



**Faculdades Nova
Esperança**
De olho no futuro

**FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA - FAMENE
RESIDÊNCIA EM CLÍNICA MÉDICA**

LAÍS HENRIQUES DE OLIVEIRA

**ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CLASSES DE FÁRMACOS ASSOCIADAS À
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE AVC ISQUÊMICO**

JOÃO PESSOA-PB

2025

**ANÁLISE DAS PRINCIPAIS CLASSES DE FÁRMACOS ASSOCIADAS À
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE AVC ISQUÊMICO**

LAÍS HENRIQUES DE OLIVEIRA

Trabalho de Conclusão de Curso como
requisito necessário para a obtenção do título de
especialista em clínica médica.

Orientador: George Robson Ibiapina.

JOÃO PESSOA-PB

2025

O48a

Oliveira, Laís Henriques de

Análise das principais classes de fármacos associadas à prevenção secundária de AVC isquêmico: uma revisão narrativa da literatura / Laís Henriques de Oliveira. – João Pessoa, 2025. 28f.; il.

Orientador: Prof.º Dr.º George Robson Ibiapina.

Monografia (Residência Médica em Clínica Médica) – Faculdade Nova Esperança - FAMENE

1. AVC Isquêmico. 2. Prevenção Secundária. 3. Antiplaquetários. 4. Anticoagulantes. 5. Estatinas. I. Título.

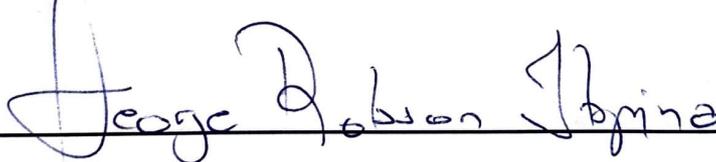
CDU: 615

**ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**

Aos 28 de Fevereiro de 2025, reuniram-se no Hospital Nova Esperança, a banca examinadora composta pelos examinadores:

GEORGE ROBSON IBIAPINA, ROSSANDRO ARANHA BATISTA FILHO, HERBERT DOS REIS CABRAL, para avaliar o trabalho de conclusão de curso de **RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**, do (a) médico (a) residente **LAÍS HENRIQUES DE OLIVEIRA**, com o título "**Análise das principais classes de medicamentos associados a prevenção secundária de AVC isquêmico**", sob orientação da Dr. **GEORGE ROBSON IBIAPINA**. Após apresentação pelo concluinte e as arguições que foram feitas, a Banca Examinadora concedeu-lhe a nota 10 (DEZ), sendo assim considerado (a) APROVADO (**A**), cumprindo o que determina o regulamento Interno da **COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA DA FAMENE - COREME**, para obtenção do **TÍTULO DE ESPECIALISTA EM CLÍNICA MÉDICA** de acordo com as normas emanadas pela Comissão Nacional de Residência Médica- CNRM, do ministério da Educação.

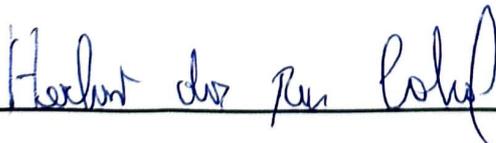
JOÃO PESSOA, EM 28 DE FEVEREIRO DE 2025



PROF. GEORGE ROBSON IBIAPINA



DR. ROSSANDRO ARANHA BATISTA FILHO



DR. HERBERT DOS REIS CABRAL

“Um dia, quando olhares para trás, verás que os dias mais belos foram aqueles em que lutaste”. (Sigmund Freud)

RESUMO

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade mundial. O AVC isquêmico corresponde a cerca de 75–80% de todos os AVCs, podendo ser atribuído a mecanismos tromboembólicos, aterotrombóticos, microangiopáticos ou hemodinâmicos. Sobreviventes de um primeiro AVC isquêmico apresentam elevado risco de recorrência (estimado em 10–15% no primeiro ano e ~40% em 10 anos) caso não sejam implementadas medidas profiláticas adequadas. **Objetivo:** Analisar as principais classes de fármacos associadas à prevenção secundária de AVC isquêmico. **Metodologia:** Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o uso de terapias medicamentosas na prevenção secundária do AVC isquêmico. A pesquisa seguiu a estratégia PICOTS, considerando pacientes com histórico de AVC isquêmico e o impacto das terapias medicamentosas na redução da recorrência da doença. Foram consultadas as bases PUBMED, BVS, SCIELO e Cochrane Library, utilizando os descritores "Drugs", "Secondary Prevention" e "Ischemic Stroke", combinados pelo operador booleano AND. **Resultados e discussão:** A revisão analisou as principais classes de fármacos para a prevenção secundária do AVC isquêmico, evidenciando sua eficácia na redução do risco de recorrência e outros eventos vasculares. Os antiplaquetários (aspirina, clopidogrel, aspirina + dipiridamol) são indicados para pacientes com AVC não cardioembólico, inibindo a agregação plaquetária para prevenir a formação de trombos arteriais. Já os anticoagulantes (varfarina, rivaroxabana, apixabana, dabigatrana) são recomendados na prevenção de AVC cardioembólico, especialmente em pacientes com fibrilação atrial, sendo os anticoagulantes orais diretos preferidos por sua maior segurança e praticidade. As estatinas (atorvastatina, rosuvastatina) contribuem para o controle lipídico, reduzindo a progressão da aterosclerose e estabilizando placas arteriais, além de possuírem efeitos anti-inflamatórios e protetores vasculares. Por fim, os anti-hipertensivos (inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos tiazídicos) auxiliam no controle da pressão arterial, fator essencial para evitar a recorrência do AVC. Dessa forma, a escolha da terapêutica ideal deve considerar a etiologia do AVC, as comorbidades do paciente e o equilíbrio entre benefícios e riscos de cada classe medicamentosa. **Conclusão:** A prevenção secundária do AVC isquêmico deve ser baseada em uma abordagem incluindo antiagregação plaquetária (ou anticoagulação em casos cardioembólicos), redução agressiva dos níveis de colesterol com estatinas e controle da pressão arterial com anti-hipertensivos.

Palavras-chave: AVC isquêmico; prevenção secundária; antiplaquetários; anticoagulantes; estatinas.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is one of the leading causes of mortality and disability worldwide. Ischemic stroke accounts for approximately 75–80% of all strokes, which may be attributed to thromboembolic, atherothrombotic, microangiopathic, or hemodynamic mechanisms. Survivors of an initial ischemic stroke have a high risk of recurrence (estimated at 10–15% in the first year and approximately 40% within 10 years) if adequate preventive measures are not implemented. **Objective:** To analyze the main classes of pharmacological therapies associated with the secondary prevention of ischemic stroke. **Methodology:** This study is a narrative review of the literature on the use of medications for the secondary prevention of ischemic stroke. The research followed the PICOTS strategy, considering patients with a history of ischemic stroke and the impact of pharmacological therapies on reducing recurrence rates. The search was conducted in the PUBMED, BVS, SCIELO, and Cochrane Library databases using the keywords "Drugs", "Secondary Prevention", and "Ischemic Stroke", combined with the Boolean operator AND. **Results and Discussion:** This review analyzed the main pharmacological classes for the secondary prevention of ischemic stroke, highlighting their efficacy in reducing recurrence risk and other vascular events. Antiplatelet agents (aspirin, clopidogrel, aspirin + dipyridamole) are indicated for patients with non-cardioembolic stroke, inhibiting platelet aggregation to prevent arterial thrombus formation. In contrast, anticoagulants (warfarin, rivaroxaban, apixaban, dabigatran) are recommended for the prevention of cardioembolic stroke, particularly in patients with atrial fibrillation, with direct oral anticoagulants (DOACs) being preferred due to their increased safety and convenience. Statins (atorvastatin, rosuvastatin) contribute to lipid control, slowing atherosclerosis progression and stabilizing arterial plaques, while also exhibiting anti-inflammatory and vascular protective effects. Lastly, antihypertensives (ACE inhibitors, calcium channel blockers, thiazide diuretics) help in blood pressure control, a key factor in reducing stroke recurrence. Therefore, the choice of the optimal therapy must consider the etiology of the stroke, patient comorbidities, and the balance between benefits and risks of each drug class. **Conclusion:** The secondary prevention of ischemic stroke should be based on a comprehensive approach, including antiplatelet therapy (or anticoagulation in cardioembolic cases), aggressive cholesterol reduction with statins, and blood pressure control with antihypertensive agents.

Keywords: Ischemic stroke; secondary prevention; antiplatelet agents.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	JUSTIFICATIVA.....	9
3	OBJETIVOS.....	10
3.1	Objetivo geral.....	10
3.2	Objetivos específicos.....	10
4	METODOLOGIA.....	11
5	RESULTADOS.....	13
5.1	Informações bibliométricas dos estudos.....	13
5.2	Principais informações dos estudos.....	13
6	DISCUSSÃO.....	20
6.1	Antiplaquetários.....	20
6.1.1	Aspirina.....	20
6.1.3	Aspirina + dipiridamol.....	20
6.1.3	Clopidogrel.....	21
6.1.4	Terapia Antiplaquetária Dupla.....	21
6.1.5	Comparação de Terapias Antiplaquetária.....	21
6.2	Anticoagulantes.....	23
6.3	Estatinas e controle lipídico.....	23
5.4	Anti-hipertensivos.....	24
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) ou Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade no mundo. Estima-se que, aproximadamente 15 milhões de pessoas no mundo sofrem um AVC por ano, resultando em cerca de 5,5 milhões de óbitos e 5 milhões de casos de incapacitação permanente (Brasil, 2021). No Brasil, somente em 2022 foram registradas cerca de 115 mil mortes por AVC no país. A doença afeta principalmente adultos de meia-idade e idosos, tornando-se um problema ainda mais preocupante no contexto atual de transição sociodemográfica (Jensen e Thomalla, 2019).

O AVC pode ser classificado em isquêmico, caracterizado pela interrupção ou redução do fluxo sanguíneo cerebral devido a mecanismos tromboembólicos, aterotrombóticos, microangiopáticos ou hemodinâmicos, resultando na diminuição do suprimento de oxigênio e nutrientes, podendo levar à disfunção neurológica e morte celular (Jensen e Thomalla, 2019); ou hemorrágico, decorrente da ruptura não traumática de um vaso sanguíneo, causando extravasamento de sangue para o interior do cérebro, para o sistema ventricular e/ou para o espaço subaracnóideo. Em termos de incidência, o AVCI é responsável por 75%-80% de todos os AVC (Brasil, 2021; Jensen e Thomalla, 2019; Bala *et al.*, 2020).

Estudos demonstram que até 90% dos AVCs poderiam ser evitados com o controle adequado de seus fatores de riscos. Esses fatores podem ser divididos em três grupos principais: modificáveis, não modificáveis e potenciais. Os fatores modificáveis referem-se àqueles que podem ser controlados ou reduzidos por meio de mudanças no estilo de vida e tratamento médico, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo e diabetes mellitus. Já os fatores não modificáveis são aqueles inerentes ao indivíduo e que não podem ser alterados, como idade, sexo e etnia. Além disso, há os fatores de risco potenciais, que incluem comportamentos e condições que aumentam a probabilidade de desenvolvimento da doença, como sedentarismo, obesidade e consumo excessivo de álcool (Boehme *et al.*, 2017).

Sobreviventes de um primeiro AVC isquêmico apresentam risco elevado de recorrência, especialmente no período inicial pós-evento. Estima-se que entre 10% e 15% dos pacientes sofram um segundo AVC dentro de um ano após o primeiro, caso medidas profiláticas adequadas não sejam implementadas (Hardie *et al.*, 2004). Diante desse cenário, a prevenção secundária – isto é, intervenções destinadas a reduzir as chances de uma pessoa ter um outro AVC – torna-se fundamental.

Classes de medicamentos como antiplaquetários, anticoagulantes, estatinas, anti-hipertensivos, entre outras, mostraram reduzir o risco de um novo evento isquêmico cerebral.

Cada classe age em aspectos distintos da fisiopatologia do AVC – seja inibindo a agregação plaquetária, prevenindo fenômenos tromboembólicos cardioembólicos, reduzindo a progressão da aterosclerose ou controlando fatores hemodinâmicos que predisõem a lesões vasculares (Boehme *et al.*, 2017; Kleindorfer *et al.*, 2021).

2 JUSTIFICATIVA

A alta taxa de recorrência do AVC isquêmico e suas graves consequências motivam a realização do presente estudo. Cada episódio recorrente de AVC tende a acarretar déficits neurológicos adicionais e maior risco de mortalidade. Estudos de coorte de longo prazo demonstram que o risco acumulado de novo AVC após um primeiro evento pode ultrapassar 40% em 10 anos (Hardie *et al.*, 2004). Assim, prevenir recorrências traz benefícios inequívocos: reduz incapacidades permanentes, melhora a sobrevida e alivia o ônus socioeconômico sobre famílias e sistemas de saúde. Estima-se, por exemplo, que os custos com cuidados, reabilitação e perdas de produtividade aumentem substancialmente a cada novo AVC, tornando a prevenção secundária necessário do ponto de vista público e financeiro.

Muitos sobreviventes de AVC isquêmico não recebem todas as terapias de prevenção secundária recomendadas ou mantêm fatores de risco mal controlados. Dados de registros clínicos indicam que grande parte dos pacientes pós-AVC permanece com pelo menos um fator de risco cardiovascular fora das metas (seja pressão arterial, perfil lipídico ou glicemia) ou não aderem adequadamente a medicamentos profiláticos (Kaur *et al.*, 2017). Esse hiato entre conhecimento e prática clínica resulta em oportunidades perdidas de evitar novos eventos. Torna-se, portanto, relevante sintetizar e divulgar de forma clara as evidências científicas mais atuais a respeito dessa temática. Espera-se, com isso, fornecer aos profissionais de saúde um panorama atualizado que os auxilie no planejamento terapêutico pós-AVC

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar as principais classes de fármacos associadas à prevenção secundária de AVC isquêmico.

3.2 Objetivo Específicos

- a) Descrever o papel dos antiagregantes plaquetários na prevenção secundária do AVCI.
- b) Entender a utilização de anticoagulantes orais na prevenção do AVCI.
- c) Conhecer o impacto das estatinas na redução do risco de recorrência de AVCI.
- d) Entender a importância do controle da HAS na prevenção de novo evento em AVCI.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa, bases de dados e estratégias de busca

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o uso de terapias medicamentosas na prevenção secundária do AVC isquêmico. Para iniciar a pesquisa, foi proposta a seguinte pergunta norteadora: "Quais são as evidências científicas sobre o uso de terapias medicamentosas na prevenção secundária do AVC isquêmico?". Para embasar essa questão, utilizou-se a estratégia PICOTS:

- **P (População):** Pacientes com histórico de AVC isquêmico.
- **I (Intervenção):** Uso de terapias medicamentosas para prevenção secundária de AVC isquêmico.
- **C (Comparação):** parâmetro não empregado.
- **O (Outcomes – Desfechos):** Redução da recorrência de AVC.
- **T (Tempo):** consiste no tempo de realização da pesquisa de janeiro 2025 a fevereiro de 2025.
- **S (Setting – desenho do estudo):** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura.

A pesquisa foi conduzida utilizando artigos disponíveis nas bases de dados PUBMED, BVS, SCIELO e Cochrane Library. Para a busca dos estudos, empregaram-se os Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH): Drugs AND Secondary Prevention AND Ischemic Stroke, combinados com o operador booleano AND.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão adotados para este estudo foram artigos publicados entre 2015 e 2025, com acesso aberto, escritos em português, inglês ou espanhol e disponíveis em periódicos científicos reconhecidos (excluindo-se trabalhos publicados em anais de eventos). Além disso, os artigos deveriam conter no título ou resumo uma combinação dos descritores selecionados, relacionados ao uso de terapias medicamentosas na prevenção secundária do AVC isquêmico. Foram considerados nos filtros de busca: artigos originais, revisões (narrativa, integrativa e sistemática), estudos observacionais e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que

abordassem aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos relacionados ao uso de medicações para prevenção secundária do AVC isquêmico.

Já os critérios de exclusão aplicados foram: Trabalhos duplicados; artigos com informações pouco claras ou resultados ausentes; estudos que focassem em outras condições neurológicas ou cardiovasculares que não fossem a prevenção secundária do AVC isquêmico.

4.3 Análise dos dados

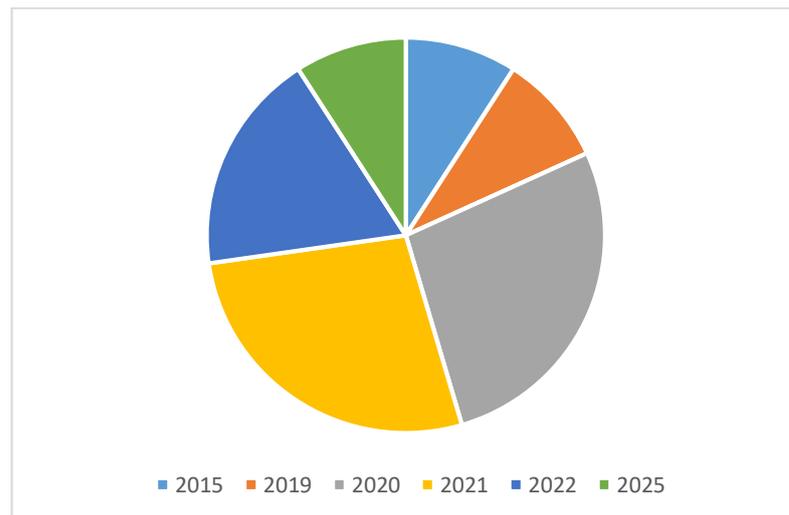
Após a seleção dos estudos, cada artigo da amostra foi lido na íntegra, e as informações foram organizadas em uma matriz de análise bibliométrica (Quadro 1), cujo objetivo foi avaliar aspectos como distribuição temporal, título da pesquisa, periódicos de publicação e palavras-chave empregadas. Em seguida, foi elaborada uma segunda matriz (Quadro 2) contendo as principais informações de cada artigo, incluindo objetivo do estudo, tipo de pesquisa, limitações e principais conclusões. Por fim, os dados foram agrupados em categorias temáticas, organizando as informações de forma estruturada para destacar os principais resultados encontrados sobre as terapias medicamentosas na prevenção secundária do AVC isquêmico.

5 RESULTADOS

5.1 Informações bibliométricas dos estudos

Em primeira análise, foram coletadas informações bibliométricas sobre os estudos (Quadro 1). Conforme detalhado na Figura 2, as publicações abrangem o período de 2015, 2019, 2020, 2021, 2024 e 2025, com a seguinte distribuição: 1 estudos em 2015, 1 estudo em 2019, 3 estudos em 2020, 3 estudos em 2021, 2 estudo em 2022 e 1 estudo em 2025 (Figura 2). Quanto aos locais de publicação, os estudos foram distribuídos em 10 periódicos diferentes, sendo eles: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Journal of the Neurological Sciences*, *European Journal of Medical Research*, *Stroke*, *BMC Neurology*, *Australian Prescriber*, *European Neurology*, *Hämostaseologie*, *Neuroepidemiology* e *New England Journal of Medicine*, com a revista *Stroke* sendo a mais recorrente, aparecendo duas vezes. Por fim, as palavras-chave mais frequentes foram "Secondary prevention" e "Stroke" (6 estudos cada), seguido de "Antiplatelet" (4 estudos). Cabe ressaltar que todos os artigos apresentaram palavras-chave.

Figura 2 – Distribuição temporal dos artigos selecionados



Fonte: elaborado pelo próprio autor (2025).

Quadro 1: Informações dos trabalhos escolhidos para análise

AUTORES & ANO	TÍTULO	PERIÓDICO	PALAVRAS-CHAVE
Bala <i>et al.</i> (2020)	Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome	Cochrane Database of Systematic Reviews	Antiplatelet; anticoagulant; stroke; thromboembolic events; antiphospholipid syndrome
Xiang <i>et al.</i> (2019)	Comparative efficacy and safety of multiple antiplatelet therapies for secondary prevention of ischemic stroke or transient ischemic attack: A network meta-analysis	Journal of the Neurological Sciences	Antiplatelet; Secondary prevention; Stroke; Transient ischemic attack; Network meta-analysis
Wang <i>et al.</i> (2025)	Antihypertensive strategies for the prevention of secondary stroke: a systematic review and meta-analysis	European Journal of Medical Research	Stroke; Recurrent stroke; Hypertension; Blood pressure management; Antihypertensive therapy; Secondary prevention; Meta-analysis
Kwok <i>et al.</i> (2015)	Efficacy of Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention Following Lacunar Stroke	Stroke	Antiplatelet agent; Aspirin; Lacunar stroke; Mortality; Stroke
Del Giovane <i>et al.</i> (2021)	Antiplatelet drugs for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis	BMC Neurology	Systematic review; Network meta-analysis; RCT; Stroke; Secondary prevention; Antiplatelet drugs
Boncoraglio <i>et al.</i> (2021)	Antihypertensive Drugs for Secondary Prevention After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis	Stroke	Antihypertensive agents; Ischemic stroke; Meta-analysis; Secondary prevention; Systematic review

Tremonti & Thieben (2021)	Drugs for secondary stroke prevention	Australian Prescriber	Anticoagulantes; antiplaquetários; acidente vascular cerebral; doença cerebrovascular
Mosconi & Paciaroni (2022)	Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future	European Neurology	Stroke isquêmico; terapia trombolítica; anticoagulantes; neuroproteção; COVID-19; telestroke
Jensen & Thomalla (2020)	Causes and Secondary Prevention of Acute Ischemic Stroke in Adults	Hämostaseologie	AVC isquêmico; etiologia; prevenção secundária; trombose; anticoagulantes
Yin <i>et al.</i> (2022)	Terapia com estatinas para prevenção de AVC recorrente em pacientes com AVC isquêmico: uma revisão sistemática e meta-análise	Neuroepidemiology	Estatinas; AVC isquêmico; prevenção secundária; meta-análise; recorrência de AVC
Amarencio <i>et al.</i> (2020)	Treat Stroke to Target: Lowering LDL in Ischemic Stroke Prevention	New England Journal of Medicine	AVC isquêmico; dislipidemia; LDL-colesterol; estatinas; ezetimibe

Fonte: Autoria própria, 2025

5.2 Principais informações dos estudos

Foram organizadas quatro categorias de informações de forma sequencial: o propósito dos estudos conforme descrito no texto, a natureza da pesquisa (classificada como ECR, revisão não sistemática, revisão sistemática isolada ou revisão sistemática acompanhada de meta-análise), as restrições identificadas e as principais observações feitas pelos autores, conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 1: Informações dos trabalhos escolhidos para análise

AUTORES & ANO	OBJETIVO	MÉTODO	LIMITAÇÕES	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Bala <i>et al.</i> (2020)	Avaliar os efeitos de agentes antiplaquetários e anticoagulantes na prevenção secundária de trombose, particularmente AVC isquêmico, em pessoas com síndrome antifosfolípídica.	Revisão sistemática e metanálise	Variabilidade na intensidade da anticoagulação entre os estudos; número limitado de estudos para algumas comparações; qualidade das evidências limitada em alguns desfechos.	NOACs comparados com antagonistas da vitamina K podem aumentar o risco de AVC sem alterar outros desfechos; anticoagulação com dose elevada de VKA não reduziu eventos tromboembólicos, mas pode aumentar o risco de sangramento; evidências são incertas sobre a eficácia de combinações de antiplaquetários e anticoagulantes.
Xiang <i>et al.</i> (2019)	Comparar a eficácia e segurança de múltiplas terapias antiplaquetárias para prevenção secundária de AVC isquêmico ou AIT.	Meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados.	Heterogeneidade entre os estudos incluídos na análise; algumas comparações tiveram dados limitados; diferenças nas definições de desfechos.	Cilostazol e clopidogrel demonstraram maior eficácia na redução da recorrência de AVC em comparação com aspirina e dípíridamol; cilostazol apresentou melhor equilíbrio entre eficácia e segurança.
Wang <i>et al.</i> (2025)	Avaliar estratégias anti-hipertensivas para prevenção de AVC recorrente.	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.	Diferenças na metodologia dos estudos incluídos; heterogeneidade na definição de controle intensivo da pressão arterial.	A terapia anti-hipertensiva demonstrou redução significativa do risco de recorrência de AVC (RR = 0.86), mortes cardiovasculares (RR = 0.92) e infartos do miocárdio (RR = 0.87), com IBPC apresentando benefícios superiores ao SBPC.

<p>Kwok <i>et al.</i> (2015)</p>	<p>Avaliar a eficácia da terapia antiplaquetária na prevenção secundária após AVC lacunar.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.</p>	<p>Dados limitados sobre AVC lacunar especificamente; heterogeneidade nos estudos incluídos.</p>	<p>Qualquer agente antiplaquetário foi associado a uma redução significativa do risco de AVC recorrente (RR = 0.77, IC 95% 0.62–0.97); terapia dupla não conferiu benefício adicional sobre monoterapia e aumentou mortalidade.</p>
<p>Del Giovane <i>et al.</i> (2021)</p>	<p>Resumir as evidências atuais sobre o uso de agentes antiplaquetários na prevenção secundária do AVC isquêmico ou AIT por meio de meta-análise em rede.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados.</p>	<p>Heterogeneidade nos estudos incluídos; algumas comparações tiveram baixa confiança nas estimativas de efeito.</p>	<p>Cilostazol, clopidogrel, ticagrelor e aspirina ≤ 150 mg/dia foram os agentes mais eficazes para a prevenção do AVC recorrente. Terapia dupla aumentou o risco de hemorragia intracraniana.</p>
<p>Boncoraglio <i>et al.</i> (2021)</p>	<p>Avaliar o impacto de fármacos anti-hipertensivos na prevenção secundária do AVC isquêmico e AIT.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.</p>	<p>Variabilidade na qualidade dos estudos incluídos; ausência de dados robustos sobre classes específicas de medicamentos.</p>	<p>O uso de agentes anti-hipertensivos foi associado a uma redução de 1.9% no risco de recorrência de AVC, sem impacto significativo na mortalidade geral.</p>
<p>Tremonti & Thieben (2021)</p>	<p>Avaliar a eficácia de diferentes classes de fármacos na prevenção secundária do AVC isquêmico e AIT.</p>	<p>Revisão narrativa baseada em diretrizes e evidências clínicas atualizadas.</p>	<p>-</p>	<p>Antiplaquetários (aspirina, clopidogrel, aspirina/dipiridamol) são indicados na ausência de fibrilação atrial. Anticoagulantes são recomendados para pacientes com FA. Anti-hipertensivos devem ser utilizados em pacientes com PA ≥140/90 mmHg. A terapia dupla com aspirina + clopidogrel pode ser benéfica por até 3 semanas após AVC menor, devendo-se então migrar para monoterapia.</p>

<p>Mosconi & Paciaroni (2022)</p>	<p>Analisar os tratamentos atuais e futuros para AVC isquêmico, abordando terapias farmacológicas, estratégias de prevenção primária e secundária, além do impacto da COVID-19 no tratamento da doença.</p>	<p>Revisão narrativa</p>	<p>-</p>	<p>O tratamento do AVC isquêmico evoluiu, com destaque para a trombólise intravenosa e trombectomia mecânica. Novos anticoagulantes e agentes neuroprotetores estão em estudo, mas ainda sem evidências definitivas. A telemedicina pode melhorar o atendimento e o manejo da doença, enquanto a pandemia impactou o acesso aos tratamentos.</p>
<p>Jensen e Thomalla (2020)</p>	<p>Investigar as causas do AVC isquêmico e estratégias de prevenção secundária em adultos.</p>	<p>Revisão narrativa</p>	<p>-</p>	<p>A identificação da etiologia do AVC isquêmico é essencial para um tratamento eficaz. A prevenção secundária envolve terapia antiplaquetária, anticoagulação e controle rigoroso dos fatores de risco vasculares. O fechamento do forame oval patente pode ser benéfico em casos selecionados.</p>
<p>Yin et al. (2022)</p>	<p>Avaliar a eficácia da terapia com estatinas na prevenção de AVC recorrente em pacientes com AVC isquêmico.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte observacionais.</p>	<p>Possível viés de publicação devido à heterogeneidade dos estudos incluídos. Dados limitados sobre subgrupos específicos de pacientes, como diferentes etnias.</p>	<p>Estatinas reduzem o risco de AVC isquêmico recorrente em pacientes com histórico de AVC. Não há evidências claras de aumento significativo no risco de AVC hemorrágico associado ao uso de estatinas. Resultados reforçam diretrizes que recomendam estatinas para prevenção secundária.</p>

Amarengo <i>et al.</i> (2020)	Avaliar o impacto de metas rigorosas de LDL na prevenção secundária de AVC aterosclerótico.	Ensaio clínico randomizado	O estudo teve duração de 3,5 anos, podendo não refletir benefícios de longo prazo. Possível viés de adesão ao tratamento.	Pacientes com meta LDL <70 mg/dL apresentaram menor risco de AVC recorrente e eventos cardiovasculares maiores. Apoio às diretrizes atuais de controle lipídico.
--------------------------------------	---	----------------------------	---	--

Fonte: Autoria própria, 2025

6 DISCUSSÃO

6.1 Antiplaquetários

O uso de antiagregantes plaquetários na prevenção secundária após AVC isquêmico não cardioembólico já é reconhecido a bastante tempo na literatura. Dentre as opções disponíveis, pode-se citar: Aspirina (50 a 100 mg/dia), clopidogrel (75 mg/dia) e a combinação aspirina + dipiridamol de liberação prolongada (25 mg/200 mg duas vezes ao dia), Terapia Antiplaquetária Dupla (Aspirina + clopidogrel,) entre outros medicamentos (Mosconi e Paciaroni *et al.*, 2022).

6.1.1 Aspirina

A aspirina é um inibidor da ciclooxigenase que bloqueia a formação de tromboxano A₂ e, portanto, reduz a agregação plaquetária (Jensen e Thomalla, 2020). É um dos fármacos mais antigos no qual foi avaliado a relação com prevenção secundária do AVC isquêmico. Uma meta-análise de 1999, incluindo 11 estudos com mais de 9.500 pacientes, revelou que o AAS reduziu em aproximadamente 15% o risco de recorrência de eventos cerebrovasculares em comparação ao placebo (Johnson *et al.*, 1999). Outra meta-análise recente de 2016 revelou que a aspirina, em doses diárias de 75-162 mg ou 500-1500 mg, reduziu a recorrência de AVC a longo prazo em comparação ao placebo, porém apresentou risco maior de sangramento e efeitos colaterais gastrointestinais em doses mais altas (Niu *et al.*, 2016). Atualmente, 100 mg de aspirina por dia é recomendado na maioria dos países europeus (Tremonti e Thieben, 2021).

6.1.2 Aspirina + dipiridamol

O mecanismo de ação do dipiridamol como um agente antiplaquetário envolve o aumento do monofosfato de adenosina cíclico intracelular, que inibe a mudança do formato das plaquetas. Seu uso deve ser combinado com aspirina na dose de 25 mg de aspirina + 200 mg de dipiridamol (Tremonti e Thieben, 2021). Essa combinação é considerada uma opção antiplaquetária viável para pacientes com AVC isquêmico não cardioembólico ou AIT. Há dois grandes estudos que investigam essa classe de medicamento: O estudo ESPES-2 randomizou mais de 6.000 pacientes após AVC isquêmico ou AIT e demonstrou que a terapia combinada de AAS (25 mg 2x/dia) + dipiridamol de liberação prolongada (200 mg 2x/dia) reduziu o risco relativo de AVC e morte em 23,1% e 24,7%, respectivamente, em comparação aos agentes

isolados, com maior incidência de sangramentos no grupo AAS e de cefaleia e sintomas gastrointestinais no grupo dipiridamol (Diener *et al.*, 1996). O estudo ESPRIT indicou que a associação de aspirina e dipiridamol proporcionou um benefício superior à aspirina isolada na redução do risco de recorrência de AVC e de sangramentos não fatais (Halkes *et al.*, 2007).

Essa classe de medicamento possui efeito vasodilatador, e um de seus efeitos adversos mais frequentes é a cefaleia, o que acaba comprometendo a adesão ao tratamento. Além disso, é necessária cautela ao administrá-lo em pacientes com angina instável ou estenose aórtica (Tremonti e Thieben, 2021).

6.1.3 Clopidogrel

O clopidogrel é uma tienopiridina que bloqueia o receptor de ADP, inibindo a ativação e agregação plaquetária (Jensen e Thomalla, 2020). Uma meta-análise de 2019 demonstrou que ele reduz o risco de sangramento e hemorragia intracraniana em comparação à aspirina e à combinação aspirina/dipiridamol (Greving *et al.*, 2019).

6.1.4 Terapia Antiplaquetária Dupla

A terapia antiplaquetária dupla (DAPT - *dual antiplatelet therapy*), composta pela combinação de aspirina e clopidogrel, tem demonstrado benefício na prevenção secundária precoce do AVC isquêmico menor e do AIT de alto risco. Ensaios clínicos como o POINT (Johnston *et al.*, 2018) evidenciaram que o uso dessa estratégia reduz o risco de recorrência de AVC nas primeiras semanas após o evento, particularmente quando iniciada nas primeiras 24 horas e mantida por até 21 a 30 dias. Esse benefício decorre da ação sinérgica dos fármacos na inibição da agregação plaquetária, reduzindo a formação de trombos arteriais. Além disso, há evidências de que a DAPT pode ser vantajosa em pacientes com aterosclerose intracraniana de grandes artérias sintomática, um subgrupo de alto risco para recorrência isquêmica, conforme sugerido pelo estudo SAMMPRIS (Chimowitz *et al.*, 2011). No entanto, a duração prolongada da DAPT além do período inicial pode aumentar o risco de complicações hemorrágicas, razão pela qual diretrizes recomendam sua restrição a um curto intervalo de tempo, seguido de monoterapia antiplaquetária (Kleindorfer *et al.*, 2021).

6.1.5 Comparação de Terapias Antiplaquetária

Xiang *et al.* (2019), comparou várias terapias antiplaquetárias em pacientes pós-AVC isquêmico ou AIT. Essa meta-análise de 45 ECR (n = 173. 131 pacientes) avaliou oito regimes, incluindo monoterapia com aspirina, clopidogrel, cilostazol, ticlopidina, associação aspirina+dipiridamol de liberação prolongada (DP), dupla terapia aspirina+clopidogrel, entre outros. Os resultados indicaram que, em comparação à aspirina isolada, o cilostazol reduziu a recorrência de AVC isquêmico em 36%, enquanto o clopidogrel proporcionou uma redução de 23%, ambos sem aumento significativo no risco de sangramento (Xiang *et al.*, 2019). O cilostazol – agente inibidor da *fosfodiesterase-3*, mostrou-se o mais efetivo dentre os comparados, associando redução de AVC e menor incidência de hemorragia intracraniana – possivelmente por também promover vasodilatação e melhorar função endotelial. O Clopidogrel também superou a aspirina em eficácia relativa e foi melhor tolerado que a combinação aspirina+DP. Já a dupla terapia aspirina + clopidogrel entre as estratégias mais eficazes em prevenir desfechos combinados (AVC, IAM ou morte vascular), porém com o inconveniente de elevação no risco de hemorragia intracraniana.

Outra importante contribuição veio de Del Giovane *et al.* (2021), que realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede focada exclusivamente em antiplaquetários na prevenção secundária do AVC. Ao incluir 57 ECR (165 mil pacientes), essa análise confirmou vários resultados similares: aspirina em baixa dose (≤ 150 mg), clopidogrel, cilostazol, ticlopidina, ticagrelor e AAS+dipiridamol reduziram significativamente o risco de AVC (isquêmico ou hemorrágico) em comparação a placebo, com reduções de risco da ordem de 20%–50% dependendo do agente. Em particular, o cilostazol associou-se à maior redução relativa de AVC (49%), seguido por clopidogrel (37%) e pela combinação aspirina+dipiridamol (35%). Por outro lado, a terapia dupla aspirina + clopidogrel, apesar de eficaz na prevenção de isquemia, apresentou aumento de eventos hemorrágicos, restringindo seu uso prolongado. Os autores ainda reforçam que qualquer agente antiplaquetário isolado é superior à ausência de terapia para evitar novos AVCs, mas que associações duplas devem ser utilizadas com parcimônia, apenas em situações de alto risco isquêmico imediato e por tempo limitado.

Ainda no tema antiplaquetários, foi incluída nesta revisão uma meta-análise focada em AVC lacunar – subtipo decorrente de oclusão de pequenas artérias penetrantes. Kwok *et al.* (2015) analisaram 17 ECR com mais de 42 mil pacientes com AVC lacunar confirmado, comparando antiplaquetários vs. placebo e entre si (Kwok *et al.*, 2015). Os resultados demonstraram que a monoterapia com qualquer antiplaquetário proporcionou proteção, reduzindo o risco de recorrência de AVC em 23% em comparação ao placebo. Entretanto, nenhum agente específico mostrou superioridade sobre a aspirina nesse subtipo de AVC.

(Kwok *et al.*, 2015). Importante destacar que o ensaio SPS3 (principal ECR em realizado com AVC lacunares) já havia revelado que a combinação aspirina+clopidogrel não traz benefício adicional sobre aspirina isolada em pacientes com AVC lacunar, além de aumentar o risco de sangramentos e mortalidade (Benavente *et al.*, 2012).

6.2 Anticoagulantes

Os anticoagulantes orais são os principais fármacos empregados na prevenção secundária de AVC isquêmico de origem cardioembólica, em especial pacientes com fibrilação atrial (FA) ou outras fontes cardíacas de êmbolo (valvopatias, trombos ventriculares, etc.). Evidências demonstram que, em pacientes com FA não-valvar que já sofreram um AVC isquêmico, a anticoagulação crônica reduz drasticamente o risco de novos AVCs cardioembólicos em comparação à terapia antiplaquetária. Estudos clássicos mostraram que a varfarina diminui em ~60–70% a recorrência de AVC em portadores de FA (EAFT, 1993).

Na última década, a introdução dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) – como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana – revolucionou esse cenário. Vários Ensaio clínicos de fase III compararam cada DOAC à varfarina em pacientes com FA (incluindo subgrupos com AVC/AIT prévios) e evidenciaram eficácia pelo menos não-inferior na prevenção de AVC, com redução de hemorragia intracraniana (perfis mais seguros) (Mosconi e Paciaroni *et al.*, 2022; Granger *et al.*, 2011; Patel *et al.*, 2011). Por exemplo, a apixabana reduziu em 21% o risco de AVC/embolia sistêmica e em 50% as hemorragias intracranianas versus varfarina (Granger *et al.*, 2011). Esses achados consolidaram os DOACs como terapia de escolha para prevenção secundária em FA, devido ao perfil risco-benefício mais favorável e à maior conveniência (não requerem monitoração frequente de INR). Diretrizes atuais recomendam DOAC preferencialmente à varfarina na maioria dos pacientes com FA não-valvar pós-AVC isquêmico (Kleindorfer *et al.*, 2021).

6.3 Estatinas e controle lipídico

O manejo da dislipidemia é outra estratégia comprovado na prevenção secundária do AVC isquêmico, em especial nos de etiologia aterosclerótica. As estatinas revolucionaram a prevenção cardiovascular ao reduzir níveis de LDL-colesterol e estabilizar placas arterioscleróticas, resultando em expressiva diminuição de eventos isquêmicos cardíacos e cerebrais. O estudo SPARCL (2006) randomizou 4.731 Spacientes sem doença coronariana conhecida, que

havam sofrido AVC ou AIT recente, para receber atorvastatina 80 mg/dia ou placebo. Após 5 anos de seguimento, a estatina reduziu o risco relativo de AVC recorrente em 16% (11,2% vs. 13,1%; $p = 0,03$) e o risco de eventos cardiovasculares maiores (e.g. infarto agudo do miocárdio, morte cardíaca) em 20% e o risco de revascularização foi 45% menor no grupo tratado). Entretanto, houve um leve aumento no número de AVCs hemorrágicos no grupo tratado com atorvastatina (55 vs. 33 casos), mas sem impacto na mortalidade global (216 mortes no grupo atorvastatina vs. 211 no placebo, $p = 0,98$) (Amarenco *et al.*, 2006).

. As diretrizes tanto americanas quanto europeias passaram a preconizar metas específicas de LDL-colesterol para prevenção secundária. A diretriz AHA/ASA 2021, por exemplo, recomenda estatina de alta intensidade (atorvastatina 80 mg ou rosuvastatina 20–40 mg) para todos os pacientes com AVC/AIT de etiologia aterosclerótica, visando atingir LDL < 70 mg/dL ($\approx 1,8$ mmol/L) (Kleindorfer *et al.*, 2021). Essa meta foi apoiada pelos resultados do estudo europeu *Treat Stroke to Target* (TST), publicado em 2020. No TST, 2.860 pacientes com AVC ou AIT aterosclerótico foram randomizados a duas metas de LDL: <70 mg/dL vs. 90–110 mg/dL, através de ajuste intensivo das terapias hipolipemiantes (estatinas \pm ezetimibe). Após 3,5 anos, o grupo de alvo LDL <70 apresentou uma incidência significativamente menor de desfechos cardiovasculares maiores (AVC, IAM, revascularização ou morte vascular) em comparação ao grupo de alvo menos rigoroso (HR = 0,78; $p = 0,04$), incluindo redução de recorrência de AVC isquêmico (Amarenco *et al.*, 2020). Esses achados fornecem embasamento de alto nível de evidência para adotar níveis de colesterol ainda mais baixos em prevenção secundária de AVC, semelhante ao já praticado em pacientes coronarianos de alto risco.

Yin *et al.* (2024) realizou uma revisão sistemática e meta-análise de 11 ensaios clínicos randomizados com 11.749 participantes e 12 estudos de coorte com 600.802 participantes para avaliar o impacto das estatinas na recorrência de AVC em pacientes com histórico de AVC isquêmico. A análise revelou que o uso de estatinas reduziu o risco de AVC recorrente em 13%, principalmente devido à diminuição de 19% nos casos de AVC isquêmico. Não houve evidências consistentes de aumento no risco de AVC hemorrágico, reforçando as recomendações para o uso de estatinas na prevenção secundária de AVC.

5.4 Anti-hipertensivos

Entre as opções de primeira linha para o controle da pressão arterial após um AVC, destacam-se os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos

canais de cálcio e diuréticos tiazídicos, com a escolha do tratamento devendo ser individualizada (Boncoraglio *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2025).

A HAS é o principal fator de risco isolado tanto para AVC isquêmico quanto hemorrágico. Consequentemente, o controle rigoroso da pressão arterial em sobreviventes de AVC é absolutamente necessário para prevenir recorrências. A revisão sistemática de Boncoraglio *et al.* (2021) analisou oito ECR, totalizando 33.774 pacientes, para avaliar o uso de medicamentos anti-hipertensivos na prevenção secundária do AVC isquêmico e do AIT. Os estudos incluíram comparações entre diferentes anti-hipertensivos, em monoterapia ou combinação, e placebo, com um tempo médio de acompanhamento de 25 meses (variando de 3 a 48 meses). Os resultados indicaram que o uso de anti-hipertensivos reduziu em 1,9% o risco de um novo AVC em comparação ao placebo (OR = 0,79; IC 95% 0,66–0,94), com incidência de 7,9% no grupo tratado vs. 9,7% no grupo controle. No entanto, a mortalidade geral foi semelhante entre os grupos, sem impacto significativamente estatístico na redução da mortalidade por todas as causas (OR = 1,01; IC 95% 0,92–1,10). Além disso, o grupo tratado apresentou maior incidência de efeitos colaterais graves, como hipotensão, síncope e insuficiência renal aguda.

De forma semelhante, estudo recente de Wang *et al.* (2025) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar o impacto da terapia anti-hipertensiva na prevenção secundária do AVC, analisando 19 ensaios clínicos randomizados com 72.048 pacientes que haviam sofrido AVC isquêmico ou AIT. Os resultados indicaram que o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos reduziu em 14% o risco de um novo AVC, além de diminuir em 8% a mortalidade cardiovascular e em 13% a ocorrência de infarto do miocárdio, quando comparado ao placebo ou à ausência de tratamento. Além disso, pacientes submetidos ao controle intensivo da pressão arterial apresentaram benefícios superiores ao controle padrão, com reduções de 13% na recorrência de AVC, 25% na mortalidade cardiovascular e 15% na mortalidade geral. Esses achados reforçam a importância da terapia anti-hipertensiva na prevenção secundária do AVC, indicando que um controle mais rigoroso da pressão arterial pode trazer benefícios na redução de eventos cardiovasculares adversos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão analisou as principais classes de fármacos utilizadas na prevenção secundária do AVC isquêmico, constatando sua eficácia na redução do risco de recorrência e de outros eventos vasculares. Os antiplaquetários (aspirina, clopidogrel, aspirina + dípíridamol) são utilizados em pacientes com AVC não cardioembólico, atuando na inibição da agregação plaquetária para reduzir a formação de trombos arteriais, sendo utilizados em monoterapia ou em combinação, dependendo do perfil de risco do paciente. Já os anticoagulantes (varfarina, rivaroxabana, apixabana, dabigatrana) são melhores empregados na prevenção de AVC cardioembólico, particularmente em pacientes com fibrilação atrial ou outras fontes cardíacas de êmbolo, apresentando variação entre os antagonistas da vitamina K e os anticoagulantes orais diretos, que oferecem maior segurança e praticidade. As estatinas (atorvastatina, rosuvastatina) desempenham um papel importante no controle lipídico, reduzindo a progressão da aterosclerose e estabilizando placas arteriais, além de possuírem efeitos anti-inflamatórios e protetores vasculares. Por fim, também são utilizados os anti-hipertensivos (inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos tiazídicos) uma vez que atuam no controle da pressão arterial, um dos principais fatores de risco para recorrência do AVC. Dessa forma, a escolha da terapêutica ideal deve considerar a etiologia do AVC, as comorbidades do paciente e o equilíbrio entre benefícios e riscos de cada classe medicamentosa.

REFERÊNCIAS

- AMARENCO, P. *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 6, p. 549-559, 10 ago. 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa061894.
- AMARENCO, P. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke. **Stroke**, v. 51, n. 4, p. 1231-1239, abr. 2020. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028718.
- BALA, F.; SINGH, N.; MENON, B.K. *et al.* Contemporary statistics of acute ischemic stroke: analysis of stroke subtypes and outcomes. **Stroke**, v. 51, n. 7, p. 2026-2035, 2020.
- BENAVENTE, O.R. *et al.* Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 9, p. 817-825, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1204133.
- BOEHME, A.K.; ESENWA, C.; ELKIND, M.S. Stroke risk factors, genetics, and prevention. **Circulation Research**, v. 120, n. 3, p. 472-495, 2017. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
- CHIMOWITZ, M.I. *et al.* Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis (SAMMPRIS Trial). **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 11, p. 993-1003, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1105335.
- DIENER, H. C. *et al.* European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. **Journal of Neurological Sciences**, v. 143, n. 1-2, p. 1-13, 1996.
- GRANGER, C.B.; *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ARISTOTLE Trial). **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 11, p. 981-992, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- GREIVING, J.P.; *et al.* Antiplatelet therapy after non-cardioembolic stroke: an individual patient data network meta-analysis. **Stroke**, v. 50, n. 7, p. 1812-1818, 2019. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024497.
- HARDIE, K.; HANKEY, G.J.; JAMROZIK, K. *et al.* Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. **Stroke**, v. 35, n. 3, p. 731-735, 2004. DOI: 10.1161/01.STR.0000116183.50167.D9.
- JENSEN, M.; THOMALLA, G. Causes and secondary prevention of acute ischemic stroke in adults. **Hämostaseologie**, v. 40, n. 1, p. 22-30, 2020. DOI: 10.1055/s-0039-1700502.
- JOHNSTON, S.C. *et al.* Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 3, p. 215-225, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410.
- KAUR, P. *et al.* Gaps in secondary stroke prevention: uncontrolled risk factors and non-adherence to therapy in stroke survivors. **Neurology**, v. 89, n. 16 Suppl, p. P5.322, 2017.

KLEINDORFER, D.O.; *et al.* 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the AHA/ASA. **Stroke**, v. 52, n. 7, p. e364-e467, 2021. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.

KWOK, C.S.; SHOAMANESH, A.; COPLEY, H.C. *et al.* Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. **Stroke**, v. 46, n. 4, p. 1014-1023, 2015. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008422.

PATEL, M.R.; MAHAFFEY, K.W.; GARG, J. *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF Trial). **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 10, p. 883-891, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.

TREMONTI, C.; THIEBEN, M. Drugs in secondary stroke prevention. **Australian Prescriber**, v. 44, n. 3, p. 85-90, 2021. DOI: 10.18773/austprescr.2021.018.

WANG, C.Q. *et al.* Antihypertensive strategies for the prevention of secondary stroke: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, 2025. DOI: 10.1186/s40001-024-02226-3.

HALKES, P. H. *et al.*; ESPRIT STUDY GROUP. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. **The Lancet Neurology**, v. 6, n. 2, p. 115-124, 2007.

EUROPEAN ATRIAL FIBRILLATION TRIAL (EAFT). Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. **The Lancet**, v. 342, n. 8882, p. 1255-1262, 20 nov. 1993. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92375-T.

YIN, Y. *et al.* Terapia com estatinas para prevenir AVC recorrente em pacientes com AVC isquêmico: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte observacionais. **Neuroepidemiologia**, v. 56, n. 4, p. 240-249, 2022. DOI: 10.1159/000525672.