

# A Idade é uma Variável Preditora da Funcionalidade após Acidente Vascular Cerebral? Um Estudo multi-análises

## *Is Age a predictor of functionality after stroke? A multivariate analysis research*

Rita Tomás<sup>(1)</sup> | Sofia Cláudio<sup>(1)</sup> | João Coelho<sup>(2)</sup> | Humberto Marreiros<sup>(3)</sup>

Mafalda Bártolo<sup>(4)</sup> | Rui Santos<sup>(5)</sup> | Sara Lorga<sup>(6)</sup> | Susana Santos<sup>(4)</sup> | Eugénia Veiga<sup>(7)</sup>

### Resumo

Existem diversos factores que podem influenciar o prognóstico funcional nos doentes com Acidente Vascular Cerebral (AVC), nomeadamente o hemisfério afectado, severidade do deficit neurológico inicial, presença de comorbilidades, etiologia, entre outros. A idade como factor preditivo na reabilitação destes doentes tem sido alvo de controvérsia. O objectivo deste trabalho foi avaliar a idade como variável preditiva de funcionalidade após AVC. Os autores recolheram retrospectivamente os dados dos processos clínicos dos doentes internados para reabilitação no Serviço de MFR do Hospital de Curry Cabral durante o ano de 2008, tendo como critério de inclusão diagnóstico de AVC. A funcionalidade foi avaliada à entrada e à saída do internamento, com a Medida de Independência Funcional (MIF) e o Índice de Barthel (IB). Os doentes com idade igual ou inferior a 45 anos foram considerados jovens adultos. Foi realizado o emparelhamento de doentes em casos-controlo. Para cada caso de AVC no adulto jovem os critérios de emparelhamento foram: idade > 45 anos, o mesmo tipo de AVC e hemisfério envolvido e igual MIF à entrada (mais ou menos três pontos). Para tratamento estatístico foi utilizado o programa SPSS 13.0.

Foram recolhidos dados de 69 doentes com AVC, dos quais 12 foram considerados adultos jovens (38±5 anos). Quando comparados com os doentes mais velhos, os adultos jovens saíram com uma MIF maior (101 Vs 88 pontos;  $p=0,04$ ), sem que se verificassem diferenças estatisticamente significativas em relação a: MIF à entrada, IB à entrada e saída, eficiência da MIF ou duração do internamento.

A idade jovem associou-se com um melhor valor de MIF à saída ( $r=-0,33$ ,  $p=0,006$ ), mesmo quando se controlou para a MIF à entrada ( $r=-0,23$ ,  $p=0,05$ ).

Em relação à análise dos nove pares caso-controlo, não se verificaram diferenças entre os grupos nas medidas de funcionalidade à entrada e à saída, nem na duração do internamento.

A idade correlacionou-se com funcionalidade à saída, sendo que os doentes mais jovens saíram mais funcionais. No entanto, na análise caso-controlo, quando se controlou para outras variáveis (e.g. tipo de AVC), a variável perdeu o seu valor preditivo. Estes resultados podem dever-se ao facto de o AVC no jovem adulto ter diferentes características, como um maior número de eventos hemorrágicos. Nesta amostra, os jovens adultos tiveram igual número de AVC isquémicos e hemorrágicos (seis) e o grupo mais velho teve apenas 23% eventos hemorrágicos ( $p=0,07$ ). É conhecido o melhor prognóstico funcional deste tipo de AVC, quando não associados a mortalidade precoce.

Este estudo apresenta algumas limitações: o tamanho da amostra; o facto de a MIF e o IB não serem medidas de funcionalidade desenvolvidas especificamente para doentes com AVC; um viés de selecção, pois somente alguns doentes são incluídos em programa de reabilitação em internamento; o momento de avaliação da funcionalidade residual foi à saída do internamento, apenas algumas semanas pós-AVC.

A idade jovem parece associar-se a um melhor prognóstico funcional. Este aspecto pode estar associado ao facto de o AVC nos doentes mais novos ter características diferentes (e.g. maior proporção de AVC hemorrágico), normalmente associadas a uma recuperação mais favorável.

### Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de morte em Portugal, sendo-lhe atribuída cerca 15% do número total de óbitos<sup>(1)</sup>. Para além da mortalidade que

lhe está associada, o AVC é uma das principais causas de incapacidade nos países desenvolvidos. O processo de reabilitação destes doentes assume uma grande importância, de forma a aumentar o seu grau de

(1) Interno de MFR do Hospital de Curry Cabral, Lisboa; (2) Interno de MFR do Hospital de Santa Maria, Lisboa; (3) Interno de MFR Hospital de Dona Estefânia, Lisboa; (4) Interno de MFR Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra; (5) Interno de MFR Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa; (6) Interno de MFR Hospital de São José, Lisboa; (7) Directora do Serviço de MFR Hospital de Curry Cabral, Lisboa

independência, melhorar a sua qualidade de vida e possibilitar a sua reintegração social.

Existem diversos factores que podem influenciar o prognóstico funcional após um AVC. As revisões mais recentes confirmaram a importância de variáveis já conhecidas anteriormente: a incapacidade na admissão, a incontinência urinária, o grau de parésia e a idade<sup>[2,3]</sup>. Novas variáveis têm sido discutidas, tais como a presença de: disfagia, apraxia ideomotora, apraxia ideacional e deficit visuoespacial<sup>[3]</sup>.

Alguns trabalhos prospectivos descreveram outros factores, nomeadamente: o hemisfério afectado, etiologia (isquémica ou hemorrágica) ou presença de comorbilidades. No entanto a sua importância no prognóstico ainda se encontra por definir<sup>[4,5,6]</sup>.

Com o aumento da incidência do AVC, transversal a todos os escalões etários, existe um interesse crescente em determinar se a idade pode influenciar o nível funcional após a lesão ou a resposta ao tratamento de reabilitação. Vários estudos descritivos encontraram a associação da idade com as avaliações de escalas de avaliação funcional à data da alta<sup>[4,7,8, 9, 10, 11 12]</sup>. No entanto, em outros trabalhos não foi encontrada qualquer relação, quando os resultados foram ajustados para outras variáveis possivelmente confundentes<sup>[13]</sup> ou quando usaram amostras de doentes mais idosos<sup>[14]</sup>.

Uma revisão sistemática de Jonbloed verificou que em 14 de 18 estudos avaliados, a idade avançada se correlacionava de forma negativa com a função à data da alta<sup>[15]</sup>. Um trabalho mais recente, onde os estudos foram classificados segundo a sua qualidade, foi identificado um estudo de evidência nível A e sete de nível B, onde a idade avançada foi factor de mau prognóstico para a deambulação e desempenho das actividades de vida diária<sup>[3]</sup>.

Os resultados de alguns trabalhos com metodologias diferentes têm mantido a controvérsia sobre o valor prognóstico da idade do paciente, como variável independente.

O objectivo deste trabalho foi avaliar a idade como variável preditiva de funcionalidade após AVC.

## Materiais e Métodos

Os dados foram recolhidos de forma retrospectiva a partir do processo clínico (nota de alta) dos doentes internados para Reabilitação no Serviço de Medicina Física Reabilitação do Hospital de Curry Cabral durante o ano de 2008. O critério de inclusão foi o diagnóstico de AVC segundo a Organização Mundial de Saúde<sup>[16]</sup>. Foram excluídos os doentes que à data de 31 de Dezembro ainda não tinham tido alta. Foram recolhidos dados demográficos e clínicos de cada doente (idade, sexo, duração do internamento, a etiologia do AVC - isquémico ou hemorrágico) e o deficit à entrada/hemisfério(s) envolvido(s). A funcionalidade foi avaliada à entrada e à saída do internamento, com a Medida de Independência Funcional (MIF) e o Índice de Barthel (IB). Foram calculados os ganhos de MIF e IB durante o

internamento, bem como a eficiência da MIF, dividindo os ganhos de MIF pelos dias de internamento (ganho diário de MIF).

Foram constituídos dois grupos, sendo que os doentes com idade igual ou inferior a 45 anos foram considerados "jovens adultos" e os doentes com idade superior a 45 anos "adultos". Este valor de corte é normalmente utilizado na literatura para definir AVC no jovem<sup>[17]</sup>.

Foi ainda realizado o emparelhamento dos doentes em caso-controlo. Para cada caso de AVC no "adulto jovem" foi encontrado um controlo "adulto", na tentativa de controlar para possíveis variáveis confundentes. Foram utilizados como critérios de emparelhamento: a mesma etiologia do AVC, deficit/hemisfério(s) envolvido(s) e igual MIF à entrada (mais ou menos três pontos). Os doentes com transformação hemorrágica de evento isquémico ou submetido a trombólise foram excluídos.

Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparar os diferentes grupos: "jovens adultos" versus "adultos" e caso versus controlo. As relações entre as variáveis foram analisadas com correlação de Pearson, correlação parcial e regressão linear.

Para tratamento estatístico foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* versão 13.0 (SPSS; Chicago, Illinois, USA). O nível de significância foi estabelecido em  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

### Caracterização da amostra

Cumpriram os critérios de inclusão 69 doentes, com uma idade média de  $58 \pm 14$  anos, com valores extremos de 27 e 86 anos. Na amostra 39 dos doentes eram do sexo masculino (56%).

A etiologia do AVC foi em 67% dos casos isquémica, 26% hemorrágica e em 7% houve transformação hemorrágica de um evento inicialmente isquémico. O deficit funcional mais observado foi a hemiparésia direita (55%), seguida da hemiparésia esquerda (34%), tetraparésia (7%) e a incapacidade para a marcha (4%). A duração média do internamento foi de  $38 \pm 19$  dias. As médias das medidas funcionais avaliadas por MIF ou IB são apresentadas na Tabela 1.

	Média	DP	Mínimo	Máximo
MIF à entrada	71	23	27	118
MIF à saída	91	21	38	122
Ganho de MIF	20	15	0	77
Eficiência de MIF	0,62	0,58	0	3,11
IB à entrada	44	23	5	95
IB à saída	69	22	15	100
Ganho de IB	25	18	0	8

**Tabela 1** - Medidas funcionais da amostra (n=69). DP, desvio padrão. MIF, Medida de Independência Funcional. IB, Índice de Barthel.

**A idade como variável preditora de funcionalidade**

A idade correlacionou-se de forma negativa com a MIF à entrada ( $r=-0,24$ ,  $p=0,046$ ) e à saída ( $r=-0,33$ ,  $p=0,006$ ) e com o IB à saída ( $r=-0,26$ ,  $p=0,029$ ), sendo que quanto maior a idade, pior a funcionalidade à saída (Tabela 2). Quando se controlou para a MIF à entrada (correlação parcial), a idade permaneceu associada a um pior prognóstico funcional à saída, mas com um coeficiente menor ( $r=-0,24$ ,  $p=0,054$ ).

	Idade		Idade †	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
MIF à entrada	-0,24	0,046 *		
MIF à saída	-0,33	0,006 **	-0,24	0,054 *
Ganho de MIF	-0,07	0,568	-0,18	0,147
Eficiência de MIF	-0,12	0,346	-0,18	0,147
IB à entrada	-0,18	0,143	0,09	0,465
IB à saída	-0,26	0,029 *	-0,14	0,241
Ganho de IB	0,01	0,956	-0,20	0,109

**Tabela 2** - Correlação da idade com as medidas funcionais com a correlação de Pearson. *p*, nível de significância. \*,  $p \leq 0,05$ . \*\*,  $p \leq 0,01$ . † Correlação parcial controlando para a MIF à entrada. *r*, coeficiente de correlação. MIF, Medida de Independência Funcional. IB, Índice de Barthel.

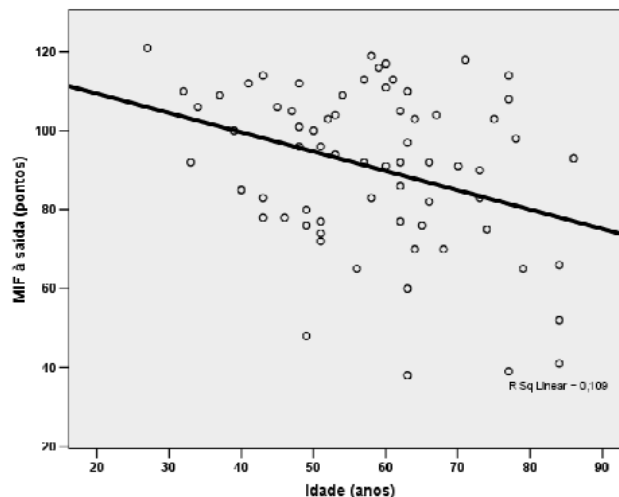
A relação da idade com a MIF à saída está representada no Gráfico 1 pela recta:  $MIF \text{ à saída} = -0,49 \times \text{idade (em anos)} + 119,237$ ;  $R^2=0,109$ ,  $SEE= 19,45$ . Neste modelo a idade explica aproximadamente 10% do valor da MIF à saída.

**Comparação dos grupos etários**

Nos "jovens adultos" ( $n=12$ ) a duração de internamento foi menor ( $31 \pm 16$  dias), quando comparado com os adultos ( $38 \pm 19$ ), mas sem atingir significância estatística ( $p=0,205$ ). Os doentes mais novos saíram com uma MIF maior ( $p=0,04$ ), sem que existissem diferenças nas outras variáveis de funcionalidade (Tabela 3).

	Jovens Adultos				Adultos				<i>p</i>
	Média	DP	Min.	Máx.	Média	DP	Min.	Máx.	
<i>n</i>	12				57				
Idade	38 ±5		27	45	62 ±11	46	86		
MIF à entrada	80 ±23		33	112	69 ±23	27	118	0,15	
MIF à saída	101 ±14		78	121	88 ±21	38	119	0,04 *	
Ganho de MIF	22 ±23		0	77	20 ±13	0	49	0,72	
Eficiência de MIF	0,73 ±0,81		0	2,57	0,6 ±0,52	0	3,11	0,89	
IB à entrada	53 ±23		15	80	42 ±22	5	95	0,15	
IB à saída	78 ±20		45	100	67 ±22	15	100	0,15	
Ganho de IB	25 ±25		0	85	25 ±18	0	85	0,29	

**Tabela 3** - Comparação de medidas de funcionalidade entre "Jovens Adultos" e "Adultos" com Teste de Mann Whitney. *p*, nível de significância. \*  $p \leq 0,05$ . DP, desvio padrão. MIF, Medida de Independência Funcional. IB, Índice de Barthel.



**Gráfico 1** - A MIF (variável dependente) expressa em função da idade (variável independente). Regressão linear,  $[MIF \text{ à saída} = -0,49 \times \text{idade (em anos)} + 119,237$ ;  $R^2=0,109$ ,  $SEE 19,45$ ]. MIF, Medida de Independência Funcional.

Nos doentes com mais de 45 anos existiu uma prevalência de 68% de eventos isquémicos, 23% de hemorrágicos e transformação hemorrágica de evento inicialmente isquémico em 9%. Nos mais jovens houve igual proporção de eventos isquémicos e hemorrágicos (seis). No entanto, esta diferença de proporção de AVC hemorrágico entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa (Teste exacto de Fisher,  $p=0,07$ ).

**Comparação caso-controlo**

Foi possível estabelecer 9 pares caso-controlo (Tabela 4). Não se verificam diferenças estatisticamente significativas ao nível da duração de internamento e nas diferentes medidas funcionais (Tabela 5).

	Casos		Controlo		p
	Média	DP	Média	DP	
Duração internamento (dias)	29 ±13		43 ±20		0,101
MIF à entrada	77 ±24		77 ±23		0,791
MIF à saída	104 ±13		100 ±14		0,666
Ganho de MIF	27 ±25		23 ±15		0,931
Eficiência de MIF	0,93 ±0,85		0,59 ±0,34		0,605
IB à entrada	51 ±25		47 ±26		0,666
IB à saída	79 ±19		81 ±14		0,931
Ganho de IB	26 ±25		34 ±13		0,113

Tabela 5 - Comparação de duração de internamento e funcionalidade entre os casos e os controlos com o teste de Mann Whitney. p, nível significância. DP, desvio padrão. MIF, Medida de Independência Funcional. IB, Índice Barthel.

Par	Caso	Controlo
1	Idade	32
	Sexo	Masculino
	Etiologia	Hemorragica
	Deficit	HP direita + L
	MIF à entrada	33
2	Idade	43
	Sexo	Masculino
	Etiologia	Hemorragica
	Deficit	HP direita
	MIF à entrada	51
3	Idade	37
	Sexo	Feminino
	Etiologia	Isquémica
	Deficit	HP direita
	MIF à entrada	65
4	Idade	39
	Sexo	Feminino
	Etiologia	Isquémica
	Deficit	HP direita + L
	MIF à entrada	77
5	Idade	40
	Sexo	Masculino
	Etiologia	Isquémica
	Deficit	HP esquerda
	MIF à entrada	80
6	Idade	27
	Sexo	Feminino
	Etiologia	Isquémica
	Deficit	HP direita
	MIF à entrada	83
7	Idade	34
	Sexo	Feminino
	Etiologia	Hemorragica
	Deficit	HP direita
	MIF à entrada	96
8	Idade	45
	Sexo	Feminino
	Etiologia	Hemorragico
	Deficit	Tetraparésia
	MIF à entrada	103
9	Idade	43
	Sexo	Feminino
	Etiologia	Isquémico
	Deficit	HP direita
	MIF à entrada	105

Tabela 4 - Descrição dos Casos e dos Controlos ( $\leq 45$  anos;  $> 45$  anos) por ordem crescente de MIF, controlando para etiologia do acidente vascular cerebral, deficit à entrada e MIF à entrada ( $\pm 3$  pontos). HP, hemiparésia. L, alteração da linguagem. MIF, Medida de independência Funcional.

### Discussão/Conclusões

Nesta amostra a idade correlacionou-se negativamente com a funcionalidade à saída, quer nos estudos de correlação, quer na comparação entre grupos etários ( $\leq 45$  anos e  $> 45$  anos). Este resultado é consistente com outros estudos publicados<sup>[3,4,7]</sup>. Um grande estudo retrospectivo com 1064 doentes, concluiu que a idade jovem e uma menor duração do internamento estavam associadas a uma melhor MIF à saída<sup>[3]</sup>. Schaffer e colaboradores avaliaram prospectivamente a influência da idade nas medidas funcionais e duração de internamento em doentes com AVC. Uma menor idade associou-se a um melhor prognóstico sobretudo em doentes que à entrada tinham uma MIF inferior a 40, sendo que em MIF superiores a 80, a variável deixou de ser preditiva. Os jovens apresentaram uma melhor eficiência da MIF, o que também se verificou nesta amostra, no entanto sem significância estatística<sup>[7]</sup>.

No presente estudo, a associação entre a idade e a funcionalidade à data de alta permaneceu, mesmo quando se controlou para o défice inicial (MIF à entrada), que é uma variável que normalmente se associa ao prognóstico funcional à data de alta<sup>[2,3,6]</sup>. No entanto, houve uma diminuição da força da correlação, como já evidenciado anteriormente<sup>[13]</sup>.

A análise caso-controlo contudo, não confirmou esta associação, levantando algumas hipóteses. A associação não foi evidenciada pelo reduzido tamanho da amostra; ou pelo facto de se ter controlado para potenciais factores confundentes como a etiologia, tipo de deficit e funcionalidade na admissão, factores que também podem influenciar o prognóstico<sup>[4,5,6,13,18]</sup>. Os jovens podem ser mais funcionais à data da alta por terem AVC com características diferentes dos pacientes mais velhos, associadas a melhor prognóstico. Quando se controlam essas características mais favoráveis, a

idade deixaria de associar a um melhor resultado funcional. Uma possível explicação poderá ser a maior prevalência de eventos hemorrágicos. Nesta amostra o grupo dos jovens adultos teve uma maior proporção de AVC hemorrágico em comparação com o grupo >45 anos, resultado que é suportado por alguns estudos com amostras mediterrânicas<sup>[19,20]</sup>. É conhecido que o AVC hemorrágico está associado a um maior déficite neurológico e maior mortalidade na fase aguda<sup>[21]</sup>. No entanto, vários estudos retrospectivos e prospectivos concluíram que os doentes com AVC hemorrágico, apesar de apresentarem maior limitação funcional à entrada, têm ganhos superiores durante o período de reabilitação<sup>[4,5,18]</sup>. A maior prevalência de eventos hemorrágicos nos doentes jovens poderá condicionar um melhor prognóstico funcional nos sobreviventes. Este trabalho apresenta contudo algumas limitações: o tamanho da amostra; as medidas de funcionalidade utilizadas (a MIF e o IB) não foram desenvolvidas especificamente para doentes com AVC e houve variabilidade de observador inter-doente; um viés de selecção, pois somente alguns doentes são incluídos em programa de reabilitação em internamento; o momento de avaliação da funcionalidade inicial não foi no mesmo dia pós-AVC para todos os doentes;

o momento de avaliação da funcionalidade residual foi à saída do internamento, apenas algumas semanas após o AVC; e não se controlou para outras variáveis que são conhecidas por influenciar o prognóstico funcional (estado funcional anterior, AVC prévio, grau de parésia/plegia, incontinência urinária, etc). Apesar das limitações acima referidas, os resultados deste trabalho são compatíveis com a evidência actualmente disponível. A idade parece ser um factor de prognóstico após AVC na maioria das séries. Os jovens podem ter uma maior capacidade de adaptação aos déficits e optimização da função. Por outro lado, a idade jovem poderá estar associada a um *cluster* de outras variáveis que contribuem para um melhor resultado funcional. Esta associação pode ser influenciada por variáveis como o tipo de etiologia, função cognitiva e grau de independência prévia, que normalmente favorecem os jovens. São necessários mais trabalhos que controlem estas variáveis potencialmente mediadoras da relação, para que se possa perceber se a idade, só por si, pode ser considerada um preditor independente de função após AVC.

#### Referências / References:

- Instituto Nacional de Estatística. Óbitos por causa de morte (CID-10: lista 2 Mortalidade geral) 2005. [Consultado em 11/01/2009]. Disponível em: [http://www.ine.pt/prod\\_serv/quadros/009/280/007/xls/01100000.xls](http://www.ine.pt/prod_serv/quadros/009/280/007/xls/01100000.xls)
- Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen BJ, Lankhorst GJ. Predicting disability in stroke: a critical review of the literature. *Age Ageing*. 1996;25(6):479-89.
- Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ. Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke: a systematic review of the literature. *Clin Rehabil*. 2003 ;17(2):119-29.
- Kelly PJ, Furie KL, Shafiqat S, Rallis N, Chang Y, Stein J. Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 ;84(7):968-72.
- Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, et al. Functional outcome of ischemic and hemorrhagic stroke patients after inpatient rehabilitation: a matched comparison. *Stroke*. 2003 ;34(12):2861-65.
- Macciocchi SN, Diamond PT, Alves WM, Mertz T. Ischemic stroke: relation of age, lesion location, and initial neurologic deficit to functional outcome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998 ;79(10):1255-7.
- Black-Schaffer RM, Winston C. Age and functional outcome after stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2004 ;11(2):23-32.
- Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25(4):808-13.
- Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2002 ;249(7):888-95.
- Sze KH, Wong E, Or KH, Lum CM, Woo J. Factors predicting stroke disability at discharge: a study of 793 Chinese. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(7):876-80.
- Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM. Stroke inpatient rehabilitation: a comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc*. 1994 ;42(1):39-44.
- Granger CV, Hamilton BB, Fiedler RC. Discharge outcome after stroke rehabilitation. *Stroke*. 1992 ;23(7):978-82.
- Bagg S, Pombo AP, Hopman W. Effect of age on functional outcomes after stroke rehabilitation. *Stroke*. 2002;33(1):179-85.
- Colantonio A, Kasl SV, Ostfeld AM, Berkman LF. Stroke outcomes in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996 ;77(6):562-6.
- Jongbloed L. Prediction of function after stroke: a critical review. *Stroke*. 1986;17(4):765-76.
- WHO Special Report: recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. *Stroke*. 1989;20:1407-1431.
- Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of the pathogenic determinants. The National Research Council Study Group. *Stroke*. 1993;24(9):362-7.
- Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M. Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology*. 1996 ;47(2):388-92.
- Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke*. 1993 ;24(6):792-5.
- Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, Fratiglioni L, Gagliardi R, Benvenuti L, et al. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke*. 1988 ;19(8):977-81.
- Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Intracerebral hemorrhage versus infarction: stroke severity, risk factors, and prognosis. *Ann Neurol*. 1995 ;38(1):45-50.