

HIPERTENSÃO E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

HYPERTENSION AND CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Juan Carlos Yugar-Toledo¹, Elizabeth do Espírito Santo Cestário¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

Acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de mortalidade cardiovascular no Brasil e a segunda no mundo. Manifesta-se por desenvolvimento rápido de déficit neurológico permanente ou transitório, decorrente da interrupção do fluxo sanguíneo encefálico por obstrução ou ruptura de vasos. A gravidade depende do tipo e da extensão anatômica da lesão. O conceito de AVC como emergência médica ainda não está bem estabelecido no Brasil e o consequente atraso do tratamento na fase aguda tem importante influência na mortalidade. Hipertensão arterial é o principal fator de risco modificável para AVC agudo e recorrente. Nesse contexto, diversos estudos focalizam o controle da PA como alvo principal da prevenção e recorrência do AVC e seus desfechos secundários. A redução da PA durante um evento cerebral agudo, geralmente é segura, entretanto sabe-se que não se acompanha de redução da mortalidade ou diminuição de incapacidade decorrentes do evento. Além disso, questiona-se o benefício da redução da PA sobre desfechos funcionais no AVC isquêmico. Em relação ao AVC hemorrágico, redução aguda e intensiva da PAS¹ não demonstrou redução de mortalidade ou incapacidade, no entanto parece melhorar desfechos funcionais. Com o objetivo de oferecer a base adequada para discussão do tratamento anti-hipertensivo no AVC agudo e crônico iniciaremos a abordagem conceituando o AVC e a seguir serão apontados aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e finalmente terapêuticos.

Descritores: Acidente Vascular Cerebral; Hipertensão Arterial; Tratamento.

ABSTRACT

Stroke, the main cause of cardiovascular mortality in Brazil and the second in the world, manifests by the rapid development of permanent or transitory neurological deficit caused by the interruption of cerebral blood flow due to the obstruction or rupture of vessels. Severity depends on the type and anatomical extent of the lesion. The concept of stroke as a medical emergency is still not well established in Brazil and so there is a consequent delay in acute treatment, which reflects on the mortality rate. Arterial hypertension is the main modifiable risk factor for acute and recurrent stroke. In this context, several studies focus on blood pressure (BP) control as the main target to prevent recurrent strokes and complications. The reduction of BP during an acute brain event is generally safe, but it is known that it is not accompanied by a reduction in the mortality or a decrease in disability related to the event. In addition, the benefit of BP reductions on functional outcomes in ischemic stroke is questioned. Regarding hemorrhagic stroke, acute and intensive reductions in systolic BP¹ did not show a reduction in the mortality or disability, however, they seem to improve functional outcomes. In order to provide an adequate basis for the discussion of antihypertensive treatment in acute and chronic stroke, we will start the approach by conceptualizing stroke and then describe epidemiological, pathophysiological and finally therapeutic aspects.

Keywords: Stroke; Hypertension; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

Acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de mortalidade cardiovascular no Brasil, e a segunda no mundo.^{2,3} Caracteriza-se por manifestação de sinais e sintomas neurológicos focais, que se desenvolvem rapidamente, com duração superior a 24 horas. Dependendo do tempo de evolução (<24 horas) e da resolução total e espontânea do quadro neurológico, denomina-se ataque isquêmico transitório (AIT).^{4,5}

As definições de AVC e AIT não levam em consideração mecanismo e/ou etiologia subjacente. É de fundamental importância, a elucidação dos principais fatores fisiopatológicos envolvidos para uma abordagem terapêutica adequada, tanto na fase aguda como na prevenção da recorrência. A definição atual inclui, além dos sinais e sintomas neurológicos, o estado do comprometimento do tecido cerebral por neuroimagem, como a ressonância magnética nuclear, exame que permite a

1. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), SP, Brasil.

Correspondência: Juan Carlos Yugar-Toledo. Av. Francisco das Chagas Oliveira, 244. São José do Rio Preto, SP, Brasil. CEP 15091-330. yugarjuan@cardiol.br

detecção de eventos isquêmicos silenciosos, como pequenos infartos, leucoaraiose (doença da substância branca) e micro hemorragias cerebrais.⁵

O AVC é classificado como isquêmico (80% dos casos) ou hemorrágico (20% dos casos).

O AVC isquêmico é secundário a oclusão parcial ou completa de uma artéria intracraniana de médio/pequeno calibre levando a infarto cerebral.

O AVC hemorrágico ocorre quando há ruptura de artéria intracraniana de pequeno calibre com conseqüente inundação de uma área focal do parênquima cerebral (hemorragia parenquimatosa) ou ruptura de um aneurisma sacular arterial com inundação do espaço subaracnoide (hemorragia subaracnoide).³

A gravidade depende do tipo e da extensão anatômica da lesão. A Tabela 1 mostra a classificação do AVC isquêmico e hemorrágico de acordo com a etiologia.^{4,6}

EPIDEMIOLOGIA

AVC é um importante problema de saúde global e sua significância aumentará no futuro com o aumento da expectativa de vida e a transição epidemiológica dos países em desenvolvimento. Anualmente, acomete 17 milhões de pessoas com cerca de 6,5 milhões de óbitos. Além disso, os sobreviventes de acidente vascular cerebral são responsáveis por cerca de 51 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs).⁷

Entre os pacientes que sofrem AVC, 30% vão a óbito no primeiro ano, 30% requerem cuidados institucionais prolongados e 15 a 30% tornam-se permanentemente incapacitados.⁸ Apenas 50% dos sobreviventes apresentam recuperação funcional durante os primeiros seis meses após o evento isquêmico, mesmo com reperusão precoce do AVC por trombólise intravenosa e medidas de prevenção de recorrência.^{9,10}

Estudo epidemiológico de abrangência nacional realizado em 2013 por Bensenor e colaboradores estimou que o

número absoluto de pessoas acometidas por AVC no Brasil foi 2.231.000, além de 568.000 e de indivíduos com incapacidade grave. A prevalência pontual foi de 1,6% em homens e 1,4% em mulheres, e a de incapacidade 29,5% em homens e 21,5% em mulheres. Observou-se ainda, que fatores como longevidade, grau de escolaridade menor e residência em área urbana contribuíram para aumento da prevalência.¹¹

O estudo coorte PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiologic*) envolvendo mais de 150.000 indivíduos de 17 países com diferentes perfis socioeconômicos (alta, média e baixa renda) foi desenhado para esclarecer mortalidade cardiovascular e incidência de fatores de risco nessas populações. Os resultados mostraram maior mortalidade por AVC, ajustada para gênero nos países com menor renda, apesar da menor carga de fatores de risco quando comparado aos países desenvolvidos. Estes apresentam maior carga de fatores de risco, porém exercem maior controle dos fatores de risco e tem maior acesso a terapia farmacológica e intervencionista.¹²

Os registros epidemiológicos do *Global Burden of Disease Study 2013* (GBD 2013) sobre 306 doenças em 188 países aponta que AVC é segunda causa de incapacidade ajustada para anos de vida (DALYs) atrás apenas da doença isquêmica do coração. Todavia, a prevalência de AVC e de incapacidade foi três vezes maior nos países em desenvolvimento em comparação aos países desenvolvidos (4,85 milhões de óbitos por AVC e 91,4 milhões de DALYs contra 1,6 milhões de óbitos e 21,5 milhões de DALYs; respectivamente).¹³ Isto é, as taxas de AVC continuam em ascensão nos países com menor renda, apesar da redução absoluta no mundo.

FATORES DE RISCO

Hipertensão arterial é o principal fator de risco para doença cerebrovascular e contribui diretamente para ocorrência de AVC isquêmico (infarto cerebral) ou AVC hemorrágico (hemorragia parenquimatosa), e indiretamente para aterosclerose. Outros fatores também participam da fisiopatologia do AVC com diferentes graus de importância, sendo eles: diabetes melito, idade avançada, antecedente familiar de AVC, tabagismo, obesidade, dislipidemia, sedentarismo e alcoolismo.^{5,14,15} Todavia, a fibrilação atrial, subdiagnosticada e subtratada, representa um importante fator de risco.¹⁶

No Brasil, outro fator importante na gênese do AVC é a presença de miocardiopatia chagásica (embolia).¹⁷

Sabe-se que 80% dos casos de AVC estão relacionados à hipertensão arterial e quanto mais prolongado o tempo de exposição à HA, e maior o valor pressórico, maior será o risco e a gravidade do evento encefálico. Segundo o estudo de Framingham na presença de HA o risco de infarto agudo do miocárdio e de AVC é duas e quatro vezes maior, respectivamente.

O controle adequado da PA reduz drasticamente a incidência de AVC e eventos fatais e não fatais. Essa redução independe de sexo, região e subtipo de AVC. Lawes e cols. demonstraram que para uma redução de 10 mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) houve redução de AVC em um terço dos indivíduos com idade entre 60 a 79 anos. Essa associação foi linear até o limite de PA 115/75 mmHg.¹⁸ Todavia, a PAS tem incremento com a idade, enquanto a pressão arterial diastólica

Tabela 1. Classificação de AVC por tipo e etiologia.

Classificação	Categorias
AVC isquêmico	1. Doença arterial aterosclerótica oclusiva das grandes artérias intra e extracranianas (25%)
	2. Embolia (cardíaca-aórtica, artéria-artéria 20%)
	3. Oclusão de pequenas artérias (lacunar 25%)
	4. Causas incomuns (dissecção arterial, cardíaca, cirurgia arterial ou intervenção 5%)
	5. Causas indeterminadas (criptogênicas) ausência de fonte embolígena definida (25%)
	6. Não classificada (mais de um mecanismo envolvido)
AVC silencioso ou inesperado	1. Pequeno infarto profundo
	2. Leucoaraiose (doença da substância branca)
	3. Micro hemorragia cerebral
	4. Alargamento do espaço perivascular
AVC hemorrágico	1. Hemorragia intraparenquimatosa (hipertensiva e não hipertensiva – anticoagulação; uso de drogas ilícitas)
	2. Hemorragia subaracnoidea (aneurisma sacular arterial)

(PAD) permanece estável após os 50 anos. O aumento da PAS se associa a maior incidência de doenças cardiovasculares a partir dessa faixa etária,¹⁹ e promove aumento do risco de AVC em 3-4 vezes em indivíduos hipertensos quando comparados a normotensos. Assim, o controle da PAS passou a ser o principal alvo terapêutico na prevenção das doenças cerebrovasculares.²⁰

Vários estudos epidemiológicos e observacionais associam HA a elevado risco de AVC. O estudo INTERSTROKE com a participação de 22 países de diferentes regiões demonstrou que 10 fatores de risco se associam a 90% dos casos de AVC e que HA tem um risco atribuível de 34,6 % para AVC, e uma estimativa de risco relativa que varia de três a nove vezes.²¹

Apesar do vasto arsenal terapêutico disponível para controle da hipertensão em relação a prevenção e recorrência do AVC, o número de casos não tem reduzido. Portanto, diagnosticar, tratar e controlar a HA deve ser considerado prioritário para redução da mortalidade por AVC.

Recente metanálise dose-resposta publicada por Tao Xu e colaboradores demonstrou associação significativa e inversamente proporcional entre o risco de acidente vascular cerebral e a adesão à medicação anti-hipertensiva. Quanto maior a adesão à terapia anti-hipertensiva, maior a prevenção do AVC isquêmico ou hemorrágico, fatal e não fatal. Aumento de 20% na adesão implica em redução de 9% do risco de AVC.²²

FISIOPATOLOGIA

HA afeta todas as artérias cerebrais, tanto as de grande, médio ou pequeno calibre, comprometendo as camadas íntima e média. Nas artérias de grande calibre o acometimento é maior na camada íntima, desencadeando a aterosclerose, e nas de pequeno calibre a alteração maior é na camada média, levando a degeneração fibrinóide e lipo-hialinose. Independente da alteração todas podem provocar AVC, crise isquêmica transitória ou demência.²³ (Tabela 2)

Como não possui reservas, o tecido nervoso depende totalmente do aporte sanguíneo para que as células nervosas se mantenham ativas. A redução da irrigação sanguínea leva à falta de glicose e oxigênio para o metabolismo das células nervosas, o que por sua vez provoca redução ou perda funcional na região afetada do cérebro. Redução do fluxo sanguíneo por um período inferior a 3 minutos ocasiona dano reversível, caso contrário, a alteração funcional pode ser irreversível, com necrose do tecido nervoso. Uma vez instalado o processo isquêmico, inicia-se a cascata isquêmica, que, por sua vez, desenvolve uma região de penumbra reversível em torno de uma área irreversível de infarto.²⁴(Figura 1)

O fluxo sanguíneo reduzido leva a uma falha da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e fosforilação oxidativa, que por sua vez causa depleção de ATP e redução da atividade

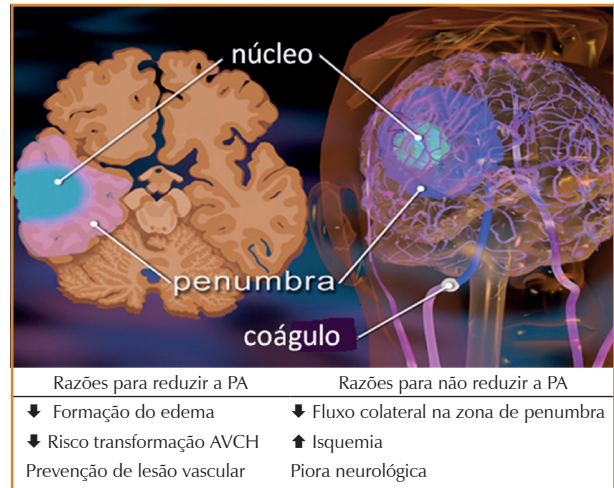


Figura 1. Evento cerebral isquêmico agudo.

da bomba Na-K-ATPase o que eleva a quantidade de sódio neuronal e o influxo de cálcio. Essa despolarização anóxica resulta em liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, causando toxicidade neuronal.²³

Outro fator é a inflamação e o comprometimento da microcirculação causados pela liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), radicais livres, ácido araquidônico, óxido nítrico e citocinas geradas nesse processo. Ativação do sistema imunológico e apoptose celular também estão implicados na gênese da lesão cerebral.²⁵

TRATAMENTO DO AVC ISQUÊMICO

Até o presente momento, apenas o ativador de plasminogênio tecidual (rt-PA) é a terapia farmacológica aprovada pelo FDA para a tratamento do AVC isquêmico agudo. Porém esse fármaco apresenta uma janela terapêutica bastante reduzida (3-4,5 horas) e inúmeras contraindicações. Menos de 10% dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo podem ser beneficiados pelo tratamento trombolítico.^{26,27} Das complicações que ocorrem com o uso do rt-PA, a mais temida é a hemorragia intracraniana.

Alguns pacientes com AVC isquêmico podem ter critérios de indicação para intervenção endovascular, angioplastia ou endopróteses. No entanto, as opções terapêuticas continuam limitadas para maioria dos pacientes, o que torna ainda mais importante o controle efetivo da hipertensão arterial na tentativa de reduzir a mortalidade e a morbidade causada pelo AVC.^{28,29}

A Diretriz Norte-Americana^{27,30} para tratamento do AVC isquêmico considera a possibilidade de trombectomia em até 6 horas do início do AVC se os pacientes preenchem os critérios abaixo:

- Escala Rankin modificada (mRS) antes do AVC de 0 a 1;
- Evento causado por oclusão da artéria carótida interna ou do segmento 1 da artéria cerebral média (M1);
- Idade acima de 18 anos;
- Pontuação na Escala de AVC dos *National Institutes of Health* de 6 ou maior; e
- *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)* de 6 ou maior.

Nesta diretriz os pacientes inelegíveis para terapia com rt-PA intravenoso podem ser selecionados para trombectomia mecânica dentro de seis horas.

Tabela 2. Hipertensão arterial e lesão cerebral.

Fator de risco CV	Lesão cerebral silenciosa	Evento clínico
	Microaneurismas	AVC hemorrágico
Hipertensão arterial	Aterosclerose	AVC isquêmico
	Remodelamento vascular	
	Micro hemorragia lacunar	
	Déficit cognitivo precoce	Demência

Outro aspecto do tratamento diz respeito à neuroproteção das zonas de penumbra. Em 1981, Astrup e colaboradores descreveram o conceito de “penumbra isquêmica” como sendo uma região do cérebro ao redor do tecido infartado, aonde a bomba de íons ainda funcionava embora houvesse falha elétrica.³¹ Essa região é um alvo possível para intervenção terapêutica, uma vez que este tecido tem capacidade para ser restaurado às suas funções basais. Logo, um dos objetivos mais importantes da terapia do AVC é garantir um fluxo sanguíneo de qualidade para o tecido isquêmico. Motivo pelo qual a trombectomia endovascular tem ganhado espaço na sua utilização. O grande desafio é não ultrapassar o limite de tempo para realização dos procedimentos de revascularização, seja rt-PA ou trombectomia.³²

Todavia, resposta hipertensiva aguda ocorre em 60-75% dos pacientes com AVC agudo com redução espontânea e restabelecimento dos valores pressóricos em 24 a 48 horas apenas com medidas gerais. Entretanto, temos algumas razões para reduzir a PA na fase aguda do AVC tais como: diminuição da formação de edema, redução do risco de transformação do AVC isquêmico em AVC hemorrágico, redução da zona de penumbra e prevenção da lesão vascular. Razões para não reduzir a PA na fase aguda incluem: nítida piora do quadro neurológico e redução do fluxo sanguíneo na zona de penumbra. As referências a favor e contra são heterogêneas com metodologia imprecisa e alvos pressóricos diferentes. Por esse motivo devemos seguir as orientações das diretrizes para o tratamento anti-hipertensivo do AVC.

As recomendações delineadas pelos principais consensos das sociedades americanas AHA e ASA para abordagem terapêutica particularizada da hipertensão arterial associada a AVC são discutidos no capítulo sobre emergências hipertensivas.

PREVENÇÃO DE AVC RECORRENTE

Indivíduos que tiveram AVC ou AIT tem maior risco de um novo episódio de isquemia cerebral. AIT ocorre por isquemia tecidual focal secundária a oclusão transitória de um ramo arterial, com as mesmas características clínicas de um infarto cerebral, mas que por algum mecanismo compensatório não se traduz em lesão tecidual permanente. Aproximadamente 15% dos AVCs são precedidos por um AIT, logo, a ocorrência de um AIT deve ser interpretada como situação de emergência onde o diagnóstico e a intervenção rápida podem reduzir as chances de um infarto tecidual irreversível.^{33,34}

O AIT é definido como uma alteração neurológica focal aguda com menos de 1 hora de duração sem alteração isquêmica à ressonância magnética de crânio. Geralmente causado por pequenas embolias provenientes das artérias extracranianas (carótida e vertebral) ou decorrente de trombose arterial cerebral em evolução e também pelo baixo débito cardíaco em pacientes com placas de ateroma bilaterais em carótidas (>50% lúmen).

Uma vez ocorrido um AIT, a chance de um AVC com lesão irreversível é de até 10%, sendo esse risco maior nas primeiras 48 horas. O risco de AVC após o AIT é de 24-29% durante os próximos cinco anos.

O risco de recorrência varia com o subtipo de AVC, idade, comorbidades, adesão a terapia anti-hipertensiva e de controle dos demais fatores de risco.³⁵ Sete, 30 e 90 dias

após o evidente isquêmico agudo, as taxas de recorrência são maiores nos quadros isquêmicos embólicos ateroscleróticos ou cardíacos, quando comparados ao infartos lacunares.^{33,34,36}

Todavia, o risco de recorrência assume maior importância para o AVC hemorrágico. Indivíduos que tem baixos índices de controle da PA apresentam maior risco de recorrência de AVC hemorrágico.³⁷

MANUTENÇÃO DA HA CRÔNICA

O controle da HA pós-AVC deve ser iniciado alguns dias após a fase aguda em indivíduos com PA > 140/90 mmHg, que não usam anti-hipertensivos (Indicação de terapia farmacológica classe I com nível de evidência B). Para os indivíduos com valores pressóricos abaixo de 140/90 mmHg, a indicação de uso de anti-hipertensivos é classe IIb nível e evidência C. Entretanto, indivíduos que usavam anti-hipertensivos antes do evento devem retomar a terapia farmacológica devendo manter a PA < 140/90 mmHg. (Indicação de terapia farmacológica classe I com nível de evidência A). Para indivíduos com infarto lacunar, é aconselhável manutenção da PAS < 130 mmHg. (Indicação classe IIb com nível de evidência B).

O adequado controle de fatores de risco associada à terapia farmacológica coadjuvante é de fundamental importância na prevenção da recorrência do AVC. Em outras palavras, restrição da ingestão de sal, perda de peso, dieta saudável, cessação do hábito de fumar, combate a obesidade e atividade física.⁴

No estudo PROGRESS, uma redução de 9 e 5 mmHg para PAS e PAD, respectivamente, foi acompanhada de redução do risco relativo de 28% para AVC recorrente e de 50% para AVC hemorrágico, no braço que utilizou perindopril/indapamida quando comparado a placebo.²⁰

No estudo SPS3, a comparação de dois diferentes alvos terapêuticos de PAS < 130 comparado a PAS 130-149 mmHg, não mostrou vantagem significativa para recorrência de AVC isquêmico fatal, não fatal. Tampouco para eventos coronarianos com redução agressiva da PA. Entretanto, houve maior proteção do AVC hemorrágico com redução do risco relativo de 63% com alvo de PAS < 130 mmHg.³⁸

O regime ideal de tratamento farmacológico anti-hipertensivo não está completamente elucidado. Entretanto diuréticos e fármacos que atuam sobre o sistema renina angiotensina aldosterona têm indicações respaldadas por vários ensaios clínicos e metanálises (Indicação classe I com nível de evidência A). A escolha deve ser feita com base nas propriedades farmacológicas, mecanismos de ação e características clínicas do paciente. Em outras palavras, presença de diabetes, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, etc.³⁹

PREVENÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO

Tal como o estudo de Framingham, estudos longitudinais, mostraram que alterações cognitivas estão relacionadas a hipertensão arterial.⁴⁰ O Estudo HASS (*Honolulu Asia Aging Study*) que avaliou função cognitiva a cada cinco anos desde 1965, mostrou que para cada 10 mmHg de aumento da PA houve aumento de 7% de perda cognitiva moderada, e de 5% de perda cognitiva grave.⁴¹ O estudo *Europe Sys-Eur – Systolic Hypertension* mostrou redução no aparecimento de demência de 7,7 para 3,8 por 1000 pessoas/ano com tratamento da hipertensão sistólica.⁴²

Existem evidências de que o tratamento anti-hipertensivo pode prevenir o comprometimento cognitivo e/ou demência vascular mediante adequado controle da PA.⁴³ Ainda, marcadores de lesão cerebral como a presença de leucoaraiose à ressonância magnética cerebral permitem determinar prognóstico para o desenvolvimento de déficit cognitivo, além do evento isquêmico agudo e recorrência do AVC.

COMENTÁRIOS

Embora heterogêneo nas suas manifestações clínicas, o AVC na fase aguda não é difícil de reconhecer. Quase sempre se apresenta por uma alteração neurológica focal de início

agudo progressivo, atingindo seu pico em poucos minutos. No caso do AVC isquêmico esse período pode ser um pouco mais prolongado quando comparado ao AVC hemorrágico. Isto porque, alteração precoce do nível de consciência é mais comum no AVC hemorrágico.

Considerando que o acidente vascular cerebral como causa de óbito e incapacidade contínua com alta ocorrência apesar dos avanços tecnológicos das últimas décadas, entendemos que o controle efetivo da hipertensão arterial e a criação de unidades de AVC não só permitirão um melhor atendimento, como redução da morbidade e mortalidade com excelente relação custo efetividade.

REFERÊNCIAS

- Huang Y, Sharma VK, Robinson T, Lindley RI, Chen X, Kim JS, et al. Rationale, design, and progress of the ENhanced Control of Hypertension ANd Thrombolysis stroke study (ENCHANTED) trial: An international multicenter 2 x 2 quasi-factorial randomized controlled trial of low- vs. standard-dose rt-PA and early intensive vs. guideline-recommended blood pressure lowering in patients with acute ischaemic stroke eligible for thrombolysis treatment. *Int J Stroke*. 2015;10(5):778-88.
- DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>. 2012. Acesso em 3/5/2019.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227-76.
- Gorelick PB, Farooq MU. Stroke: an emphasis on guidelines. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):2-3.
- 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.
- Kim BJ, Kim JS. Ischemic stroke subtype classification: an Asian viewpoint. *J Stroke*. 2014;16(1):8-17.
- Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145-91.
- Cabral NL, Nagel V, Conforto AB, Amaral CH, Venancio VC, Safanelli J, et al. Five-year survival, disability, and recurrence after first-ever stroke in a middle-income country: A population-based study in Joinville, Brazil. *Int J Stroke*. 2018; 13(7):725-733.
- Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z, Bego G, Carita P, Gabriel S. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke. *Neurology*. 2007;68(19):1583-7.
- Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z, Carita P, Gabriel S. Time frame and predictors of recovery from disability following recurrent ischemic stroke. *Neurology*. 2007;68(3):202-5.
- Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC, Lotufo PA. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey--2013. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(9):746-50.
- Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818-27.
- Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
- Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(8):621-9.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
- Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart*. 2015;10(3):151-7.
- Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35(4):1024.
- Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371(9631):2219-21.
- Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol*. 2002;1(3):149-56.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
- Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Tan X, et al. Adherence to Antihypertensive Medications and Stroke Risk: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7). pii: e006371.
- Ogata J, Yamanishi H, Ishibashi-Ueda H. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(1):40-55.
- Pandya RS, Mao L, Zhou H, Zhou S, Zeng J, Popp AJ, et al. Central nervous system agents for ischemic stroke: neuroprotection mechanisms. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2011;11(2):81-97.
- Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1365-75.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49(3):e46-e110.
- Norrving B, Davis SM, Feigin VL, Mensah GA, Sacco RL, Varghese C. Stroke Prevention Worldwide--What Could Make It Work? *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):215-20.
- Lee KJ, Kim BJ, Han MK, Kim JT, Cho KH, Shin DI, et al. Predictive Value of Pulse Pressure in Acute Ischemic Stroke for Future Major Vascular Events. *Stroke*. 2018;49(1):46-53.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute

- Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(10):3020-35.
31. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.
 32. Itoh Y, Toriumi H, Ebine T, Unekawa M, Yamada S, Konoeda F, et al. [Disturbance in neurovascular unit plays a pivotal role in pathophysiology of small vessel disease in the brain]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012;52(11):1365-8.
 33. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
 34. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. 2014;45(7):2160-236.
 35. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Consistency of blood pressure control after ischemic stroke: prevalence and prognosis. *Stroke*. 2014;45(5):1313-7.
 36. Weimar C, Diener HC, Alberts MJ, Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Stroke*. 2009 ;40(2):350-4.
 37. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, et al. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 2015;314(9):904-12.
 38. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507-15.
 39. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke*. 2014;45(8):2506-13.
 40. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138(6):353-64.
 41. Gelber RP, Launer LJ, White LR. The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiologic and neuropathologic research on cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(6):664-72.
 42. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046-52.
 43. Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, Wolz MM, Wolf PA, White LR. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(5):475-80.