



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO MIGUEL MATOS ANTUNES

***TRATAMENTO ANTIAGREGANTE NO PERÍODO PRÉ E  
PERIOPERATÓRIO EM DOENTES COM ESTENOSE CAROTÍDEA  
SINTOMÁTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA CARDIOTORÁCICA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR HENRIQUE MIGUEL MARQUES BOM BORGES ALEXANDRINO  
DR. LUÍS FILIPE FIGUEIREDO ANTUNES

FEVEREIRO/2021

# ***TRATAMENTO ANTIAGREGANTE NO PERÍODO PRÉ E PERIOPERATÓRIO EM DOENTES COM ESTENOSE CAROTÍDEA SINTOMÁTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA***

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO TENDO EM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

## **Autores e Afiliações**

**Autoria:** Pedro Miguel Matos Antunes<sup>1</sup> – [pedromatosantunes@gmail.com](mailto:pedromatosantunes@gmail.com)

**Co-Orientador:** Dr. Luís Filipe Figueiredo Antunes<sup>1,2</sup> – [luis.f.antunes@uc.pt](mailto:luis.f.antunes@uc.pt)

**Orientador:** Professor Doutor Henrique Miguel Marques Bom Borges Alexandrino<sup>1,3</sup> - [halexandrino123@gmail.com](mailto:halexandrino123@gmail.com)

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

<sup>3</sup> Serviço de Cirurgia Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

## ÍNDICE

LISTA DE TABELAS .....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUÇÃO .....	6
MATERIAIS E MÉTODOS .....	8
RESULTADOS.....	9
1. RESULTADOS DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	9
2. <i>OUTCOMES</i> .....	12
DISCUSSÃO .....	18
LIMITAÇÕES.....	21
CONCLUSÃO.....	22
AGRADECIMENTOS.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Características dos estudos obtidos pela revisão sistemática para o período pós-evento isquémico em doentes com doença cerebrovascular tratados com mono versus dupla antiagregação

**Tabela 2** – *Outcomes* obtidos pela revisão sistemática para o período pós-evento isquémico em doentes com doença cerebrovascular tratados com mono versus dupla antiagregação

**Tabela 3** - Características dos estudos obtidos pela revisão sistemática para o período pós-operatório em doentes com doença cerebrovascular extracraniana tratados com mono versus dupla antiagregação

**Tabela 4** - *Outcomes* obtidos pela revisão sistemática para o período pós-operatório em doentes com doença cerebrovascular extracraniana tratados com mono versus dupla antiagregação

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AVC** – acidente vascular cerebral

**AIT** – acidente isquémico transitório

**AHA** – *american heart association*

**BMT** – *best medical treatment*

**PRISMA** - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

**DCE** – doença cerebrovascular extracraniana

**MTA** – monoterapia antiagregante

**DTA** – dupla terapia antiagregante

**HM** – hemorragia maciça

**AAS** - ácido acetilsalicílico

**HR** – *hazard ratio*

**CI** – *Confidence interval*

## Resumo

**Introdução:** Doentes com episódios de acidente vascular cerebral (AVC) ou acidente isquêmico transitório (AIT), causados pela presença de estenose carotídea hemodinamicamente significativa, têm indicação para endarteriectomia carotídea idealmente nos 14 dias após o evento devido a um elevado risco de recorrência destes episódios. O tipo de terapêutica antiagregante a utilizar após o evento isquêmico e até 30 dias após a realização da endarteriectomia carotídea é ainda alvo de debate na comunidade médica, sobretudo devido ao risco de complicações hemorrágicas peri operatórias.

**Materiais e Métodos:** Pesquisa bibliográfica realizada na elaboração da presente revisão obtida através da plataforma *PubMed*. Foram selecionados ensaios controlados e randomizados relativos ao período pós-evento isquêmico e estudos retrospectivos e prospectivos relativos ao período peri operatório. Após leitura e análise dos artigos selecionados, foi realizado a presente revisão sistemática. Como *outcomes* primários consideraram-se a ocorrência de AVC/AIT ou morte, e como *outcome* secundário a existência de complicações hemorrágicas (hemorragias severas).

**Resultados:** Um total de sete artigos foram incluídos nesta revisão, seis correspondentes ao período pós-evento isquêmico e um correspondente ao período peri operatório. No período entre o evento isquêmico inicial e a realização da endarteriectomia carotídea a dupla antiagregação mostrou ser superior à mono antiagregação na prevenção de novo AVC/AIT e morte. No período peri operatório, a mono antiagregação teve menos eventos hemorrágicos, não se associando a maior risco estatisticamente significativo de eventos isquêmicos.

**Conclusão:** Após um evento isquêmico, a antiagregação deve ser iniciada precocemente. No período entre o evento isquêmico inicial e a realização da endarteriectomia carotídea a dupla antiagregação deve ser a modalidade terapêutica escolhida, enquanto no período peri operatório deverá ser a mono antiagregação.

**Palavras-Chave:** isquemia cerebral; estenose carotídea; antiagregantes plaquetares

## **Abstract**

**Introduction:** Patients with episodes of stroke or transient ischemic attack (TIA), caused by hemodynamically significant carotid stenosis, have indication to perform a carotid endarterectomy ideally in the 14 days after the event due the high risk of recurrence of these episodes. The type of antiplatelet therapy to use after the ischemic event and up to 30 days after carotid endarterectomy is still matter of debate in the medical community, particularly because of the risk of perioperative bleeding.

**Materials and methods:** The literature search used in the preparation of this review was obtained through PubMed platform. Randomized controlled trials were selected relating to the period after the ischemic event and retrospective and prospective articles relating to the perioperative period. After reading and analyzing the selected articles, the present systematic review article was carried out. The occurrence of a stroke/TIA or death were considered primary outcomes, and as secondary outcome the occurrence of hemorrhagic complications (severe hemorrhages).

**Results:** A total of seven articles were included in this review, six corresponding to the post ischemic event period and one corresponding to the perioperative period. In the period between the initial ischemic event and the performance of carotid endarterectomy, dual antiplatelet therapy proved to be superior to antiplatelet monotherapy in preventing new stroke/TIA and death. In the perioperative period, mono antiplatelet therapy had fewer hemorrhagic events, and was not associated with a higher statistically significant risk of ischemic events.

**Conclusion:** After an ischemic event, antiplatelet therapy should be started early. In the period between the initial ischemic event and the performance of the carotid endarterectomy, dual antiplatelet therapy should be the therapeutic modality chosen, while in the perioperative period it should be the antiplatelet monotherapy.

**Keywords:** Brain ischemia; carotid stenosis; platelet aggregation inhibitors

## Introdução

A doença cerebrovascular, na qual se integram o acidente vascular cerebral (AVC) e o acidente isquémico transitório (AIT), representa atualmente a segunda principal causa de morte nos países ocidentais.<sup>(1)</sup>

Segundo a *American Heart Association* (AHA), AVC isquémico define-se como “estado de disfunção neurológica, causado por isquemia cerebral ou retiniana que leva a um enfarte cerebral”,<sup>(2)</sup> enquanto que AIT se define como “um breve episódio de disfunção neurológica, resultado de isquemia cerebral focal temporária sem associação com enfarte cerebral agudo”.<sup>(2)</sup>

Dados epidemiológicos mostram que, anualmente, ocorrem nos países europeus cerca de 1.4 milhões de AVC.<sup>(3)</sup> O número de mortes anualmente devido a esta causa ou a suas complicações é de cerca de 1.1 milhões de pessoas<sup>(1,3)</sup>, sendo que em casos não fatais, metade dos doentes ficam limitados ou dependentes de terceiros para atividades de vida diárias.<sup>(3)</sup>

Entre as diferentes causas de AVC isquémico e AIT, a presença de aterosclerose carotídea define-se como uma das principais causas destes episódios.<sup>(4)</sup>

Em doentes sintomáticos – doentes com sintomas do território carotídeo nos seis meses anteriores, tais como défice hemi-sensorial ou -motor, défices corticais superiores ou amaurose fugaz – a probabilidade de recorrência do episódio, AVC ou AIT, aumenta substancialmente,<sup>(5,6)</sup> pelo que o tipo de terapêutica a ser instituída obtém ainda uma maior importância, sendo que quanto mais precoce o início da terapêutica, menor a probabilidade de ocorrer um novo episódio.<sup>(7)</sup>

A todos os doentes com estenose carotídea sintomáticos deve ser recomendado o início precoce de uma terapêutica baseada no *Best Medical Treatment* (BMT), que engloba mudanças do estilo de vida, nomeadamente cessação tabágica, uma dieta saudável do tipo mediterrâneo e atividade física;<sup>(3,8,9)</sup> tratamento médico, com fármacos antiagregante e antilipídicos; e caso o doente tenha indicação, a realização, idealmente nos primeiros 14 dias após o episódio,<sup>(7,10,11)</sup> de intervenção cirúrgica, preferencialmente endarteriectomia carotídea,<sup>(3,12–15)</sup> procedimento que consiste na remoção do endotélio e de placa aterosclerótica da espessura da parede carotídea.<sup>(16)</sup>

O uso de mono ou dupla terapia antiagregante é ainda tema de grande debate,<sup>(17,18)</sup> sendo assim da maior importância comparar ambas as modalidades terapêuticas, tanto na taxa de recorrência de AVC ou AIT como na ocorrência de complicações como hemorragia grave, provavelmente maior na dupla antiagregação. Contudo, a definição de hemorragia major é variável na literatura, incluindo: transformação do AVC isquémico em AVC hemorrágico; choque hipovolémico; hematoma cervical com necessidade de reintervenção cirúrgica por compressão da via aérea; compromisso de órgão nobre; ou hemorragia

gastrointestinal; ou até mesmo morte do doente.<sup>(18)</sup>

Deste modo, esta revisão sistemática da literatura atualmente disponível tem como principal objetivo clarificar qual o tratamento antiagregante mais benéfico e com menos riscos associados para o doente com estenose carotídea sintomática, que tenha sido submetido a endarteriectomia carotídea no período desde o evento neurológico até aos 30 dias após o tratamento cirúrgico.

## **Materiais e métodos**

O presente artigo de revisão foi realizado a partir da consulta de artigos científicos disponíveis na plataforma *PubMed*. Na formulação da questão, utilizou-se literatura de acordo com os critérios da estrutura PICO: (I) *Population*: doentes com doença cerebrovascular extracraniana sintomática; (II) *Intervention*: *dupla antiagregação*; (III) *Comparison*: mono antiagregação; (IV) *Outcomes*: AVC/AIT ou morte (*outcomes* primários) e hemorragia severa (*outcome* secundário).

Numa primeira pesquisa, relativa a dados no período pré-operatório, utilizou-se uma combinação das seguintes palavras-chave (termos MeSH): “*platelet aggregation inhibitors*”, “*stroke*” e “*brain ischemia*”.

Foram selecionados artigos científicos relativos a ensaios controlados e aleatorizados em humanos, redigidos na língua inglesa e publicados nos últimos dez anos. Procedeu-se, posteriormente, à leitura dos títulos e resumos dos artigos selecionados e obtidos os que se mostraram relevantes.

Numa segunda pesquisa, relativa ao período peri operatório, formulou-se a questão com a seguinte estrutura PICO: (I) *Population*: doentes com doença cerebrovascular extracraniana sintomática submetidos a endarteriectomia carotídea; (II) *Intervention*: *dupla antiagregação*; (III) *Comparison*: mono antiagregação; (IV) *Outcomes*: AVC/AIT ou morte (*outcomes* primários) e hemorragia severa (*outcome* secundário).

Assim, utilizaram-se as seguintes palavras-chave (termos MeSH): “*carotid endarterectomy*” e “*dual antiplatelet therapy*”. Foram selecionados artigos científicos redigidos em língua inglesa, publicados nos últimos dez anos e cuja população em estudo fossem humanos. Realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos selecionados, obtiveram-se os que se mostraram relevantes.

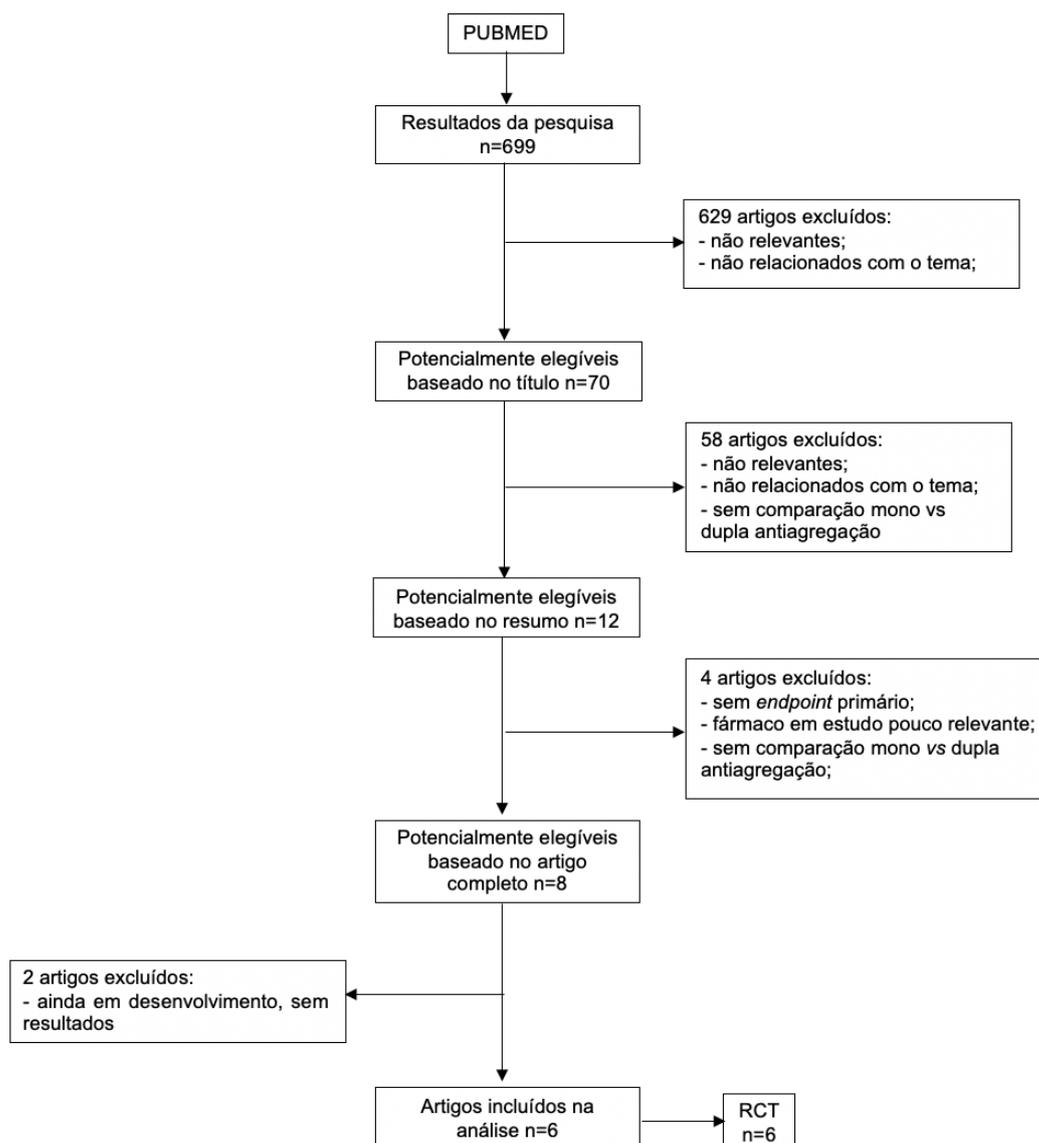
Na realização deste artigo de revisão utilizou-se a metodologia PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*.

Como *software* de gestão bibliográfica utilizou-se o *Mendeley*<sup>®</sup>.

## Resultados

### 1. Resultados da pesquisa bibliográfica

Na seleção da literatura para este estudo, procedeu-se, inicialmente, à pesquisa bibliográfica, utilizando a combinação dos termos MeSH “*platelet aggregation inhibitors*”, “*stroke*” e “*brain ischemia*”, tendo-se obtido um resultado de 699 artigos. A última pesquisa foi realizada em abril de 2020. Após leitura e interpretação do respetivo título, excluíram-se 629 artigos por não se mostrarem relevantes ou diretamente relacionados com o tema em estudo. Através da leitura dos resumos dos restantes 70 artigos potencialmente elegíveis, dada a escassa bibliografia relacionada com o tema, selecionaram-se apenas seis artigos científicos (Fig 1), conforme descrito na Tabela 1.



**Fig 1 – Diagrama de Fluxo de Estudo correspondente à revisão sistemática para o período pós-evento isquémico em doentes com doença cerebrovascular tratados com mono versus dupla antiagregação**

**Tabela 1 – Características dos estudos obtidos pela revisão sistemática para o período pós-evento isquêmico em doentes com doença cerebrovascular tratados com mono versus dupla antiagregação**

MTA, monoterapia antiagregante; DTA, dupla terapia antiagregante; AAS, ácido acetilsalicílico

Autores	Tipo de estudo	Número total de doentes	Número de doentes considerado	Terapêutica antiagregante		Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão
				MTA	DTA		
Jing et al., 2018 <sup>(19)</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	1342	1089	558	531	História recente de AVC <i>minor</i> ou AIT de alto-risco	Inclusão simultânea em estudo de imagem; sem avaliação por exames de imagem
Zuo et al., 2017 <sup>(20)</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	216	200	66	68 (AAS+Clopidogrel 50mg) 66 (AAS+Clopidogrel 75mg)	Idade entre os 45 e 80 anos; diagnóstico de AVC isquêmico ou AIT; estenose de grandes vasos superior a 50%; não indicados para colocação de <i>stent</i> carotídeo	AVC hemorrágico ou de origem embólica; doença ulcerosa péptica ativa ou história de hemorragia gastrointestinal; coagulopatia ou trombocitopenia; cirurgia <i>major</i> recente; doença sistêmica concomitante
Hong et al., 2016 <sup>(21)</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	358	352	178	174	Idade igual ou superior a 30 anos; AVC isquêmico confirmado por exames de imagem; possibilidade de receber a medicação nas 48h seguintes ao evento	Presumível AVC de causa embólica ou oclusão de pequenos vasos; lesões cerebrais concomitantes; contraindicações ao tratamento antiagregante; gravidez ou amamentação; sob terapêutica trombolítica

**Tabela 1 (continuação)**

Li et al., 2015(22)	<i>Randomized controlled trial</i>	5170	2573	1280	1293	Idade igual ou superior a 40 anos; possibilidade de iniciar terapêutica nas 24h após o evento.	Início da terapêutica mais de 12h após o evento.
Yi et al., 2014(23)	<i>Randomized controlled trial</i>	574	570	286	284	Idade igual ou superior a 18 anos; AVC isquêmico confirmado por exames de imagem; aterosclerose de grandes vasos; sem história de endarteriectomia carotídea ou <i>stent</i> carotídeo.	Coma; Arritmias clinicamente relevantes; falência renal, hepática ou cardiovascular; febre, hipoxia ou alterações de consciência; asma; cirurgia <i>major</i> recente; história pessoal ou familiar de distúrbios hemorrágicos
Hankey et al., 2011(24)	<i>Randomized controlled trial</i>	1331	1331	667	664	História de doença cerebrovascular sintomática nos 5 anos anteriores	Sem registros.

## 2. Outcomes

No presente estudo, consideraram-se como *outcomes* primários a ocorrência de um novo episódio neurológico (AVC ou AIT) e a morte do doente, e como *outcome* secundário a existência de um evento hemorrágico severo. Todos os estudos compararam o uso de mono *versus* dupla antiagregação, com ácido acetilsalicílico (AAS) e AAS associado a Clopidogrel, respetivamente, tal como apresentado na Tabela 3.

Um ensaio clínico randomizado realizado por Jing et al. na China, em 114 centros clínicos, utilizou uma amostra de 1089 doentes com história recente de AVC ou AIT. Todos os doentes foram aleatoriamente colocados em regime terapêutico com AAS (558 doentes) ou AAS + Clopidogrel (531 doentes). Toda a amostra populacional realizou um exame imagiológico (ressonância magnética) de forma a aferir a possível existência de achados imagiológicos que sugerissem a existência de lesões intracranianas prévias ao episódio atual. Assim, foram posteriormente divididos em três grupos distintos com base nos achados imagiológicos: grupo A - sem achados imagiológicos indicativos de lesões intracranianas prévias ao episódio atual (255 doentes); grupo B - um achado imagiológico indicativo de lesão intracraniana prévia ao episódio atual (553 doentes) ou grupo C - dois ou mais achados imagiológicos em diferentes territórios vasculares indicativos de lesões intracranianas prévias ao episódio atual (281 doentes).

No grupo A, no grupo medicado apenas com AAS registaram-se dois AVC, nove AIT e um caso de hemorragia severa *versus* três AVC e cinco AIT no grupo medicado com AAS + Clopidogrel, não havendo hemorragias severas a registar (AVC: [Hazard Ratio (HR) 1.7; Confidence Interval (CI) 95%, 0.3-11.1;  $p=0.56$ ]; AIT: [HR 0.9; CI 95%, 0.3-2.8;  $p=0.85$ ]).

No grupo B, no grupo submetido a terapêutica com aspirina registaram-se 24 AVC e quatro AIT *versus* 24 AVC e um AIT no grupo submetido a terapêutica com AAS + Clopidogrel, não havendo mortes ou hemorragias severas a registar nos dois grupos (AVC: [HR 1.1; CI 95%, 0.6-2.0;  $p=0.711$ ]; AIT: [HR 0.3; CI 95%, 0.03-2.8;  $p=0.29$ ]).

No grupo C, no grupo submetido a mono antiagregação registaram-se 25 AVC, três AIT, uma morte e um episódio de hemorragia major *versus* 15 AVC e três AIT no grupo submetido a dupla antiagregação, não havendo mortes ou hemorragias severas a registar neste grupo (AVC: [HR 0.5; CI 95%, 0.3-0.96;  $p=0.04$ ]; AIT: [HR 0.7; CI 95%, 0.1-3.9;  $p=0.72$ ]).

Assim, a dupla antiagregação neste estudo aparenta ser mais eficaz na proteção da recorrência de novos eventos isquémicos.<sup>(19)</sup>

Zuo et al. realizaram um estudo para comparar o tipo de terapêutica a utilizar, com um ou dois fármacos antiagregantes, bem como a dose ideal a utilizar na dupla antiagregação. Assim, com uma amostra populacional de 200 doentes, foram criados três grupos distintos:

66 doentes foram medicados apenas com AAS e 134 doentes medicados com AAS + Clopidogrel, sendo que destes, 68 receberam Clopidogrel 50mg e 66 receberam Clopidogrel 75mg.<sup>(20)</sup> No que diz respeito à recorrência de um novo evento neurológico, neste estudo a dupla terapêutica, independentemente da dose de Clopidogrel em estudo, mostrou-se mais eficaz quando comparada à monoterapia, com 12 novos episódios neurológicos (seis no grupo medicado com clopidogrel 50mg e seis no grupo medicado com clopidogrel 75mg) *versus* 19, respetivamente (AAS vs AAS + Clopidogrel 50mg [HR 9.1; CI 95%, 1.704-23.779;  $p=0.006$ ]; AAS vs AAS + Clopidogrel 75mg [HR 9.1; CI 95%, 1.190-13.240;  $p=0.025$ ]). Não houve registo de mortes a assinalar em nenhum dos grupos. Quanto à segurança, a dupla antiagregação revelou-se menos segura com um caso de hemorragia *major* a registar no grupo sujeito a terapêutica com AAS + Clopidogrel 50mg, dois episódios de hemorragia *major* no grupo sujeito à terapêutica com AAS + Clopidogrel 75mg e não havendo episódios de hemorragia severa a registar no grupo medicado apenas com AAS ( $p>0.05$ ).<sup>(20)</sup>

Este estudo demonstra algumas limitações que nos impedem de generalizar os resultados obtidos, entre elas o facto de ser uma amostra populacional relativamente reduzida e seleccionada em apenas um centro clínico, bem como o facto de os doentes poderem ter lesões nos vasos intracranianos associadas às lesões carotídeas.

Hong et al. estudaram uma amostra de 352 doentes, os quais foram randomizados em dois grupos distintos: 178 foram colocados em regime de monoterapia com AAS e 174 em regime de dupla terapia com AAS + Clopidogrel, com o objetivo de avaliar os vários *outcomes* nos 30 dias seguintes ao evento isquémico inicial.<sup>(21)</sup>

Com base neste estudo, podemos observar que a taxa de novos eventos neurológicos ou complicações foi baixa em ambos os grupos. No que à recorrência de AVC ou AIT diz respeito, aferiu-se não haver diferenças estatisticamente significativas entre o grupo em monoterapia e o grupo medicado com dois antiagregantes (*Relative Risk* (RR) 0.59; CI 95%, 0.14-2.46;  $p=0.5$ ). Constatou-se ainda que em relação ao número de mortes não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ( $p=0.12$ ). No que diz respeito às complicações hemorrágicas, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em estudo (RR 3.58; CI 95%, 0.75-17.00;  $p=0.11$ ).<sup>(21)</sup>

Um estudo realizado por Li et al., refere que após o evento neurológico inicial o doente apresenta uma breve janela terapêutica na qual se deve iniciar o tratamento antiagregante de forma a reduzir o risco de recorrência de um novo evento.<sup>(22)</sup> Utilizando uma amostra populacional de 2573 doentes, aleatoriamente nas primeiras 12 horas após o evento inicial, 1280 foram colocados sob terapêutica com AAS e 1293 sob terapêutica com AAS + Clopidogrel, tendo sido realizado *follow-up* durante 90 dias. Todos os doentes submetidos a terapêutica com dois fármacos antiagregantes apresentaram menor taxa de recorrência de

AVC ou AIT (HR 0.75; CI 95%, 0.59-0.95;  $p=0.02$ ), não havendo diferença estatística em relação ao número de mortes (HR 0.98; CI 95%, 0.24-3.95;  $p=0.98$ ). Por outro lado, não foi apresentado um estudo estatístico inferencial no que se refere às hemorragias severas, devido a ter ocorrido só um caso. Relativamente à existência de qualquer tipo de eventos hemorrágicos, não houve diferenças estatisticamente significativas (HR 1.31; CI 95%, 0.71-2.40;  $p=0.39$ ).<sup>(22)</sup> No entanto, este estudo apresenta limitações - não apresentar de forma explícita o número de doentes que apresentavam lesões carotídeas extracranianas e ainda, ter utilizado uma população apenas com cidadãos chineses - pelo que a extensão dos seus resultados ao resto do mundo tem de ser feita com a devida prudência.<sup>(22)</sup>

Resultados similares obtiveram Yi et al. no seu estudo, onde com uma amostra populacional de 570 doentes, com uma média de idades de 69.4 anos e admitidos no máximo até 48h pós-AVC. 286 doentes foram medicados com AAS e 284 com AAS + Clopidogrel, tendo resultado, respetivamente, em 18 e cinco recorrências de AVC nos primeiros 30 dias após o evento inicial (RR 0.72; CI 95%, 0.61-0.96;  $p=0.006$ ). Registou-se a morte de dois doentes no grupo sob AAS e duas mortes no grupo sob dupla antiagregação (RR 0.94; CI 95%, 0.24-3.79;  $p=0.99$ ). Não se registaram eventos hemorrágicos severos em nenhum dos grupos.<sup>(23)</sup>

Uma abordagem ligeiramente diferente foi realizada por Hankey et al. Com uma amostra populacional de 4320 doentes, a quem foi realizado um *follow-up* durante 25 meses, 1331 iniciaram a terapêutica nos primeiros 30 dias após o evento inicial, enquanto que 3099 doentes apenas iniciaram a sua terapêutica 30 dias após o evento isquémico inicial.<sup>(24)</sup>

Dentro destes dois estudos simultâneos, tornaram-se relevantes para o objetivo do nosso estudo os primeiros 30 dias após o evento neurológico. Assim, da amostra de 1331 doentes, 667 foram colocados em regime de monoterapia e 664 em regime de dupla terapia antiagregante. Quanto à recorrência de um novo evento neurológico, 34 doentes sofreram um novo AVC ou AIT no grupo sujeito à terapêutica com AAS + Clopidogrel *versus* 46 no grupo sujeito apenas à terapêutica com AAS, não havendo diferenças estatisticamente significativas (HR 0.74; CI 95%, 0.48-1.16;  $p=0.18$ ); na prevenção de morte de causa cardiovascular pós-evento isquémico inicial, a mono antiagregação esteve associada a 25 mortes *versus* 28 no grupo sob dupla antiagregação, não apresentando diferenças estatística entre os grupos (HR 1.14; CI 95%, 0.67-1.97;  $p=0.62$ ). No que toca à presença de complicações hemorrágicas, registaram-se 11 registos de hemorragias major nos doentes em monoterapia *versus* nove episódios de hemorragia major nos doentes sujeitos à terapêutica com dois fármacos antiagregantes, sem diferenças estatisticamente significativas (HR 0.83; CI 95%, 0.34-2.01;  $p=0.68$ ).<sup>(24)</sup>

**Tabela 2 - Outcomes obtidos pela revisão sistemática para o período pós-evento isquêmico em doentes com doença cerebrovascular tratados com mono versus dupla antiagregação**

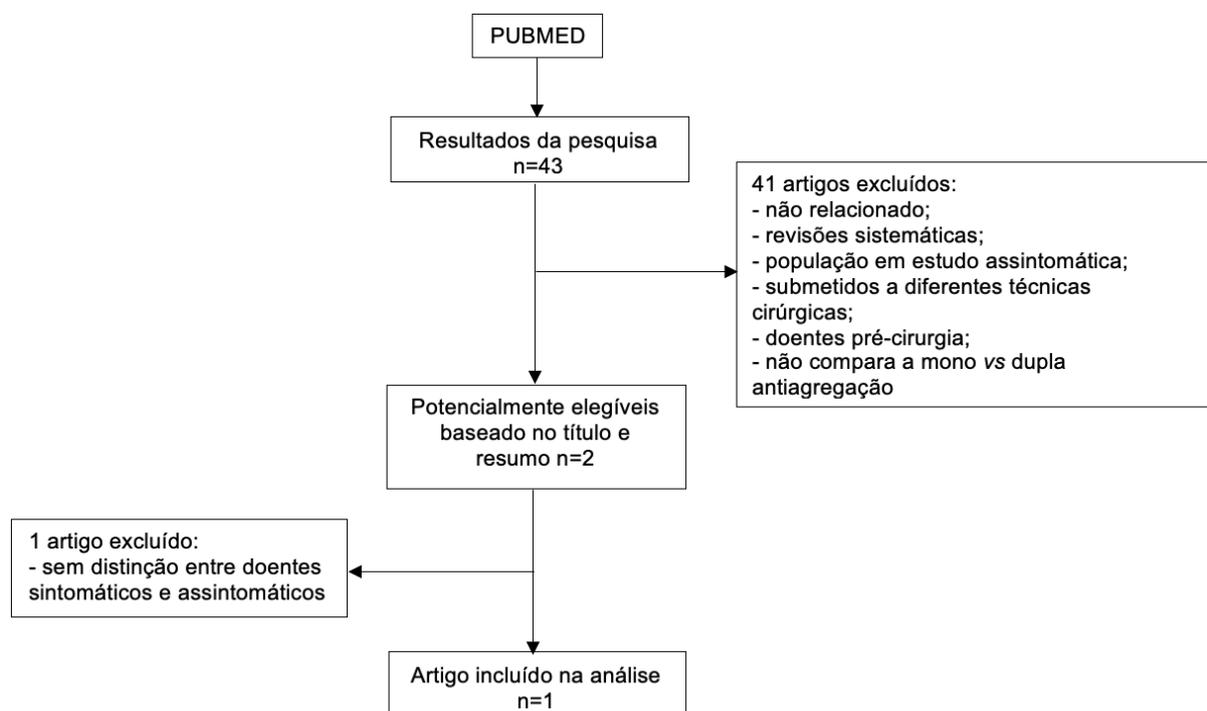
AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquêmico transitório; HM, hemorragia maciça; MTA, monoterapia antiagregante; DTA, dupla terapia antiagregante; AAS, ácido acetilsalicílico

Autores	Número de doentes considerado	Terapêutica antiagregante		Outcomes					
				Primários				Secundários	
		MTA	DTA	AVC/AIT		Morte		HM	
				MTA	DTA	MTA	DTA	MTA	DTA
Jing et al., 2018 <sup>(19)</sup>	1089	558	531	67	51	1	0	2	0
Zuo et al., 2017 <sup>(20)</sup>	200	66	$\frac{68 \text{ (AAS+Clopidogrel 50mg)}}{66 \text{ (AAS+Clopidogrel 75mg)}}$	19	$\frac{6}{6}$	0	$\frac{0}{0}$	0	$\frac{1}{2}$
Hong et al., 2016 <sup>(21)</sup>	352	178	174	5	3	0	3	2	7
Li et al., 2015 <sup>(22)</sup>	2573	1280	1293	158	124	4	4	1	0
Yi et al., 2014 <sup>(23)</sup>	570	286	284	18	5	2	2	0	0
Hankey et al., 2011 <sup>(24)</sup>	1331	667	664	46	34	25	28	11	9

Com base na primeira pesquisa, realizada utilizando os termos MeSH “*platelet aggregation inhibitors*”, “*stroke*” e “*brain ischemia*”, não se conseguiram obter resultados que envolvessem o período pós-evento e pós-operatório, mas unicamente o período pós-evento neurológico. Assim, houve a necessidade de se proceder a uma nova pesquisa envolvendo o peri e pós-operatório.

Realizou-se então uma nova pesquisa utilizando a combinação dos termos MeSH “*carotid endarterectomy*” e “*dual antiplatelet therapy*”. Desta nova pesquisa resultaram 43 artigos, dos quais 41 foram excluídos por: não estarem diretamente relacionados com o tema em estudo; se tratar de revisões sistemáticas da literatura; incluírem apenas população assintomática; terem sido utilizadas diferentes técnicas cirúrgicas; incluírem doentes pré-cirurgia ou não compararem a mono vs dupla antiagregação. A última pesquisa foi feita em setembro de 2020. Realizada a leitura integral dos artigos potencialmente elegíveis, mostrou-se relevante apenas um artigo (como representado na Fig. 2), sendo posteriormente obtido, conforme descrito na Tabela 3.

Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 4.



**Fig 2 – Diagrama de Fluxo correspondente à revisão sistemática para o período pós-operatório em doentes com doença cerebrovascular extracraniana tratados com mono versus dupla antiagregação**

Jones et al. realizaram um estudo prospetivo multicêntrico, no qual com uma amostra populacional de 9096 doentes, de aproximadamente 350 centros clínicos, submetidos pela primeira vez a endarteriectomia carotídea eletiva, isto é, sem história de endarteriectomia prévia ou colocação prévia de *stent* carotídeo ipsilaterais. Assim, os 9096 doentes foram divididos em dois grupos iguais, 4548 medicados apenas com AAS e 4548 medicados com AAS + Clopidogrel, nos cinco dias prévios à intervenção cirúrgica.<sup>(25)</sup>

Quanto à recorrência de eventos neurológicos, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as duas modalidades terapêuticas no que se refere a AVC/AIT (aspirina 1.7% vs AAS + Clopidogrel 1.4%;  $p=0.6$ ), AVC (aspirina 1.2% vs AAS + Clopidogrel 1.1%;  $p=0.9$ ) e combinação de morte ou AVC (aspirina 1.5% vs AAS + Clopidogrel 1.2%;  $p=0.5$ ). A monoterapia mostrou-se mais segura na prevenção de eventos hemorrágicos severos (aspirina 0.6% vs AAS + Clopidogrel 1.5%;  $p=0.02$ ).<sup>(25)</sup>

**Tabela 3 - Características dos estudos obtidos pela revisão sistemática para o período pós-operatório em doentes com doença cerebrovascular extracraniana tratados com mono versus dupla antiagregação**

MTA, monoterapia antiagregante; DTA, dupla terapia antiagregante

Autores	Tipo de estudo	Número total de doentes	Número de doentes considerado	Terapêutica antiagregante		Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão
				MTA	DTA		
Jones et al., 2016 <sup>(26)</sup>	Retrospectivo, multicêntrico	28683	9096	4548	4548	Cirurgia eletiva; sem história de endarteriectomia carotídea prévia;	História de endarteriectomia carotídea ou <i>stent</i> carotídeo ipsilateral; necessidade de bypass coronário concomitante; necessidade de cirurgia urgente/emergente

**Tabela 4 - Outcomes obtidos pela revisão sistemática para o período pós-operatório em doentes com doença cerebrovascular extracraniana tratados com mono versus dupla antiagregação**

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquémico transitório; HM, hemorragia maciça; MTA, monoterapia antiagregante; DTA, dupla terapia antiagregante

Autores	Número de doentes considerado	Terapêutica antiagregante		Outcomes					
		MTA	DTA	Primários				Secundários	
				AVC/AIT		Morte		HM	
				MTA	DTA	MTA	DTA	MTA	DTA
Jones et al., 2016 <sup>(26)</sup>	9096	4548	4548	1.7%	1.4%	1.5%	1.2%	0.6%	1.5%

## Discussão

A DCE continua a ser atualmente uma das principais causas de morte e incapacidade, resultando em custos sociais e económicos elevados e responsável muitas vezes por um estado de dependência de terceiros para atividades de vida diárias. Uma das principais causas de DCE sintomática é a presença de estenose carotídea significativa levando à ocorrência de eventos como AVC ou AIT.

Doentes com DCE sintomática apresentam um maior risco de sofrer um novo evento a curto prazo, pelo que, idealmente, o início precoce de uma terapêutica antiagregante após um evento isquémico deve ser realizado numa tentativa de prevenção de recorrência de um novo evento a curto prazo.

O tipo de tratamento antiagregante, com mono ou dupla antiagregação, a iniciar neste doentes é ainda alvo de debate na comunidade médica nacional e internacional. Atualmente, existem ainda poucos estudos disponíveis que considerem as vantagens (por exemplo, a menor recorrência de eventos isquémicos e um menor número de mortes) e desvantagens (como a existência de complicações hemorrágicas) em cada um dos esquemas terapêuticos, o que dificulta as conclusões sobre qual a abordagem terapêutica ideal a utilizar no período desde o evento até 30 dias após a intervenção cirúrgica.

A maioria dos doentes sintomáticos apresentam um estado clínico e uma condição geral particularmente debilitada. A existência de complicações hemorrágicas (cuja definição é variável na literatura existente, e que inclui a transformação hemorrágica do AVC isquémico em AVC hemorrágico; hemorragia gastrointestinal; hemorragia que obrigue a nova intervenção cirúrgica por compressão da via aérea causado por hematoma cervical ou com compromisso de órgão nobre) leva a que esforços sejam feitos com o objetivo de diminuir o número de hemorragias nestes doentes.

A presente revisão da literatura teve como objetivo obter respostas sobre qual a terapia antiagregante mais eficaz e segura para estes doentes. Os resultados mostram que o tipo de terapêutica a adotar depende da fase em que o doente se encontra.

Numa fase inicial, correspondente ao período imediato após o evento isquémico, os resultados da nossa pesquisa mostraram o benefício da dupla antiagregação, quer na prevenção de recorrência de um novo AVC ou AIT quer no menor número de mortes; já no que diz respeito à ocorrência de complicações hemorrágicas (hemorragias severas) não houve diferenças estatisticamente significativas.

Já numa segunda fase, relativa ao período peri operatório, os resultados mais significativos dizem respeito a uma aparente maior segurança da monoterapia antiagregante, associada a menor risco hemorrágico sem aumento do risco isquémico.

Atualmente, encontram-se em desenvolvimento alguns estudos que, quando concluídos, poderão apresentar resultados importantes nesta temática. Em relação ao período pós-evento isquémico, Johnston et al.<sup>(26)</sup> encontram-se atualmente a desenvolver um ensaio clínico controlado e randomizado, comparando a utilização precoce do clopidogrel *versus* placebo em doentes sob terapêutica de base com AAS que tenham sofrido um evento isquémico. Pretende com este estudo comparar a eficácia e segurança do uso combinado de dois fármacos antiagregantes em doentes com elevado risco de um novo evento.<sup>(26)</sup>

Do mesmo modo, Johnston et al.<sup>(27)</sup> têm em curso um ensaio controlado e randomizado onde compara o uso, nas primeiras 24 horas, do AAS *versus* AAS + ticagrelor em doentes que sofreram um evento isquémico. Com uma amostra populacional de aproximadamente 13.000 doentes, os resultados deste estudo, ainda não disponíveis, podem levar a um avanço significativo na abordagem a estes doentes.

De realçar que embora a maioria dos estudos compare o uso do clopidogrel em associação com o AAS, o ticagrelor pode revelar-se mais eficaz na prevenção de novos eventos. Quando comparado com o clopidogrel, o ticagrelor causa uma melhor, mais rápida e mais consistente inibição plaquetária e, conseqüentemente, da sua agregação, podendo assim mostrar-se superior ao clopidogrel quando associado ao AAS nestes doentes,<sup>(27)</sup> pelo que mais estudos utilizando o ticagrelor são necessários.

Recentemente, durante a pandemia Covid-19, Naylor et al.<sup>(18)</sup> reavivaram o debate sobre esta temática, descrevendo a grande importância do tipo de antiagregação a utilizar em doentes com estenose carotídea sintomática, enquanto aguardam pela realização da endarteriectomia carotídea. Devido às conseqüências da pandemia Covid-19, a prática clínica diária sofreu grandes e significativas alterações, entre elas o adiamento de intervenções cirúrgicas tanto urgentes como eletivas, causando um maior intervalo entre o evento isquémico e a realização da endarteriectomia carotídea. Deste modo, identificar qual o melhor regime terapêutico antiagregante a disponibilizar a estes doentes tornou-se crucial nesta fase. Neste artigo, Naylor et al.<sup>(18)</sup> referiu que o início precoce de dupla antiagregação apresenta resultados favoráveis no controlo da recorrência de um novo evento isquémico, bem como os resultados aparentam demonstrar um benefício geral para o doente, sem aumentar o risco hemorrágico associado.

No que ao período peri operatório diz respeito, a literatura atualmente disponível é também ela reduzida e na sua maioria composta por amostras populacionais constituídas tanto por doentes sintomáticos como assintomáticos.

Primeiramente, um estudo realizado por Zimmermann et al.<sup>(28)</sup> teve como objetivo esclarecer o regime terapêutico antiagregante ideal a utilizar no período peri operatório. Os

resultados deste estudo mostraram que o uso da dupla antiagregação conferia menor risco de morte no período peri operatório, contudo estaria associada a um maior número de complicações locais e hemorragias cervicais.

Revisões sistemáticas sobre o tema foram já realizadas, contudo utilizando uma amostra populacional constituída por doentes sintomáticos e assintomáticos. Barkat et al.<sup>(29)</sup> realizou uma revisão sistemática comparando a mono e dupla antiagregação em dois grupos: um grupo de doentes submetido a endarteriectomia carotídea e o outro grupo intervencionado para colocação de *stent* carotídeo. Para a presente revisão mostrou-se relevante apenas os resultados do grupo submetido a endarteriectomia carotídea: embora não houvesse uma diferença significativa na prevenção da recorrência de um novo AVC ou AIT, a dupla antiagregação esteve associada a um maior risco de complicações hemorrágicas. Mais recentemente, Jiang et al.<sup>(30)</sup> obtiveram resultados similares na sua revisão sistemática da literatura, mostrando que o uso da mono antiagregação reduzia o número de mortes e complicações nos 30 dias pós-operatório quando comparado ao uso de dois fármacos antiagregantes.

Estes estudos<sup>(28-30)</sup> apresentam como principal limitação a não distinção entre doentes sintomáticos e assintomáticos, pelo que impossibilitam a direta correlação com os objetivos da nossa revisão.

Por fim, futuramente, ensaios devidamente controlados e randomizados e englobando apenas doentes sintomáticos, idealmente com um acompanhamento desde o evento isquémico inicial até 30 dias após a realização da endarteriectomia carotídea, devem ser realizados como forma de esclarecer qual a abordagem terapêutica ideal na DCE sintomática.

## **Limitações**

O presente estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, apenas se utilizou a base de dados *PubMed* na pesquisa bibliográfica. Outras bases de dados poderiam ser utilizadas na pesquisa, numa tentativa de aumentar a literatura e dados disponíveis.

Em segundo lugar, a salientar uma heterogeneidade quanto à classificação utilizada para definir hemorragia severa entre os estudos selecionados.

Adicionalmente, no presente estudo não foram utilizadas as referências cruzadas dos artigos selecionados.

Por último, o facto de a bibliografia atualmente existente ser escassa, no geral de grau de evidência baixo e na sua maioria não diferenciando doentes sintomáticos de assintomáticos, bem como em alguns dos estudos relativos ao período pós-evento isquémico não ser realizado um estudo isolado dos doentes com estenose carotídea extracraniana, mas unicamente de lesões ateroscleróticas de grandes vasos, realçando a necessidade de se realizarem mais ensaios clínicos randomizados e controlados como forma de fortalecer os conhecimentos atuais sobre o tema.

## **Conclusão**

Com base na presente revisão, podemos concluir que a terapêutica antiagregante deve ser iniciada o mais rapidamente possível após o evento isquêmico inicial. De acordo com a literatura existente, sendo esta escassa e não englobando estudos que compreendam o período desde o evento isquêmico até o pós-operatório, é possível obter duas conclusões: a dupla antiagregação é superior no período pós-evento isquêmico, o que reduz o risco de novos eventos isquêmicos sem se associar a risco hemorrágico significativo; a mono antiagregação é superior no período pós-operatório, não se associando a um maior risco isquêmico e associando-se a um menor risco hemorrágico.

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Professor Doutor Henrique Alexandrino todo o apoio ao longo deste projeto, bem como por todo o empenho pelo ensino e formação médica.

Agradeço ao Dr. Luís Antunes todo o apoio, ensinamentos, mentoria e disponibilidade desde o primeiro dia na realização deste trabalho e por ser o impulsionador deste projeto.

Agradeço aos meus pais, avó, tia e restante família todo o apoio incondicional e por serem um pilar fundamental na minha formação como pessoa e como profissional.

Agradeço aos meus amigos, companheiros de seis anos de curso, todo o apoio e entreaajuda neste percurso, e à Patrícia, pelo constante apoio e motivação.

## Referências Bibliográficas

1. Allender S, Scarborough P, Peto V. European cardiovascular disease statistics [Internet]. European Heart Network and European Society of Cardiology. 2012. Available from: [http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European\\_cardiovascular\\_disease\\_statistics\\_2008.pdf](http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf)
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
3. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2018;55(1):3–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.021>
4. Ay H, Arsava EM, Andsberg G, Benner T, Brown RD, Chapman SN, et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. *Stroke*. 2014;45(12):3589–96.
5. Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, et al. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization. *Neurology*. 2016;86(6):498–504.
6. Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodríguez-Campello A, Jimenez-Conde J, Roquer J. High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2009;40(8):2727–31.
7. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915–24.
8. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J*. 1989;298(6676):789–94.
9. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scafì L. Excess body weight and incidence of stroke: Meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41(5).
10. Sharpe R, Sayers RD, London NJM, Bown MJ, McCarthy MJ, Nasim A, et al. Procedural risk following carotid endarterectomy in the hyperacute period after onset of symptoms.

- Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 2013;46(5):519–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.08.014>
11. Johansson EP, Arnerlöv C, Wester P. Risk of recurrent stroke before carotid endarterectomy: The ANSYSCAP study. *Int J Stroke*. 2013;8(4):220–7.
  12. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: A stopped trial. *J Vasc Surg*. 1998;28(2):326–34.
  13. Ouriel K. Carotid Angioplasty and Stenting Versus Carotid Endarterectomy for Treatment of Asymptomatic Carotid Stenosis: A Randomized Trial in a Community Hospital. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2005;17(1):63–4.
  14. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguiier A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):885–92.
  15. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):893–902.
  16. Rerkasem A, Orrapin S, Howard DPJ, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(9).
  17. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238–51.
  18. Naylor AR, McCabe DJH. New Data and the Covid-19 Pandemic Mandate a Rethink of Antiplatelet Strategies in Patients With TIA or Minor Stroke Associated With Atherosclerotic Carotid Stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]*. 2020;59(6):861–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.04.024>
  19. Jing J, Meng X, Zhao X, Liu L, Wang A, Pan Y, et al. Dual antiplatelet therapy in transient ischemic attack and minor stroke with different infarction patterns subgroup analysis of the CHANCE randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(6):711–9.
  20. Zuo FT, Liu H, Wu HJ, Su N, Liu JQ, Dong AQ. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese patients. *Med (United States)*. 2017;96(1):1–6.
  21. Hong KS, Lee SH, Kim EG, Cho KH, Chang D II, Rha JH, et al. Recurrent Ischemic

- Lesions after Acute Atherothrombotic Stroke: Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone. *Stroke*. 2016;47(9):2323–30.
22. Li Z, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc*. 2015;5(3):1–8.
  23. Yi X, Lin J, Wang C, Zhang B, Chi W. A comparative study of dual versus monoantiplatelet therapy in patients with acute large-artery atherosclerosis stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2014;23(7):1975–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.022>
  24. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Mas JL, Brennan D, et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: A substudy of the CHARISMA trial. *Int J Stroke*. 2011;6(1):3–9.
  25. Jones DW, Goodney PP, Conrad MF, Nolan BW, Rzucidlo EM, Powell RJ, et al. Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* [Internet]. 2016;63(5):1262-1270.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.12.020>
  26. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Battenhouse H, Conwit R, et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: Rationale and design. *Int J Stroke*. 2013;8(6):479–83.
  27. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death (THALES) trial: Rationale and design. *Int J Stroke*. 2019;14(7):745–51.
  28. Zimmermann A, Knappich C, Tsantilas P, Kallmayer M, Schmid S, Breitkreuz T, et al. Different perioperative antiplatelet therapies for patients treated with carotid endarterectomy in routine practice. *J Vasc Surg*. 2018;68(6):1753–63.
  29. Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torella F, Antoniou GA. Systematic Review and Meta-analysis of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Interventions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2017;53(1):53–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.10.011>
  30. Jiang QL, Wang PJ, Liu HX, Huang LL, Kang XK. Dual versus Single Antiplatelet Therapy in Carotid Artery Endarterectomy: Direct Comparison of Complications Related to Antiplatelet Therapy. *World Neurosurg* [Internet]. 2020;135:e598–609. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.12.070>

A presente tese encontra-se em processo de submissão à revista da Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardiorácica e Vascolar (SPCCTV).