

INFLUÊNCIA DO TABAGISMO E DA GLICEMIA NO TRATAMENTO DO AVC EM PACIENTES INTERNADOS

SFALSINI, Stephane Rasseli; SVOLL, Victor Rubens

stephaners@hotmail.com

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença caracterizada por um déficit neurológico (diminuição da função) decorrente de uma interrupção da circulação cerebral ou de hemorragia. É a principal causa de incapacidade entre adultos nos EUA. O risco de AVC é maior entre homens que mulheres, entre negros que entre brancos, e em pessoas mais velhas comparadas aos mais jovens. Estudos experimentais com modelos de isquemia cerebral sugeriram que a hiperglicemia está relacionada com aumento de concentração de lactato e acidose, gerando aumento de radicais livres e levando a lesão neuronal e que o tabagismo aumenta em duas vezes o risco de AVC, sendo o principal fator de risco modificável, especialmente entre homens. Alguns autores sugerem que o abandono do tabaco, principalmente na forma de cigarros, reduz o risco de AVC em dois a cinco anos. O presente trabalho tem como objetivo central a avaliação da influência do tabagismo e da glicemia no tratamento do AVC em pacientes internados na unidade de AVC de um hospital na zona leste de SP no período de 2009 a 2011.

Palavras-Chave: AVC, Tabagismo, Glicemia, Tratamento, Pacientes.

Abstract: Cerebrovascular accident (CVA) is a disease characterized by a neurological deficit (decreased function) due to an interruption of cerebral circulation or bleeding. It is the leading cause of disability among adults in the USA. The risk of stroke is higher among men than women, among blacks than among whites, and older people compared to younger people. Studies with experimental models of cerebral ischemia have suggested that hyperglycemia is associated with increased lactate concentration and acidosis, resulting in increased free radicals and leading to neuronal injury and that smoking increases about twice the risk of stroke, the main factor modifiable risk, especially among men. Some authors suggest that smoking cessation, especially in the form of cigarettes reduces the risk of stroke by two to five years. This work has as main objective to evaluate the influence of smoking and blood glucose in the treatment of stroke patients admitted to the stroke unit of a hospital in east SP in the period 2009 to 2011.

Key words: AVC, Smoking, Blood Glucose, Treatment, Patients.

1 INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Central (SNC) apresenta enfermidades que contam do grupo de maior prevalência em morbidade e mortalidade, seja em países em desenvolvimento como nos desenvolvidos (ANDRE, et al., 2006). Pode-se destacar, entre elas, o acidente vascular cerebral (AVC), que é a principal causa de incapacidade entre adultos nos EUA. Apesar dos avanços em estratégias preventivas e terapia inicial para AVC, aproximadamente 800.000 AVCs ocorrem por ano nos EUA e 80% de todos os AVCs do mundo são isquêmicos

(causados por uma trombose in situ, embolismo ou hipoperfusão sistêmica). (RADANOVIC, 2000).

Em pacientes com AVC agudo, o padrão que apresenta maior frequência é que a core (área de necrose) envolve-se por uma penumbra (extensão de hipoperfusão de tecido cerebral isquêmico), ainda sim viável. Normalmente este padrão mantém-se por 24h. Há morte progressiva das células que se encontram na região da penumbra e expansão do core em quase toda área de hiperfusão inicial. Espera-se haver melhora da hipoperfusão inicial em grande parte dos pacientes com AVC no passar do tempo e, em casos selecionados, melhora nas anormalidades presentes nas imagens de difusão. (TEIXEIRA-SALMELA, 1999).

No AVC em progressão, ou AVC em evolução, a isquemia focal agrava-se de minuto a minuto ou de hora em hora. Em geral há um aumento escalonado do déficit neurológico durante um período de várias horas. Entretanto, na circulação posterior, o AVC pode evoluir durante 2, 3 ou até mesmo diversos dias. (HARRISON, 1998).

Segundo dados da OMS, em 2002 ocorreram cerca de 5,5 milhões de mortes por AVC no mundo. No Brasil, os AVCs representam a primeira causa de morte, seguidos pelas doenças coronarianas e pelas neoplasias. Em 2002 ocorreram 87.344 mortes por AVC no Brasil, sendo 20.764 no município de SP, e em 2004, 90.930. (RAFFIN et. al. 2006).

Na próxima década, pesquisas sugerem que em decorrência do progressivo envelhecimento dos indivíduos sem o devido controle dos riscos, a mortalidade causada pelo AVC terá um aumento de 10% nos países desenvolvidos e de 20% nos países em desenvolvimento. (SHAH; GONDECK, 2000).

O AVC tem risco de recorrência na ordem de 15 a 30% no período de 5 anos, o que significa um risco nove vezes superior ao do restante da população. (INZITARI/ PRACUCCI, 1998). O episódio novo desta enfermidade cerebrovascular normalmente apresenta gravidade maior para o indivíduo e ocasiona ônus significativo para o sistema de saúde do país. O decréscimo da função cognitiva, a demência e a incapacidade motora são frequentes complicações e recedadas depois da recorrência de um AVC, implicando em importantes resultados socioeconômicos. (PIEIDADE et. al, 2003).

2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

A maioria das doenças cerebrovasculares manifesta-se como o início brusco de um déficit neurológico focal. É este início abrupto de um déficit neurológico não-convulsivo e focal que é conhecido como acidente vascular cerebral (AVC). (HARRISON, 1998).

A Organização Mundial de Saúde (2003) afirma que o AVC é provocado por uma interrupção no suprimento de sangue ao cérebro e ocorre quando uma artéria que fornece sangue ao cérebro fica bloqueada ou se rompe. As causas mais comuns de AVC são os trombos, o embolismo e a hemorragia secundária ao aneurisma ou a anormalidades do desenvolvimento. Outras causas menos comuns são os tumores, os abscessos, os processos inflamatórios e os traumatismos. As principais características de risco para que um AVC se manifeste são: a idade, a doença cardíaca, a diabetes mellitus, hereditariedade, aterosclerose, raça, contraceptivos orais, antecedentes de acidentes isquêmicos transitórios (AIT) ou de acidentes vasculares cerebrais, hipertensão arterial, dislipidemia, sedentarismo, elevada taxa de colesterol e predisposição genética (FREITAS et. al., 2005). A isquemia pode ser focal ou global. A isquemia focal ocorre devido a oclusão de uma determinada artéria. A global ocorre devido a um hipofluxo cerebral importante, como no choque hipovolêmico ou durante uma parada cardiorrespiratória. A probabilidade de ter um AVC está diretamente ligada a quantidade de fatores de risco identificados no utente (ARANTES, 2006).

Classificam-se os acidentes vasculares pela forma do distúrbio adjacente, o qual pode ser manifestado de duas maneiras, uma isquêmica e outra hemorrágica. A hipertensão arterial sistêmica, especialmente a hipertensão sistólica, e a fibrilação arterial são os dois principais fatores de risco para acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico. O AVE pode ser isquêmico (80% dos casos) ou hemorrágico (20% dos casos). (ENGEL et al., 2005).

Ainda existem sintomas específicos neurológicos tais como a hemianopsia (perda da visão), perda ou fraqueza sensorial em um lado do corpo, dupla visão, funções cognitivas alteradas, inclusive com disfasia, disartria, desorientação espacial, confusão mental, distúrbios de memórias, negligência, dificuldade para caminhar, cefaleia e surdes unilateral (ZAMBERLAN; KERPERS, 2007). Significativas incapacidade residuais e deficiências neurológicas serão exibidas pela maioria dos sobreviventes, fazendo desta enfermidade a causa mais relevante na incapacidade funcional do mundo ocidental. (OPAS, 1998). Manifestações clínicas são apresentadas pelos portadores de AVC e indicam a extensão e localização da lesão vascular. Após o AVC, lesões no sistema corticoespinal causam interferência no nas atividades do cotidiano do indivíduo, em sua comunicação e mobilidade. (RADANOVIC, 2000).

No AVC, entre as manifestações clínicas estão as que dizem respeito normalmente a alterações sensitivas e motoras, causando prejuízos à função física. Déficit nas funções de percepção, cognição, emocionais, visuais e continência podem ter associação com o AVC, e a área de extensão da lesão determinada a severidade do quadro clínico. A existência do déficit de controle motor pode caracterizr-se por alteração nos movimentos estereotipados e tônus, fraqueza, podendo limitar a capacidade na realização de atividades como subir escadas, deambular e cuidar de si mesmo (FEYS et. al., 2000).

A reabilitação do paciente com AVC é importante e inclui fisioterapia, terapia ocupacional e terapia da fala precoce. Visa a orientar o paciente e a família sobre o déficit neurológico do paciente, prevenir as complicações da imobilidade (p. ex., pneumonia, escaras de decúbito, contraturas musculares) e proporcionar estímulo e orientação para que o paciente supere o déficit. (HARRISON, 1998).

De acordo com Terroniet al. (2003), mais do que consequências físicas, existem indícios de fatos negativos nos relacionamentos pessoais, sociais, familiares e na qualidade de vida do indivíduo. Apesar disto, esta limitação nem sempre é decorrente do déficit neurológico por si só.

3 FATORES DE RISCO PARA O AVC

AVC aparece como causa mais comum de óbito e internação hospitalar clínica no Brasil. Nos EUA, é terceira causa de morte (perdendo para o infarto agudo do miocárdio e para o câncer). Além da questão da mortalidade, o AVC é o principal responsável pela morbidade, uma vez que costuma deixar sequela em boa parte dos seus sobreviventes. (ENGEL et al., 2005.)

Nas últimas décadas, estudos de métodos mais acurados, têm identificado riscos não modificáveis bem como modificáveis para AVC isquêmico e hemorrágico. A identificação e o controle de fatores de risco visa à prevenção primária de AVC na população (ELKIND; SACCO, 1998).

Como estratégia de prevenção secundária, além da identificação dos fatores de risco para o AVC inicial, a caracterização de determinantes para mortalidade ou recorrência depois do episódio isquêmico passou a fazer parte das estratégias neste sentido, uma vez que a recorrência é o maior risco para o sobrevivente. As causas são investigadas em todo o mundo, uma vez que a proporção de incidência mudam drasticamente de uma população para outra.

Essa grande heterogeneidade na incidência de AVC pode ter sua causa em decorrência da diversidade na prevalência de fatores de risco, apesar de algumas populações apresentarem incidência mais elevada do que a estimada em função dos níveis em que está exposta àqueles fatores. (SACCO et al., 1999), indicando que outros fatores, como as características genéticas, podem ser as culpadas por estas diferenças.

Idade mais avançada, história familiar de AVC trombótico, diabetes melitus, hipertensão, fumo, colesterol sanguíneo elevado e outros são fatores de risco comprovados ou prováveis para AVC isquêmico, principalmente em virtude de sua ligação com a aterosclerose. Não se sabe se um controle rígido da glicemia em pacientes com diabetes e outras medidas de cuidados gerais reduziriam o risco do AVC. O fumo deve ser desestimulado para qualquer pessoa. (Harrison, medicina interna, 14ª edição, pag.2482 volume II).

No presente trabalho serão abordados apenas os fatores tabagismo e diabetes melito, sendo as peças fundamentais no estudo.

3.1 DIABETES MELITO

O diabetes melito, a doença endócrina mais comum, caracteriza-se por anormalidades metabólicas e por complicações a longo prazo que afetam os olhos, os rins, os nervos e os vasos sanguíneos. O distúrbio não é homogêneo, e descreveram-se várias síndromes diabéticas distintas. (HARRISON, 1998).

Como fator de risco importante no desenvolvimento da enfermidade está o diabetes, fundamentalmente para o infarto cerebral aterotromboembólico. Nos diabéticos, os mecanismos etiopatogênicos de AVC ocorrem por causa da hiperglicemia, de alterações da hemodinâmica cerebral e de outros fatores associados de risco. O diabetes é um fator de risco para o AVC a partir do momento que interage com outros fatores de risco, tais como hiperlipidemia e hipertensão e por mecanismos aterogênicos diretos.

O diabetes está associado a um mau prognóstico em pacientes com síndrome coronariana aguda, conseqüentemente o AVC, sendo a percentagem de fatalidades-caso por infarto do miocárdio, tanto na fase aguda como tardia, duas vezes maior em pacientes com diabetes, em comparação com pacientes não diabéticos. (FONSECA, 2007).

Inúmeras pesquisas de coorte identificaram doença cardíaca, hipertensão e sinais e sintomas de AVC de forma mais frequente em diabéticos. Dentes estes, o AVC estava presente nos homens e nos mais jovens. Indica ser o segundo mais importante fator de risco pela associação ao diabetes, dislipidemia e hipertensão. (MORTEL et al., 1990). Nos indivíduos diabéticos a estimativa de risco é de aproximadamente 6 para mulheres e 4 para homens. Com relação à fatalidade, tanto homens diabéticos como não diabéticos tem ocorrências similares, mas com relação às mulheres diabéticas, estas parecem ter uma evolução pior que as não diabéticas. Com relação a população geral, a mortalidade é 5 vezes mais elevada para mulheres e 4 vezes para homens, com risco atribuível na população de 22% para mulheres e 18% para homens. (STEGMAYR; ASPLUND, 1995).

Na China, segundo estudo de Lamet al. (1991) a prevalência total de intolerância à glicose e de DM foi de 21% e de 33,5% respectivamente entre pacientes com AVC, apresentando maior ocorrência nos que tiveram infarto cerebral. Em decorrência da alta incidência de diabetes não diagnosticada em pacientes com AVC e aumento da mortalidade e morbidade associadas com DM, é indicado que se faça um rastreamento para DM nos pacientes com AVC isquêmico.

3.2 TABAGISMO

O Tabagismo é uma importante causa de doença vascular cerebral e estima-se que seja responsável por 15% das 150.000 mortes por AVC que ocorrem atualmente nos EUA. Grandes estudos epidemiológicos efetuados em ambos os sexos demonstram um risco aumentado de AVC entre fumantes, em comparação com não fumantes, bem como uma relação de dose-resposta entre o tabagismo e o risco de AVC e diminuição do risco do AVC após o abandono do cigarro. (HARRISON, 1998).

De acordo com Buerger (1908), inúmeros estudos epidemiológicos têm concluído que o fumo é um importante fator de risco para o AVC, apresentando ação sinérgica ao diabetes melito, hipertensão, à intolerância à glicose, a hipercolesterolemia, à idade e a preexistência de doença cardiovascular. É aceito na atualidade que o fumo é fator causal direto do AVC, e o mesmo já tinha sido relacionado à aterosclerose em 1908, por Buerger.

Framingham foi um dos primeiros a estudar e demonstrar a associação do fumo e tipo de AVC, o efeito do ato de parar de fumar e da quantidade de cigarros fumados (WOLF et al., 1988). Indivíduos que fumam mais de 40 cigarros diariamente tem 2 vezes mais risco do que os que fumam menos de 10 cigarros diariamente. A interrupção no ato de fumar diminui os riscos significativamente após 2 anos, alcançando o nível de não fumante depois de 5 anos. Isto pode ser alcançado por fumantes leves, já os fumantes pesados preservam o dobro do risco. De maneira independente, o fumo contribui para a incidência de AVC com risco maior para hemorragia subaracnóide e infarto cerebral (SHINTON; BEEVERS, 1989). Para fumantes, o risco relativo de fumantes pesados é de 2 a 4 vezes mais elevado que de não fumantes.

O tabagismo contribui tanto para a aterosclerose coronariana quanto para eventos coronarianos isquêmicos, trombóticos e arrítmicos. (HARRISON, 1998).

Em fumantes de menos de 20 cigarros por dia, o risco relativo encontrado em uma coorte de 22071 médicos americanos para AVC fatal foi de 1,528 e não fatal de 2,7.

Um fato que ainda não foi desvendado é a associação entre o aumento do risco e o número de cigarros consumido. Existe a sugestão de alguns autores da relação linear, fundamentalmente para os indivíduos que consomem mais de 20 cigarros diariamente e para os idosos. (PETRICK et al., 1995). Existe a possibilidade de existir uma associação entre a hiperplasia da íntima e o fumar passivo, com aumento de risco potencial de um AVC. A troca do cigarro pelo cachimbo ou charuto não traz muito benefício, uma vez que o risco aumenta para os fumantes secundários, elevando-os ao nível de fumantes leves. Uma menor prevalência de estenose da artéria carótida interna é observada em ex-fumantes quando comparados com fumantes ativos. (TELL et al., 1994).

O consumo de cigarros no Brasil é importante fator de risco para doença cerebrovascular e AVC, pois seu consumo cresceu 10 vezes entre 1935 e 1985 (ROMÁN; GIBBS, 1991).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para realizar as devidas análises, foi empregado o método estatístico X^2 (qui-quadrado), afim de investigar se a diferença encontrada entre os “k” grupos independentes é significativa, ou pode-se assumir que estes provenham de uma mesma população ou tenham comportamento similar. Os dados obtidos foram resumidos em 5 tabelas para a comparação e análise dos resultados.

Tabela 1 Comparativo entre sexo e os quesitos tabagismo e glicemia

SEXO	TABAGISMO		GLICEMIA (mg/dL)		
	SIM	NÃO	60-100	101-200	>201
FEMININO	20	37	11	33	13
MASCULINO	21	22	8	28	7
TOTAL	41	59	19	61	20

Os dados da tabela 1 indicam que o tabagismo está mais presente no sexo masculino considerando o montante dos pesquisados em %. Os valores de glicemia se apresentam de forma igualitária entre os sexos.

Tabela 2 Comparativo entre sequelas e os quesitos tabagismo e glicemia.

SEQUELAS	TABAGISMO		GLICEMIA (mg/dL)		
	SIM	NÃO	60-100	101-200	>201
SIM	17	24	6	29	7
NÃO	6	25	11	14	5
TOTAL	23	49	17	43	12

Na tabela 2, pode-se afirmar que grande parte dos entrevistados tiveram sequelas, mas a maioria dos informantes não eram adeptos do tabagismo, não havendo, neste caso, ligação entre tabagismo e piora nos quadros de AVC. Em relação ao quesito glicemia, houve uma ligação entre os valores alterados com a presença de sequelas, sendo a grande maioria, representados por n=29 com valores entre 101 e 200mg/dL.

Tabela 3 Comparativo entre idade e os quesitos tabagismo e glicemia.

IDADE (anos)	TABAGISMO		GLICEMIA (mg/dL)		
	SIM	NÃO	60-100	101-200	>201
20-50	5	11	6	5	5
51-70	19	26	9	29	7
>71	17	22	7	24	8
TOTAL	41	59	22	58	20

Na tabela 3, pode-se afirmar que o tabagismo e os valores de glicemia alterados estão presentes de uma forma mais considerável na população acima dos 51 anos de idade, sendo esta a idade mais susceptível ao AVC. A maioria não eram adeptos do tabagismo.

Tabela 4Comparativo entre mortalidade e os quesitos tabagismo e glicemia.

MORTALIDADE	TABAGISMO		GLICEMIA (mg/dL)		
	SIM	NÃO	60-100	101-200	>201
VIVO	23	49	17	43	12
ÓBITO	18	10	5	15	8
TOTAL	41	59	22	58	20

Foram observados na tabela 4 que a maioria encontravam-se vivos, sendo a grande maioria destes não adeptos do tabagismo. Entre os óbitos, percebeu que a maioria eram adeptos do tabagismo. Considerando os valores alterados de glicemia, não foi notado ligação com a mortalidade.

Tabela 5Resumo dos testes de afinidade (Independência).

ANÁLISE	V1	V2	VALOR-P	SIGNIFICATIVO
1	SEXO	TABAGISMO	0,1664	
2	SEQUELAS	TABAGISMO	0,0463	*
3	MORTALIDADE	TABAGISMO	0,0032	*
4	IDADE	TABAGISMO	0,6823	
5	GLICEMIA	SEXO	0,6914	
6	IDADE	GLICEMIA	0,2020	
7	MORTALIDADE	GLICEMIA	0,3939	
8	SEQUELAS	GLICEMIA	0,0750	

De acordo com a tabela 15, somente os cruzamentos entre sequelas x tabagismo e mortalidade x tabagismo foram significativos, devido aos valores “p” encontrados.

5 CONCLUSÃO

Os resultados foram impressionantes devido a pouca ligação entre os dados obtidos. De acordo com o método utilizado, foi possível observar os cruzamentos que realmente foram significativos neste estudo.

Apenas Sequelas x Tabagismo e Mortalidade x Tabagismo tiveram resultados esperados, confirmando a influência negativa que o tabagismo teve no tratamento do AVC no estudo em questão.

Apesar da glicemia também ter um papel fundamental no tratamento do AVC, os resultados baseados nos dados coletados não foram significativos.

A literatura nos informa que o tabagismo e os valores alterados de glicemia são fatores de risco para o AVC. Mas o estudo teve como papel principal a avaliação de pacientes que já sofreram o AVC e como estes fatores foram preponderantes na piora dos quadros. Foi notado que o tabagismo teve ligação clara nos casos de AVC e na piora dos quadros. Considerando que o estudo não seria sobre os fatores que auxiliam no desencadeamento do AVC e que o relato dos pacientes pode não representar 100% a realidade, afirma-se que a ausência do tabagismo e o controle da glicemia são as atitudes a serem tomadas na prevenção do AVC, inclusive para uma diminuição nos efeitos da doença caso esta ocorra.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus, pois sem ele não teria alcançado mais um objetivo de vida. Agradeço também aos meus pais e irmãs a longa jornada ao meu lado, à Jacqueline Macedo, pelo apoio incondicional e ao meu orientador, Victor Svoll, pelo cuidado dedicado a minha formação. Quero agradecer, ainda, aos bons professores que tive durante toda a minha formação e que contribuíram grandemente para o meu desenvolvimento e aos colegas que dividiram salas de aula comigo, proporcionando um ambiente agradável.

A todos, obrigada!

REFERÊNCIAS

ANDRÉ C, CURIONI CC, BRAGA DA CUNHA C, VERAS R. **Progressive decline in stroke mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002.** Stroke. 2006

ARANTES, NF. **Efeitos da estimulação elétrica funcional nos músculos do punho e dedos em indivíduos hemiparéticos: uma revisão sistemática da literatura.** Rev. bras. fisioter. [online]. 2007, vol.11, n.6.

BUERGER, L. Thromboangiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. **Am J Med Sci** 308: 567-81, 1908.

ELKIND, MS, SACCO, RL. Stroke risk factors and stroke prevention. **Semin Neurol**18: 419 40, 1998.

ENGEL, LC.; MARINHO, LM.; DURAND, A.; ENGEL, H.; ROCHA, M. **“Do internato à residência” Neurologia.** 2005.

FEYS, H.M.; DE WEERDT, W.J.; SELZ, B.E. ET AL. - **Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke.** 2000.

FONSECA, FAH. **Doenças cardiovasculares terapêutica clínica.** Volume II. São Paulo: Planmark, 2007.

FREITAS, GR; NOUJAIM,JE.; HAUSSEN,SR; YAMAMOTO, M; NOVAK, EM; RUBENS; GAGLIARDI, J. **Neuroproteção no Acidente Vascular Cerebral.** 2005.

HARRISON. **Medicina interna.** 14. Ed. Volume II. Rio de Janeiro: McGrawHill, 1998.

INZITARI D, DI CARLO A, PRACUCCI G. **Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry.** *Stroke* 1998.

KNUTSON E, MARTENSSON A. **Dynamic motor capacity in spastic paresis and its relation to prime mover dysfunction, spastic reflexes and antagonist co-activation.** *Scand J Rehab Med* 1980.

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.

MORTEL, KF, MEYER, JS, SIMS, PA, MCCLINTIC, K. Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. ***South Med J***83: 904-11, 1990.

MUNTHNER, I, ALDOORI, MI, RAHMAN, SH Smoking and stroke: a causative role – Heavy smokers with hypertension benefit most from stopping. ***BMJ***317: 962-3, 1998.

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.

PIEPADE, P.; GAGLIARDIL, RJ.; DAMIANI, APNJ.; FUZARO, MM.; SANVITO, WL. **Papel da curva de agregação plaquetária no controle da antiagregação na prevenção secundária do acidente vascular cerebral isquêmico.** *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [online]. 2003, vol.61,

ROMÁN, GC, GIBBS, CJ. Neuroepidemiology of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology: an international perspective.* ***New Issues in Neurosciences***3: 448-51, 1991.

RADANOVIC M. **Características do atendimento de pacientes com acidente vascular cerebral em hospital secundário.** *Arq Neuropsiquiatr* 2000.

RAFFIN,CN; FERNANDES, JG; EVARISTO, E.F; NETO, JIS; FRIEDRICH, M; PUGLIA, P; ROGÉRIO DARWICH, R; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES. **Revascularização clínica e intervencionista no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.** 2006.

SHINTO, R, BEEVERS, G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. ***BMJ***298: 789-94, 1989.

SHAH H, GONDEK K. **Aspirin plus extended - release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost effectiveness analysis.** *Clin Ther* 2000.

STEGMAYR, B, ASPLUND, K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. ***Diabetologia***38: 1061-8, 1995.

SACCO, RL, WOLF, PA, GORELICK, PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. ***Neurology***53: S15-24, 1999.

SACCO, RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. ***Neurology***45 (Suppl 1): S10-4, 1995.

TEIXEIRA-SALMELA, L.F.; OLNEY, S.J.; NADEAU, S.; BROUWER, B. - **Muscle strengthening and physical conditioning to reduce impairment and disability in chronic stroke survivors.** Arch Phys Med Rehabil, 1999.

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.

TERRONI, LMN; LEITE, CC; TINONE, G; FRAGUAS JR. **Depressão pós-AVC: fatores de risco e terapêutica antidepressiva.** Rev. Assoc. Med. Bras. [online]. 2003, vol.49, n.4.

TUOMILEHTO, J, RASTENYTERING, 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.

WERNER, R.A.; KESSLER, S. **Effectiveness of an intensive outpatient rehabilitation program for postacute stroke patients.** Am J Phys Med Rehabil 75: 114-20, 1996.

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.