

## Fatores de Risco para Acidentes Vasculares Cerebrais Isquêmicos (AVCI)

David Araújo Júnior\*, Roberto de Magalhães Carneiro de Oliveira\*\*, José Osmar Cardeal\*\*\*, José Geraldo de Camargo Lima\*\*\*\*

### RESUMO

Nosso objetivo foi realizar uma revisão dos fatores de risco para Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI). Os fatores foram divididos em modificáveis e não modificáveis, tendo sido dada maior atenção aos primeiros. A hipertensão arterial, mesmo sistólica isolada, é considerada um dos fatores independentes mais importantes. O tabagismo mostra relação dose-dependente com redução do risco após abandono do vício. Taxas de colesterol acima de 220 mg/dl parecem aumentar o risco em 1,3 vezes. As anormalidades lipoprotéicas mostram padrão semelhante ao da doença cardíaca isquêmica. As anormalidades genéticas das apolipoproteínas têm sido implicadas na aterosclerose precoce. A doença cardíaca isquêmica aumenta o risco de AVCI quando associada a hipertrofia ventricular. A relação entre AVCI e aumento de hematócrito ainda não é evidente. O consumo regular de álcool mostra um efeito protetor em baixas doses e um risco muito aumentado em altas doses. Alguns fatores de risco de importância ainda duvidosa são citados como miscelânea no final do artigo.

### UNITERMOS

Acidentes Vasculares Cerebrais Isquêmicos (AVCI); Fatores de Risco; Revisão.

Conforme dados de 1991, aproximadamente 500.000 norte-americanos são vítimas de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) anualmente<sup>2</sup>. Destes AVC cerca de 80% são isquêmicos. Anualmente morrem 143 mil pessoas e há mais de 3 milhões de portadores de seqüelas. Os custos anuais em cuidados de saúde e perda de produtividade chegam a 20 bilhões de dólares naquele país.

Nos últimos anos tem-se observado uma diminuição significativa da mortalidade por doença cerebrovascular, principalmente em países desenvolvidos como Estados Unidos, Inglaterra e Austrália. No entanto, o decréscimo da mortalidade não está sendo acompanhado por diminuição da incidência. Esta discrepância traz graves conseqüências, pois aumenta o número de sobreviventes seqüelados e os custos em cuidados e seguridade social. Por estas razões, cada vez mais as atenções dos pesquisadores estão voltadas para a prevenção primária dos Acidentes Vasculares Cerebrais Isquêmicos (AVCI) como forma de reduzir os custos financeiros e os sociais<sup>8</sup>. Além dos fatores de risco para AVC antes bem estabelecidos na literatura, novos fatores têm sido estudados e novas associações têm surgido.

Um fator de risco é uma característica individual ou populacional e indica que um indivíduo ou população tem maior possibilidade de desenvolver determinada doença quando comparado com elementos que não a possuem. Esta definição não implica que o fator de risco seja necessariamente o causador da doença em questão. Isoladamente ou em conjunto com outros fatores ele cria condições propícias para que se estabeleça o fator causal ou a etiologia da afecção.

## FATORES DE RISCO PARA ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS ISQUÊMICOS

### Fatores não modificáveis

**Idade:** A idade avançada é o fator de risco independente mais importante para AVCI. O risco aumenta exponencialmente a partir dos 45 anos, sendo que

\* Neurologista. Ex-residente de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

\*\* Pós-graduando responsável pelo Setor de Doenças Neurovasculares da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

\*\*\* Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

\*\*\*\* Professor Titular da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina.

nos homens a razão de aumento é bem mais acentuada. Este padrão persiste até os 75 anos, quando há um aumento acentuado do risco para mulheres, e a curva então se inverte<sup>2</sup>. Em indivíduos muito idosos este risco pode eventualmente diminuir. No entanto, isto pode ocorrer pelo pequeno número de indivíduos sob risco e não por uma real queda da incidência. Dados do estudo da comunidade de Framingham mostram um aumento na incidência de AVC de 1 a 2/1.000 pessoas entre 45 e 54 anos para próximo de 10/1.000 pessoas entre 65 e 74 anos. Na população entre 75 e 84 anos a incidência chega a 20/1.000. Este padrão de aumento é semelhante em diferentes países do mundo<sup>31</sup>.

Com a expectativa geral de vida aumentando na maioria dos países, estes dados passam a assumir um caráter mais importante em termos de saúde pública e de cuidados dos sobreviventes seqüelados.

**Sexo:** O sexo masculino tem um risco maior de desenvolver AVCI, na proporção de 1,3:1 em relação ao sexo feminino. Esta diferença é mais pronunciada na meia-idade (2,6 vezes) e decai abruptamente a partir dos 75 anos de idade. No entanto, o risco não é tão maior para os homens quanto o observado para doença coronariana.

**História familiar:** Em pacientes jovens muitas desordens genéticas são sabidamente associadas a um risco maior de AVCI. Além disto, muitas doenças de padrão familiar são fatores de risco já reconhecidos. Dados do estudo de Framingham indicam que história materna ou paterna de AVC está associada a risco maior<sup>14</sup>.

**Raça / fatores étnicos:** Alguns trabalhos têm mostrado maior mortalidade por AVCI em negros quando comparados a brancos, mesmo levando-se em conta fatores sócio-econômicos e a prevalência de outros fatores de risco<sup>7</sup>. A interpretação de dados referentes a fatores étnicos é difícil devido a diferenças culturais, genéticas e ambientais, além de eventualmente serem empregadas metodologias diferentes na obtenção dos dados.

### **Fatores modificáveis**

**Hipertensão arterial:** A maioria dos estudos indica que a hipertensão arterial é o fator de risco modificável mais importante para AVCI. Analisando-se a associação da variação da PA diastólica e a ocorrência de AVCI, observa-se que a cada 7,5 mm Hg a mais na PA diastólica o risco de AVCI aumenta em uma vez<sup>16</sup>. Estudo com 12 anos de seguimento clínico de 25.915 homens mostrou evidências concordantes de que a PA diastólica seja um fator de risco altamente preditivo da incidência de AVCI<sup>9</sup>. Estudo de meta-análise relata um aumento de 10 a 12 vezes no risco para AVC em pessoas com pressão diastólica média de 105

mm Hg quando comparadas com pessoas com pressão diastólica média de 76 mm Hg.

A hipertensão sistólica parece estar mais fortemente ligada à incidência de AVC do que a diastólica<sup>24</sup>. A hipertensão sistólica geralmente ligada à senilidade, mesmo sem associação com hipertensão diastólica, também foi associada a um risco maior.

Em uma análise de 14 estudos epidemiológicos sobre drogas anti-hipertensivas, evidenciou-se que a redução de 6 mm Hg na pressão diastólica diminuiu em 42% o risco relativo de doença cerebrovascular. Alguns autores postularam que a hipertensão arterial seja considerada um fator causal de AVCI e não somente um fator de risco, devido à forte associação entre estes quadros neurovasculares e a hipertensão arterial. Provavelmente isto se dá pela aceleração na formação de placas ateromatosas nas pequenas artérias penetrantes dos indivíduos hipertensos.

O risco relacionado à hipotensão é de mais difícil análise, e os estudos não são conclusivos devido ao baixo número de casos relacionados a esta condição.

**Tabagismo:** Dados acumulados por mais de 30 anos pelo estudo de Framingham revelaram forte associação dose-dependente entre tabagismo e a incidência de AVCI<sup>30</sup>. Outro estudo de grande importância mostrou risco relativo geral para os AVC aumentado em 1,5 vezes nos fumantes, e especificamente para AVCI em 1,9 vezes. Também foi evidenciada uma relação dose-dependente com um aumento no risco entre 1,4 e 1,8 vezes em fumantes de pequenas e grandes quantidades, respectivamente<sup>25</sup>. A combinação de tabagismo em grandes quantidades e hipertensão arterial aumentou em aproximadamente 10 vezes o risco de AVC em geral<sup>24</sup>.

O abandono do tabagismo, independentemente do tempo de início da abstinência, parece levar a significativa redução do risco, mas mesmo após dez anos de abstinência ainda há um risco considerável. O tabagismo do cônjuge também aumenta o risco de AVC.

Estudo de coortes com 22.071 médicos de 40 a 84 anos de idade, em seguimento clínico médio de 9,7 anos, constatou que ex-fumantes tinham um risco aumentado em 1,2 vezes, fumantes de menos de 20 cigarros/dia em 2,02, e aqueles que fumavam mais de 20 cigarros/dia em 2,52 vezes<sup>22</sup>.

O tabagismo pode contribuir para a ocorrência de AVCI aumentando os níveis de fibrinogênio e outros fatores da coagulação, aumentando a agregabilidade plaquetária, diminuindo os níveis de HDL-Colesterol, aumentando o hematócrito e lesando diretamente o endotélio.

**Colesterol e lipoproteínas:** Os dados relacionando colesterol e lipídeos a AVC são na maioria das vezes obtidos por inferências feitas a partir de estudos de isquemia

miocárdica. Estes dados são significativos considerando-se a aterosclerose a causa subjacente para ambos os fenômenos.

Revisão de dez estudos prospectivos da relação colesterol total-AVC evidenciou um risco relativo 1,3 vezes mais alto que do grupo controle em indivíduos com colesterol na faixa de 220 mg/dl ou mais<sup>21</sup>.

A revisão de 13 estudos randomizados mostrou que medicações ou dietas redutoras de colesterol em homens brancos de meia-idade reduzem em até 7% suas taxas, mas sem alteração no risco relativo de AVC<sup>3</sup>.

A análise de dados de 36 anos do estudo de Framingham não mostrou uma relação clara entre colesterol total elevado e incidência de AVCI. Isto pode em parte ser atribuído às diferentes etiologias para o AVCI, nem sempre relacionadas diretamente com a aterosclerose.

Tomando a ateromatose como causa importante dos AVCI, o papel das lipoproteínas é incontestável. As frações VLDL (Very Low Density Lipoprotein) e LDL (Low Density Lipoprotein) são sabidamente aterogênicas, enquanto o HDL (High Density Lipoprotein), especialmente a subfração HDL2, mostra uma relação inversa, portanto protetora, na formação dos ateromas.

A relação entre lipoproteínas e doença cardíaca é bem estudada e o seu papel na ateromatose já se apresenta bem consolidado. Em relação ao AVC, no entanto, faltam estudos prospectivos que elucidem a questão. No estudo de Framingham evidenciou-se VLDL e LDL como aterogênicos, e HDL como protetor. Entretanto, nesta casuística todas as formas de AVC foram tomadas em conjunto. Um estudo caso-controle mostra o padrão de anormalidades lipoprotéicas nos AVC assemelhando-se muito ao padrão encontrado na doença cardíaca isquêmica, ou seja, níveis altos de colesterol total e VLDL e diminuídos de HDL<sup>20</sup>. Estudos de autópsia têm associado a aterosclerose de grandes vasos a aumento nos níveis de colesterol, enquanto a doença cerebrovascular de pequenos vasos tem sido associada à elevação nos níveis de triglicérides<sup>21</sup>. Contudo, sob o aspecto clínico, a influência dos triglicérides ainda não foi bem estabelecida, pois na maioria dos estudos houve contaminação estatística com outros fatores de risco.

A influência de mutações genéticas das apolipoproteínas nas alterações do perfil lipídico em pacientes com AVC tem sido objeto de estudo. Os primeiros resultados mostram que alguns grupos raciais, como os negros, têm maior incidência de mutações nestas proteínas<sup>32</sup>. Estas mutações influenciam muito mais o aumento da mortalidade do que a incidência dos AVC. Alguns indivíduos que têm uma forma anômala da apolipoproteína E (apo E) não conseguem degradar satisfatoriamente o precursor - VLDL, e como

possível consequência, há aumento do desenvolvimento de aterosclerose.

**Doença cardíaca:** Tanto as cardiopatias assintomáticas como as clinicamente evidentes aumentam o risco de AVC. Isto pode ser uma relação causal ou refletir um fator de risco comum. Alguns fatores cardíacos foram descritos como aumentando o risco para AVCI de modo independente, como a fibrilação atrial, o infarto do miocárdio, doença valvar cardíaca, insuficiência coronariana, presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo ao eletrocardiograma e insuficiência cardíaca congestiva.

Em relação à doença isquêmica coronariana a maior parte da associação é causal, pois a maioria dos AVCI ocorre até 2 meses após o episódio isquêmico coronariano. A doença cardíaca isquêmica pré-existente aumenta o risco de AVC somente quando há hipertrofia ventricular esquerda associada<sup>24</sup>. Este dado faz crer que o regime de hipertensão arterial prolongada exerça maior influência do que a isquemia cardíaca isoladamente.

A fibrilação atrial é potencialmente a fonte cardíaca mais comum de embolismo para o cérebro, embora no Brasil a Doença de Chagas possa predominar em algumas regiões, principalmente em indivíduos jovens. A prevalência da fibrilação atrial aumenta com a idade, chegando a afetar até 5% da população acima dos 60 anos de idade. Segundo alguns estudos, a fibrilação atrial é responsável por um risco aumentado de 5 a 6 vezes para isquemia cerebral.

**Doença assintomática de carótidas:** Em indivíduos com estenose de carótida assintomática o risco anual de AVCI é de 1,3% naqueles com estenose de até 75%, e 3,3% naqueles com estenose de mais de 75%<sup>17</sup>. No estudo de Framingham observou-se um aumento na frequência de AVCI principalmente em homens, mas também em mulheres, com sopro de carótida assintomático. Nestes pacientes também foi detectado maior risco de doença coronariana, o que sugere que a presença de sopro carotídeo apenas indique um processo aterosclerótico difuso.

**Ataque isquêmico transitório (AIT):** Aproximadamente 40% dos pacientes com AIT sofrem um infarto cerebral dentro de 5 anos<sup>29</sup>. O risco anual de ocorrer AVCI em pacientes com AIT é de 1% a 15%.

**Hematócrito:** Pacientes portadores de policitemia vera têm risco maior que a população geral, tanto para AVC quanto para doença isquêmica coronariana. Embora haja evidências de que níveis de hematócrito maiores que 46% reduzam o fluxo sanguíneo cerebral, alguns estudos prospectivos não encontraram relação entre hematócritos altos e risco aumentado de AVC<sup>28</sup>. O estudo de Framingham evidenciou uma aparente associação entre níveis de hemoglobina superiores a 15 g/ml e AVC. No entanto, após

ajustados para tabagismo e hipertensão estes dados não se mostraram significativos.

Estudo prospectivo de 7.735 homens britânicos durante 9,5 anos observou que hematócrito elevado estava implicado em risco maior de AVCI apenas quando associado à hipertensão arterial. Hipertensos com hematócrito elevado tinham risco superior a duas vezes em relação aos outros hipertensos, e nove vezes em relação aos normotensos<sup>27</sup>.

Estas relações entre hematócrito e AVC ainda não foram bem estabelecidas devido a problemas metodológicos de isolamento da variável.

**Obesidade, dieta e atividade física:** Há consenso em vários estudos que homens e mulheres obesos têm um risco maior de problemas coronarianos e AVC, particularmente se ficaram obesos na meia-idade. Até o momento não há como afirmar se a obesidade é um fator de risco independente. Os principais fatores que dificultam o estudo da relação entre obesidade e AVC são:

- dificuldade para quantificar a obesidade;
- muitas vezes a obesidade é associada com hipertensão arterial, tabagismo e hipercolesterolemia, havendo portanto contaminação por estas outras variáveis.

Estudo com informações dietéticas de 552 homens holandeses entre os 50 e os 69 anos constatou uma queda para a metade da incidência de AVC nos indivíduos que utilizavam em sua dieta 20 g ou mais de carne de peixe por dia<sup>12</sup>. Mais recentemente, estudo de coortes realizado em Chicago, com 2.107 homens entre 40 e 55 anos, não confirmou a hipótese de associação inversa entre o consumo elevado de peixe e AVCI<sup>18</sup>. Outro estudo concluiu que indivíduos que consomem carne vermelha mais de quatro vezes por semana têm 75% mais risco de AVC que o grupo controle<sup>10</sup>.

Dietas ricas em sal, ou mesmo moderadas, aumentam a PA e conseqüentemente o risco de AVC, enquanto dietas ricas em potássio diminuem este risco<sup>13</sup>.

Estudo tipo caso-controle evidenciou que exercícios vigorosos no início da vida adulta reduzem o risco de AVC.

**Álcool:** Revisão de 62 trabalhos publicados sobre o assunto encontrou uma associação complexa entre consumo moderado (< 60 mg/dia) e AVCI. Uma curva "J" foi encontrada mostrando um efeito protetor em pequenas doses e risco aumentado em 4 vezes para usuários de altas doses<sup>5</sup>. Outro estudo encontrou risco aumentado em 3,8 vezes em indivíduos classificados como etilistas severos (> 42 doses-padrão de etanol/semana) após o seguimento clínico de 7.735 homens por 8 anos na Grã-Bretanha<sup>24</sup>.

Segundo estudo caso-controle de 156 pacientes com AVC, que considerou a regularidade do consumo de bebidas alcoólicas, indivíduos cuja ingestão foi classificada como

de leve a moderada (> 0 e < 150 g/semana) e que bebiam regularmente mostraram uma proteção maior do que aqueles cuja ingestão foi menor do que 3 vezes por semana<sup>19</sup>.

As evidências mostram-se até o momento insuficientes quanto à ingestão alcoólica ocasional ser ou não um fator de risco. No entanto, há associação entre hipertensão e ingestão ocasional de grandes quantidades de bebidas alcoólicas. Segundo alguns autores a ingestão aguda de grandes quantidades de etanol causaria um aumento bem mais acentuado na pressão arterial do que se esta dose fosse fracionada ao longo do tempo.

Alguns mecanismos têm sido aventados para explicar o suposto efeito protetor do álcool em baixas doses. Dentre eles podemos citar: elevação dos níveis de prostaciclina e mudanças na relação prostaciclina/tromboxano; redução dos níveis de fibrinogênio e aumento da atividade fibrinolítica por incremento da secreção de fator ativador do plasminogênio e elevação dos níveis de HDL e apolipoproteínas A-I e A-II. Estas inferências foram feitas a partir de estudos sobre isquemia cardíaca imaginando-se a doença ateromatosa arterial como fator comum entre as duas patologias.

**Contraceptivos orais:** Os contraceptivos orais têm sido associados a efeitos precipitantes de AVCI desde a década de 60. Contraceptivos orais com formulações de altas doses parecem aumentar o risco de AVCI em mulheres acima de 35 anos, hipertensas, tabagistas e nas portadoras de enxaqueca.

As informações atuais são insuficientes para se estabelecer uma relação entre o uso de contraceptivos orais de baixa dose e a ocorrência de AVCI.

Conclusão semelhante é encontrada quanto ao risco de AVCI em mulheres em reposição hormonal de estrógenos no pós-menopausa.

**Diabetes mellitus:** O risco de AVCI em pacientes com diabetes mellitus (DM) é aproximadamente 4 vezes maior do que aquele em indivíduos normais. A morbidade e mortalidade resultantes de AVCI também é maior em indivíduos diabéticos. No estudo da comunidade de Framingham, o risco relativo corrigido de infarto cerebral aterotrombótico foi 2 vezes maior em homens e mulheres com DM, comparados com o grupo controle<sup>11</sup>.

O DM está associado a um risco maior para prevalência de doenças cardiovasculares como hipertensão arterial, obesidade e dislipoproteinemia<sup>1,6</sup>. Apesar disto, vários estudos revelam uma associação independente entre DM e AVCI, tanto em homens quanto em mulheres.

A influência do controle glicêmico no risco de AVCI permanece incerta.

**Miscelânea:** Alguns fatores de risco apresentam-se ainda em estudos preliminares e não têm importância tão

estabelecida quanto os anteriormente relacionados. Outros não apresentam importância clínica tão grande e aplicam-se a situações mais específicas que não caberiam em uma revisão geral.

Encontram-se ainda em estudos, principalmente nos AVCI em jovens, o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipina<sup>15</sup>. Dentre as doenças cardíacas, tem-se estudado a associação de AVCI criptogênico e aneurisma de septo atrial e o forâmen oval patente<sup>4</sup>. Ainda estão sob investigação como possíveis fatores de risco para AVCI a enxaqueca<sup>23,26</sup>, ronco noturno, abuso de drogas, prolapso de valva mitral, frações de lipoproteínas.

## Referências Bibliográficas

1. American Diabetes Association - Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 573-579.
2. American Heart Association - Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25(9): 1901-14.
3. ATKINS, D. et al. - Cholesterol reduction and the risk of stroke in men. A meta-analysis of randomised, controlled trials. *Ann Intern Med* 1993; 119: 136-145.
4. CABANES, L.; MAS, J.L.; COHEN, A. et al. - Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24:1865-1873.
5. CAMARGO, C.A. - Alcohol consumption and stroke: the epidemiology evidence. *Stroke* 1989; 20:1611-1626.
6. GARBER, A.J.; VINIK, A.; CRESPI, S.R. - Detection and management of lipid disorders in diabetic patients: a commentary for clinicians. *Diabetes Care* 1992; 15: 1068-1074.
7. GILES, W.H.; KITTNER, S.J.; HEBEL, J.R.; LOSONCZY, K.G.; SHERWIN, R.W. - Determinants of black-white differences in the risk of cerebral infarction: the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 1995; 155:1319-1324.
8. GORELIDE, P.B. - Stroke prevention: an opportunity for efficient utilization of health care resources during the coming decade. *Stroke* 1994; 25: 220-224.
9. HAHEIM, L.L. et al. - Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12 Year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1993; 24(10):1484-1489.
10. JAMROZIK, K. et al. - The role of lifestyle factors in the etiology of stroke - A population-based case-control study in Perth, Western Australia. *Stroke* 1994; 25(1): 51-59.
11. KANNEL, W.B.; MCGEE, D.L. - Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
12. KELI, S.O. et al. - Fish consumption and risk of stroke. The Zutphen Study. *Stroke* 1994; 25(2): 328-32.
13. KHAW, K.T. et al. - Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987; 316: 235-240.
14. KIELY, D.K.; WOLF, P.A.; CUPPLES, L.A. et al. - Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1993; 24: 1366-1371.
15. LEVINE, S.R. et al. - The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Arch Neurol* 1987; 44: 876-883.
16. MACMAHON, S.; PETO, R.; CUTLER, J. et al. - Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
17. NORRIS, J.W.; ZHU, C.Z. - Silent stroke and carotid stenosis. *Stroke* 1992; 23:483-485.
18. ORENCIA, A.J.; DAVIGLUS, M.L.; DYER, A.R.; SHEKELLE, R.B.; STAMLER, J. - Fish consumption and stroke in men. 30-year findings of the Chicago Western Electric Study. *Stroke* 1996; 27:204-209.
19. PALOMÄKI, H. et al. - Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? *Stroke* 1993; 24(12):1828-32.
20. QIZILBASH, N.; JONES, L.; WARLOW, C.; MANN, J. - Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic stroke. *BMJ* 1991; 303:605-609.
21. QIZILBASH, N.; DUFFY, S.W.; WARLOW, C.; MANN, J. - Lipids are risk factors for the ischaemic stroke: overview and review. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2:127-136.
22. ROBBINS, A.S. et al. - Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1994; 120(6): 458-62.
23. ROTHROCK, J. et al. - Migraine and migrainous stroke: Risk factors and prognosis. *Neurology* 1993; 43(12): 2473-6.
24. SHAPER, A.G. et al. - Risk factors for stroke in middle aged british men. *BMJ* 1991; 302: 1111-5.
25. SHINTON, R.; BEEVERS, G. - Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298:789-794.
26. TZOURIO, C. et al. - Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ* 1993; 307: 289-92.
27. WANNAMETHEE, G. et al. - Haematocrit, hypertension and risk of stroke. *J Intern Med* 1994; 235: 163-8.
28. WELIN, L.; SVÄRDSUDD, K.; WILHELMSEN, L.; LARSSON, B.; TIBBLIN, G. - Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med* 1987; 317:521-526.
29. WHISNANT, J.P.; MATSUMOTO, N.; ELVEBACK, L.R. - Transient cerebral ischemic attacks in a community: Rochester, Minnesota, 1955 through 1969. *Mayo Clin Proc.* 1973; 48:194-198.
30. WOLF, P.A.; D'AGOSTINO, R.B.; KANNEL, W.B.; BONITA, R.; BELANGER, A.J. - Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 259:1025-1029.
31. WOLF, P.A.; COBB, J.L.; D'AGOSTINO, R.B. - Epidemiology of stroke. In: BARNETT, H.J.N.; MOHR, J.P.; STEIN, B.M. et al. eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd. ed. New York: Churchill Livingstone, 1992: 3-27.
32. YATSU, F.M. et al. - Gene polymorphism of apolipoprotein AI, the major protein of high density lipoprotein in predicting stroke risk among white and black subjects. *Stroke* 1993; 24(12):I 26-30 (suplemento).

### Endereço para correspondência:

David Araújo Júnior  
Setor de Doenças Neurovasculares  
Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo  
Rua Botucatu, 740 - 04023-900 São Paulo (SP)