

Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco

Márcia L. F. Chaves

Resumo

Pressão arterial e fumo são fatores de risco independentes para AVE, em ambos os sexos. A associação entre níveis pressóricos e risco de AVE não é linear e a pressão sistólica prediz mais AVE que pressão diastólica. Diabetes melito confere um risco relativo para AVE em torno de quatro a seis vezes. A incidência de primeiro AVE é duas vezes maior e mais precoce nos negros que brancos e não é, aparentemente, explicado por classe social. Risco de AVE é maior com anticoncepcional hormonal (ACO) de alta dosagem que os de baixa. História pessoal de migrânea associa-se com maior risco

de AVE isquêmico. Mulheres migranosas que usam ACO e fumo apresentaram razão de chance de 34,4 para AVE isquêmico. Até 40% dos AVEs nas mulheres migranosas decorrem diretamente de um episódio de enxaqueca. Mudança do tipo ou frequência de migrânea com uso de ACO, não prediz AVE. Manejo dos fatores de risco (hipertensão, fumo e hiperglicemia) reduz o risco de AVE. Mudanças nos fatores de risco explicam 71% da queda nos homens e 54%, nas mulheres da mortalidade por AVE. Ênfase continuada na promoção de estilos de vida mais saudáveis e no tratamento efetivo da hipertensão e demais fatores de risco, são essenciais para manter essa queda da mortalidade do AVE.

Palavras-chave: Acidente vascular encefálico; Fatores de risco.

Recebido: 20/9/00 – Aceito: 1/11/00

Rev Bras Hipertens 4: 372-82, 2000

Conceituação

O acrônimo AVE, acidente vascular encefálico (ou ainda AVC, de acidente vascular cerebral) é o equivalente do termo genérico inglês *stroke*, que descreve apenas o comprometimento funcional neurológico. As causas e, daí, as formas, de AVE são anóxico-isquêmicas (resultado da falência vasogênica para suprir

adequadamente o tecido cerebral de oxigênio e substratos) e hemorrágicas (resultado do extravasamento de sangue para dentro ou para o entorno das estruturas do sistema nervoso central). Os subtipos isquêmicos são lacunares, ateroscleróticos e embólicos, e os hemorrágicos são intraparenquimatosos e subaracnóide.

A aterosclerose é a principal causa de AVE. Nos anos 30, um estudo

de autópsias¹ indicou que mais de 70% dos casos de AVE se deviam à aterosclerose e apenas 3% à embolia. Nos anos 60 e 70, estudos prospectivos, como o Framingham², identificaram os infartos ateroscleróticos (aterosclerose de grandes vasos e infarto lacunar) também como a causa mais comum (44%), seguida de embolia cerebral (21%) e hemorragia intracraniana (12%). O *Harvard Coopera-*

Correspondência:

Márcia L. F. Chaves

Rua Fernandes Vieira, 181, ap. 802 – 90035-091 – Porto Alegre, RS

tive Stroke Registry também identificou infarto trombotico como a causa principal de AVE, com 36% atribuídos à estenose ou trombose de grandes vasos por aterosclerose. Esta coorte foi a primeira a incluir lacuna como diagnóstico isolado, com incidência de 17%. Pela utilização de critérios mais modernos, 31% foram diagnosticados como embolia, 10% como hematoma intracraniano e 6% como hemorragia subaracnóide³, mas ainda não continha uma categoria separada para infartos cujas causas permaneciam indeterminadas. Em 1968, um grupo francês relatou 28% de casos de infarto de causa indeterminada⁴. Esses estudos reforçaram a visão de que embolia é forma comum de AVE. As exigências tradicionais de fibrilação atrial e doença cardíaca valvular para esse diagnóstico foram suplementadas por dados angiográficos, mostrando oclusão de ramos intracranianos em relação a exame normal realizado antes do AVE. Mais recentemente, a incidência de estenose ou oclusão carotídea de alto grau como causa de AVE isquêmico diminuiu ainda mais pelo uso de Doppler e ressonância magnética, aumentando a frequência relativa de embolia, especificamente cardíaca⁵.

Com expansão das técnicas diagnósticas, a categoria de causa desconhecida, o chamado infarto criptogênico, foi melhor definido³. Ocorre quando estudos convencionais de imagem cerebral não identificam infarto, mas o Doppler ou a angiografia não descartam estenose extra ou intracraniana, a avaliação cardíaca não mostra fonte nesse órgão, ou a procura por doenças sistêmicas não evidencia estados pró-trombóticos. O desfecho negativo da avaliação convencional não é incomum, e o AVE criptogênico pode contribuir com 30% ou mais dos casos. Outra categoria proposta é a patologia arterial *tandem*, que se refere a infartos com

mais de um sítio de doença (*tandem*, do latim par) ao longo do trajeto das artérias que suprem a região cerebral onde ocorreu o infarto³. O acréscimo dessas duas categorias reduziu a frequência de AVE aterosclerótico para valores em torno de 6%. Esses achados, com ênfase no diagnóstico de embolia e na prevenção de recorrência, reforçaram a importância de diagnosticar-se subtipos de AVE. As terapias emergentes exigem maior diferenciação de subtipo de evento isquêmico para possibilitar interrupção efetiva e segura do AVE, na fase aguda, e prevenir recorrência.

Dados comparáveis estão aparecendo lentamente em outros países, mas ainda não se conhece a distribuição mundial dos subtipos de AVE. O aumento do interesse em chegar ao diagnóstico do subtipo isquêmico decorre dessa mudança de visão, pois poderá orientar a escolha de terapias específicas para subtipos. Um outro efeito é a substituição do conceito anterior de entidade única para o de conjunto de transtornos, como ocorre com nosologias infecciosas e neoplásicas.

Fatores de risco

AVE é a segunda causa de morte em todo o mundo, excedida apenas por doença cardíaca⁶. A incidência

anual de AVE nos EUA é de aproximadamente 500 mil, com um total de mais de 3 milhões de sobreviventes na metade da década passada⁷.

Nas últimas décadas, estudos de métodos mais acurados, têm identificado riscos não modificáveis bem como modificáveis para AVE isquêmico e hemorrágico. A identificação e o controle de fatores de risco visa à prevenção primária de AVE na população⁸. Os fatores de risco para primeiro AVE e recorrência estão apresentados na tabela 1⁹.

Além de identificar fatores de risco para primeiro AVE, caracterizar determinantes de recorrência e mortalidade após evento isquêmico, passou a ser base das estratégias de prevenção secundária, pois a recorrência de AVE ainda é a maior ameaça para qualquer sobrevivente.

Um dos principais objetivos do Serviço de Saúde Pública dos EUA para o ano 2000 foi reduzir as mortes por AVE para menos de 20 por 100 mil, que em parte pode ser alcançado pela redução da recorrência. A frequência e os determinantes de recorrência ainda são pouco entendidos⁷. As taxas de incidência variam dramaticamente de uma população para outra, motivo para que se investiguem as causas em todo mundo. Muita dessa heterogeneidade de incidência de AVE pode dever-se a diferenças de prevalência de fatores

Tabela 1 – Fatores de risco estabelecidos para AVE

Riscos modificáveis	Riscos não modificáveis	Outros
Hipertensão	Idade	Álcool
Diabetes	Sexo	Anticorpo antifosfolípido
Fumo	Raça	Homocisteína elevada
Fibrilação atrial	Etnia	Processo inflamatório
Outras doenças cardíacas	Hereditariedade	Infecção
Hiperlipidemias		
Sedentarismo		
Estenose carotídea assintomática		
Ataques isquêmicos transitórios		

de risco, mas algumas populações têm incidência mais alta que a prevista pelos níveis de exposição àqueles fatores¹⁰, sugerindo que outras características, como as genéticas, devem ser responsáveis por essas diferenças.

Hipertensão arterial

A hipertensão é o principal fator de risco para AVE^{10,11}, estando associada à doença de pequenas e grandes artérias. O risco imposto pela hipertensão é maior para insuficiência cardíaca e AVE, mas nos países do hemisfério norte-ocidentais, a doença coronariana é mais comum e letal. Ainda não está claro se a pressão diastólica elevada ou hipertensão sistólica isolada apresentam riscos distintos, mas a excessiva valorização da pressão diastólica para avaliar risco pode ser inadequada na idade avançada.

A avaliação da relação entre hipertensão sistólica isolada e outros fatores de risco com subtipos de AVE isquêmico e hemorrágico em idosos demonstrou associação de idade, fumo, diabetes, pressão sistólica elevada, baixo colesterol HDL e anormalidades eletrocardiográficas com incidência aumentada de AVE genérico, AIT, ou AVE isquêmico. A hipertensão sistólica isolada, a história de diabetes e o fumo constituíram os fatores de risco para AVE lacunar, enquanto o sopro carotídeo foi fator de risco para AVE aterosclerótico e idade para o embólico¹². Ambas pressões sanguíneas podem conferir risco significativo, mas a sistólica sobrepujou a diastólica. O risco, entretanto, só foi evidenciado claramente no percentil de 40% superior da pressão arterial, ou seja, até o percentil 60% não se evidenciou risco (associação não-linear, vide artigo de magnitude do risco)¹³.

Em orientais, a associação entre pressão arterial diastólica e incidência

de AVE parece ser mais intensa que entre ocidentais, talvez devido a maior incidência de eventos hemorrágicos, conforme demonstrou análise conjunta de inúmeras coortes¹⁴. A diferença de incidência de AVE entre países da Europa Ocidental e Oriental parece ser predominantemente devida a maior prevalência de hipertensão na Rússia¹⁵. No Brasil, a hipertensão arterial é o fator de risco mais importante para doença cerebrovascular, cuja estimativa de prevalência está em torno de 11% a 20% acima dos 20 anos e 35% acima dos 50 anos. Em torno de 85% dos pacientes com AVE são hipertensos¹⁶.

Diabetes melito

O diabetes é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença cerebrovascular, especialmente infarto cerebral aterotromboembólico. Os mecanismos etiopatogênicos de AVE e AIT nos diabéticos se devem a alterações da hemodinâmica cerebral, à hiperglicemia e a outros fatores de risco associados¹⁷. O diabetes constitui risco para AVE por mecanismos aterogênicos diretos e por interagir com outros fatores de risco, como hipertensão e hiperlipidemia¹⁸.

Diversos estudos de coorte identificaram hipertensão, doença cardíaca e sintomas e sinais de AVE mais frequentemente em diabéticos. Entre estes, AVE ocorreu nos mais jovens e nos homens. Parece ser o segundo fator de risco mais importante para AVE, após a hipertensão arterial, havendo potencialização de risco pela combinação de diabetes, hipertensão e dislipidemia¹⁸. Entre diabéticos, o risco relativo de AVE é em torno de 4 para homens e de 6 para mulheres. Caso-fatalidade é similar entre homens diabéticos e não diabéticos, mas mulheres diabéticas parecem apresentar pior evolução que as não-diabéticas. A

mortalidade em relação à população geral é 4 vezes maior para homens e 5 vezes para mulheres, com risco atribuível na população de 18% para homens e 22% para mulheres. Em um estudo sueco, em torno de 50 AVEs por 100 mil pessoas/ano foram diretamente atribuídos ao diabetes¹⁹.

Em um estudo finlandês, o risco relativo de morte por diabetes foi diferente entre os indivíduos que já iniciaram o estudo com diabetes e aqueles que a desenvolveram posteriormente²⁰. Na China, a prevalência total de DM e de intolerância à glicose foi de 33,5% e 21%, respectivamente, entre pacientes com AVE, sendo maior naqueles com infarto cerebral. Em vista da alta prevalência de diabetes não diagnosticada entre pacientes com AVE e morbidade e mortalidade aumentadas associadas com DM, recomenda-se rastreamento para DM em todos os pacientes com AVE isquêmico²¹.

Fumo

Muitos estudos epidemiológicos têm estabelecido que o fumo é um fator de risco importante para AVE, sendo sinérgico à hipertensão, ao diabetes melito, à intolerância à glicose, à idade, à hipercolesterolemia e à doença cardiovascular preexistente²². Aceita-se, atualmente, que o fumo por si só tem um efeito causal direto para AVE, cuja relação com aterosclerose já havia sido relatada em 1908 por Buerger²³.

O estudo Framingham foi um dos primeiros a demonstrar a associação entre fumo e tipo de AVE, número de cigarros fumados e o efeito de parar de fumar²⁴. Fumantes de mais que 40 cigarros/dia apresentaram risco relativo 2 vezes maior que fumantes de menos que 10 cigarros/dia. Parar de fumar reduz o risco de forma já significativa após 2 anos, atingindo o patamar de não-fumante em 5

anos^{24,25}. Fumantes leves retornam a valores de não-fumantes, mas fumantes pesados permanecem com o dobro do risco²⁶. O fumo contribui independentemente para a incidência de AVE com maior risco para hemorragia subaracnóide, seguido por infarto cerebral²⁷. O fumantes pesados mostram risco relativo de AVE 2 a 4 vezes maior que não-fumantes^{22,24}. Em uma coorte de 22.071 médicos americanos, o risco relativo de fumantes de menos que 20 cigarros/dia para AVE não-fatal foi de 2,7 e de AVE fatal de 1,5²⁸.

O que permanece inconclusivo é a associação entre número de cigarros e aumento do risco. Alguns autores sugerem que exista uma relação linear, principalmente para fumantes de mais de 20 cigarros/dia e para idosos^{24,26,28-30}. É possível que exista associação entre o fumar passivo e a hiperplasia da íntima, aumentando potencialmente o risco de AVE^{26,31}. Trocar cigarro para cachimbo ou charuto confere pouco benefício, pois fumantes secundários ainda apresentam risco aumentado similar ao de fumantes leves²². Ex-fumantes mostram menor prevalência de estenose da artéria carótida interna que fumantes ativos²⁶.

A coexistência de fumo e hipertensão potencializa o risco de doença cerebrovascular. A redução do risco de AVE pelo tratamento farmacológico da hipertensão é muito maior em hipertensos leves não-fumantes que em fumantes com hipertensão leve, destacando a importância do fumo³². Assim, espera-se maior benefício de parar de fumar em fumantes pesados que são hipertensos^{24,29}. Todo fumante reduzirá o risco de AVE isquêmico ao parar de fumar, independente do tipo de exposição prévia³³.

No Brasil, é fator de risco muito importante para doença cerebrovascular e AVE, pois o consumo de cigarros cresceu 10 vezes entre 1935 e 1985¹⁶.

Fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA) é importante causa de morbidade e mortalidade na população. Sua prevalência dobra a cada década de idade, de 0,5% aos 50 a 59 anos a quase 9% aos 80 a 89 anos, sendo 1,5 vezes mais incidente em homens³⁴. Hipertensão e diabetes foram preditores independentes de FA, mas fumo o foi somente em homens.

A presença de FA aumenta o risco de AVE em 4 a 5 vezes. O risco atribuído para AVE associado a FA aumenta de 1,5% aos 50 a 59 anos para 23,5% aos 80 a 89 anos. A fibrilação atrial aumenta a mortalidade em quase duas vezes em ambos os sexos, mesmo ajustada para condições cardiovasculares e idade³⁴. Cardiopatias, especialmente isquêmica recente e hipertensão, são fortemente associadas com maior risco de FA³⁵.

Sem tratamento anticoagulante, pacientes com doença reumática valvular mostram risco anual de AVE de 4%. A presença de FA sem outros fatores de risco concomitantes ou doença cardíaca estrutural propicia menor risco. Uma metanálise demonstrou que anticoagulação oral reduz em 64% o risco de AVE. O valor dessa terapia em pacientes com mais de 75 anos de idade é menos clara porque existe maior risco de complicações hemorrágicas³⁶. A varfarina em baixas doses com aspirina não reproduz os efeitos da anticoagulação plena³⁷. A anticoagulação monitorizada com doses ajustadas pelo índice normalizado internacional (INR) tem se mostrado muito segura^{38,39}.

Raça e fatores socioeconômicos

Taxas de incidência de primeiro AVE têm sido determinadas em diferentes populações caucasianas^{40,41}.

Estudos em populações negras são difíceis de interpretar em função de inconsistências metodológicas^{42,43}. Nos EUA, a incidência de AVE entre negros foi duas vezes maior⁴⁴, assim como a mortalidade do AVE também foi maior nas pessoas negras tanto nos EUA como na Inglaterra^{45,46}.

Na Inglaterra, a associação entre etnia e incidência de AVE em imigrantes caribenhos^{42,47} e nos residentes com menos de 75 anos⁴⁸ também foram identificadas. A incidência de AVE, ajustada para idade-padrão da população européia, foi de 1,25 por 1.000, sendo menor que a descrita 10 anos antes (1,6 por 1.000)⁴¹, encontrando-se dentro da variabilidade registrada na Europa e Nova Zelândia^{40,49-51}. A hemorragia intracerebral primária foi o subtipo cuja razão de incidência negro:branco é maior, mas negros mostraram mais relação com todos os subtipos⁴⁸.

Diferença de classe social entre etnias poderia contribuir para esses achados, já que não controlou-se para classe social na imensa maioria dos estudos sobre incidência de AVE em negros. Apesar de se ter tentado controlar no estudo de Londres, vários problemas metodológicos persistiram, mantendo-se a associação entre etnia e incidência de AVE⁵². Embora o nível socioeconômico possa ter um papel na mortalidade por AVE entre os negros, maior parte ou todo excesso de risco pode dever-se a outros fatores.

Influência de fatores genéticos, fisiológicos e comportamentais merece investigação. Maior prevalência de hipertensão e diabetes entre pessoas negras que entre brancas tem sido descrita, assim como diferente predisposição genética para hipertensão^{53,54}. Diferenças étnicas isoladas nesses fatores de risco, no entanto, não parecem contribuir para o risco elevado de AVE entre os negros^{42,45}. Apesar das taxas de caso-fatalidade serem comparáveis em estudos euro-

peus, elas não sustentam o papel de diferenças étnicas para a sobrevida de AVE⁴⁰.

Identificou-se maior prevalência de hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, obesidade, álcool e fumo entre negros e hispânicos que brancos nos Estados Unidos^{55,56}. O menor grau de controle de hipertensão nestes grupos étnicos poderia ser uma explicação⁵⁷, mas isto tem sido observado em todos os grupos socioeconômicos⁵⁶.

História familiar

Embora história familiar de AVE seja geralmente percebida como marcador importante para risco de AVE, existe grande variabilidade de achados e poucos estudos epidemiológicos que avaliaram essa hipótese. História familiar de hemorragia subaracnóide foi identificada como fator de risco importante para essa hemorragia, mas não para hematoma intracraniano e infarto cerebral. Fatores genéticos apresentam papel importante na patogênese da hemorragia subaracnóide, sendo a história familiar o fator de risco independente mais forte⁵⁸.

A prevalência de AVE foi de 5% nos indivíduos com história paterna de AVE e de 4% entre os com história materna, comparativamente a 2% naqueles sem qualquer tipo de história. O risco foi independente de inúmeros fatores de risco, tais como idade, etnia e gênero, colesterol, fumo, doença cardíaca coronariana, hipertensão e diabetes⁵⁹.

A maior ocorrência de hipertensão e AVE foi observada nos pais de probandos hipertensos comparados com cônjuges, sugerindo que alguns dos fatores genéticos predisponentes a essas condições podem ser os mesmos e que exista um componente familiar de AVE independente de hipertensão⁶⁰.

Apenas recentemente, o AVE passou a ser considerado como um traço

complexo e não como uma mera consequência da hipertensão, sendo o resultado da interação entre diversos fatores genéticos e ambientais. Em modelos com ratos espontaneamente hipertensos e propensos ao AVE evidenciou-se ser o AVE geneticamente determinado e que fatores como pressão arterial e dieta têm apenas papel permissivo. Descreveu-se que o gene de codificação do peptídeo atrial natriurético, ligado à base genética do AVE em ratos, é um determinante de AVE em seres humanos⁶¹.

Anticoncepcionais orais

Os anticoncepcionais orais (ACOs) são fatores de risco independentes para AVE isquêmico e hemorrágico, nas mulheres que fumam, que têm mais de 35 anos de idade ou que tenham história de hipertensão⁶²⁻⁶⁴, mas esse risco diminui nas que usam formulações de doses mais baixas (< 50 µg estrógeno)⁶³.

Mulheres que usam ACO de baixa dose não mostram aumento do risco de AVE, mas estudos complementares ainda são cabíveis, com controle a outros fatores de risco e aferição do uso de ACO no passado^{65,66}. Entre mulheres com migrânea, o risco para uso atual de ACO de baixa dose foi 2,1 (IC 95%, 1,2-3,6) para AVE isquêmico e 2,2 (IC 95%, 0,8-5,4) para hemorrágico.

O risco de AVE hemorrágico associado a ACO ainda está menos definido que para AVE isquêmico. Em estudo da Organização Mundial da Saúde⁶², o uso atual de ACO associou-se com risco de AVE hemorrágico aumentado para hipertensas e levemente aumentado para mulheres com menos de 35 anos, sendo mais significativo nos países desenvolvidos mas não na Europa⁶³. O uso passado de ACO não associou-se com risco. Estima-se que em torno de 13% de

todos os AVEs nas mulheres com idade entre 20 e 44 anos na Europa e países desenvolvidos, são atribuídos ao uso de ACO^{62,63}.

A terapia de reposição hormonal pós-menopausa associou-se com redução da incidência de doença cardíaca coronariana em estudos observacionais, mas em relação a AVE, a maioria dos resultados foram inconclusivos. Estudos recentes mostram, consistentemente, elevação de risco de tromboembolismo venoso, nas mulheres pós-menopáusicas usando estrógenos orais.

Poucos estudos foram realizados para avaliar os verdadeiros efeitos do regime combinado sobre coagulação sanguínea e fibrinólise, assim como o impacto da rota de administração do estrógeno na hemostasia. A reposição hormonal com estrógenos e progestágenos orais pode resultar em ativação da coagulação e aumento de ação fibrinolítica⁶⁷. A adição de progestágeno não parece atenuar os efeitos cardioprotetivos da terapia estrogênica pós-menopausa⁶⁸. Esse uso não foi associado com aumento ou diminuição no risco de AVE, o que parece ser consistente com a maioria da literatura^{69,70}. A terapia de reposição hormonal mostrou efeito preventivo para AVE em mulheres mais velhas, mas os intervalos de confiança do estudo foram muito amplos, havendo necessidade de mais investigações⁷¹. A via transdérmica não parece ter efeito substancial sobre a hemostasia. O papel para a rota de administração foi levantado, especialmente para mulheres com risco para doença trombótica, já que usuárias de reposição oral podem ter maior risco de tromboembolismo venoso⁶⁷.

Migrânea

A migrânea (enxaqueca) é um fator de risco para AVE isquêmico

entre homens⁷² e mulheres⁷²⁻⁷⁵. A migrânea clássica (com aura) pode apresentar mais risco que a migrânea simples (sem aura)^{74,76}. Parece ser um fator de risco de base para AVE, que também age como precipitante agudo, porque alguns pacientes têm AVE durante uma crise de migrânea (AVE migranoso)⁷⁷⁻⁷⁹. A ocorrência relativa desses dois tipos de AVE na migrânea não é bem conhecida.

A interação entre ACO e predisposição de AVE foi proposta por Bickerstaff, pois observou-se aumento de risco de AVE isquêmico em mulheres com migrânea que usavam ACO⁷⁴. Um dos pressupostos de Bickerstaff era de mudança de padrão de migrânea antecedendo AVE naquelas que iniciavam ACO. Recomendou-se que mulheres deveriam parar de tomar ACO se suas cefaléias mudassem de simples (sem aura) para clássica (com aura)^{69,79}.

A história pessoal de migrânea foi associada ao aumento da razão de chance ajustada para AVE isquêmico, mas não para hemorrágico. As chances para AVE isquêmico associado com migrânea clássica não foram maiores que com migrânea simples. Em relação à interação com ACO, alguns estudos mostram efeitos multiplicativos da chance de AVE isquêmico puramente associado à enxaqueca⁸⁰, ou para AVE isquêmico associado com migrânea e ACO de alta dose ou fumo⁷⁴. Outros, ainda, não observam risco diferenciado para AVE isquêmico (trombótico) ou hemorrágico para a interação migrânea/ACO⁸¹.

Quanto ao tipo de migrânea, uma avaliação de AVE indiferenciado em homens e mulheres com menos de 45 anos identificou apenas migrânea clássica como risco provável⁷⁵. Em uma coorte de homens médicos, enxaqueca, indiferente de tipo (simples ou clássica), associou-se com AVE indiferenciado e isquê-

mico⁸². Apesar dos conceitos de Bickerstaff sobre a mudança do tipo de migrânea precedendo o evento vascular, nenhuma evidência imperiosa foi encontrada⁷⁹, e taxas de conversão de migrânea simples para clássica observadas em casos de AVE e seus controles foram as mesmas⁸⁰. Uma grande proporção de mulheres que usa ACO também fuma^{62,81} e a razão de chance de 34,4 para AVE isquêmico entre mulheres migranosas que usam ACO e fumo é preocupação considerável⁸⁰. Mulheres européias com migrânea apresentam risco 3 vezes maior para AVE isquêmico, nas quais até 40% dos AVEs parecem se desenvolver diretamente da crise de migrânea (AVE migranoso). Com base nesses dados, os autores sugerem que mulheres com migrânea devem ser fortemente aconselhadas a não fumar e a manter a pressão arterial controlada.

Hipercolesterolemia

Ao contrário da doença coronariana, relações diretas entre risco de AVE e colesterol sérico total ou LDL elevados, ou inversas com HDL colesterol não estão ainda bem estabelecidas. Parece existir relação inversa entre a concentração de colesterol total e hemorragia cerebral⁸³. A razão mais convincente para a associação mais fraca é que a doença coronariana é atribuída a aterosclerose e menos da metade dos AVE é devido a aterosclerose de grandes artérias. As mortes por doença coronariana ocorrem em geral mais cedo que AVE, assim menos indivíduos com lipoproteínas elevadas e aterosclerose de grandes vasos, como da artéria carótida, chegam à idade de desenvolver AVE.

Como não existem estudos para avaliar adequadamente o efeito específico da redução do colesterol em

sujeitos que desenvolvem AVE, é necessário considerar dados dos ensaios de prevenção coronariana e de regressão de aterosclerose. Grandes ensaios clínicos demonstraram a capacidade de estatinas exercerem a prevenção primária e secundária de doença coronariana⁸⁴⁻⁸⁷. Os ensaios de prevenção secundária mostraram redução da incidência de doença coronariana e AVE não fatal^{84,85,88}. A redução do risco de eventos cerebrovasculares semelhante à redução dos eventos coronários também já foi observada, mas o benefício ocorreu apenas para AVE não embólico e para AIT⁸⁴, enfatizando maior probabilidade de redução dos eventos vasculares causados por aterosclerose de grandes vasos.

Metanálises dos ensaios de prevenção coronariana, inclusive para regressão de pequenos ateromas, indicam que a redução do LDL colesterol reduz o risco global de AVE em torno de 30%, sem reduzir a mortalidade do AVE^{89,90}. Ensaios clínicos em indivíduos assintomáticos e com doença coronariana mostraram que a redução do LDL colesterol, com um pequeno aumento do HDL, preveniu progresso detectável de espessamento da parede da carótida e reduziu o desenvolvimento de lesões novas⁹¹.

Sedentarismo

A hipótese de que o sedentarismo está associado ao risco aumentado de AVE em homens e mulheres foi avaliada em diferentes estudos. Uma investigação epidemiológica realizada nos EUA mostrou associação de baixa atividade física recreativa e não recreativa nas mulheres brancas com idade entre 65 e 74 anos com maior risco de AVE, ajustado para os demais fatores de risco⁹². Outro estudo foi realizado em uma amostra de base populacional maior e a atividade física (esporte, lazer e trabalho), classificada

por escores, mostrou correlação inversa com incidência de AVE. Ajustes adicionais para variáveis intermediárias reduziram a associação e maior atividade física mostrou apenas fraca associação com redução do risco de AVE isquêmico de forma independente⁹³.

Homocisteína

No estudo Framingham, observou-se tendência linear significativa entre níveis basais de homocisteína e incidência de AVE, ajustada para os demais fatores de risco. Os níveis totais de homocisteína mais elevados parecem ser risco independente para a ocorrência de AVE em pessoas idosas⁹⁴. Homozigose para a variante termolábil imperfeita da redutase metileno-tetraidrofolato, polimorfismo genético comum que leva à hiper-homocisteinemia, tem sido ligado a AVE ou outras doenças vasculares⁹⁵. Em conclusão, o papel causal para níveis elevados de homocisteína na doença vascular, incluindo AVE, irá depender de dados de ensaios randomizados para a redução de níveis de homocisteína. Dada a alta prevalência da hiper-homocisteinemia, em populações aparentemente bem nutridas, e a tendência das concentrações de homocisteína elevarem-se com a idade, efeitos modestos da homocisteína no AVE poderão ter profundas implicações de saúde pública.

Impacto da intervenção sobre fatores de risco

A mortalidade devida ao AVE vem caindo na maioria dos países industrializados, nos últimos 20 a 30 anos⁹⁶. Embora exista um universo de estudos sobre fatores de risco para AVE, ainda se sabe pouco sobre como e em que extensão as modificações nos principais

fatores de risco – pressão arterial, concentração sérica de colesterol e fumo – podem explicar essa queda.

Altos níveis pressóricos são os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de AVE^{97,98}. Ensaios randomizados de tratamentos para hipertensão mostraram que a queda de 5 mmHg a 6 mmHg da pressão diastólica média está relacionada com redução de 35% a 40% na mortalidade do AVE^{99,100}. Homens e mulheres fumantes apresentam excesso de risco de AVE, que é crescente com o número de cigarros fumados²⁷. Baixa concentração sérica de colesterol é um risco para hemorragia cerebral, mas não para hemorragia subaracnóide^{101,102}, por outro lado, altos níveis de colesterol predizem infarto cerebral¹⁰²⁻¹⁰⁴. A existência de um efeito divergente em relação aos subtipos de AVE poderia explicar porque uma mesma concentração sérica de colesterol total não parece ser preditor para todos os AVEs^{97,98}. As modificações nos fatores de risco explicaram 71% da diminuição observada na mortalidade do AVE nos homens e 54% nas mulheres, segundo estudo finlandês¹⁰⁵. Em torno da metade dessa diminuição foi associada com a queda da pressão diastólica. Após correção para o viés de diluição sobre a pressão diastólica, pois as estimativas foram baseadas em uma única medida, a amplitude da queda observada de AVE foi de 86% nos homens e 84% nas mulheres¹⁰⁰. O aumento do hábito de fumar ocorreu na grande maioria nos grupos etários mais jovens e em mulheres, o que pode ainda não ter afetado a mortalidade por AVE.

Os resultados dos estudos de intervenção sobre pressão arterial sugerem que os benefícios do tratamento para baixar a pressão sobre a mortalidade do AVE ocorrem rapidamente e que o mesmo é visto dois anos após a interrupção do hábito de

fumar^{99,106}. Entre os homens, pressão arterial, concentração de colesterol e fumo contribuem para a queda observada na mortalidade do AVE em 52%, 16% e 13%, respectivamente, explicando 71% da redução da mortalidade por AVE.

Embora o colesterol sérico não seja um preditor potente de AVE¹⁰⁷, é o segundo risco em importância para explicar a queda na mortalidade de AVE nos homens. A maioria dos AVEs observados que ocorreram nos homens de meia-idade foram infartos cerebrais. Nas mulheres, o colesterol não predisse mortalidade por AVE. O tratamento com anti-hipertensivos em larga escala poderia explicar apenas parte da diminuição no valor médio de pressão arterial, já que a distribuição total de pressão foi desviada para valores mais baixos.

A queda abrupta na mortalidade do AVE, observada nos anos 70, abrandou-se durante o início dos 80 nos Estados Unidos. Nesse período, o tratamento da hipertensão foi menos efetivo¹⁰⁸ e a mudança nos níveis de pressão arterial, fumo e colesterol sérico foram, então, pequenos. De 1987 a 1992, os níveis desses fatores de risco diminuíram mais rapidamente, exceto para o fumo entre as mulheres. A diminuição da mortalidade do AVE ajustou-se às alterações de prevalência desses fatores de risco. Um aspecto extremamente importante levantado pelos estudos que avaliam o impacto da intervenção sobre fatores de risco é que não se pode garantir que a tendência de diminuição da mortalidade do AVE irá continuar indefinidamente. A queda apenas continuará se as medidas preventivas direcionadas para os fatores de risco primários, principalmente pressão arterial, forem efetivos¹⁰⁵.

A prevenção do AVE é uma obrigação que desafia todos os envolvidos com cuidados de saúde. Sua incidência está diminuindo dramaticamente nos

países desenvolvidos o que coincide com a emergência das estratégias de prevenção. Pode-se dizer que a hipertensão, o fumo, o diabetes e a dislipidemia são as bandeiras dos “*Quatro Cavaleiros do Apocalipse*” do acidente vascular encefálico¹⁰⁹ e todos são responsáveis por arteriosclerose cerebral. Eventos isquêmicos transitórios são poderosos preditores

de AVE, doença coronariana e fibrilação atrial aumentam o risco de AVE e fármacos que reduzem colesterol, as estatinas, diminuem o risco de infarto do miocárdio e AVE¹¹⁰. Em nenhuma idade e em nenhum sexo a pressão sistólica acima de 160 mmHg e a diastólica acima de 90 mmHg são aceitáveis. Mesmo indivíduos idosos e fumantes pesados reduzem o risco de

AVE ao abandonar o cigarro¹¹¹. O controle do diabetes dependente de insulina não tem mostrado reduzir o AVE, mas evento isquêmico na presença de hiperglicemia é mais incapacitante¹¹². Anormalidades de coagulação e homocisteína se somam à probabilidade de AVE precoce, mas são fatores de risco potencialmente manejáveis¹¹³.

Abstract

Stroke: definition and risk factors

Blood pressure and smoking are independent risk factors for stroke for both genders. The association between blood pressure and stroke is not linear, and systolic blood pressure was a stronger predictor than diastolic blood pressure. The relative risk for stroke is around 4 for male patients with diabetes 6 for women. Incidence rates of first ever stroke adjusted for age and sex are twice as high in blacks than in whites, despite controlling for social class. High-dosage oral contraceptives carry a higher risk than the low dose formulations, irrespective of the type of progestin, but the

absolute risk for stroke for modern oral contraceptives is small. A personal history of migraine is associated with increased risk of ischaemic stroke. The odds ratio for ischaemic stroke among migraineous women who smoke and take oral contraceptives was 34.4. Up to 40% of strokes in migraineous women develop directly from a migraine attack. Managing the risk factors for stroke, as hypertension, tobacco use, and hyperglycemia, reduces the risk of stroke. Changes in risk factors explained 71% of the fall in mortality among men and 54% in women. Continuous emphasis on promotion of healthier lifestyles and effective treatment for hypertension are essential to maintain the fall in deaths attributable to stroke.

Keywords: Stroke; Risk factors.

Rev Bras Hipertens 4: 372-82, 2000

Referências

1. Aring CD, Merrit HH. Differential diagnosis between cerebral hemorrhage and cerebral thrombosis. *Arch Intern Med* 56: 435-54, 1935.
2. Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Occult impaired cardiac function, congestive heart failure, and risk of thrombotic stroke: the Framingham Study. *Neurology* 20: 373-81, 1970.
3. Philip AW, Janet LC, Ralph BD. Epidemiology of stroke. In: Barret HMJ, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds.), *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. 2. edition. Churchill Livingstone. New York, pp. 3-27, 1992.
4. Lhermitte F, Gautier JC, Deroussne C, Guiraud B. Ischemic accidents in the middle cerebral artery territory. A study in 122 cases. *Arch Neurol* 19: 248-56, 1968.
5. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR et al. The Stroke Data Bank: design, methods and baseline characteristics. *Stroke* 19: 547-54, 1988.
6. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 349: 1269-76, 1997.
7. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 45 (Suppl 1): S10-4, 1995.
8. Elkind MS, Sacco RL. Stroke risk factors and stroke prevention. *Semin Neurol* 18: 419-40, 1998.
9. Sacco RL. Identifying patient populations at high risk for stroke. *Neurology* 51(Suppl 3): S27-30, 1998.
10. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 53: S15-24, 1999.
11. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 18: 181-96, 1995.
12. Davis BR, Vogt T, Frost PH et al. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Stroke* 29: 1333-40, 1998.
13. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of systolic and diastolic blood

- pressure on stroke risk: a prospective observational study. *Am J Epidemiol* 141: 1279-90, 1995.
14. Ni, Mhurchu C, Rodgers A, MacMahon S. The associations of diastolic blood pressure with the risk of stroke in Western and Eastern populations. *Clin Exp Hypertens* 21: 531-41, 1999.
 15. Stegmayr B, Vinogradova T, Malyutina S, Peltonen M, Nikitin Y, Asplund K. Widening gap of stroke between east and west. Eight-year trends in occurrence and risk factors in Russia and Sweden. *Stroke* 31: 2-8, 2000.
 16. Román GC, Gibbs CJ. Neuroepidemiology of stroke in Brazil. Neuroepidemiology: an international perspective. *New Issues in Neurosciences* 3: 448-51, 1991.
 17. Chukwuma CS, Tuomilehto J. Diabetes and the risk of stroke. *J Diabetes Complications* 7: 250-62, 1993.
 18. Mortel KF, Meyer JS, Sims PA, McClintic K. Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *South Med J* 83: 904-11, 1990.
 19. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 38: 1061-8, 1995.
 20. Tuomilehto J, Rastenytinger D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 27: 210-5, 1996.
 21. Lam KS, Ma JT, Woo E, Lam C, Yu YL. High prevalence of undiagnosed diabetes among Chinese patients with ischaemic stroke. *Diabetes Res Clin Pract* 14: 133-7, 1991.
 22. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle aged men. *JAMA* 274: 155-60, 1995.
 23. Buerger L. Thromboangiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 308: 567-81, 1908.
 24. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 259: 1025-9, 1988.
 25. Colditz GA, Bunita R, Stampfer MJ et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 18: 937-41, 1988.
 26. Tell GS, Polak JF, Ward BJ, Kittner SJ, Savage PJ, Robbins J. Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. The cardiovascular health study. *Circulation* 90: 2905-9, 1994.
 27. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 298: 789-94, 1989.
 28. Robbins AS, Manson JE, Lee I, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of US male physicians. *Ann Intern Med* 120: 458-62, 1994.
 29. Howard G, Burke GL, Szklo M et al. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The atherosclerosis risk in community study. *Arch Intern Med* 154: 1277-82, 1994.
 30. Petrick PV, Gelabert HA, Moore WS, Quinone-Baldrich W, Law MM. Cigarette smoking accelerates carotid artery intimal hyperplasia in a dose-dependent manner. *Stroke* 26: 1409-14, 1995.
 31. Donnan GA, Adena MA, O'Malley HM, McNeil JJ, Doyle AE, Neill JC. Smoking as a risk factor for cerebral ischaemia. *Lancet* 2: 643-7, 1989.
 32. MRC Working Party. Stroke and coronary heart disease in mild hypertension: risk factors and the value of treatment. *BMJ* 296: 1565-70, 1988.
 33. Munther I, Aldoori MI, Rahman SH. Smoking and stroke: a causative role – Heavy smokers with hypertension benefit most from stopping. *BMJ* 317: 962-3, 1998.
 34. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 82: 2N-9N, 1998.
 35. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med* 98: 476-84, 1995.
 36. Morley J, Marinchak R, Rials SJ, Kowey P. Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol* 77: 38A-44A, 1996.
 37. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 341: 1255-62, 1993.
 38. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 120: 897-902, 1994.
 39. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 335: 540-6, 1996.
 40. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas A, Schroll M. Stroke incidence, case fatality and mortality in the WHO MONICA project. *Stroke* 26: 361-7, 1995.
 41. Bamford J, Sandercock P, Dennis M. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire community stroke project 1981-1986. 1. Methodology, demography and incident cases of first ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1373-80, 1988.
 42. Sacco R, Hauser W, Mohr J. Hospitalized stroke in blacks and Hispanics in northern Manhattan. *Stroke* 22: 1491-6, 1991.
 43. Parrish H, Payne G, Allen W, Goldner J, Sauer H. Mid-Missouri stroke survey: a preliminary report. *Missouri Med* 63: 816-8, 1966.
 44. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban Community. The Northern Manhattan stroke study. *Am J Epidemiol* 1998; 147:259-68.
 45. Balarajan R. Ethnic differences in mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in England and Wales. *BMJ* 302: 560-4, 1991.
 46. Otten M, Teutsch S, Williamson D, Marks J. The effect of known risk factors on the excess mortality of black adults in the United States. *JAMA* 263: 845-50, 1990.
 47. Kittner S, White L, Losonczy K, Wolf P, Hebel R. Black-white differences in stroke incidence in a national sample: the contribution of hypertension and diabetes mellitus. *JAMA* 264: 1267-70, 1990.
 48. Wolfe C, Taub N, Woodrow J, Richardson E, Warburton F, Burney P.

- Does the incidence, severity, or case fatality of stroke vary in southern England? *J Epidemiol Community Health* 47: 139-43, 1993.
49. Bonita R, Beaglehole R, North JDK. Event, incidence and case-fatality rates of cerebrovascular disease in Auckland, New Zealand. *Am J Epidemiol* 120: 236-43, 1984.
 50. Eisenblatter D, Heinemann L, Classen E. Community-based stroke incidence trends from the 1970s through the 1980s in East Germany. *Stroke* 26: 919-23, 1995.
 51. Korv J, Roose M, Kaasik AE. Stroke registry of Tartu, Estonia. *Cerebrovasc Dis* 7: 154-62, 1997.
 52. Howard G, Russell GB, Anderson R, Evans GW, Morgan T, Howard VJ. Role of social class in excess black stroke mortality. *Stroke* 26: 1759-63, 1995.
 53. Gillum RF. Risk factors for stroke in blacks: a critical review. *Am J Epidemiol* 150: 1266-74, 1999.
 54. Baker EH, Dong YB, Sagnella GA, Rothwell M, Onipinla AK, Markandu ND. Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial sodium-channels in black people resident in London. *Lancet* 351: 1388-92, 1998.
 55. Sacco RL, Kargman DE, Zamanillo MC. Race-ethnic differences in stroke risk factors among hospitalized patients with cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 5: 659-63, 1995.
 56. Kattapong VJ, Longstreth WT, Kukull WA et al. Stroke risk factor knowledge in Hispanic and non-Hispanic white women in New Mexico: implications for targeted prevention strategies. *Health Care Women Int* 19: 313-25, 1998.
 57. van Rossum CT, van de Mheen H, Breteler MM, Grobbee DE, Mackenbach JP. Socioeconomic differences in stroke among Dutch elderly women: the Rotterdam Study. *Stroke* 30: 357-62, 1999.
 58. Kubota M, Yamaura A, Ono J et al. Is family history an independent risk factor for stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 66-70, 1997.
 59. Liao D, Myers R, Hunt S et al. Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study. *Stroke* 28: 1908-12, 1997.
 60. Nicolaou M, DeStefano AL, Gavras I et al. Genetic predisposition to stroke in relatives of hypertensives. *Stroke* 31: 487-92, 2000.
 61. Rubattu S, Volpe M. Genetic basis of cerebrovascular accidents associated with hypertension. *Cardiologia* 44: 433-7, 1999.
 62. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international multicentre, case-control study. *Lancet* 348: 498-510, 1996.
 63. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 348: 505-10, 1996.
 64. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. A multinational study of cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives: description and validation of methods. *J Clin Epidemiol* 48: 1513-47, 1995.
 65. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth Jr WT et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med* 127: 596-03, 1997.
 66. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke* 29: 2277-84, 1998.
 67. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 3071-8, 1997.
 68. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 15(335): 453-61, 1996.
 69. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry Jr CP, Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke* 29: 23-8, 1998.
 70. Pedersen AT, Lidegaard O, Kreiner S, Ottesen B. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 350: 1277-83, 1997.
 71. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280: 605-13, 1998.
 72. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 54: 362-8, 1997.
 73. Henrich JB, Horwitz RI. A controlled study of ischaemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 41: 773-80, 1989.
 74. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglésias S et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 310: 830-3, 1995.
 75. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *Lancet* 347: 1503-6, 1996.
 76. Marini C, Carolei A, Roberts RS et al. The National Research Council Study Group. Focal cerebral ischaemia in young adults: a collaborative case-control study. *Neuroepidemiology* 12: 70-1, 1993.
 77. Welch KMA, Levine SR. Migraine-related stroke in the context of the International Headache Society classification of head pain. *Arch Neurol* 47: 458-62, 1990.
 78. Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G, Payot M, Uske A. Migraine stroke. *Neurology* 38: 223-7, 1988.
 79. Tietjen GE. The relationship of migraine and stroke. *Neuroepidemiology* 19: 13-9, 2000.
 80. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 318: 13-8, 1999.
 81. Buring JE, Hebert R, Romero J et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol* 52: 129-34, 1995.

82. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 346: 1575-82, 1995.
83. Oliver MF. Cholesterol and strokes. *BMJ* 320: 459-60, 2000.
84. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patient with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-9, 1994.
85. The long-term intervention with pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349-57, 1998.
86. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301-7, 1995.
87. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 279: 1615-22, 1998.
88. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. *Circulation* 99: 216-23, 1999.
89. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drug, risk of stroke, and total mortality. *JAMA* 278: 313-21, 1997.
90. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ. Stroke, statins, and cholesterol. *Stroke* 28: 946-50, 1997.
91. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G et al. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 97: 1784-90, 1998.
92. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 143: 860-9, 1996.
93. Evenson KR, Rosamond WD, Cai J et al. Physical activity and ischemic stroke risk. The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 30: 1333-9, 1999.
94. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 131: 352-5, 1999.
95. Perry IJ. Homocysteine and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 6: 235-40, 1999.
96. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke* 21: 989-92, 1990.
97. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease: the Framingham study - 30 years of follow-up. *Hypertens* 13 (suppl 1): 113-8, 1989.
98. Menotti A, Keys A, Blackburn H et al. Twenty-year stroke mortality and prediction in twelve cohorts of the seven countries study. *Int J Epidemiol* 19: 309-15, 1990.
99. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. II. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 827-38, 1990.
100. 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* 335: 765-74, 1990.
101. Yano K, Reed DM, MacLean C. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu heart program. *Stroke* 20: 1460-5, 1989.
102. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen J, MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six-years mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 14: 904-10, 1989.
103. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 19: 1345-53, 1988.
104. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb D, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 25: 814-20, 1994.
105. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *BMJ* 309: 23-7, 1994.
106. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 259: 1025-9, 1988.
107. Tuomilehto J, Sarti C, Narva E et al. The FINMONICA stroke register: description of the community-based stroke registration and analysis of stroke incidence during 1983 to 1985 in Finland. *Am J Epidemiol* 135: 1259-70, 1992.
108. Tuomilehto J, Piha T, Nissinen A, Geboers J, Puska P. Trends in stroke mortality and in hypertension treatment in Finland from 1972 to 1984 with special reference to North Karelia. *J Hum Hypertens* 1: 201-8, 1987.
109. Barnett HJM, Eliasziw M, Meldrum HE. Evidence based cardiology: Prevention of ischaemic stroke. *BMJ* 318: 1539-43, 1999.
110. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 278: 313-21, 1997.
111. Wolf PA. Epidemiology and risk factor management. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B (eds.), *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego, Academic Press 751-7, 1997.
112. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993.
113. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 49: 31-62, 1998.