

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E HIPERTENSÃO: RELAÇÃO, METAS E RECORRÊNCIA

STROKE AND HYPERTENSION: RELATIONSHIP, GOALS AND RECURRENCE

Maria Teresa Nogueira Bombig¹, Yoná Afonso Francisco¹, Henrique Tria Bianco²

RESUMO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte, incapacidade e demência. A hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco para o AVC isquêmico ou hemorrágico demonstrando uma relação direta com os níveis pressóricos. O manejo da pressão arterial (PA) em adultos com AVC é complexo e desafiador devido a suas causas heterogêneas e suas consequências hemodinâmicas. Serão discutidas as recomendações de diretrizes no manuseio da HA na vigência de um AVC agudo, na prevenção e na recorrência.

Descritores: Acidente Vascular Cerebral; Hipertensão Arterial; Metas Pressóricas; Recorrência.

ABSTRACT

Stroke is a major cause of death, disability and dementia. Hypertension is the main risk factor for ischemic or hemorrhagic strokes, demonstrating a direct relationship with blood pressure (BP) levels. The management of BP in adults with stroke is complex and challenging due to its heterogeneous causes and its hemodynamic consequences. Recommendations of guidelines on the management of hypertension during acute stroke, prevention and recurrence will be discussed.

Keywords: Stroke; Hypertension; Blood Pressure Goals; Stroke recurrence.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte, incapacidade e demência.¹ A hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco para o AVC isquêmico (AVCI) ou hemorrágico (AVCH) demonstrando uma relação direta com os níveis pressóricos.

A relação entre HA e AVC é diretamente proporcional à elevação da pressão arterial (PA) sistólica (PAS) e/ou PA diastólica (PAD). A redução da PA com o tratamento dos indivíduos hipertensos reduz o risco de AVC. A redução da PAD de 5 mm Hg, 7,5 mm Hg e 10 mm Hg relacionou-se com a redução no risco de AVC de 34 %, 46 % e 56 %, respectivamente.²

A elevação crônica da PA é um fator predisponente para a ocorrência do AVC.³ Entretanto, durante a fase aguda do AVC, a redução da PA deve ser criteriosa, pois o aumento agudo da PA nesse momento é necessário para a manutenção do fluxo sanguíneo adequado nas áreas próximas às regiões cerebrais isquêmicas.⁴ Tal situação pode variar conforme o tipo de AVC.

Na fase aguda do AVCI pode ocorrer o comprometimento da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral que fica dependente da pressão de perfusão e sensível às alterações

pressóricas particularmente na área de penumbra isquêmica. Em muitos casos, o aumento agudo da PA é necessário para manter a perfusão cerebral adequada nesta área.⁵ Esta elevação pode ser benéfica até um limite a partir do qual aumenta o risco de edema cerebral e do déficit neurológico. Uma análise de estudo clínico em pacientes com AVCI que relacionou a PAS na admissão com desfechos observou uma curva em U; pacientes com PAS elevada tinham maior risco de recorrência do AVCI e aqueles com PAS baixa evoluíram com um número excessivo de mortes por doença arterial coronariana (DAC).⁶

O manejo da PA em adultos com AVC é complexo e desafiador devido a suas causas heterogêneas e suas consequências hemodinâmicas.⁷ As recomendações de tratamento requerem o reconhecimento do AVC, o tipo e os objetivos terapêuticos para o manuseio mais adequado da PA no paciente com AVC.

O diagnóstico baseia-se no exame clínico neurológico completo e na avaliação da gravidade do quadro pela escala do NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*). A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio possibilitam definir o tipo do AVC (AVCI em 85% ou AVCH em 15% dos casos) e o território

1. Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

2. Disciplina de Cardiologia da UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Maria Teresa Nogueira Bombig, Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Rua Loefgren 1350, Vila Clementino, São Paulo, SP, CEP 04040-001. mtbombig@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803232-7>

envolvido.^{8,9} A RNM é mais sensível do que a TC para os infartos cerebrais incipientes.¹⁰ A progressão da doença microvascular cerebral sob a forma lacunar e aumento no grau das hiperintensidades combinadas da substância branca relacionaram-se ao aumento substancial no risco de AVC a longo prazo quando avaliadas pela RNM em análise prospectiva de 907 participantes do estudo ARIC, que não tiveram AVC.¹¹

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO

O AVCH, hemorragia intracerebral aguda (HIC) espontânea e não traumática, é causa global significativa de morbidade e mortalidade. A PA elevada é altamente prevalente e aumenta o risco de complicações como a expansão do hematoma e morte, além de piorar o prognóstico da recuperação neurológica. No entanto, as evidências neste cenário, não são conclusivas quanto ao benefício da rápida redução da PA. O edema cerebral ocorre em 30% dos casos na maioria das vezes nas primeiras 24 h. Nesses casos, está indicado o tratamento cirúrgico com a craniectomia descompressiva e a transferência para centros especializados.¹²⁻¹⁴

As informações sobre a segurança e a eficácia do tratamento precoce intensivo para a redução da PA estão bem menos estabelecidas para pacientes com PA muito elevada (PAS sustentada > 220 mm Hg) na apresentação; pacientes com AVCH/HIC grande e grave ou pacientes que requerem descompressão cirúrgica. No entanto, dada a natureza consistente dos dados que associam pressão alta com desfechos clínicos ruins e alguns dados sugestivos para tratamento em pacientes com níveis iniciais de PAS pouco elevados, a redução precoce da PAS em pacientes com AVCH com níveis muito altos de PAS (> 220 mm Hg) parece ser sensata.

O desfecho secundário em um estudo clínico randomizado e uma visão geral dos dados de quatro estudos indicam que a redução intensiva da PA versus o tratamento de orientação para redução da PA está associada a maior recuperação funcional em 3 meses.¹³

Os dados de estudos clínicos randomizados sugeriram que a redução imediata da PA (para < 140/90 mm Hg) dentro de 6 horas de um AVCH agudo era viável e segura podendo estar ligada a maior atenuação do crescimento absoluto do hematoma em 24 horas e estar associada a uma recuperação funcional um pouco melhor em sobreviventes. No entanto, um estudo recente que examinou imediatamente a redução da PA em 4,5 horas de um AVCH agudo revelou que o tratamento para atingir uma PAS alvo de 110 a 139 mm Hg não levou a uma taxa menor de morte ou incapacidade do que a redução padrão para uma meta de 140 a 179 mm Hg. Além disso, houve significativamente mais eventos adversos renais dentro de 7 dias após a randomização no grupo de tratamento intensivo do que no grupo de tratamento padrão. Juntos, nenhum dos dois ensaios principais avaliando o efeito da redução da PAS no período agudo após o AVCH espontâneo atingiu seus resultados primários de redução de morte e incapacidade grave em 3 meses.

A diretriz americana (2017 ACC/AHA) considera o tratamento da hipertensão em pacientes com AVCH/HIC espontânea e recomenda: 1) Em adultos que apresentam PAS maior que 220 mm Hg como razoável e uso de infusão intravenosa (IV) contínua de medicamentos e monitoramento rigoroso da PA para reduzir a PAS. 2) A redução imediata da PAS dentro de 6 horas do evento agudo para menos de 140 mm Hg em adultos que se apresentam com PAS entre 150 mm Hg e 220 mm Hg não é benéfica para reduzir a morte ou incapacidade grave e pode ser potencialmente prejudicial.¹³ (Figura 1).

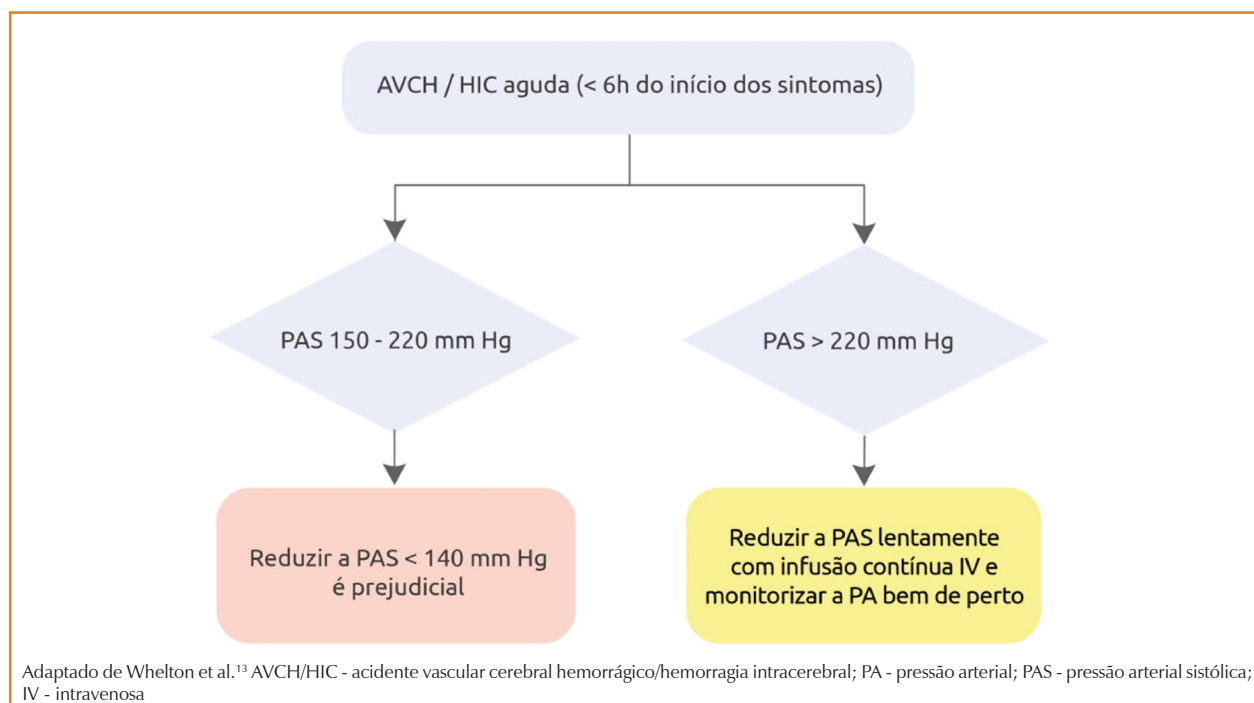


Figura 1. Algoritmo de tratamento da hipertensão em pacientes com AVCH/HIC espontânea.

Da mesma forma, a Diretriz Brasileira 2020¹⁴ orienta para indivíduos com apresentação aguda (< 6 h do início do AVCH): 1) PAS > 220 mm Hg – considerar a redução da PA com infusão IV contínua e o monitoramento frequente da PA.¹² 2) PAS entre 150 a 220 mmHg – reduzir a PA abaixo de 140 mmHg não apresenta benefícios para diminuir mortalidade ou incapacidade grave e é potencialmente perigoso.^{12,13} Considerar alvo de PAS < 180 mmHg.¹⁵

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

O AVCI é a segunda causa de morte mais comum e a segunda principal causa de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) perdidos em todo o mundo.¹⁶

A PA elevada é comum durante o AVCI agudo (ocorrendo em até 80% dos pacientes), especialmente entre pacientes com história de hipertensão. No entanto, a PA frequentemente diminui de forma espontânea durante a fase aguda do AVCI já em 90 minutos após o início dos sintomas. As preocupações teóricas compensatórias sobre a HA durante o AVCI agudo incluem o objetivo de aumentar a perfusão cerebral do tecido isquêmico, minimizando a exacerbação do edema cerebral e a transformação hemorrágica do tecido isquêmico, uma relação em forma de U entre a PA de admissão e resultados clínicos favoráveis, com as PAS e PAD ideais variando de 121 a 200 mm Hg e 81 a 110 mm Hg, respectivamente. É possível que exista uma faixa de PA ideal durante o AVCI agudo numa base individual, dependendo do subtipo de AVCI e outras comorbidades específicas do paciente. O início ou retomada precoce do tratamento anti-hipertensivo após AVCI agudo é indicado apenas em situações específicas: 1) pacientes submetidos à trombólise com ativador do plasminogênio tecidual, 2) pacientes com PAS > 220 mm Hg ou PAD > 120 mm Hg. Para o último grupo, deve-se ter em mente que a autorregulação cerebral na penumbra isquêmica do AVCI pode ser grosseiramente anormal e que a pressão de perfusão sistêmica seja necessária para o fluxo sanguíneo e o fornecimento de oxigênio. A redução rápida da PA, mesmo para níveis mais baixos dentro da faixa hipertensiva, pode ser prejudicial. Para todos os outros pacientes com AVCI agudo, a vantagem de reduzir a PA precocemente para reduzir a mortalidade e a dependência (incapacidade funcional) é incerta, mas reiniciar a terapia anti-hipertensiva para melhorar o controle da PA a longo prazo é razoável após as primeiras 24 horas para pacientes que têm hipertensão preexistente e são neurologicamente estáveis.

As recomendações da diretriz americana (ACC/AHA 2017)¹³ para o tratamento da hipertensão em pacientes com AVCI agudo são: 1) Adultos com AVCI agudo e PA elevada elegíveis para tratamento com ativador do plasminogênio tecidual IV devem ter sua PA lentamente reduzida para menos de 185/110 mm Hg antes do início da terapia trombolítica. 2) Em adultos com um AVCI agudo, a PA deve ser inferior a 185/110 mm Hg antes da administração do ativador do plasminogênio tecidual IV e deve ser mantida abaixo de 180/105 mm Hg por pelo menos as primeiras 24 horas após o início da terapia medicamentosa. 3) Iniciar ou reiniciar a terapia anti-hipertensiva durante a hospitalização em pacientes com

PA maior que 140/90 mm Hg que estão neurologicamente estáveis é seguro e razoável para melhorar o controle da PA a longo prazo, a menos que esteja contraindicado. 4) Em pacientes com PA de 220/120 mm Hg ou superior que não receberam alteplase IV ou tratamento endovascular e não possuem condições comórbidas que requeiram tratamento anti-hipertensivo agudo, o benefício de iniciar ou reiniciar o tratamento da hipertensão nas primeiras 48 a 72 horas é incerto; pode ser razoável reduzir a PA em 15% durante as primeiras 24 horas após o início do AVC. 5) Em pacientes com PA inferior a 220/120 mm Hg que não receberam trombólise IV ou tratamento endovascular e não têm uma condição comórbida que requer tratamento anti-hipertensivo agudo, iniciar ou reiniciar o tratamento da hipertensão nas primeiras 48 a 72 horas após um AVCI agudo não é eficaz para prevenir a morte ou dependência. (Figura 2)

A Diretriz Brasileira de 2020 orienta que no AVCI a PA frequentemente diminui espontaneamente em um período de 90 a 120 minutos durante a fase aguda e faz as seguintes recomendações: 1) Em caso de AVCI com indicação de trombólise uma redução da PA < 185/110 mm Hg antes da terapia fibrinolítica.^{13,14,17} Caso a PA permaneça > 185/110 mm Hg, a terapêutica trombolítica não deverá ser administrada. Essa recomendação também se aplica a pacientes que serão submetidos à trombectomia.^{13,14,18} A PA deve ser mantida < 180/105 mm Hg nas primeiras 24h após trombólise. 2) A redução inicial da PA em 15% pode ser aplicada nos casos de PA muito elevada ($\geq 220/120$ mm Hg) e com outras emergências hipertensivas (EH) associadas (dissecção de aorta, eventos coronarianos agudos, eclâmpsia, pós-trombólise e/ou edema agudo de pulmão).^{13,14,17} 3) Em pacientes com PA $\geq 220/120$ mm Hg que não receberem trombolítico e não apresentam outras EH que necessitem de tratamento anti-hipertensivo, o benefício de iniciar ou reiniciar o tratamento da hipertensão nas primeiras 48 a 72h é incerto. Parece ser prudente reduzir a PA em 15% durante as primeiras 24 h após o início do AVCI.^{13,14,17} 4) Iniciar ou reiniciar a terapia anti-hipertensiva durante a hospitalização em pacientes com PA $\geq 140/90$ mm Hg, que estejam neurologicamente estáveis, é seguro para melhorar o controle de PA a longo prazo.^{13,14,17} 5) Nos demais casos de AVCI, a redução da PA em 5 a 7 dias após o evento tem efeitos neurológicos controversos, sendo necessária a individualização do tratamento.^{14,17}

PREVENÇÃO

Nos indivíduos mais jovens sem doença CV ou renal estabelecida, manter a PA na faixa ótima ou normal, com meta de 120/80 mm Hg, pode ser mais eficaz para a prevenção cerebrovascular primária. Para aqueles hipertensos com história de um ou mais episódios prévios de AVC, a meta mais adequada para a prevenção secundária deve ser avaliada conforme o tipo de AVC e o tempo pós-evento. Nos casos crônicos de prevenção secundária, o preconizado é manter a PAS entre 120 e 130 mm Hg.¹⁹ Nos mais idosos ou com doença coronária associada, situação relativamente comum, o fenômeno da curva J deve ser considerado quando a PA alcança valores abaixo de 120/70 mm Hg, com maior risco para eventos CV e mortalidade.²⁰

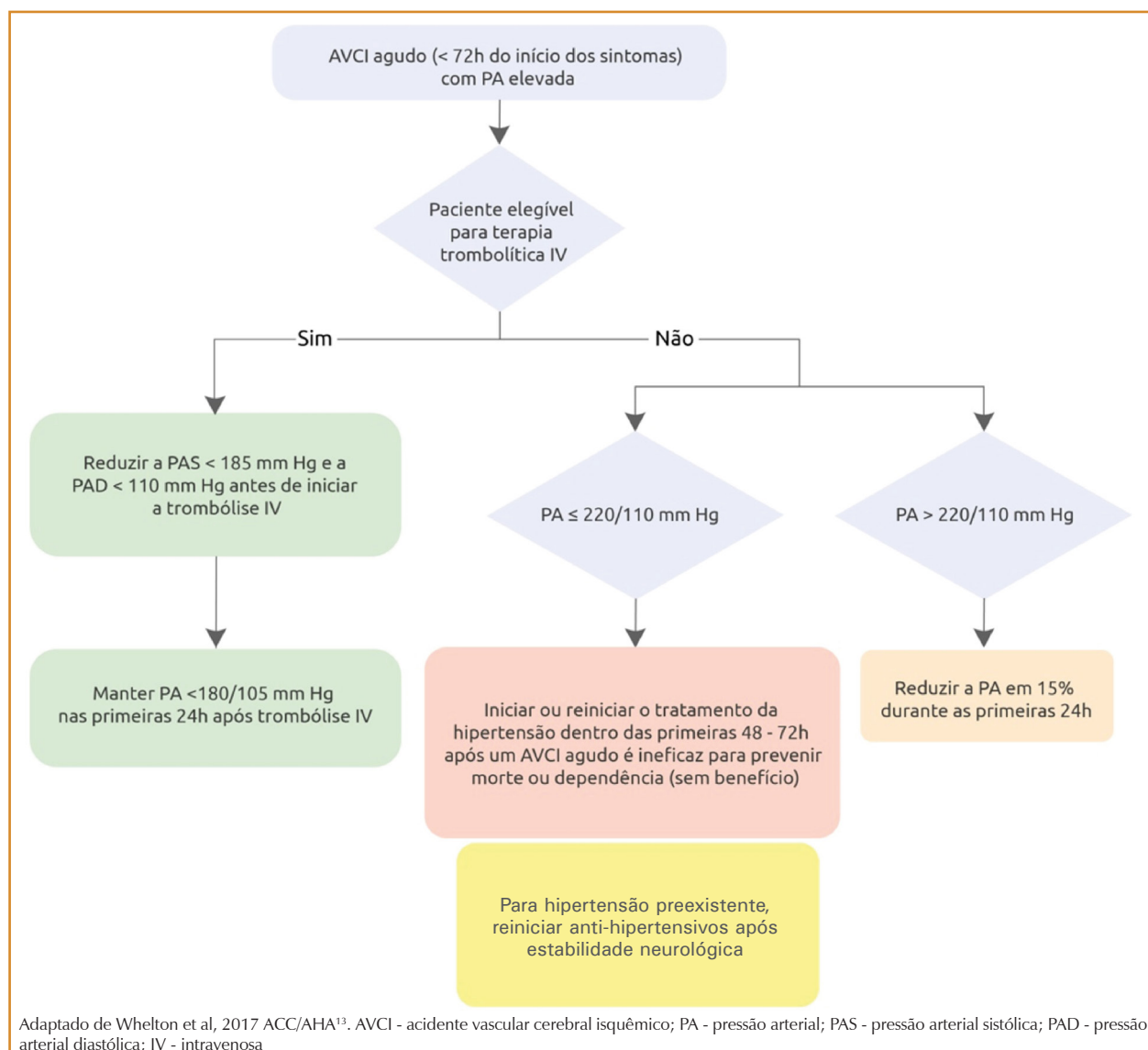


Figura 2. Algoritmo de tratamento da hipertensão em pacientes com AVCII agudo.

Dados recentes sobre a importância das hiperintensidades combinadas da substância branca/infartos cerebrais lacunares e sua progressão ao longo do tempo, para a previsão de AVC, foram avaliadas em análise prospectiva de 907 participantes do ARIC livres de AVC. A progressão moderada da doença cerebral microvascular foi significativamente associada a maior risco de AVC, e assim, parece que a progressão da doença cerebral microvascular se manifestando como novas lacunas e aumento no grau das hiperintensidades combinadas da substância branca está relacionada ao aumento substancial no risco de AVC a longo prazo.¹¹

Uma metanálise que incluiu 108 ensaios clínicos randomizados de medicamentos para redução da PA, com registro de eventos de doenças cardiovasculares e AVC, foi realizada para determinar a eficácia quantitativa de diferentes classes de medicamentos para reduzir a PA na prevenção de DAC e AVC e quem deveria receber tratamento. Verificaram as diferenças na PA entre o medicamento em estudo e placebo (ou grupo

controle que não recebeu o medicamento em estudo), (testes de diferença de pressão); 46 estudos compararam medicamentos (testes de comparação de medicamentos). Sete ensaios com três grupos randomizados caíram em ambas as categorias. Os resultados foram interpretados no contexto daqueles esperados da maior metanálise publicada de estudos de coorte, totalizando 958.000 pessoas. Foram 464.000 participantes, pessoas definidas em três categorias mutuamente exclusivas: participantes sem história de doença vascular, história de DAC ou história de AVC. Houve 41% (33% a 48%) de redução no AVC para uma redução da PA de 10 mm Hg sistólica ou 5 mm Hg diastólica, semelhante às reduções de 25% (DCV) e 36% (AVC) esperadas para a mesma diferença em PA da metanálise do estudo de coorte, indicando que o benefício pode ser explicado pela própria redução da PA. As cinco classes principais de medicamentos para reduzir a PA tais como tiazídicos, betabloqueadores, inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA)

e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) foram igualmente eficazes (dentro de alguns pontos percentuais) na prevenção de eventos coronarianos e AVC, com exceção dos BCC que tiveram um maior efeito preventivo sobre o AVC. Com exceção do efeito protetor extra dos betabloqueadores administrados logo após o infarto do miocárdio e do menor efeito adicional dos BCC na prevenção do AVCI, todas as classes de medicamentos para reduzir a PA mostraram um efeito semelhante na redução de eventos coronarianos e AVC por uma dada redução na PA, excluindo efeitos pleiotrópicos. A redução proporcional nos eventos de DCV foi igual ou semelhante, independentemente da PA pré-tratamento e da presença ou ausência de DCV existente.²¹ As orientações sobre o uso de medicamentos para reduzir a PA podem ser simplificadas para que os medicamentos sejam oferecidos a pessoas com todos os níveis de PA. Esses resultados indicam a importância da redução da PA em todas as pessoas acima de uma certa idade, em vez de medi-la em todos e tratá-la em alguns.²¹

RECORRÊNCIA

O risco anual de um “AVC secundário” ou subsequente para um paciente que teve um AVC inicial ou AIT (ataque isquêmico transitório), é de aproximadamente 4%, e a taxa de mortalidade de casos é de 41% após um AVC recorrente versus 22% após um AVC inicial. Entre os pacientes com um AVC recente ou AIT, a prevalência de hipertensão pré-mórbida é de aproximadamente 70%.¹³ O risco de AVC recorrente é aumentado pela presença de PA elevada, e o tratamento anti-hipertensivo recomendado por diretrizes para reduzir a PA foi associado a uma redução no risco de AVC recorrente em 1 ano. As metanálises de ensaios clínicos randomizados mostraram uma redução de aproximadamente 30% no risco de AVC recorrente com terapias de redução da PA.¹³ Uma questão frequentemente levantada é se a presença de infarto cerebral clinicamente assintomático incidentalmente observado em imagens do cérebro (TC ou RNM) em pacientes sem história ou sintomas de um AVC ou AIT garante a implementação de medidas secundárias de prevenção de AVC. A lesão cerebral vascular clinicamente assintomática está sendo cada vez mais considerada como um ponto de entrada para terapias de prevenção de AVC secundário, porque esses infartos cerebrais aparentemente silenciosos estão associados a fatores de risco de AVC típicos, de forma acumulativa levando a deficiências neurológicas sutis e aumentando o risco de eventos de AVC sintomáticos.

O estudo PROGRESS (*The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*), estudo randomizado controlado com placebo – prevenção secundária do AVC com associação IECA e tiazídico (perindopril e indapamida) observou queda na PAS/

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–74. doi: 10.1016/0140-6736(90)90878-9.
3. Staessen JA, Wang JC, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21(6):1055–76. doi: 10.1097/00004872-200306000-00002.

PAD respectivamente de 9/4 mm Hg e redução de 28% no desfecho primário em 6 meses, tanto em hipertensos como em não hipertensos. Este estudo de proteção contra AVC recorrente estabeleceu os efeitos benéficos da redução da PA em 6105 pacientes com doença cerebrovascular e as análises não forneceram evidências de uma relação da curva J entre o nível de PA e o risco de AVC entre pacientes com doença cerebrovascular e não identificaram em nenhum grupo de pacientes entre os quais uma redução mais intensa da PA não produziu maiores reduções de risco.²²

Embora a evidência para o uso de tratamento anti-hipertensivo para prevenir AVC recorrente em pacientes com AVC e PA elevada seja convincente, questões permanecem sobre quando exatamente iniciá-lo, que agente(s) específico(s) usar (se houver), quais alvos terapêuticos atingir e se a abordagem de tratamento deve variar de acordo com o mecanismo de AVC e o nível basal de PA.

As recomendações para o tratamento da hipertensão para prevenção do AVC secundário conforme a 2017 ACC/AHA são: 1) Adultos com hipertensão tratada anteriormente que tiveram um AVC ou AIT devem ser reiniciados com tratamento anti-hipertensivo após os primeiros dias do evento para reduzir o risco de AVC recorrente e outros eventos vasculares. 2) Para adultos que sofreram um AVC ou AIT, o tratamento com um diurético tiazídico, IECA ou BRA, ou o tratamento combinado de um diurético tiazídico mais IECA, é útil. 3) Adultos não tratados anteriormente para hipertensão que sofrem um AVC ou AIT e estão com uma PA estabelecida de 140/90 mm Hg ou superior devem receber tratamento anti-hipertensivo alguns dias após o evento para reduzir o risco de AVC recorrente e outros eventos vasculares. 4) Para adultos que sofrem um AVC ou AIT, a seleção de medicamentos específicos deve ser individualizada com base nas comorbidades do paciente e na classe farmacológica do agente. 5) Para adultos que experimentam um AVC ou AIT, uma meta de PA de menos de 130/80 mm Hg pode ser razoável. 6) Para adultos com AVC lacunar, uma meta alvo de PAS menor que 130 mm Hg pode ser razoável. 7) Em adultos não tratados anteriormente para hipertensão que apresentam um AVCI ou AIT e estão com PAS menor que 140 mm Hg e PAD menor que 90 mm Hg, a utilidade de se iniciar o tratamento anti-hipertensivo não está bem estabelecida.¹³

CONCLUSÃO

Estudos futuros devem ter como alvo questões definidas de forma mais restrita, como o tempo e as metas ideais para a redução da PA, bem como a classe terapêutica ideal do agente anti-hipertensivo por tipo de paciente e tipo de evento.

4. Lavin P. Management of hypertension in patients with acute stroke. *Arch Intern Med*. 1986;146:66–8.
5. Oliveira Filho J, Silva SCS, Trabuço CC, Pedreira BB, Souza EU, Bacellar A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology*. 2003;61(8):1047–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000092498.75010.57.
6. Leonardi-Bee Jo, Bath PMW, Phillips SJ, Sandercock PAC, IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33(5):1315–20. doi: 10.1161/01.str.0000014509.11540.66.
7. Boan AD, Lackland DT, Ovbigele B. Lowering of blood pressure for

- recurrent stroke prevention. *Stroke*. 2014;45:2506–13. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.003666.
8. Truelsen T, Heuschmann PU, Bonita R, et al. Standard method for developing stroke registers in low-income and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke). *Lancet Neurol*. 2007;6(2):134-9.
 9. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3Supl.3):1-83.
 10. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761–75.
 11. Koton S, Schneider ALC, Windham BG, Mosley TH, Gottesman RF, Coresh J. Microvascular Brain Disease Progression and Risk of Stroke: The ARIC Study. *Stroke*. 2020;51(11):3264-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030063.
 12. Hemphill III JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069.
 13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
 14. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; [online].ahead print, PP.0-0. doi:10.36660/abc.20201238.
 15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 16. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1260-344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
 17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, 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. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
 18. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296–306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
 19. Yannoutsos A, Tubiana CD, Safar ME, Blacher J. Optimal blood pressure target in stroke prevention. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(1):8-14. doi: 10.1097/WCO.0000000000000407.
 20. Béjot Y. Targeting blood pressure for stroke prevention: current evidence and unanswered questions. *J Neurol*. 2021;268(3):785-795. doi: 10.1007/s00415-019-09443-5.
 21. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
 22. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24(6):1201-8. doi: 10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86.