindo 5.216 pacientes, sugeriu que o uso de trombolíticos está associado a um benefício maior que o risco¹². Embora o uso de trombolítico esteja relacionado a um aumento no número de mortes nos primeiros dias após o AVC, este risco foi contrabalançado por uma redução da incapacidade dos sobreviventes. Houve uma significativa redução da incapacidade medida através de escalas de atividades de vida diária, especialmente com o uso do t-PA, já que para cada 1.000 pacientes tratados com tal medicação, foi evitada morte ou dependência em 57, quando tratados até seis horas após início dos sintomas.

QUADRO 1. CRITÉRIOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE TROMBOLÍTICO VIA ENDOVENOSA.

- Idade superior a 18 anos;
- Diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico com déficit neurológico;
- Início do tratamento até 3 horas após início dos sintomas;
- Ausência de acidente vascular cerebral ou traumatismo crânio-encefálico nos últimos 3 meses;
- Ausência de cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias;
- Ausência de história de hemorragia intracraniana;
- Pressão arterial sistólica menor ou igual a 185 mm Hg;
- Pressão arterial diastólica menor ou igual a 110 mm Hg;
- Ausência de sintomas melhorando rapidamente ou déficit neurológico discreto;
- Ausência de sintomas sugestivos de hemorragia subaracnoidéia;
- Ausência de hemorragia gastrointestinal ou do trato urinário nos últimos 21 dias;
- Ausência de punção arterial num sítio não compressível nos últimos 7 dias;
- Ausência de crises convulsivas no início do quadro;
- Tempo de protrombina menor ou igual a 15 segundos ou INR menor ou igual a 1,7, sem o uso de anticoagulantes;
- Tempo parcial de tromboplastina na faixa normal no caso do uso de heparina nas últimas 48 horas;
- Contagem de plaquetas maior ou igual a 100.000/ mm³;
- Glicose sérica maior que 50 mg/dL;
- Ausência de medidas agressivas para controlar a pressão arterial dentro dos níveis estabelecidos acima.

Adaptado de Adams et al. (47)

QUADRO 2. POSOLOGIA DO T-PA NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

- t-PA 0,9 mg / Kg (máximo 90 mg) intravenoso durante período de 60 minutos, com administração inicial em bólus de 10 % da dose em 1 minuto.

Adaptado de Adams et al. (47)

QUADRO 3. CRITÉRIOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE TROMBOLÍTICO VIA INTRA-ARTERIAL NO ESTUDO PROACT II ⁷

- Sinais neurológicos de acometimento do território da artéria cerebral média, até 6 horas após início dos sintomas;
- Escala do *NIH* maior do que 4, com exceção de afasia ou hemianopsia isoladas, e menor do que 30;
- Idade entre 18 e 85 anos;
- Ausência de coma;
- Ausência de sintomas melhorando rapidamente;
- Ausência de acidente vascular cerebral nas últimas seis semanas;
- Ausência de crises convulsivas no início do quadro;
- Ausência de sintomas sugestivos de hemorragia subaracnóideia;
- Ausência de história de hemorragia intracraniana, neoplasia ou hemorragia subaracnóideia;
- Ausência de embolia séptica;
- Acidente vascular cerebral do tipo não-lacunar;
- Ausência de biópsia de órgão parenquimatoso, cirurgia, trauma com lesão interna ou punção lombar nos últimos 30 dias;
- Ausência de traumatismo crânioencefálico nos últimos 90 dias;
- Ausência de hemorragia nos últimos 30 dias;
- Ausência de diátese hemorrágica, INR maior que 1,7, tempo parcial da tromboplastina maior que 1,5 vezes o valor normal, ou contagem de plaquetas menor do que 100.000/ mm³
- Ausência de alergia conhecida ao contraste;
- Ausência de pressão arterial sistólica maior que 180 mm Hg ou pressão arterial diastólica maior que 100 mm Hg, em três ocasiões separadas, nos últimos 10 minutos ou necessitando de terapia intravenosa.

A maior complicação do uso de trombolíticos é a hemorragia intracraniana. No ECASS I, os pacientes que apresentaram hemorragia intracerebral tiveram uma mortalidade de 45% ¹³, enquanto que no estudo NINDS, 75% dos pacientes que apresentaram hemorragia intracerebral sintomática estavam mortos em três meses e 15%, apresentavam incapacidade grave ¹⁴.

A causa desta complicação ainda não é bem conhecida ^{15, 16}. Recanalização precoce com reperfusão podem estar envolvidas. A hemorragia intracerebral pode, porém, ocorrer fora da área isquêmica e em pacientes que receberam trombolíticos por outra indicação, como infarto agudo do miocárdio ¹⁷. AVC grave, edema ou efeito de massa na tomografia de crânio de admissão, diabetes e idade avançada

parecem estar associados com hemorragia intracerebral.

Um estudo recente mostrou que uma substância derivada do veneno de uma víbora da Malásia - ancrod - melhorou o prognóstico de pacientes tratados com AVC isquêmico até três horas após início dos sintomas ¹⁸.

ANTICOAGULANTES

Desde 1941 a heparina é usada no AVC isquêmico ¹⁹. Apesar da ausência de estudos controlados comprovando sua eficácia, em 1988, 83 % dos neurologistas americanos haviam usado heparina pelo menos uma vez em seus pacientes com AVC; 22% dos pacientes receberam heparina nas primeiras 24 horas do AVC; 82% dos neurologistas acreditavam que a heparina estava indicada no AVC cardioembólico e 70%, no AVC em progressão ¹⁹.

Acredita-se que a heparina seja uma escolha terapêutica racional nos pacientes com: 1) risco de recorrência de AVC na fase aguda (ex. fibrilação atrial (FA)); 2) AVC em progressão; e 3) AVC devido à doença aterosclerótica de grandes vasos. Além disso, oferece teoricamente proteção contra trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Porém efeitos colaterais graves como hemorragia intracraniana (ver acima) e plaquetopenia limitam seu uso.

HEPARINA NÃO FRACIONADA

A maior evidência do papel da heparina no AVC agudo vem do *International Stroke Trial* (IST) ²⁰. Neste estudo "não cego", 19.435 pacientes com AVC isquêmico provável foram randomizados para tratamento por 14 dias, iniciando, nas primeiras 48 horas do evento, com aspirina (300 mg), heparina subcutânea (5.000 UI ou 10.000 UI de 12/12 h), ambas medicações ou nenhuma delas. Não houve diferença na mortalidade entre o grupo que usou heparina e o grupo que não usou. A recorrência de AVC isquêmico nos primeiros 14 dias foi menor no grupo que usou heparina do que naquele que não usou (2,9% versus 3,8 %, p=0.005). Entretanto essa vantagem foi neutralizada por um aumento da incidência de AVC hemorrágico (1,2% versus 0,4%, p < 0.00001).

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR E HEPARINÓIDES

A heparina de baixo peso molecular tem uma ação antifator Xa de 5 a 25 vezes maior que a heparina não fracionada, oferecendo as seguintes vantagens:

1) menor incidência de complicações hemorrágicas; 2) menor incidência de plaquetopenia e 3) ausência da necessidade de monitoração do efeito anticoagulante²¹.

Embora em 1995 o estudo FISS tenha sugerido que o uso de nadroparina nas primeiras 48 horas do AVC isquêmico estivesse relacionado a um melhor prognóstico em seis meses²², estudos posteriores conduzidos de forma semelhante (FISS bis²³, TOPAS²⁴) e duas metanálises de estudos com heparina de baixo peso molecular^{25,26} não mostraram benefício do seu uso no prognóstico do AVC agudo. Mais uma vez, houve uma pequena diminuição da recorrência de AVC isquêmico contrabalançada por uma maior incidência de AVC hemorrágico²⁶.

Danaparóide sódico (ORG 10172) é uma mistura de glicosaminoglicano que também possui uma alta atividade antifator Xa. O estudo TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*) avaliou o uso desta substância na fase aguda do AVC isquêmico²⁷. Houve um excesso de sangramento intracraniano nos pacientes que receberam danaparóide.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

• AVC Cardioembólico

Vários estudos mostraram a eficácia da anticoagulação na prevenção secundária do AVC de origem cardioembólica²⁸. Entretanto duas questões ainda são discutidas: 1) quando os anticoagulantes devem ser começados após o AVC, e 2) qual o seu papel na fase aguda do AVC.

O risco de recorrência de AVC isquêmico nos pacientes AVC cardioembólico varia muito na literatura, correspondendo a 13% na primeira semana nos estudos mais antigos²⁹ e a cerca de 3% em duas semanas, nos estudos mais recentes²⁰. Até pouco tempo só havia um pequeno estudo sobre heparina na fase aguda do AVC cardioembólico, que foi terminado precocemente, porém sugeriu que o uso da heparina não fracionada fosse benéfico³⁰. Mais recentemente, o IST mostrou que não houve benefício do uso da heparina na fase aguda nos pacientes com AVC e FA²⁰. Tal informação é confirmada pelo recente *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial* (HAEST), no qual o uso de heparina de baixo peso molecular não foi superior ao uso de aspirina em pacientes com AVC agudo e FA³¹.

Ainda é controverso se a recorrência de AVC é maior em pacientes com outras doenças que a FA não

valvular (ex. prótese metálica, doença reumática) e não existem estudos específicos de antitrombóticos nestas situações. Como o risco de transformação hemorrágica sintomática está diretamente relacionado ao tamanho da lesão isquêmica³², *na opinião do autor* o uso da heparina deve ser adiado por sete dias nos pacientes com grandes isquemias. Naqueles pacientes com lesões isquêmicas pequenas e chance de recorrência mais provável (trombo visto pela ecocardiografia, prótese metálica etc), o autor tem iniciado o uso de anticoagulantes 48 horas após o início dos sintomas.

• AVC em progressão

Apenas um estudo randomizado duplo-cego controlado abordou esta questão³³. No grupo tratado com heparina não fracionada intravenosa, 17 % dos pacientes apresentaram evolução dos sintomas durante o tratamento, contra 19 % no grupo placebo (p = 0.62).

No estudo TOAST, a evolução dos sintomas não diferiu entre o grupo de pacientes que usou danaparóide e controle²⁷.

O autor já usou heparina em pacientes nos quais os sintomas progridem no decorrer de dias, apesar do uso de antiagregantes. Tal evento parecer ser mais comum em pacientes diabéticos. O autor observou progressão dos sintomas, apesar do uso da heparina na maioria destes pacientes.

• Doença aterosclerótica de grandes vasos

Análise *post hoc* do estudo TOAST sugeriu efeito benéfico do danaparóide sódico nos pacientes com AVC secundário à doença de grandes vasos³⁴. Porém nenhum outro estudo, avaliando o uso de anticoagulantes em AVC, comprova este dado, sendo necessários mais estudos antes de tal indicação ser recomendada.

• AVC hemorrágico e alto risco de embolia

Um recente estudo retrospectivo mostrou que a interrupção de anticoagulantes por uma a duas semanas em pacientes com AVC hemorrágico (hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóideia ou hematoma subdural) e indicação formal de anticoagulação (FA, prótese metálica) é segura e esteve associada com um baixo índice de eventos embólicos³⁵. Por outro lado, num outro pequeno estudo, a anticoagulação foi mantida em quatro

pacientes com hemorragia intracerebral e prótese metálica³⁶. Nenhum deles apresentou transformação hemorrágica, sugerindo que a anticoagulação também é segura em tais pacientes.

CONCLUSÃO

Apesar da heparina ser amplamente usada na fase aguda do AVC isquêmico, principalmente nos E.U.A., não há evidência científica, apoiando o seu uso. Uma metanálise de 21 ensaios randomizados, usando diferentes posologias e incluindo 23.247 pacientes, falhou em mostrar efeito benéfico da heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou heparinóide³⁷.

Entretanto a questão ainda é bastante polêmica^{38, 39}. As últimas diretrizes da *American Heart Association* deixam o uso da heparina a critério do neurologista². Há autores que defendem o uso da heparina em dose “profilática” para trombose venosa profunda, argumentando que nos ensaios clínicos o uso da heparina por curto tempo (cerca de duas semanas) não permitiu conclusões sobre esta complicação. Já outros autores defendem que o uso mais precoce da heparina possa ser benéfico⁴⁰. Um novo estudo multicêntrico (*RAPID – Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage*), envolvendo o uso precoce (primeiras 12 horas após início dos sintomas) deve ser iniciado em breve.

ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

O uso de antiagregantes plaquetários na profilaxia secundária está relacionado a uma redução relativa de 25% na recorrência de AVC⁴¹. Entre as medicações comprovadamente eficazes nesta situação, estão a aspirina, a ticlopidina, o clopidogrel, a associação de aspirina com dipiridamol²⁸ e, mais recentemente, o triflusal⁴². Na opinião do autor, a combinação de aspirina com dipiridamol ainda requer confirmação científica devido a problemas metodológicos no último estudo⁴³.

Apesar de vasta literatura de profilaxia secundária de AVC com antiagregantes plaquetários, apenas ensaios recentes (MAST-I⁹, IST²⁰, CAST⁴⁴) comprovaram a eficácia da aspirina na fase aguda do AVC isquêmico. Uma análise combinada dos dois maiores ensaios (IST e CAST), incluindo 40.000 pacientes, revelou que o uso de aspirina nas primeiras 48 horas do AVC levou a uma redução da recorrência de AVC isquêmico e

mortalidade, enquanto que o aumento da incidência de transformação hemorrágica foi bem pequeno (Figura)⁴⁵. O uso de aspirina evitou 9 mortes ou recorrência de AVC em cada 1000 pacientes tratados (duas últimas barras da Figura).

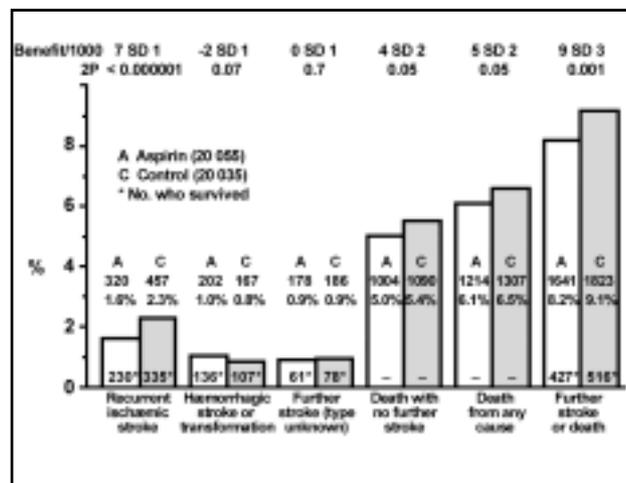


Figura.

Efeito do uso precoce da aspirina nos ensaios IST e CAST. Legenda. A = aspirina; C = controle; * número de pacientes que apresentaram o evento especificado e sobreviveram.

Adaptado de Chen ZM et al.⁴⁵

As percentagens são colocadas nas barras, com o desvio padrão (SD) colocado no topo da figura. A diferença entre o grupo que usou aspirina e o grupo “controle” é expressa em pacientes beneficiados aos se tratar 1.000 pacientes e é exposta ao lado do desvio padrão e acima do valor de *p*.

Embora não existam estudos mostrando a eficácia de outros antiagregantes plaquetários na fase aguda do AVC, o autor usa com freqüência ticlopidina ou clopidogrel, quando o paciente apresenta efeitos colaterais graves com a aspirina ou quando já vinha usando a mesma antes do AVC.

Um estudo fase II do uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa na fase aguda do AVC isquêmico mostrou a segurança desta medicação nesta enfermidade⁴⁶. Estudos fase III devem ser iniciados brevemente.

RECOMENDAÇÕES

- A trombólise via intravenosa com t-PA está indicada para pacientes com AVC isquêmico até três horas após início dos sintomas e que preencham os critérios descritos no Quadro 1. **Nível de evidência I, recomendação grau A.**

- A trombólise via intra-arterial com pró-uroquinase está indicada para pacientes com AVC isquêmico até seis horas após início dos sintomas e que preenchem os critérios do estudo PROACT II (Quadro 2). **Nível de evidência II, recomendação grau B.**
 - O uso de heparina não fracionada nas primeiras 48 horas após o AVC está relacionado à diminuição de recorrência de AVC isquêmico; porém este efeito é neutralizado por um aumento da incidência de hemorragia intracraniana. **Nível de evidência II, recomendação grau B.**
 - O uso de heparina não parece ser benéfico no AVC em progressão. **Nível de evidência II, recomendação grau B.**
 - O uso de heparina não parece ser benéfico nas primeiras 48 horas em pacientes com AVC e FA. **Nível de evidência II, recomendação grau B.**
 - O uso de heparina em doses “profiláticas” para trombose venosa profunda parece ser seguro em pacientes com AVC isquêmico. **Nível de evidência II, recomendação grau B.**
 - O uso de aspirina nas primeiras 48 horas em pacientes com AVC isquêmico melhora o prognóstico e diminui a recorrência de AVC isquêmico. **Nível de evidência I, recomendação grau A.**
7. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
 8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017-1025.
 9. Multicentre Acute Stroke Trial - Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995; 346:1509-1514.
 10. The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1996; 335: 145-150.
 11. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1996; 276:961-966.
 12. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
 13. Larrue V, von Krummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28:957-960.
 14. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109-2118.
 15. de Freitas GR, Carruzzo A, Tsiskaridze A, Lobrinus JA, Bogousslavsky J. Massive haemorrhagic transformation in cardioembolic stroke. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001; 70: 672-674.
 16. Lyden PD, Zivin JA. Hemorrhagic transformation after cerebral ischemia: mechanisms and incidence. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 5:1-16.
 17. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al. Risk of intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1998; 129:597-604.
 18. Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, et al. Intravenous aniclod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 282:2395-2403.

REFERÊNCIAS

1. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 2000; 343: 710-722.
2. Adams HP, 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; 25:1901-1914.
3. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283:1151-1158.
4. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Eng J Med* 1995; 333: 1392-400.
5. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992; 102(suppl 4): 305S-311S.
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333: 1581-1587.

19. Marsh III EE, Adams Jr HP, Biller J, et al. Use of antithrombotic drugs in the treatment of acute ischemic stroke: a survey of neurologists in practice in the United States. *Neurology* 1989; 39:1631-1634.
20. International Stroke Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
21. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins: *N Eng J Med* 1997;337:688-698.
22. Kay R, Wong KS, Lu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995; 333:1588-1593.
23. Hommel M, for the FISS bis Investigators Group. Fraxiparine in Ischemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovasc Dis* 1998; 8(suppl 4):19.
24. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer, et al. Treatment of acute ischemic stroke with low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Stroke* 2001; 32:22-29.
25. Counsell C, Sandercock. Low molecular weight heparins or heparinoids versus standart heparin for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Ver* 2000: CD000119.
26. Bath PMW, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000;31:1770-1778.
27. Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low-molecular-weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: randomized controlled trial. *JAMA* 1988; 279:1265-1272.
28. Bogousslavsky J, de Freitas GR. Anti-thrombotic drugs for stroke prevention. 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 2000 Syllabi on CD-ROM.
29. Furlan AJ, Cavalier SJ, Hobbs RE, Weinstein MA, Modic MT. Hemorrhage and anticoagulation after nonseptic embolic brain infarction. *Neurology* 1982; 32:280-282.
30. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. *Stroke* 1983;14:668-676.
31. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low-molecular weight heparin versus aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. *Lancet* 2000;355:1205-1210.
32. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke* 1984;15:779-799.
33. Duke RJ, Bloch RF, Turpie AGG, Trebilcock R, Bayer N. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1986; 105:825-828.
34. Adams HP, Bendixen BH, Leira E, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusions or severe stenosis of the internal carotid artery: a report of the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53: 122-125.
35. Phan TG, Koh M, Wijidicks EJM. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage and high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000;57:1710-1713.
36. Leker RR, Abramsky O. Early anticoagulation in patients with prosthetic heart valves and intracerebral hematoma. *Neurology* 1998; 50:1489-1491.
37. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, issue 4, 2000. Oxford, UK: Update Software.
38. Chamorro A. Immediate anticoagulation in acute focal brain ischemia revisited. *Stroke* 2001;32:577-578.
39. Sandercock P. Intravenous unfractionated heparin in patients with acute ischemic stroke: a treatment to be used in the context of randomized controlled trials only. *Stroke* 2001;32:579.
40. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Blanc R. Heparin in acute stroke with atrial fibrillation: clinical relevance of very early treatment. *Arch Neurol* 1999; 56:1098-1102.
41. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81-106.
42. Matias-Guiu J, Ferro J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal versus aspirin in secondary stroke prevention: results of the TACIP study. *Stroke* 2001; 32:329.
43. Enserink M. Fraud and ethics charges hit stroke drug trial. *Science* 1996;274:2004-2005.

44. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-1649.
45. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000;31:1240-1249.
46. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 2000; 31:601-609.
47. Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the 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. *Circulation* 1996; 94:1167-1174.