

# Acidente vascular cerebral isquémico – Prevenção: Aspectos actuais – É preciso agir

Ischaemic Stroke – Current aspects concerning prevention: We need to act

Francisco Silva\*

## Resumo

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a patologia com maior mortalidade e morbidade em Portugal. A Medicina moderna tem contribuído para um aumento da população idosa e, conseqüentemente, aumento do número de doentes com AVC. A trombólise, recentemente aprovada na Europa, apenas beneficia um número muito restrito de doentes. Assim, consideramos que a única forma de tentar diminuir a incidência desta doença consiste no controlo dos factores de risco. Neste artigo salienta-se a importância da terapêutica preventiva, abordam-se os factores de risco mais frequentemente relacionados com o AVC, com especial ênfase para aqueles que podem ser controlados, nomeadamente a hipertensão arterial e a dislipidemia, entre outros. Abordam-se os novos estudos que clarificam o papel das estatinas e dos inibidores do enzima conversor da angiotensina na prevenção primária e secundária do AVC. Chama-se a atenção para a empatia necessária entre médico-doente para uma melhor aderência às medidas preventivas propostas. Salienta-se a importância de campanhas globais de informação como medida fundamental na diminuição da incidência do AVC.

**Palavras chave:** Acidente Vascular Cerebral, prevenção, factores de risco, hipertensão arterial, lipídios, estatinas, Inibidores da ECA, antiagregação plaquetária.

\*Assistente Graduado de Medicina Interna  
Serviço de Medicina 2 do Hospital de Egas Moniz, Lisboa  
Recebido para publicação a 06.06.03  
Aceite para publicação a 18.04.04

## Abstract

Stroke is the main cause of morbidity and mortality in Portugal. Modern Medicine is contributing to increase the mean age of the population and consequently, the numbers of patients with stroke. Thrombolysis, recently approved in Europe, benefits only a minority of patients. Thus, we consider that the only form of reducing the incidence of this disease is by controlling risk factors. In this article we emphasize the importance of primary prevention and review risk factors most strongly related to stroke, with special attention to the controllable ones, namely hypertension and dyslipidemia, among others. Recent trials that clarify the role of statins and ACE-inhibitors in primary and secondary stroke prevention are reviewed. The importance of a healthy doctor-patient relationship, as well as the need for global information strategies, are underlined as the fundamental means to achieve patient compliance with the preventive measures proposed.

**Key words:** stroke, risk factors, hypertension, lipids, statins, ACE-inhibitors, anti-platelet aggregation.

## O problema

O acidente vascular cerebral (AVC), nunca é de mais lembrar, é a 2ª causa de morte em todo o mundo. Contribui para cerca de 5 milhões de mortes e mais de 15 milhões de AVCs não fatais por ano, com 50 milhões de sobreviventes de AVC e AIT (acidente isquémico transitório), muitos dos quais (1 em cada 6 doentes) terão novo AVC ou AIT em 5 anos.<sup>1</sup> Em Portugal constitui a primeira causa de morte, representando 20% da mortalidade global do País, com cerca de 20700 mortes em 1999, nas idades compreendidas entre os 35-70 anos (INE 1999). A prevalência e incidência do AVC está a aumentar. A melhoria dos cuidados médicos, o avanço contínuo do tratamento das doenças cardiovasculares, com o conseqüente aumento da sobrevida, resultou num aumento substancial da população idosa. Estima-se que no ano 2030 existam cerca de 300 milhões de pessoas com mais de 75 anos de idade. O aumento contínuo da incidência do AVC terá um grande impacto social e económico. Os custos em 1993, em Portugal, com a doença cerebrovascular, foram calculados em cerca de 40 milhões de contos (INE).

Também é sabido que não existem terapêuticas de fase aguda eficazes, com impacto na saúde pública. O rTPA apenas é administrado, em alguns países, em cerca de 1 a 2% dos doentes e, destes, só cerca de 11% têm benefício com esta terapêutica. Apesar disso, a alteplase foi recente-

## Quadro I – AVC: prevenção primária – níveis de intervenção<sup>1,2</sup>

- 1 – Pressão arterial: insuf. renal/cardíaca: <130/85 mmHg; diabetes < 130-80 mmHg
- 2 – Tabaco: parar de fumar; evitar exposição ao fumo
- 3 – Dieta rica em frutos, vegetais, cereais, peixe, legumes, carne magra e aves; pobre em gorduras – dieta saudável
- 4 – Diabetes: glicemia em jejum < 110 mg/dl; HbA1c < 7%
- 5 – Lipídios: LDL – diminuição dependente do risco (< 160 mg/dl; 130 ou 100 mg/dl)  
Tratar: HDL < 40 (homens); HDL < 50 mg/dl (mulher) e triglicérides > 150 mg/dl
- 6 – Actividade física moderada pelo menos 30 minutos/dia
- 7 – Peso ideal. 18-5 – 24.9 Kg/m<sup>2</sup>
- 8 – Fibrilhação auricular: tentar ritmo sinusal. Anticoagulação oral (INR 2.5)
- 9 – Aspirina (75-160 mg): risco de doença coronária ≥ 10% aos 10 anos
- 10 – Consumo moderado de álcool
- 11 – Retirada a recomendação da terapêutica hormonal de substituição (estudos HERS<sup>5</sup> e WHI<sup>6</sup>)

mente aprovada na Europa pela *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (Setembro 2002), para o tratamento do AVC isquémico com menos de 3 horas de evolução. Como se vê, com as limitações das opções terapêuticas que temos concluímos que os esforços deverão ser dirigidos no sentido da redução do risco de AVC, abordando agressivamente os factores de risco.

A prevenção deve começar aos 20 anos de idade com a avaliação do risco cardiovascular. A história familiar, o uso de tabaco, o consumo de álcool e a actividade física devem ser avaliadas em todas as consultas de rotina. A pressão arterial, o índice de massa corporal e o pulso devem ser registados pelo menos de 2/2 anos. A glicemia e os lípidos em jejum, devem ser medidos de acordo com risco de diabetes mellitus e dislipidemia do doente, pelo menos de 5 em 5 anos.<sup>1</sup>

Em relação à prevenção primária do AVC, a American Heart Association<sup>2</sup> fez recentemente um “update” às recomendações de 1997 e 2001, considerando como principais níveis de intervenção os factores descritos no *Quadro I*. Classicamente dividem-se os factores de risco em factores não-modificáveis (idade, sexo, raça e história familiar) e factores de risco modificáveis (*Quadro II*). Estes últimos acabam por ser os mais importantes porque são os que podemos e devemos tentar alterar para diminuir a incidência das doenças cardiovasculares. Nestas novas recomendações da AHA salienta-se: 1) nas recomendações de 2001 pretendia-se obter valores de pressão arterial (PA) inferiores a 140/90 mmHg; embora este objectivo se mantenha, é recomendado que os doentes com insuficiência renal e insuficiência cardíaca tenham valores de PA<130/85mmHg e nos doentes diabéticos PA<130/80mmHg; 2) mantem-se a recomendação em relação à abolição do tabaco, mas recomenda-se também que os doentes não-fumadores evitem

exposição ao fumo do tabaco; 3) actividade física moderada, pelo menos 30 minutos por dia, em todos os dias da semana, em vez dos 3 a 4 dias por semana inicialmente recomendados; 4) foi introduzida nas recomendações a aspirina na dose 75 a 160 mg/dia, nos doentes com elevado risco de doença cardiovascular, especialmente se o risco for superior a 10% aos 10 anos. Esta recomendação está de acordo com o parecer do US Preventive Services Task Force Report,<sup>3,4</sup> com a diferença de que, para estes, o risco de doença coronária ou AVC aos 10 anos deve ser maior que 6%; 5) é recomendada uma dieta saudável, rica em frutos, vegetais, cereais, peixe, legumes, carne magra, aves e pobre em gorduras; 6) intervenção na diabetes com objectivo de obter glicemia inferior a 110 mg/dl e hemoglobina A1c<7%; 7); nos lípidos salienta-se a recomendação de LDL-C < 100mg/dl, nos doentes com mais de 2 factores de risco e com risco aos 10 anos de doença coronária superior ou igual a 20%, ou com diabetes mellitus; maior liberalização no uso das estatinas; 8) recomendada anticoagulação oral na fibrilhação auricular crónica e intermitente, com objectivo de obter INR médio de 2.5. Alternativamente recomenda-se aspirina na dose de 325 mg/dia (*Quadro III*); 9) tratamento da obesidade para obter idealmente índice de massa corporal entre 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>, em vez dos 21 a 25 kg/m<sup>2</sup> recomendados anteriormente; 10) baseada nos resultados do estudos HERS (The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study),<sup>5</sup> que revelou que a terapêutica hormonal de substituição aumenta o risco de eventos coronários, cerebrovasculares e outros, foram retiradas destas normas todas as recomendações referentes à terapêutica hormonal de substituição. Mais recentemente esta atitude foi reforçada pelos achados do estudo WHI (Womens’s Health Initiative).<sup>6</sup> Todas as restantes recomendações se mantêm em vigor. O *Quadro IV* resume as recomendações

**Quadro II – Factores de risco modificáveis para o AVC isquémico**

Factor	Prevalência (%)	Risco relativo
HTA	25-40	3-5
Colesterol (> 240 mg/dl)	6-40	1.8-2.6
Tabaco	25	1.5
Inactividade física	25	2.7
Obesidade (N=18.5 – 24.9 Kg/m <sup>2</sup> )	18	1.8–2.4
Est. carotídea assintomática (>50%)	2-8	2
Alcoolismo	2-5	2
Fibrilhação auricular	1	5 (NV); 17 (valvular)

JAMA, September 18, 2002/vol288, 11:1388-95

AHA Guidelines. Circulation 2001;103:163-182

AHA Guidelines. 2002 Update. Circulation 2002;106:388-391

em relação à estenose carotídea.<sup>7</sup>

Estas recomendações revelam uma maior preocupação com estes factores de risco, que são considerados os mais importantes na prevenção da doença cardiovascular. A OMS elegeu como factores de risco major para a doença cardiovascular a hipertensão arterial (HTA), o colesterol elevado, o tabaco, a inactividade física, a obesidade e o baixo consumo de frutos e vegetais (World Health Report 2002).<sup>8</sup> Neste relatório salienta-se que a HTA é, por si só, responsável por mais de 50% das doenças cardiovasculares a nível mundial. O colesterol causa cerca de 1/3 e a inactividade física, o tabaco e o baixo consumo de frutos e vegetais são responsáveis por 20% das doenças cardiovasculares. Estima-se que a HTA e o colesterol elevado sejam responsáveis por mais de 75 milhões de doentes e mais de 9 milhões de mortes anualmente. No Japão as campanhas de informação e o aumento do número de hipertensos tratados conduziu a uma diminuição dos AVCs em mais de 70% (WHO Report 2002).

**Hipertensão arterial e AVC**

A hipertensão arterial é reconhecidamente um factor de risco major para o AVC isquémico e hemorrágico. Existe uma relação directa, contínua, independente e universal entre a PA e o risco de AVC e outros eventos cardiovasculares major.<sup>9</sup> O risco de AVC aumenta com o aumento quer da PA sistólica quer da PA diastólica. Por cada aumento superior a 5 mmHg da PA diastólica o risco de AVC aumenta 33%. Por outro lado, a redução da pressão arterial diastólica em 5-6 mmHg ou da PA sistólica em 10-12 mmHg conduz a uma redução do risco de AVC de 35 a 40%.<sup>10,11</sup> Numa revisão de 8 estudos, que englobou 15963 doentes, verifica-se que a redução do risco é similar nos doentes idosos com hipertensão arterial sistólica isolada (cerca de 30%), verificando-se que este benefício se estende aos

doentes com mais de 80 anos de idade, nos quais a redução do risco é da ordem dos 34%.<sup>12</sup> Segundo MacMahon,<sup>13</sup> cerca de 75% dos AVCs ocorrem em pessoas com PA<155/95 mmHg (a maioria destes eram normotensos com valores de PA<140/90 mmHg). Estudos prospectivos, de observação, revelaram uma relação positiva entre a PA e o risco de AVC; não se identificou limite inferior de PA a partir do qual o risco de AVC não continue a diminuir.<sup>14</sup> O 7º relatório do JNC (JNC-7)<sup>15</sup> considera que valores de 120-139 mmHg de PA sistólica e de 80-89 mmHg de PA diastólica são valores de risco para doença cardiovascular, clas-

sificando estes indivíduos como pré-hipertensos (*Quadro I*), devendo-se incentivar medidas que alterem o estilo de vida (hipertensão arterial como “lifestyle syndrome”<sup>16</sup>). O risco de doença cardiovascular começa com valores de PA de 115/75 mmHg e duplica por cada aumento de 20/10 mmHg. Também é referido neste relatório que nos indivíduos com mais de 50 anos de idade, valores de PA sistólica superiores a 140 mmHg são factor de risco mais importante para doença cardiovascular do que a PA diastólica.<sup>15</sup>

Recentemente surgiu o estudo HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) que demonstrou que o tratamento com o inibidor conversor da angiotensina, ramipril (10 mg/dia), reduz a morbidade e a mortalidade cardiovascular em doentes de alto risco cardiovascular, mas sem disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca.<sup>17</sup> Trata-se de um estudo randomizado, duplamente oculto, comparado com placebo, realizado em 9297 doentes com idade superior a 55 anos (média de idades 66 anos) e história de doença coronária, doença cerebrovascular, doença arterial periférica e diabetes mellitus, com pelo menos mais um factor de risco adicional; num “follow up” de 4,5 anos. Cerca de 50% destes doentes tinham hipertensão arterial tratada, sendo os valores médios de PA 139/79mmHg (valores normais). Verificou-se redução do AVC total de 32% e do AVC recorrente de 33%. Numa subanálise deste estudo<sup>18</sup> verificou-se redução do AVC não-fatal em 24% e do AVC fatal em 61%; no entanto, o número de doentes que morreram foi muito pequeno. A redução da pressão arterial neste estudo foi muito ligeira (em média 3.3 de PA sistólica e 1.4 mmHg de PA diastólica). Como os dados epidemiológicos e os estudos randomizados mostraram que reduções prolongadas de PA de 3.3 mmHg de sistólica e 1.4 mmHg de diastólica estavam associados a redução do risco de AVC de 13% e do enfarte do miocárdio de 5%, os investigadores sugeriram que o ramipril tinha efeitos

### Quadro III – Anticoagulação oral e fibrilhação auricular: recomendações

Risco	Factor de risco	Terapêutica
Elevado	* AVC prévio/AIT ou embolismo sistémico * HTA * Função ventricular esquerda diminuída * Idade > 75 anos * Doença mitral reumatisal	* varfarina (INR 2-3) 2.5
Moderado	* 65-75 anos * Diabetes mellitus e * Doença coronária com função sistólica ventricular preservada	* 1 factor de risco: varfarina ou aspirina * > 1 factor de risco: varfarina
Baixo	* < 65 anos * Sem evidência clínica ou ecocardiográfica de d. cardiovascular	* aspirina

Adaptado de: Alberts GW, et al. Chest.2001;119:194S-206S.

### Quadro IV – Endarterectomia carotídea: indicações<sup>7</sup>

Condição	Grau de Estenose	Indicado?
Sintomático	70-99%	Sim
Sintomático	50-69% (a)	Sim
Sintomático	<50%	Não
Assintomático	60-99%	Sim (b)

(a) em doentes de alto risco: homens, AVC hemisférico/AIT  
(b) controverso. Benefício apenas se risco perioperatório < 2%  
Adaptado de: Barnett HJM, Meldrum HE. Ach Neurol/vol57. Jan 2000:40-45.

para além da diminuição da PA. Outra explicação possível deve-se ao facto de, contrariamente à prática corrente, o ramipril ter sido administrado à noite, pelo que o seu efeito de pico ocorreu de madrugada, altura em que os AVCs são mais frequentes. Um pequeno sub-estudo com 38 doentes com doença arterial periférica, randomizados para ramipril (20 doentes) e placebo (18 doentes) administrados à noite e seguidos com monitorização ambulatória da PA após um ano, revelou que os doentes do grupo ramipril tiveram uma redução diurna da PA sistólica de 6 mmHg e da PA diastólica de 2 mmHg e uma redução da PA nas 24 horas de 17 mmHg para a sistólica e de 8 mmHg para a diastólica, comparativamente com o placebo.<sup>19</sup> Os benefícios da terapêutica com o ramipril foram observados independentemente do valor da PA inicial e dos fármacos usados concomitantemente (AAS, outros anti-hipertensores, estatinas...). Daí que os investigadores do HOPE tenham concluído que os doentes com alto risco de AVC devem ser tratados com ramipril, qualquer que seja o valor inicial da PA (normotenso ou hipertenso), em associação com outras terapêuticas preventivas.

Mais recentemente, surgiu o estudo PROGRESS<sup>20</sup> (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke), randomizado com controlo de placebo, realizado em 172 centros (Austrália, Ásia e Europa), com 6105 indivíduos normotensos ou com hipertensão arterial e história de AVC ou AIT, a quem foi administrado perindopril (4 mg/dia) e, ou, indapamida (à discricção do médico) ou placebo, num “follow up” de cerca de 4 anos. O objectivo principal foi emergência de novo AVC fatal ou não fatal. Resultados: redução de 28% do número de AVCs isquémicos no grupo dos doentes no tratamento activo (370 AVCs - 10%) em relação ao grupo do placebo (420 AVCs - 14%), diminuição dos eventos vasculares totais em 26% e diminuição das alterações cognitivas. A associação indapamida+perindopril teve diminuição média da PA 12/5 mmHg e redução em 43% dos AVCs, com benefícios idênticos nos doentes hipertensos e normotensos. A combinação de indapamida com perindopril diminui o risco de AVC em 1 a 6 eventos não-fatais por cada 11 doentes tratados. A diminuição do risco de AVC no grupo do perindopril não foi estatisticamente significativa; as razões foram pouco claras.<sup>20,21</sup> Para estes a terapêutica baseada em perindopril deve ser considerada de rotina para os doentes com AVC ou AIT, qualquer que seja o tipo de AVC (isquémico ou hemorrágico), o valor inicial da PA (hipertenso ou normotenso) e quaisquer que sejam os outros tratamentos instituídos (PROGRESS).

Um 3º estudo realizado em 9193 doentes com HTA essencial comparou o losartan (100 mg) com o atenolol (100 mg), ambos administrados uma vez ao dia – estudo LIFE (Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension)<sup>22</sup>, durante um período de 4,8 anos de “follow up”. Os 2 grupos eram homogêneos, tendo-se verificado uma redução de 25% do risco relativo de AVC no grupo do losartan, comparativamente ao grupo do atenolol e 13% do risco associado de AVC, enfarte do miocárdio e morte e,

### Quadro V – Classificação da pressão arterial: JNC7<sup>15</sup>

Classificação	P. Art. Sistólica	ou	P. Art. Diastólica
Normal	<120 (mmHg)	ou	< 80
Pré-hipertensão	120-139	ou	80-89
Estadio 1	140-159	ou	90-99
Estadio 2	≥160	ou	≥100

ainda, uma diminuição da incidência de novos casos de diabetes mellitus de 25%, no grupo do losartan, comparativamente ao grupo do atenolol. Estes dados sugerem que o losartan possui efeitos benéficos para além da redução da pressão arterial.

O candesartan (8 mg/dia) no estudo SCOPE<sup>23</sup> (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) administrado a doentes com hipertensão arterial “ligeira” (média 166/90 mmHg), revelou uma redução do risco de AVC, enfarte do miocárdio ou de morte cardiovascular de 11%, redução do risco de AVC não-fatal de 28% e de novos casos de diabetes mellitus de 20%, comparativamente ao placebo.<sup>23,24</sup>

Os resultados destes estudos indicam que a inibição da formação ou da acção da angiotensina II previnem a emergência do AVC e outros eventos vasculares e, possivelmente, de novos casos de diabetes mellitus, e sugerem que uma parte do seu efeito poderá ser independente do grau de diminuição da PA.<sup>24</sup> Isto vem ao encontro de alguns estudos que sugerem que a angiotensina II é um factor de risco independente para o AVC.<sup>25,26</sup>

Muitas questões ficam por responder após estes estudos: 1) Existe efeito benéfico relacionado com determinada classe de anti-hipertensores? Uma revisão de vários estudos que comparam os efeitos dos IECAS com os diuréticos, bloqueantes-beta e antagonistas do cálcio no AVC e em eventos vasculares major não revelou qualquer efeito benéfico, estatisticamente significativo, de qualquer regime utilizado.<sup>27</sup> Staessen,<sup>28</sup> numa meta-análise realizada em 62-605 doentes de nove estudos randomizados, verificou que os IECAS, diuréticos, bloqueantes-beta e os antagonistas do cálcio ofereciam protecção cardiovascular idêntica, mas os antagonistas do cálcio eram mais eficazes na redução do AVC. Por outro lado o estudo CAPP<sup>29</sup> mostrou incidência de AVC fatal e não-fatal 1,25 vezes superior nos doentes randomizados para o grupo do captopril em comparação com o grupo dos diuréticos e ou bloqueantes-beta. Para maior esclarecimento deste aspecto são necessários estudos comparativos directos. Aguardam-se com alguma expectativa os resultados do estudo VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial), que compara um antagonista dos receptores da angiotensina (valsartan 80 mg/dia) com um antagonista do cálcio (amlodipina 5 mg/dia), em 15314 doentes hipertensos de alto risco, cujos res-

sultados deverão estar concluídos em finais de 2004. 2) Todos nós estamos preocupados com os mecanismos de auto-regulação cerebral pós-AVC ou demência vascular, que podem estar alterados, necessitando o organismo de PA mais elevada para proporcionar pressão de perfusão cerebral adequada. Daí a questão: - até quanto podemos baixar a PA mantendo o benefício? Os estudos acima mencionados revelaram benefício da terapêutica anti-hipertensora mesmo em doentes com PA normal e cujos valores tensionais baixaram com a terapêutica instituída. Existem estudos epidemiológicos e estudos controlados que sugerem que quanto mais baixa for a PA menor será o risco de AVC.<sup>30</sup> Segundo Friday e al,<sup>31</sup> num estudo realizado em 662 doentes, randomizados dentro de um mês pós-AVC e que foram seguidos durante 4 anos, o risco de recorrência do AVC foi maior nos doentes com PA sistólica ≥ 140 mmHg, comparados com os com PA sistólica <140 mmHg e maior nos com PA diastólica ≥ 80 mmHg em relação aos que tinham PA diastólica < 80 mmHg. Os autores concluíram que quanto mais baixa for a PA menor será a recorrência do AVC. Estes resultados põem em questão a existência de “curva J” para a PA. Ainda não foi identificado o nível mais baixo de PA a partir do qual não existe benefício na diminuição do risco de AVC. Enquanto se discute este assunto recomenda-se tratar os doentes até atingir valores de PA ≤ 130/85mmHg (e 120/80 mmHg nos diabéticos) ou até ao limite de tolerância do doente.<sup>31</sup> O JNC-7<sup>15</sup> refere que a diminuição da PA para valores de 120/80 mmHg conduz à diminuição do número de síndromes coronárias agudas, insuficiência cardíaca, AVC, doença renal e, também, diminuição do número de mortes. 3) Que fármaco utilizar? Hankey sugere para a prevenção secundária terapêutica com indapamida associado a perindopril ou ramipril, porque são eficazes e complementam as restantes terapêuticas antiaterogénicas e antitrombóticas, incluindo a aspirina.<sup>20,30,32,33</sup> Na prevenção primária considera todos os anti-hipertensores eficazes<sup>30</sup>. 4) Uma outra questão que fica por responder é quando se deve iniciar a terapêutica anti-hipertensora? Estudos clínicos com nimodipina na fase aguda do AVC demonstraram correlação directa entre a diminuição da PA e o agravamento clínico – provavelmente devido à diminuição da pressão de perfusão cerebral.<sup>34</sup> Estudos mais recentes sugerem que não se verifica alteração significativa na perfusão cerebral com os IECAS quando administrados a doentes na fase aguda do AVC isquémico, o que poderá estar relacionado com aumento da compliance vascular e ou dilatação dos vasos extracranianos.<sup>35,36</sup> O perindopril na dose de 4 mg/dia foi administrado a doentes com AVC prévio e doença da carótida interna moderada a grave ou estenose da carótida interna, durante 14 dias, com a finalidade de avaliar o seu efeito na PA e fluxo cerebral. Consegiu-se diminuir em 8% a PA, sem afectar a pressão de perfusão cerebral global e regional. O fluxo cerebral foi preservado, apesar da redução significativa da PA.<sup>37</sup> Estes estudos sugerem, pelo

menos do ponto de vista teórico, o uso de IECAS, quando necessário para reduzir a PA nos doentes com AVC. Segundo Gorelick,<sup>38</sup> a evidência sugere que podemos baixar a pressão arterial pós AVC, independentemente da existência ou não de HTA, com o objectivo de diminuir o risco de novo AVC; sugerindo esperar 7 a 14 dias, um mês ou até mais, até estabilização da circulação cerebral colateral. Temos iniciado terapêutica anti-hipertensora quando o doente se encontra clinicamente estabilizado (geralmente ao fim de 7 a 14 dias do AVC). Penso que esta atitude deve ser individualizada.

## AVC e Lipídios

Sabe-se que existe uma relação directa entre a hiperlipidemia e a doença coronária, sendo esta relação menos esclarecida em relação ao AVC. Uma meta-análise de 35 estudos prospectivos que envolveu 450.000 indivíduos, não demonstrou qualquer associação entre os níveis elevados de colesterol e o AVC; tendo mesmo revelado um aumento da mortalidade por AVC hemorrágico nos doentes com níveis de colesterol inferiores a 160 mg/dl.<sup>39</sup> Outros estudos, como o MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)<sup>40</sup> e um estudo Japonês,<sup>41</sup> apenas revelaram uma relação ligeira entre os níveis elevados de colesterol e o AVC isquémico.

A grande evidência da relação entre o AVC e os lipídios resulta dos estudos mais recentes de meta-análise<sup>42</sup> e estudos de prevenção secundária em doentes com doença coronária que utilizaram inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase (*estatinas*) e demonstraram que havia uma redução do AVC de 28% nos doentes submetidos a terapêutica com simvastatina<sup>43</sup> (estudo 4s – *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group*) e de 19% nos submetidos a terapêutica com pravastatina (estudo LIPID).<sup>45</sup> Estes estudos conduziram à aprovação pela “Food and Drug Administration” da simvastatina e da pravastatina na prevenção do AVC em doentes com doença coronária. Posteriormente surgiram outros estudos que confirmaram estes resultados.

Os estudos 4S<sup>43</sup> (n=4444 doentes), CARE<sup>46</sup> (n=4159 doentes) e LIPID<sup>45</sup> (n=9014 doentes) foram estudos controlados, randomizados e com controlo de placebo, realizados em doentes com história de doença coronária (angina instável ou enfarte agudo do miocárdio), com “follow up” de cerca de 5 anos cada, que tiveram como objectivos avaliar a eficácia da simvastatina (4S) e pravastatina (CARE e LIPID) na redução do risco de morte por doença cardiovascular e de eventos vasculares. No 4S, num “follow up” de 5,4 anos, verificou-se uma redução da mortalidade total de 30%, principalmente devido a uma redução da mortalidade por doença coronária de 42%. Numa análise posterior do 4S verificou-se redução da incidência de AVC fatal e não-fatal e de AIT de 28%.<sup>39</sup> No CARE,<sup>46</sup> a pravastatina na dose de 40 mg/dia demonstrou uma redução do risco de 24%

da incidência de doença coronária fatal e enfarte agudo do miocárdio não-fatal, comparativamente com o placebo e redução do risco relativo de AVC em 32%. O LIPID<sup>45</sup> teve um “follow up” de 6 anos, tendo-se verificado redução do risco relativo de morte por doença cardíaca de 24%, diminuição da mortalidade total de 22% e do risco relativo de AVC de 19%.

Nestes estudos a terapêutica com estatina foi introduzida, em média, após 3 a 36 meses do evento cardíaco. Assim, tornava-se necessário saber se a introdução mais precoce era segura e se trazia benefícios para o doente com síndrome coronária aguda. Foi assim que surgiu o estudo MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering),<sup>47</sup> que randomizou 3086 adultos com angina instável ou enfarte agudo do miocárdio sem supra de ST (enfarte não-Q) para terapêutica com atorvastatina (80mg/dia) ou placebo, entre 24 a 96 horas após admissão hospitalar. Os doentes do grupo da atorvastatina tiveram uma redução absoluta do risco de morte, enfarte do miocárdio não-fatal, ressuscitação pós paragem cardíaca e angina recorrente de 2,6% com risco relativo de 16%, num período de 16 semanas de “follow up” (p=0.048) A diminuição do risco relativo de AVC foi de 50%.<sup>48</sup> Muitos destes doentes faziam aspirina, bloqueantes-beta e IECAS. A dose de atorvastatina utilizada neste estudo foi muito alta e não é a dosagem que se utiliza usualmente.

O estudo Europeu ASCOT-LLA<sup>49,50</sup> (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm), prospectivo e randomizado, foi o primeiro estudo de prevenção primária realizado em doentes hipertensos com colesterol normal ou ligeiramente elevado, a quem foi administrado 10 mg de atorvastatina ou placebo. Teve início em 1997 e parou precocemente (ao fim de 3.3 anos, em vez dos 5 anos previstos) em Outubro de 2002, porque os doentes que faziam atorvastatina tinham muito menos enfartes do miocárdio fatais e não-fatais e AVCs, quando comparados com o grupo do placebo. A redução do enfarte agudo do miocárdio não-fatal foi de 36%, a dos eventos coronários totais foi de 21%, sendo a redução do AVC fatal e não-fatal de 27%, todos com valor estatisticamente significativo.<sup>49,50</sup>

Os estudos de prevenção secundária com estatinas, com objectivo de baixar o colesterol, foram realizados em doentes com doença coronária, não havendo nenhum estudo em doentes com história de AVC ou AIT (com excepção de alguns doentes do estudo MIRACL). Recentemente surgiu o HPS (Heart Protection Study),<sup>51</sup> estudo randomizado, com controlo de placebo, realizado em homens e mulheres com 40 a 80 anos de idade, com história de doença coronária, AVC, AIT, doença arterial periférica, endarterectomia carotídea ou outra cirurgia arterial ou angioplastia ou diabetes tipo 1 ou tipo 2. Dos 32145 indivíduos elegíveis para o estudo foram randomizados 20536 (15454 homens e 5082 mulheres). Destes, 5806 tinham mais de 70 anos de idade. Um total de 8510 tinham história de enfarte do mio-

cárdio, 4876 tinham história de outras doenças cardíacas e 7150 não tinham qualquer doença cardíaca. Destes 1820 tinham doença cerebrovascular, 2701 doença arterial periférica e 3982 tinham diabetes mellitus. Dos doentes com doença cardíaca (13386), 1460 tinham doença cerebrovascular, 4047 diabetes mellitus e 1981 tinham doença arterial periférica. Um total de 8457 tinham hipertensão arterial tratada, mas só 237 tinham unicamente hipertensão arterial. Alguns doentes tinham mais de uma patologia. Todos tinham valores de colesterol de, pelo menos, 135 mg/dl. Os doentes foram randomizados para terapêutica com simvastatina 40 mg/dia (n=10269) ou placebo (n=10267). Num “follow up” de 5 anos, verificou-se diminuição da mortalidade por doença coronária de 18% em relação ao placebo (p=0.0005) e de enfarte agudo do miocárdio não-fatal de 38% (p<0.0005). Em relação ao AVC houve diminuição da incidência do primeiro AVC e da recorrência do AVC em 25% (p=0.0001), principalmente devido a uma redução significativa dos AVCs isquémicos (30%). Não houve qualquer diferença estatisticamente significativa na incidência dos AVCs hemorrágicos (51 no grupo da simvastatina e 53 no grupo do placebo). A mortalidade global, por qualquer causa, diminuiu em 24%.

Da análise de alguns subgrupos verifica-se que a redução da incidência dos eventos vasculares major no grupo da simvastatina foi cerca de 25% e independente do sexo ou idade, da concentração da creatinina sérica, do tabagismo, do tratamento para a HTA, do uso de bloqueantes-beta, IECAS ou do ácido acetilsalicílico.<sup>51</sup> Por outro lado, a redução proporcional do risco não parece ser influenciada pelos valores do colesterol e triglicéridos verificados antes do tratamento. Verificou-se uma redução altamente significativa do risco de eventos vasculares major entre 6793 doentes com valores de LDL colesterol pré-tratamento inferiores a 116 mg/dl (589 – 17,6% para a simvastatina versus 756 – 22,2% no placebo); p<0.0001 e entre 3421 com valores de LDL colesterol<100mg/dl (282 – 16,4% para a simvastatina versus 358 – 32% para o grupo do placebo); p<0.0006.

Assim, o HPS demonstrou que os benefícios da terapêutica com simvastatina (40mg/dia) são independentes dos níveis de colesterol ou triglicéridos antes do tratamento, da idade, sexo, tabagismo e da terapêutica da hipertensão e de outras terapêuticas (aspirina, anti-hipertensores...). Os autores do HPS concluíram que “a terapêutica com estatinas parece ser benéfica para uma população muito maior do que a visada actualmente, incluindo doentes com valores de colesterol baixo ou normal”.<sup>51</sup>

Aguardam-se os resultados do estudo SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels),<sup>52</sup> que randomizou 4708 doentes, com AVC ou AIT prévio e sem doença cardíaca, para terapêutica com 80 mg de atorvastatina por dia ou placebo, cujo objectivo primário será a redução do risco de AVC. O “follow up” deverá estar concluído em 2004.

Os estudos iniciais com terapêutica para a diminuição do colesterol detectaram uma relação adversa entre os níveis baixos de colesterol e o risco de AVC hemorrágico.<sup>53,54</sup> No entanto, os estudos 4S,<sup>43</sup> CARE,<sup>46</sup> LIPID,<sup>45</sup> HPS<sup>51</sup> e, ainda, o Korean Medical Insurance Corporation Study,<sup>55</sup> que avaliou 114793 homens durante um período de 6 anos, não encontraram qualquer relação adversa entre os valores baixos de colesterol e a incidência de AVC hemorrágico.

Em conclusão, parece existir uma relação directa entre os níveis de colesterol e o risco de AVC isquémico. Não parece existir qualquer relação adversa entre os valores baixos de colesterol e o AVC hemorrágico. O HPS<sup>51</sup> e, mais recentemente, o estudo PROSPER (Prospective Study Pravastatin in the Elderly at Risk)<sup>56</sup> não conseguiram demonstrar que as estatinas podem reduzir ou prevenir o declínio cognitivo.

### Antiagregação plaquetária/problemas

Todos sabemos que a antiagregação plaquetária é importante e deve ser administrada a todos os doentes para a prevenção da recorrência do AVC. As “guidelines” da 6ª conferência de consenso, publicadas em 2001, do ACCP (American College of Chest Physicians)<sup>57</sup> recomendam “aspirina na dose de 50 a 325 mg/dia, ou aspirina 25 mg/dia associada ao dipiridamol 200 mg duas vezes por dia, ou o clopidogrel 75 mg/dia”, para a prevenção secundária do AVC. Também o grupo “Antithrombotic Trialists’ Collaboration”, na sua última meta-análise,<sup>58</sup> refere que a terapêutica antiplaquetária protege os doentes contra a recorrência dos eventos vasculares e que esta terapêutica deve ser iniciada precocemente durante a fase aguda do AVC isquémico e continuada durante muito tempo. Este grupo recomenda aspirina na dose de 75-150 mg/dia, sendo o clopidogrel alternativa para os doentes com contra-indicação para aspirina. Recentemente foi publicado o estudo TACIP (Triflusal versus Aspirin Cerebral Infarction Prevention)<sup>59</sup>, que compara o triflusal (900 mg/dia) com a aspirina (330 mg/dia) na prevenção da recorrência do AVC isquémico, tendo revelado eficácia idêntica à aspirina mas com menor incidência de hemorragia cerebral e gastrointestinal.

A antiagregação plaquetária é eficaz na prevenção da recorrência do AVC, mas a sua eficácia é pequena (aspirina previne cerca de 18% dos AVCs recorrentes, segundo o European Stroke Prevention Study). Recentemente também têm surgido problemas de resistência à aspirina. Estudos de resistência à aspirina em doentes com AVC isquémico mostraram que o efeito antiplaquetário da aspirina não é constante, colocando dúvidas em relação à protecção ao longo do tempo.<sup>60</sup> Apesar do aumento escalonado da dose de aspirina, o seu efeito antiplaquetário flutua entre a inibição completa, inibição parcial e resistência em cerca de 1/3 dos indivíduos.<sup>60,61</sup> Outros problemas com que nos confrontamos diariamente relacionam-se com os AVCs que surgem em doentes previamente antiagregados ou antico-

agulados. Que fazer nestas situações? O estudo WARSS (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study)<sup>62</sup> e o AAASPS (African American Antiplatelet Stroke Prevention Study),<sup>63</sup> não demonstraram qualquer vantagem da terapêutica com varfarina ou ticlopidina em relação à aspirina, respectivamente, nos doentes com AVC. Quais as alternativas? A terapêutica combinada poderá ser uma alternativa válida. O EPS-2 (*European Stroke Prevention Study*)<sup>64</sup> demonstrou superioridade da terapêutica com aspirina+dipiridamol (redução do risco de 37% -  $p < 0,0001$ ) em relação à aspirina isolada (18% -  $p = 0,013$ ) e ao dipiridamol (16% -  $p = 0,015$ ). O estudo CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events),<sup>65</sup> realizado em mais de 12000 doentes com síndrome coronária aguda sem supra de ST, revelou que a associação do clopidogrel com a aspirina reduz a incidência da recorrência do enfarte do miocárdio, AVC e morte de causa vascular em 20%, comparativamente com a aspirina isolada. No entanto, o período de observação deste estudo foi, em média, de 9 meses, pelo que não pode ser extrapolado para a prevenção secundária do AVC, que requer muito mais tempo de terapêutica. Aguardam-se os resultados dos estudos (*Major Ongoing Stroke Trials*)<sup>66</sup> MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke), que avalia a eficácia da aspirina+clopidogrel contra o clopidogrel isolado, que deverão surgir em 2004; estudo CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance), que se pensa poder ter resultados em 2006, também avalia a eficácia do clopidogrel e da aspirina tanto na prevenção primária como secundária do AVC em doentes de alto risco; do estudo ESPRIT (European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial), que compara os anticoagulantes orais com o dipiridamol+aspirina e com a aspirina isolada. Outros estudos foram recentemente anunciados, como o PROFESS (Preventing Regimen for Effectively avoiding Second Strokes) que compara a aspirina+clopidogrel com dipiridamol+aspirina.

## Conclusão

O AVC é um “flagelo” da humanidade. Cerca de 5 milhões de pessoas morrem anualmente por AVC. A incapacidade resultante do AVC atinge por ano cerca de 15 milhões de pessoas. A terapêutica trombolítica para o AVC foi recentemente autorizada na Europa, mas esta não é curativa e apenas vai beneficiar um número muito limitado de doentes. Actualmente, a única arma eficaz no tratamento do AVC é a sua prevenção. A prevenção deve começar cedo, talvez na adolescência, promovendo uma dieta saudável e informando os adolescentes do malefício do tabaco, do álcool, da inactividade física e outros factores ou atitudes, em relação às doenças cardiovasculares. Os fumadores devem ser incentivados a deixar de fumar. Os benefícios da

cessação do tabagismo começam a verificar-se logo ao fim de 1 ano com redução do número de enfartes do miocárdio e de AVCs (Stroke 1997;96: 1089-1096) e ao fim de 5 anos o risco é idêntico ao dos não-fumadores. Devem ser instituídos programas globais de informação, educação e “manuseamento” dos factores de risco. O médico deve estar bem informado e deve informar os seus doentes da importância do controlo e tratamento dos factores de risco cardiovasculares. Para Christopher Murray, MD (Director Executivo da OMS),<sup>8</sup> “a terapêutica combinada com aspirina, estatina e anti-hipertensores pode diminuir a mortalidade e morbilidade por doença cardiovascular em mais de 50%”. Devemos tentar seguir o exemplo do Japão, em que as campanhas de educação governamentais e o incremento no tratamento de doentes com hipertensão arterial diminuiu significativamente o número de hipertensos e o número de AVCs em mais de 70%.<sup>8</sup> Portanto, devemos insistir nestes factores de risco e abordá-los de forma agressiva, com o objectivo de obter PA da ordem dos 120/80 mmHg e LDL-C inferiores a 100 mg/dl, nos doentes de alto risco cardiovascular.<sup>1,15,67</sup> A prevenção é o melhor “tratamento” para o AVC. É preciso agir com rapidez, eficácia, empenho e convicção. Um médico não convicto e empenhado dificilmente consegue convencer o doente a seguir os seus conselhos. O exemplo deveria começar nos profissionais da saúde.

## Bibliografia

1. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular disease and Stroke:2002 Update. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation* 2002;106:388-391.
2. Goldstein LB, Adams R, Becker K et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council of the American Heart Association 2001;103:163-182.
3. Hayden M, Pignon M, Philips C, Mulrow Cynthia. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Summary of the Evidence for U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-172.
4. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: Recommendation and Rational. U.S Preventive Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:157-160.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:603-613.
6. Writing Group for the Womens’s Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Heath Postmenopausal Women. *JAMA* 2002;288:321-333.
7. Barnett HJM, Meldrum HE. *Ach Neurol* 2000; 57:40-45.
8. World Health Report 2002. <http://who.int/mediacentre/releases/pr83/en/print/html>
9. 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;335:765-774.
10. The Risc Group. *Lancet* 1990;335:827-830.
11. Neal B, MacMahon. *J Hypertension* 1995;13;1869-1873.
12. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R,

- for the INDANA Group. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999;353:793-796.
13. MacMahon S et al. *J Hypertension* 1994;12(10):S11-S14.
  14. Domenic A. Sica. *J Clin Hypertens* 2002; 4(2):126-129.
  15. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Avaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
  16. Kottke TE, Stroebel RJ, Hoffman RS. JNC 7-It's more than high blood pressure. *JAMA* 2003; 289 (19):2573-2575.
  17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of na angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in hight-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
  18. Bosch J, Yusuf Salim, Pogue Janice et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002 Mar 23;324:699-702.
  19. Svensson P, de Faire U, Sleight P et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension*. 2001;38:E28-E32.
  20. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
  21. Staessen JA. *Lancet* 2001;358:1026-1027.
  22. Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension) (Dahlof B, Devereus RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U et al., for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
  23. Hansson L, Lithell H, on behalf of the SCOPE Study Investigators. The Study on COgnition and Prognosis in Elderly Hypertensives (SCOPE). Abstracts of Hypertension Prague 2002 - Joint 19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension and 12th European Meeting on Hypertension, Prague, Czech Republic. Abstract 0162. 2002: 23-27.
  24. Hankey GJ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for Stroke Prevention. Is There HOPE for PROGRESS After LIFE? *Stroke* 2003;34:354-356.
  25. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TH, Teo KK, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-2069.
  26. Cohn JN, ACE inhibition and vascular remodeling of resistance vessels: vascular compliance and cardiovascular implications. *Heart Dis* 2000;2:S2-S6.
  27. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effect of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000;355:1955-1964.
  28. Staessens JA, Wang Ji-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis: *The Lancet* 2001;358:1305-1315.
  29. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-616.
  30. Blood Pressure Lowering Trialist's Collaboration. Effect of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000;355:1955-1964.
  31. Friday G, Alter M, Lai S-M. Control of Hypertension and Risk of Stroke Recurrence *Stroke* 2002;33:2652-2657.
  32. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of na angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in hight-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
  33. Bosch J, Yusuf Salim, Pogue Janice et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002 ;324:699-702.
  34. Wahlgren NG, McMahon DG, De Kayser J et al. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204-210.
  35. Wahlgren NG, Vorstrup S, Andersen AR et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and regional cerebral blood flow in acute stroke. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14:722-729.
  36. Dyker AG, Grosset DG, Lees KR. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:580-583.
  37. Walters MR, Bolster A, Dyker AJ et al. Effects of perindopril on cerebral and renal perfusion in stroke patients in carotid disease. *Stroke* 2001;32:473-478.
  38. Gorelick - *Lancet Neurology* 2002;1:149-156.
  39. Quisilbash N, Lewington S, Duffy S et al. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts: Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-1653.
  40. Iso H, Jacobs DR. Jr, Wentworth D et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-910.
  41. Benfante R, Yano K, Hwang LJ et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaii Japanese men: implications of shared risk. *Stroke* 1994;25:814-820.
  42. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Ann Intern Med* 1998;128:89-95.
  43. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
  44. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K et al. Effects of simvastatina on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1999;81:333-335.
  45. The LIPID Study Group. Prevention of Cardvovascular events and death with pravastatin in patients in coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
  46. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al. Reduction of Stroke Incidence after Myocardial Infarction With Pravastatin. The Cholesterol and Recurrent Events Study. *Circulation* 1999;99:216-223.
  47. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on recurrent ischemic events and acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
  48. Schwartz GG, Olsson AG et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) sbstudy. *Circulation* 2002;106:1690-1695.
  49. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Rational, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Sacandina-vian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001;19:1139-1147.
  50. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of Coronary and Stoke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *THE LANCET* 2003; 361:1149-1158.
  51. The Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
  52. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

- SPARCL. Stroke. Major ongoing clinical trials 2002;33:1736.
53. Yano K, Reed DM, Maclean CI. Serum Cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989;20:1460-1465.
  54. Iso H, Jacobs DR, Jr, Wentworth D et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-910.
  55. Suh II, Jee SH, Kim HC et al. Elevated serum cholesterol and hemorrhagic stroke in men. Korean Medical Insurance Corporation Study. *Lancet* 2001;351:922-925.
  56. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
  57. Albers G W, Amarenco P, Easton AD, Sacco RL and Teal PT. Anti-thrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. *CHEST* 2001;119:300S-320S.
  58. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;321:71-86.
  59. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD et al. for the TACIP Investigators. *Stroke* 2003;34:840-848.
  60. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JÁ et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-2336.
  61. Newby LK. A randomized comparison of sibralfiban, an oral glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor antagonist, with and without aspirin versus aspirin after acute coronary syndromes: results of the 2nd SYNPHONY trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:319-320.
  62. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
  63. Philip B. Gorelick, MD, MPH; DeJuran Richardson, PhD; Michael Kelly, MD; Sean Ruland, DO; Elena Hung, MS; Yvonne Harris, MPA, CCRA; Steven Kittner, MD, MPH; Sue Leurgans, PhD; for the African American Antiplatelet Stroke Prevention Study (AAASPS) Investigators. *JAMA* 2003;289:2947-2957.
  64. European Stroke Prevention Study 2. Efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997;15:S1-S77.
  65. Yusuf S, Zhao F, Mehata SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
  66. Major Ongoing Stroke Trials. *Stroke* 2003;34:41.
  67. Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106:3143.