

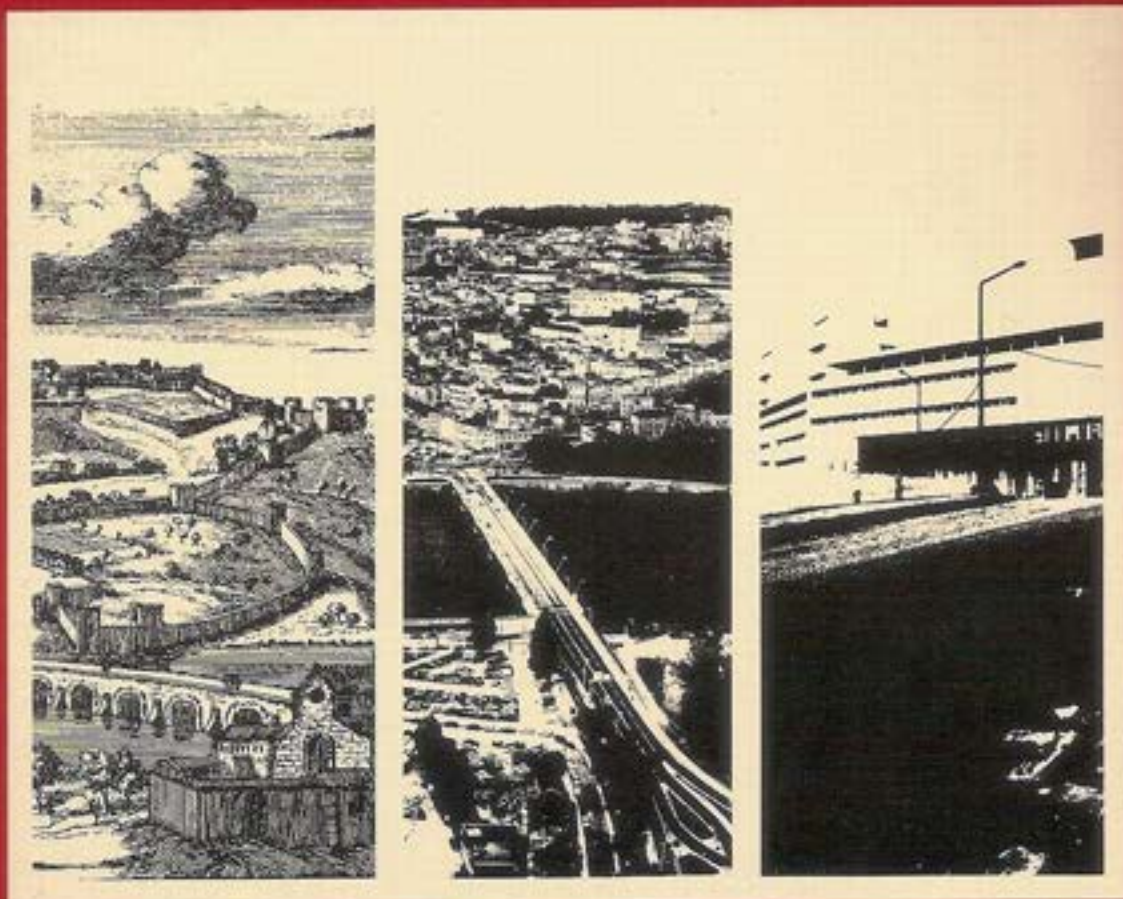
# CADERNOS DE GEOGRAFIA

NÚMERO ESPECIAL

INSTITUTO DE ESTUDOS GEOGRÁFICOS  
com a colaboração do Centro de Estudos Geográficos

FACULDADE DE LETRAS - UNIVERSIDADE DE COIMBRA

ACTAS DO SEGUNDO COLÓQUIO DE GEOGRAFIA DE COIMBRA  
COIMBRA 1999



## DOENÇAS CEREBROVASCULARES EM PORTUGAL

Salvador Massano Cardoso<sup>1</sup>

No contexto mundial as doenças cardiovasculares contribuem com 23% de todas as causas de morte (Fig. 1).

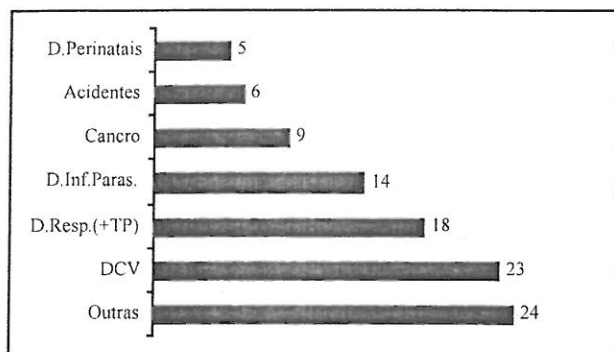


Figura 1 – Mortalidade cardiovascular a nível mundial

Apesar de nos países em desenvolvimento as cifras serem da ordem dos 16% contra os 48% dos países desenvolvidos, os primeiros são o principal contribuinte da mortalidade cardiovascular em virtude de serem numerosos e comportarem mais população.

Os dados do Banco Mundial relativamente à mortalidade cardiovascular (Quadro I) dão-nos uma panorâmica da situação, permitindo concluir que os países ditos de "economia industrial de não mercado" são os mais afectados.

Quadro I - Mortalidade cardiovascular por regiões  
 (Banco Mundial - 1985).

Região	% óbitos	TM Padronizada (Total)	TM Padronizada (DIC)	TM Padronizada (DCV)
Econ. Mercado industr.	46	235	99	59
Econ. Indust. Não mercado	47	357	164	106
América Latina e Caribe	22	222	69	57
África Sub-Saariana	10	273	85	74
Médio Oriente África do Norte	14	250	82	68
Ásia	17	195	46	91
TOTAL	23	243	84	81

<sup>1</sup> Professor Catedrático de Epidemiologia e Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina de Coimbra.

Portugal ocupa infelizmente uma posição destacada em termos de mortalidade cerebrovascular (Fig. 2).

A hipertensão arterial constitui o principal factor de risco desta patologia.

Podemos considerar hipertensão arterial como o valor da pressão arterial na qual a detecção e tratamento produz mais efeitos positivos que negativos.

Apesar dos pontos de corte definidos internacionalmente, não podemos afirmar qual o nível crítico da pressão arterial abaixo do qual não há aumento do risco de doença cardíaca.

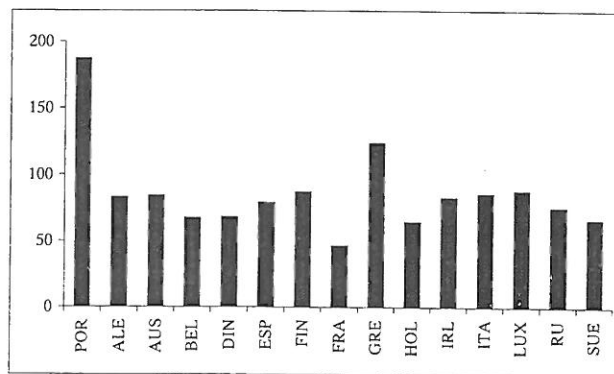


Figura 2 – Doenças cerebrovasculares na União Europeia (1994)

Fonte: DEPS, *Elementos Estatísticos*, 1995

De facto, em termos globais, os principais contribuintes das complicações cardiovasculares são os "normotensos", apesar dos hipertensos terem riscos muito elevados. Este fenómeno foi superiormente estudado por Geoffrey Rose o qual designou por "paradoxo da prevenção" (um elevado número de indivíduos exposto a factores de risco mínimo contribuem mais para morbi-mortalidade do que um pequeno número de indivíduos expostos a factores de risco elevado).

Quase todos os estudos epidemiológicos em grande escala revelam uma correlação positiva entre a hipertensão arterial e a mortalidade cardiovascular.

A prevalência da hipertensão arterial no Ocidente é elevada, variando de país para país. Estima-se que entre 10 a 30% dos ocidentais sofram de hipertensão.

No caso de Portugal os diversos estudos epidemiológicos efectuados nas últimas décadas pelos diversos centros de investigação apontam para uma prevalência da

hipertensão na população adulta ao redor dos 25% no sexo masculino e 30% no sexo feminino.

Naturalmente que a prevalência da hipertensão tem tendência para aumentar com a idade.

Em termos epidemiológicos a definição de hipertensão é arbitrária e artificial, o que levanta algumas reservas quanto aos valores encontrados (métodos de amostragem diferentes, técnicas de medição não padronizadas, etc.).

Em termos práticos a avaliação do “efeito de hipertensão” tem sido analisada em função das complicações.

Sabemos que as complicações cardiovasculares são um facto e que todos os territórios são susceptíveis de serem influenciados, nomeadamente o cerebrovascular.

Por este motivo, a análise da mortalidade e morbidade cerebrovascular constitui indirectamente um bom indicador do efeito “hipertensão”.

As causas dos acidentes vasculares cerebrais podem ser explicadas em função da predisposição (factores genéticos) dos processos patológicos que limitam a circulação cerebral e dos factores precipitantes.

A análise teria que ser feita a nível do DNA, dos genes, da expressão genética (e sua modificação pelo ambiente controlável e não controlável), dos vasos, dos componentes sanguíneos, da pressão arterial e do fluxo dinâmico.

A epidemiologia das doenças cerebrovasculares é complexa por vários motivos. O maior problema é que as lesões que provocam os acidentes não são um processo simples.

Estabelecer nexos de causalidade constitui o primeiro requisito.

Para isso importa que a doença deva ser considerada como uma entidade homogénea, que os mecanismos sejam conhecidos e que os critérios de Bradford Hill possam ser aplicados.

Todos temos consciência que o “risco” é frequentemente utilizado para indicar o nível de ocorrência da doença: incidência ou prevalência. Só que nas doenças com início súbito (enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral) o risco “confunde-se” habitualmente com a incidência.

As discussões levantadas a propósito de eventual predisposição genética para os acidentes vasculares cerebrais (vários estudos apontam para essa eventualidade) são importantes para compreender a interacção entre o meio interno (*nature*) e o meio externo (*nurture*).

Os efeitos do meio ambiente mesmo nos “primórdios” (ambiente intra-uterino e pós neonatal) poderão condicionar efeitos a longo prazo.

Más condições de vida e de alimentação poderão “despertar” os genes mais adequados à sobrevivência mas que, por efeito de uma pleiotropia negativa, poderão futu-

ramente contribuir para o aparecimento da hipertensão arterial.

Estudos epidemiológicos da evolução temporal dos acidentes vasculares cerebrais revelam que a mortalidade tem vindo a diminuir em muitos países.

Nos Estados Unidos da América a taxa de declínio da mortalidade passou de 0,5% ano de 1900 a 1920 para 1% ano no período de 1920 a 1950, subindo para 1,5% ano de 1950 a 1970 atingindo 4,5% ano a partir de 1974.

Este fenómeno foi partilhado por outros países como o Reino Unido (a partir de 1964), o Japão, a Finlândia e a Suécia.

Como devemos explicar as razões para o declínio temporal nestes países?

As seguintes explicações tem sido consideradas: melhoria da sobrevivência após acidente vascular cerebral, redução da taxa de letalidade, aumento da sobrevivência a médio e longo prazo, declínio da incidência, efeito do tratamento da hipertensão arterial, redução da exposição a factores de risco associados com a hipertensão arterial, redução da exposição a outros factores e “competição” com o risco da doença isquémica do coração.

Com base na evidência epidemiológica, é pouco provável que o tratamento da hipertensão arterial seja o principal factor. Senão vejamos: nalguns países (EUA) o declínio da mortalidade cerebrovascular começou em 1900.

As terapêuticas anti-hipertensoras “eficazes” iniciaram-se na década de sessenta e sobretudo na de setenta.

Se todos os hipertensos fossem tratados e se as terapêuticas fossem tão eficazes como revelam os ensaios clínicos, somente 10% da redução dos óbitos entre os 30 e os 69 anos poderiam ser explicadas pelo tratamento.

Na evolução humana, os primeiros homens não estavam expostos a adicionar sal aos alimentos, a beber álcool ou fazer excessos calóricos.

Tendo tido origem em África (continente pobre em sal) a adaptação biológica obrigou a uma selecção de características que providenciasse a conservação fisiológica de quantidades mínimas de sal e a sua retenção.

A indústria do sal tem cerca de 6000 a 8000 anos, o que constitui um aparecimento tardio na evolução humana.

A nova exposição, que aparece muito tarde, não permitiu uma adaptação genética por selecção natural.

Dentro dos factores de risco de hipertensão arterial destacam-se a obesidade, o consumo de álcool e o consumo de sal.

Muitos autores têm considerado o consumo de sal de grande relevância para explicar a prevalência da hipertensão arterial e dos acidentes vasculares cerebrais em Portugal.

Estudos efectuados em Portugal apontam para consumos médios de sal muito elevados, da ordem das 18 g por pessoa por dia e cifras muito elevadas de excreção urinária de sal nas 24 horas.

A redução experimental do consumo de sal, através de simples medidas educacionais, revelou-se eficaz na redução da pressão arterial sistólica e diastólica em Portugal, assim como o diagnóstico, controlo e terapêutica dos casos, facto que confirma a hipótese de associação entre o consumo de sódio e a hipertensão arterial.

Apesar de os estudos de morbilidade não abundarem entre nós, tivemos a oportunidade de realizar um estudo sobre a prevalência dos acidentes vasculares cerebrais na população com mais de 50 anos no concelho de Coimbra, tendo verificado uma prevalência de 8% (6,3-9,7; int. conf. 95%) sendo 10,2% no sexo masculino e 6,6% no sexo feminino.

O quadro seguinte (Quadro II) revela aumento da prevalência de acidentes vasculares cerebrais com a idade.

Quadro II - Prevalência dos acidentes vasculares cerebrais no concelho de Coimbra (por grupo etário).

Grupo etário	H	H (%)	M	M (%)	Total	Total (%)
50-59	4/134	3,0	4/156	2,6	8/290	2,8
60-69	19/126	15,1	5/161	3,1	24/287	8,4
70-79	12/169	17,4	14/101	13,9	26/270	15,3
>80	6/18	33,3	12/46	26,1	18/64	28,1

A. Freire Gonçalves e S. Massano Cardoso, *Acta Médica Portuguesa*, 1997, 10, 543-550

A prevalência dos factores de risco em indivíduos com e sem acidentes vasculares cerebrais pode ser avaliada no quadro III.

Quadro III - Prevalência dos factores de risco em indivíduos com e sem acidentes vasculares cerebrais

Factor de risco	S/ AVC	C/ AVC	P
Hipert. Art.	34,6%	56,8%	<0,001
Tabagismo	13,4%	11,9%	ns
Cons. Álcool	20,3%	17,7%	ns
Hipercolest.	19,7%	26,4%	ns
Hipertrigl.	11,4%	13,2	ns

A. Freire Gonçalves e S. Massano Cardoso, *Acta Médica Portuguesa*, 1997, 10, 543-550

Podemos verificar, sem sombra de dúvida, que o factor associado com os acidentes vasculares cerebrais é a hipertensão.

Em termos de evolução cardiovascular podemos verificar, através da figura 3, que tem vindo a observar-se uma redução da mortalidade por doença cerebrovascular entre 1980 e 1996.

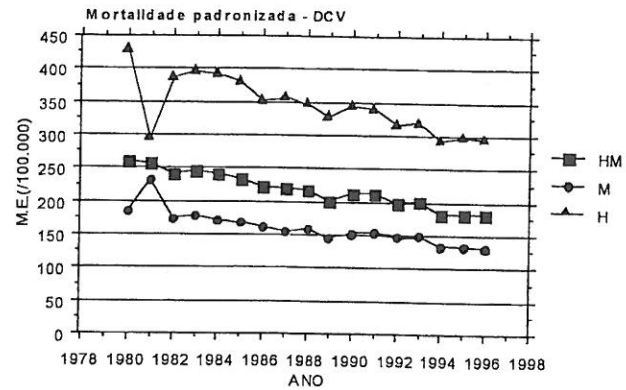


Figura 3 – Evolução padronizada por doenças cerebrovasculares em Portugal (1978-1998)

A mortalidade específica por doença cerebrovascular obedece a partir dos 20 anos à regra de Gompertz (a mortalidade aumenta exponencialmente com a idade). A figura 4 descreve a equação de Gompertz.

$$m(x) = Ae^{Gx}$$

$m(x)$  Taxa de mortalidade na idade  $x$   
 $A$  Taxa de mortalidade na idade 0  
 $G$  Taxa (exponencial) do aumento da mortalidade com a idade

Figura 4 – Equação de Gompertz

A figura seguinte (Fig. 5) remete a título de exemplo este fenómeno para os homens em 1996.

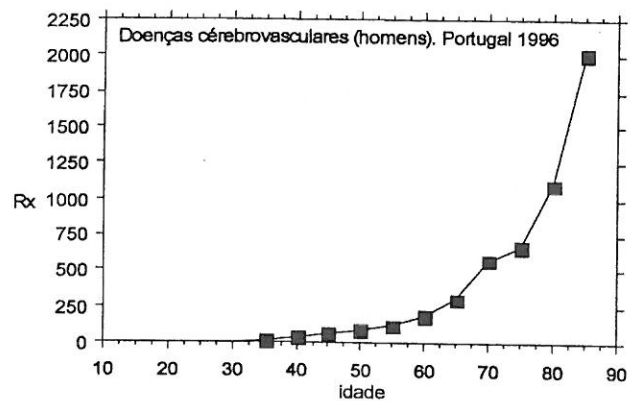


Figura 5 – Taxas de mortalidade específica por idade (doenças cerebrovasculares – homens – 1996)

Em Portugal a redução da mortalidade por doença cerebrovascular é uma realidade (a partir de 1980) e deve-se provavelmente a um conjunto de fenómenos que iremos descrever ao longo deste texto.

No entanto não deixa de ser interessante a análise geográfica da mortalidade por doença cerebrovascular em Portugal.

Há uma verdadeira dicotomia, verificando-se que as regiões Centro e Norte do país apresentam os índices de mortalidade padronizada mais elevados em contraste com o que se passa com a doença isquémica do coração (Figs. 6 e 7).

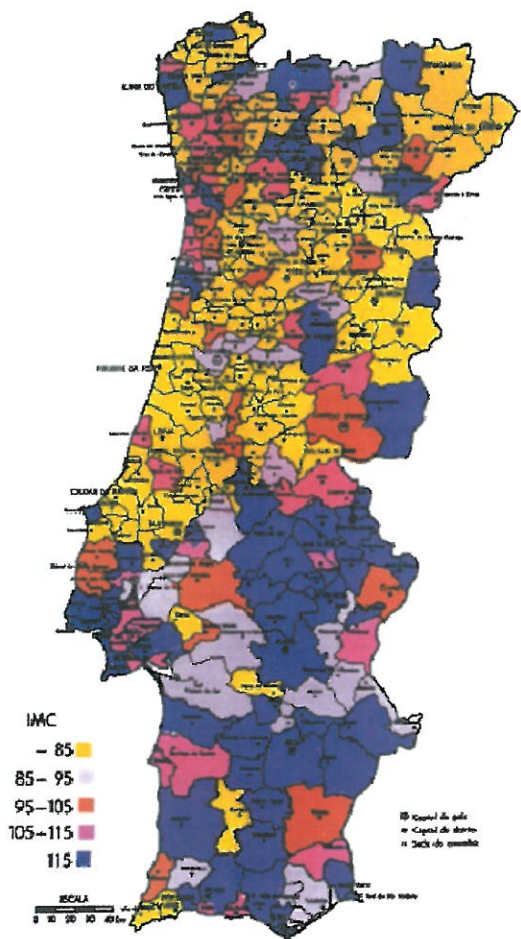


Fig. 6 – Distribuição regional da mortalidade por doença esquémica do coração

Tem que forçosamente haver razões de natureza regional que expliquem estas diferenças, nomeadamente diferenças entre os factores de risco.

Dada a impossibilidade de analisar todos eles, podemos afirmar que no tocante à prevalência da hipertensão arterial existe diferenças entre as regiões, assim como no

consumo de bebidas alcoólicas, excesso de peso, consumo de tabaco e actividade física (Figs. 8, 9, 10, 11).

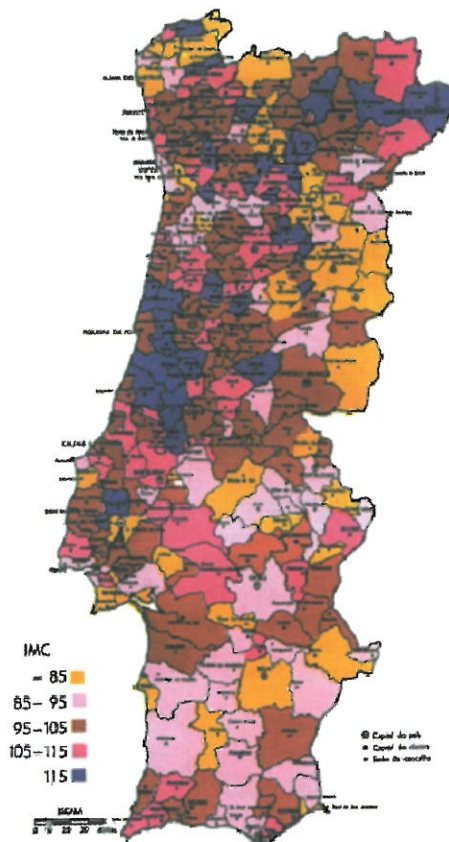


Fig. 7 – Distribuição regional da mortalidade da doença cerebrovascular

É possível com base na análise gompertziana longitudinal avaliar o efeito do “ambiente” de “vitalidade” (agregado das influências genéticas na mortalidade) e dos “efeitos terapêuticos” no comportamento da evolução das doenças cerebrovasculares.

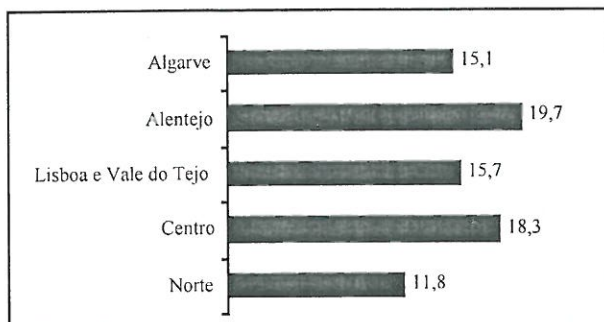


Fig. 8 – Prevalência de hipertensos por regiões

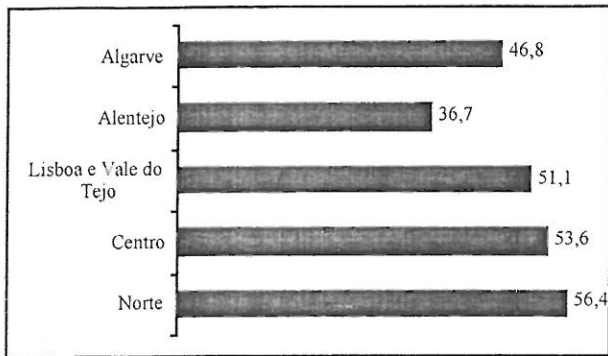


Fig. 9 – Prevalência do consumo de bebidas alcoólicas por regiões

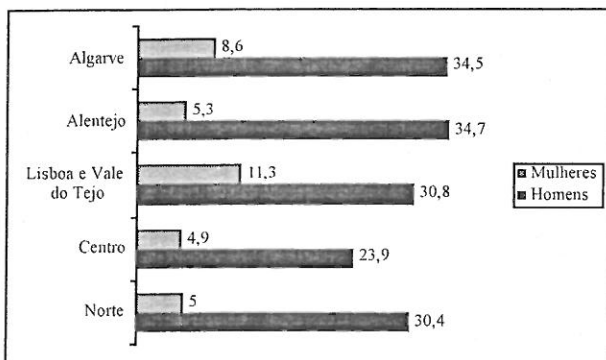


Fig. 10 – Prevalência de fumadores por regiões

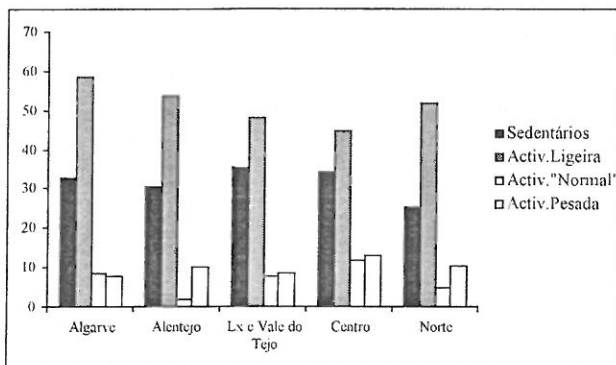


Figura 11 - Prevalência da actividade física por regiões

No período de 1980-1996, a idade em que a taxa de mortalidade é directamente proporcional aos factores etiopatogénicos ambientais (não genéticos) na mortalidade foi de 70,1 anos para os homens e 79,9 para as mulheres.

Neste período de tempo os homens perderam a sua resistência interna à mortalidade por doença cerebro-

vascular 12,5% mais rápido comparativamente às mulheres.

Houve um efeito positivo das influências ambientais quer nos homens quer nas mulheres, sobretudo nos primeiros. As influências ambientais têm maior impacto na mortalidade masculina do que na feminina (o que se pode explicar em função da maior gravidade do fenómeno nos homens).

Também foi possível verificar um “efeito terapêutico” positivo na mortalidade por doenças cerebrovasculares sobretudo nos homens, não se observando aumento da mortalidade a partir dos 70,1 anos no homem e 62,6 nas mulheres.

Em termos do fenómeno de transição epidemiológica definida por Omram em 1974 e complementada posteriormente por Olshansky e Ault, Portugal entrou no 4º estágio ou seja na “idade das doenças degenerativas adiadas” (Fig. 12), facto muito positivo o qual pode acentuar-se se entretanto forem tomadas medidas adequadas de prevenção, o diagnóstico for correcto e o controlo terapêutico for mais eficaz na população de alto risco.

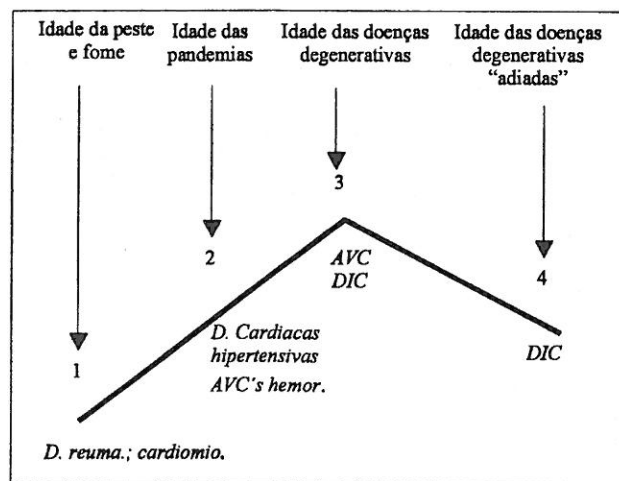


Figura 12 - Fenómeno de transição epidemiológica

## BIBLIOGRAFIA

- BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; NORTH, J.D. (1984) – “Event. incidence and case-fatality rates of cerebrovascular disease in Auckland, New Zealand”. *Am J Epidemiol*; 120(2), pp. 236-243.
- BOYSEN, G; NYBOE, J; APPLEYARD, M., *et al.* (1988) - "Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark". *Stroke*; 19(11), pp. 1345-1353.
- BRITTON, M. e CARLSSON, A. (1990) - "Very high blood pressure in acute stroke". *J Intern Med*; 228(6), pp. 611-615.

- CLARA, J. G. (1990) - *Factores condicionantes da pressão arterial: o meio e o indivíduo*. Dissertação de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.
- COSTA, J. Nogueira da e NOGUEIRA, J. Braz (1979) - *Hipertensão Arterial: Hipertensão Arterial Acelerada – Hipertensão na Comunidade de Lisboa*. Lisboa, Merck Sharp & Dohme.
- Deps. INS/83: *Alguns dados agrupados (1ª parte)*. Inquérito Nacional de Saúde 1984, II pp. 2-11.
- ESPIGA DE MACEDO, M. A. (1998) - *Estudo epidemiológico da pressão arterial em crianças portuguesas*. Dissertação de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina do Porto. Porto.
- FALCÃO, J. M. e VALENTE, Paula. (1997) - "Doenças cerebrovasculares em Portugal: alguns aspectos epidemiológicos". *Acta Médica Portuguesa*, 10, pp. 537-542.
- FORTE, J. A. G.; PEREIRA, Miguel J. M. e PÁDUA, F. (1979) – "O sal na prevenção da hipertensão arterial. Primeiras indicações sobre o seu possível interesse na situação portuguesa". In: COSTA, J. Nogueira da e NOGUEIRA, J. Braz, eds. - *Hipertensão Arterial - Hipertensão Acelerada, Hipertensão na Comunidade*. Lisboa, Merck Sharp & Dohme, pp. 103-109.
- FREIRE GONÇALVES, A.; MASSANO CARDOSO, S.; RODRIGUES, V.; LESTRO, I. e CUNHA, L. (1992) - "Estudo epidemiológico dos AVC no concelho de Coimbra". *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1-2, pp. 57-62.
- FREIRE GONÇALVES, A. e MASSANO CARDOSO, S. (1997) - "Prevalência dos acidentes vasculares cerebrais em Coimbra". *Acta Médica Portuguesa*, 10, pp. 543-550.
- INS - *Inquérito Nacional de Saúde*, 1995/1996. Ministério da Saúde, Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde. Lisboa.
- ITO, A.; OMAE, T. e KATSUKI, S. (1973) - "Acute changes in blood pressure following diseases in the brain stem". *Stroke*, 4(1), pp. 80-84.
- Joint Nacional Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch Intern Med.*, 1993, 153(2), pp. 154-183.
- JULIÃO, S.; FIGUEIREDO MONTEIRO, L., et al. (1982/1983) - "Estudo epidemiológico da hipertensão arterial (Espinho 1981)". *Hiper Nefrol.* 5/6, pp. 33-46.
- KANNEL, W. B.; CASTELLI, W. P.; MACNAMARA, P. M.; MCKEE, P. A. e FEINLEIB, M. (1972) - "Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study". *N Engl J Med*, 287(16), pp. 781-787.
- KANNEL, W. B., DAWBER, T. R. e MCGEE, D. L. (1980) - "Perspectives on systolic hypertension - The Framingham Study". *Circulation*, 61(6), pp. 1179-11882.
- KANNEL, W. B.; GORDON, T.; CASTELLI, W. P. e MARGOLIS, J. R. (1970) - "Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease – The Framingham Study". *Ann Intern Med*, 72(6), pp. 813-822.
- KANNEL, W. B. (1980) - "Host and environmental determinants of hypertension. Perspectives from the Framingham Study". In: *Epidemiology of Arterial Blood Pressure*, ed. Haia, Martinus Nijhoff, pp. 265-295.
- KANNEL, W. B. (1976) - "Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham". *Am J Cardiol*, 37, pp. 269-282.
- LABARTHE, D. R. (1998) - *Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global change*. Aspen Publication, Gaithersburg, Maryland, pp. 1- 663.
- MARINHO FALCÃO, J. e LINO, A. T. (1989) - *Prevalência de "hipertensão arterial declarada" e medição da pressão arterial numa amostra da população da Região de Lisboa e Vale do Tejo*. Ed Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde, Lisboa.
- MASSANO CARDOSO, S. (1987) - "Água e doenças cardiovasculares (acção anti-hiperlipidemiante do cálcio veiculado por via hídrica)". *Arquivos do Instituto Nacional de Saúde*, 12, pp. 83-109.
- MASSANO CARDOSO, S. (1989) - "Declínio da doença isquémica do coração". *Rev Port Clin Terap*, 12(1), pp. 7-22.
- MASSANO CARDOSO, S. (1985) - "Factores de risco cardiovascular em Portugal". *Rev Port Clin Terap*, 9, pp. 199.
- MASSANO CARDOSO, S. (1983) - *Epidemiologia das doenças cardiovasculares (definição de um modelo experimental de investigação epidemiológica)*. Dissertação de doutoramento. Edição do autor. Coimbra.
- MASSANO CARDOSO, S. (1985) - "Factores de risco cardiovascular em Portugal". *Rev Port Clin Terap*, 9, pp. 199-208.
- MASSANO CARDOSO, S. (1999) - "Análise Gompertziana longitudinal da mortalidade cardiovascular em Portugal (1980-1996)". Comunicação oral apresentada no XX Congresso Português de Cardiologia, Algarve, 1999.
- NOGUEIRA, J. B.; COSTA, N. e PAZ, C. et al. (1981) - "O hipertenso em regime ambulatorio – análise de 1238 fichas de consulta externa". *Acta Medica Portuguesa*, 3, pp. 341-361.
- OMS (1998) – *Report sur la santé dans le Monde. 1998. La vie au 21ème siècle. Une perspective pour tous*. Organization Mondiale de la Santé. Genève.
- PÁDUA, F.; PEREIRA, Miguel M. J.; AMADOR, M. G. e HALPERN, M. (1974) - "Hipertensão e Medicina Comunitária". In: NOGUEIRA DA COSTA, J. F., RANCHOD, R., eds. - *Hipertensão Arterial*. Lisboa, Merck Sharp & Dohme, pp. 17-27.
- PEREIRA, Miguel J. (1983) - *Epidemiologia da pressão arterial e da lipídemia em amostras da população portuguesa*. Dissertação de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

- PEREIRA, Miguel M. J. e PÁDUA, F. (1980) - "Epidemiology of arterial blood pressure in Portugal". In: KESTELLOTT H, JOOSSENS JV, eds - *Epidemiology of Arterial Blood Pressure*. Haia, Martinus Nijhoff Publ., pp. 175-185.
- PEREIRA, Miguel M. J.; AMADOR, M. G.; HALPERN, M. e PÁDUA, F. (1974) - "Estudos epidemiológicos sobre a hipertensão arterial na população portuguesa". *Medicina Universal*, 17, pp. 363-367.
- PEREIRA, Miguel M. J.; LEAL DA COSTA, F.; CAIADO, J. F.; CORRÊA NUNES, A.; ROCHA, E. C.; PÁDUA, J. P.; LADEIRA, S.; FORTE, C. e PÁDUA, F. (1982) - "Hipertensão e medicina comunitária. Novas perspectivas sobre o problema português". In: NOGUEIRA DA COSTA, J. F. e RANCHOD, R., eds. - *Hipertensão Arterial e Prevenção de Doenças Cardiovasculares*. Lisboa, Merck Sharp & Dohme, pp. 51-62.
- ROCHA, E. (1997) - "Os registos da hipertensão arterial. Nota prévia a propósito da experiência de Musgueira". *Jornal do Médico*, Outubro CXXII (2235), pp. 257-264.
- ROCHA, E.; GOUVEIA OLIVEIRA, A.; COTTER, A., et al. (1997) - "Factores de risco de acidente cardiovascular cerebral num coorte de hipertensos". *Rev Port Cardiol*, 16(6), pp. 543-556.
- ROCHA, E. A. (1997) - *Hipertensão arterial na comunidade – Estudo observacional e experimental de epidemiologia clínica*. Lisboa, Faculdade de Medicina de Lisboa, pp. 1-450.
- ROCHA, E.; PEREIRA, Miguel M. J.; PÁDUA, J. M. e PÁDUA, F. (1987) - "Os registos da hipertensão arterial: nota prévia a propósito da experiência da Musgueira". *Jornal Médico*, 123, pp. 257-264.
- ROSE, G. (1983) - *The strategy of preventive medicine*. Oxford Medical Publications. Oxford, pp.1-138.
- ROSE, G. A. e BLACKBURN, H. (1968) - "Classification of the electrocardiogram for population studies". In: *Cardiovascular Survey Methods*, ed. WHO - Geneva "Monograph Series", 56, pp. 137-141.
- SACCO, R. L.; WOLF, P. A.; KANNEL, W. B. e MACNAMARA, P. M. (1982) - *Survival and recurrence following stroke – The Framingham Study*. *Stroke*, 13(3), pp. 290-295.
- SUSUKI, K. e KUTSUZAWA, T., et al. (1987) - "Clinico-epidemiologic study of stroke in Akita, Japan". *Stroke*, 18(2), pp. 402-6.
- WALLACE, J. D. e LEVY, L. L. (1981) - "Blood pressure after stroke". *JAMA*, 246, pp. 2177-2180.
- WOLF, A. (1990) - *An over view of the epidemiology of stroke*. *Stroke*, 21 (suppl 2), pp. 4-6.