

INFLUÊNCIA PROGNÓSTICA ADVERSA DO DIABETES MELLITUS E DA HIPERGLICEMIA SOBRE A EVOLUÇÃO DO INFARTO CEREBRAL

UMA REVISÃO DE SUAS CAUSAS COM MENÇÃO AOS MECANISMOS DE GÊNESE
DA HIPERGLICEMIA NA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

CHARLES ANDRÉ * — SÉRGIO AUGUSTO PEREIRA NOVIS **

RESUMO — A gênese da hiperglicemia surgida na fase aguda do AVE em pacientes não diabéticos correlaciona-se basicamente ao grau de injúria celular e, portanto, à gravidade da reação fisiológica de «stress». Experimentalmente, o efeito deletério da hiperglicemia após a lesão isquêmica parece depender, em primeiro lugar, do acúmulo intracelular de ácido láctico, gerado pela via glicolítica anaeróbica. Este acúmulo anormal de ácido láctico, e consequente acidose tissular, parece ocorrer especialmente na fase inicial de reperfusão, ou na presença de fluxo sanguíneo residual — isquemia parcial. Fatores adicionais invocados para explicar o agravamento do insulto isquêmico pela hiperglicemia são a redução do fluxo sanguíneo cerebral e, talvez, a produção de um estado hiperosmolar. Em pacientes diabéticos alterações hemorreológicas e microcirculatórias específicas, bem como maior susceptibilidade às complicações infecciosas, vêm somar-se, para tornar também comum uma evolução clínica desfavorável.

PALAVRAS-CHAVE: infarto cerebral, acidente vascular encefálico, hiperglicemia, diabetes mellitus.

Adverse prognostic influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on the clinical course of brain infarct: a review of its causes with special reference to the pathogenesis of hyperglycemia in the acute phase of stroke.

SUMMARY — In non-diabetic patients, the appearance of hyperglycemia in the acute phase of stroke is related to the extension of cellular injury, and hence to the physiologic stress response. In animal models of ischemic insult, the deleterious effects of hyperglycemia depend heavily on the production of lactic acid «via» activation of the glycolytic anaerobic pathway. The abnormal production of lactic acid and consequent tissular acidosis appear mainly in the early post-reperfusion period, or in states of marked but partial reduction of blood flow. A direct reduction of cerebral blood flow and, perhaps, the production of a hyperosmolar state may contribute to worsening of the ischemic injury. In diabetic patients, previous hemoreologic and microcirculatory changes, and a greater susceptibility to infections may additionally reduce the chances of complete recovery after stroke.

KEY WORDS: brain infarction, brain edema, hyperglycemia, diabetes mellitus.

Trabalho realizado no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ): * Médico Neurologista, Serviço de Neurologia, HUCFF-UFRJ; ** Professor Titular de Neurologia, Chefe do Serviço de Neurologia, HUCFF-UFRJ.

Dr. Sérgio A. Pereira Novis — Rua Visconde de Pirajá 330, sala 513 - 22410 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

O cérebro humano trabalha em regime de alto consumo metabólico, dependendo, porém, do aporte contínuo de substrato — oxigênio e glicose (Gli) — por sua incapacidade de armazenar energia (sob a forma de glicogênio). Experimentalmente, existe a demonstração de que o aporte aumentado de Gli é capaz de aumentar os estoques energéticos cerebrais¹⁴. Seria, portanto, previsível uma relativa preservação funcional do cérebro em estados hiperglicêmicos, na vigência de diversos insultos. Entretanto, uma série de evidências demonstra convincente e especificamente o contrário.

Em diversos estudos foi detectada pior evolução clínica, em pacientes com hiperglicemia, após o surgimento de acidentes vasculares encefálicos (AVE) em geral^{10,38}, infarto cerebral (IC)^{2,8,27} ou hemorragia cérebro-meníngea⁷. Aumento de gravidade clínica dos AVE na presença de diabetes mellitus (DM) também foi sugerida em diversos estudos, mas de modo ainda não definitivo². Experimentalmente, estudos pioneiros, como os de Campbell⁶, em 1938, e de Craven (citado por Pulsinelli e col.²⁸), em 1950, já sugeriam um efeito protetor de dietas restritivas sobre a gravidade da lesão isquêmica cerebral. Na década de 70 surgiram as primeiras experiências controladas demonstrando a associação de hiperglicemia induzida e aumento do déficit neurológico provocado em modelos de isquemia cerebral^{24,33}. Este agravamento corresponde a lesão cerebral mais grave e extensa²⁹, sendo acompanhado de grande acúmulo de ácido láctico, por alterações precoces do metabolismo energético cerebral no período de reperfusão^{9,13}.

HIPERGLICEMIA: CAUSAS DO AGRAVAMENTO CLÍNICO NA FASE AGUDA DO INFARTO CEREBRAL — Como a hiperglicemia exerce seu efeito deletério na vigência de isquemia cerebral é ainda hoje questão em estudo. Os dados experimentais apontam para três possibilidades, possivelmente complementares: acúmulo de ácido láctico cerebral; alteração do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) no período pós-isquêmico; produção de estado hiperosmolar sanguíneo.

Um maior número de evidências sustenta a primeira dessas possibilidades. Experimentalmente, quando se administra Gli hipertônica por via intravenosa ou intraperitoneal, antes da interrupção do FSC, desenvolve-se maciça acidose intracelular. Esta acidose, que constitui evento central na lesão celular isquêmica^{17,35}, deriva da ativação da via glicolítica anaeróbica durante a isquemia.

Durante o período de isquemia induzida, a queda do pH intracelular não é maior nos animais tornados hiperglicêmicos. Da mesma forma, durante a reperfusão, o tempo até a recuperação do pH é semelhante em animais hiperglicêmicos e no grupo-controle. O evento parece dar-se, porém, no período inicial seguindo-se à reperfusão cerebral, durante o qual a acidose intracelular torna-se maior nos animais hiperglicêmicos⁹. Durante este período de reperfusão, o aporte maciço de Gli a um cérebro que ainda está sob regime metabólico anaeróbico propicia o desenvolvimento de acidose láctica. É interessante notar que, nos animais de estudo, a glicemia no período inicial de reperfusão foi, em média, apenas 20% superior à do grupo-controle^{9,35}. Este fato tem implicações clínicas óbvias, justificando, por exemplo, o aumento de morbidade e letalidade constatado em pacientes com AVE e Gli acima de 110-120mg/dL^{2,7,8,10}.

A acidose associa-se a falência energética, já que a formação de ATP está prejudicada nestas circunstâncias³⁵ (veja adiante). O efeito combinado da acidose e da falência energética é desastroso. O lactato é capaz de promover edema cerebral³¹ e seu acúmulo em grande quantidade pode superar os sistemas-tampão intracelulares, com resultante acidose⁵. Esta é capaz de promover vasodilatação, com aumento do edema resultante^{15,19}. A vasodilatação associa-se a reperfusão das áreas lesadas no AVE isquêmico e está claramente relacionada ao desenvolvimento do edema cerebral isquêmico⁴. Na verdade, já está demonstrada forte associação entre hiperglicemia e o desenvolvimento de maior edema cerebral e de efeito de massa e herniação no curso do IC^{5,28}. A importância destes achados experimentais para a evolução clínica dos doentes sobressai de imediato.

Decorrem ainda da acidose tissular cerebral diversos fenômenos bioquímicos de potencial papel lesivo adicional⁵. A acidose, por exemplo, reduz a utilização de Gli pelo cérebro, com conseqüente redução da produção de fosfatos de alta energia^{35,36}. Numa fase mais tardia da isquemia, a acidose pode ainda agravar déficit de perfusão microvascular, por acúmulo preferencial de tromboxane²³. Além disso, certos produtos intermediários da própria via metabólica do ácido aracdônico, que se acumulam nas

regiões isquêmicas no período de reperfusão, podem alterar «per se» a barreira hêmato-encefálica (Koide et al., citados por Berger e Hakim⁵). É, assim, plausível que uma fase inicial de vasodilatação seja seguida de distúrbios anatomofuncionais de microcirculação, com conseqüente estímulo continuado à formação do edema cerebral⁵.

Um ponto adicional merece aqui ser lembrado, por sua importância em situações de isquemia incompleta, tais como infartos hemodinâmicos e por angiospasmos ou após parada cardiorrespiratória. Em experimentos nos quais produz-se redução parcial do FSC, ocorre elevação do lactado cerebral duas vezes maior que aquela induzida por isquemia total. Este fenômeno é explicado pelo aporte contínuo de Gli num regime de oxigenação deficiente. Resulta formação aumentada de ácido láctico pela via glicolítica²⁶. Estes dados explicam por que a isquemia cerebral incompleta pode ser tão ou mais lesiva que uma interrupção completa do fluxo sanguíneo de mesma duração^{25,34}. Em modelos de oclusão vascular, em que coexistem áreas de isquemia parcial e completa, a hiperglicemia induzida durante a hipoperfusão (e não antes) é capaz de agravar o dano cerebral daquelas áreas com fluxo apenas diminuído, mas não interrompido²⁸.

O FSC após indução de hiperglicemia foi variavelmente descrito como diminuído^{11,13,15}, inalterado^{32,37} ou até mesmo aumentado²⁸. A tendência atual é admitir a possibilidade de redução do fluxo sanguíneo regional. Os estudos que talham na detecção deste efeito frequentemente pecam por produzir graus menores de hiperglicemia ou por não evitar pequenas elevações da $p\text{aCO}_2$ ¹¹. Além disso, pequenas amostras, o uso de métodos insatisfatórios de medição do FSC e a queda relativamente pequena do fluxo induzida pela hiperglicemia parecem comprometer estes achados. O único estudo²⁸ demonstrando elevação do fluxo regional, por sua vez, não utilizou grupo-controle contemporâneo.

Há poucos estudos investigando os mecanismos de redução do FSC pela hiperglicemia. A hipótese mais plausível baseia-se na constatação de que a hiperglicemia aumenta significativamente o teor de água cerebral, especialmente no córtex³⁶, por acúmulo de Gli osmoticamente ativa em altas concentrações. Este edema parece capaz de aumentar a resistência vascular cerebral.

Um mecanismo osmótico específico também foi sugerido, já que a infusão de manitol também reduz o FSC. Entretanto, para um mesmo nível de hiperosmolalidade, o efeito do manitol sobre o FSC é bem menor que aquele induzido pela Gli^{11,16}, provando a existência de mecanismos associados mais importantes.

Finalmente, há evidências de que a Gli é capaz de inibir o consumo de oxigênio cerebral (Siemkowitz et al., citados por Duckrow et al.¹¹). Esta redução da taxa de consumo de oxigênio deve acompanhar-se de redução concomitante do FSC, normalmente dependente da demanda metabólica²².

A terceira hipótese para explicar os efeitos deletérios da hiperglicemia diz respeito a seu efeito hiperosmolar. A hiperosmolalidade induzida por manitol, entretanto, não parece aumentar o dano neurológico subsequente a isquemia cerebral²⁸, apesar de induzir discretas alterações da recuperação metabólica pós-isquêmica³⁵. Não pode, assim, ser ainda afastado um efeito deletério do acúmulo de substâncias osmoticamente ativas na vigência de um metabolismo isquêmico.

DIABETES MELLITUS: FATORES ADICIONAIS — Uma série de fatores poderia contribuir para a ocorrência de agravamento clínico do AVE na presença de DM. Em primeiro lugar, também no diabético a presença eventual de hiperglicemia antes do surgimento do icto pode ser deletéria, pelos diversos mecanismos aqui discutidos.

Também existe relativa pobreza de circulação colateral em diabéticos, por doença vascular difusa¹. O DM, além disso, agrava ainda mais as potenciais dificuldades microcirculatórias daí advindas, por provocar alterações reológicas adversas, tais como o aumento da viscosidade sanguínea³ e a diminuição da deformabilidade das hemácias²⁰. Todas essas alterações, associadas ainda ao acúmulo de água provocado pela própria hiperglicemia³⁵, contribuem para gerar um aumento da resistência vascular cerebral.

Finalmente, devemos lembrar que o paciente diabético é mais suscetível a graves complicações, principalmente infecciosas, no curso da hospitalização. Isto se dá por uma conjunção de fatores, entre os quais incluem-se lesões cutâneas diversas, alterações da perfusão tissular e perturbação, pela hiperglicemia, da função quimiotática, fagocitária e bactericida dos granulócitos³⁰.

GÊNESE DA HIPERGLICEMIA NA FASE AGUDA DO AVE — A gênese da hiperglicemia na fase aguda do AVE difere em pacientes diabéticos ou não. Nestes últimos, a elevação glicêmica não parece diferir essencialmente da observada em outras situações de «stress» fisiológico, como parada cardiorrespiratória, cirurgias de grande porte ou sepse, sendo dependente do grau de injúria celular^{12,21,38}. Não surpreende, portanto, que o nível de alteração glicêmica pareça proporcional ao tamanho da lesão cerebral, à gravidade clínica e daí ao prognóstico do caso⁷.

Nos pacientes diabéticos, também ocorre elevação glicêmica induzida pelo próprio «stress» do AVE. Neste grupo, porém, diversos fatores adicionais obviamente podem concorrer para tornar a hiperglicemia particularmente prevalente, mesmo antes do início do insulto neurológico, e para aumentar o grau de hiperglicemia secundária ao AVE.

CONCLUSÃO — Cada vez mais há consenso quanto à existência de um efeito deletério da hiperglicemia sobre a evolução de pacientes com AVE de diversos tipos. Os mecanismos responsáveis por este aumento da letalidade e agravamento clínico já são razoavelmente conhecidos em sua intimidade. A própria possibilidade de que uma redução precoce dos níveis glicêmicos anormais possa afetar favoravelmente o curso clínico dos pacientes com isquemia cerebral²⁷ deve, agora, ser criticamente avaliada.

REFERÊNCIAS

1. Alex M, Baron EK, Goldenberg S et al. An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* 1962, 25:663-673.
2. André C, Novis SAP. Influência prognóstica adversa do diabetes mellitus e da hiperglicemia sobre a evolução do infarto cerebral. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1992, 50:147-150.
3. Barnes AJ, Locke P, Seudder PR et al. Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microvascular disease? *Lancet* 1977, 2:789-791.
4. Bell BA, Symon L, Branston NM. CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema and effect of reperfusion in baboons. *J Neurosurg* 1985, 62:31-41.
5. Berger L, Hakim AM. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. *Stroke* 1986, 17:865-871.
6. Campbell JA. Increase in resistance to oxygen privation in animals on certain diets. *Q J Exp Physiol* 1938, 28:231-241.
7. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E. Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 1985, 42:661-663.
8. Caronna JJ, Levy DE. Clinical predictors of outcome in ischemic stroke. *Neurol Clinics* 1983, 1:103-117.
9. Chopp M, Frinak S, Walton DR, Smith MB, Welch KMA. Intracellular acidosis during and after cerebral ischemia: in vivo nuclear magnetic resonance study of hyperglycemia in cats. *Stroke* 1987, 18:919-923.
10. Daalgaard-Nielsen T. Some clinical experience in the treatment of cerebral apoplexy (1000 cases). *Acta Psychiat Scand* 1956, Suppl, 108:101.
11. Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW. Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol* 1985, 17:267-272.
12. Feibel JH, Hardy PM, Campbell RG et al. Prognostic value of the stress response following stroke. *JAMA* 1977, 238:1374-1376.
13. Ginsberg MD, Welsh FA, Budd WW. Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat: I. Local cerebral blood flow and glucose utilization. *Stroke* 1980, 11:347-354.
14. Hansen AJ. The extracellular potassium concentration in brain cortex following ischemia in hipo- and hyperglycemic rats. *Acta Physiol Scand* 1978, 102:324-329.
15. Howse DC, Caronna JJ, Duffy TE et al. Cerebral energy metabolism, pH and blood flow during seizures in the cat. *Am J Physiol* 1974, 227:1444-1451.
16. Kassel NF, Bauman KW, Hitchon PW et al. The effect of high dose mannitol on cerebral blood flow in dogs with normal intracranial pressure. *Stroke* 1982, 13:59-61.
17. Kraig RP, Pulsinelli WA, Plum F. Hydrogen ion buffering during complete brain ischemia. *Brain Res* 1985, 342:281-290.
18. La Manna JC, Harik SI. Regional brain glucose extraction and CBF at various arterial glucose concentrations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983, 3(Suppl 1):S409-S410.
19. Lassen NA. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet* 1966, 2:1113-1115.
20. McMillan DE, Utterbock NE, La Puma J. Reduced erythrocyte deformability in diabetes. *Diabetes* 1978, 27:895-901.

21. Melamed E. Reactive hyperglycemia in patients with acute stroke. *J Neurol Sci* 1976, 29:267-275.
22. Michenfelder JD, Mild JH. Influence of anesthetics on metabolic, functional and pathological responses to regional cerebral ischemia. *Stroke* 1975, 6:405.
23. Moncada S, Wane JR. Arachidonic acid metabolites and the interaction between platelets and blood-vessel walls. *N Engl Med* 1979, 300:1142-1147.
24. Myers RE, Yamagushi S. Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. *Arch Neurol* 1977, 34:65-74.
25. Nordström CH, Rehncrona S, Siesjö BK. Effects of phenobarbital in cerebral ischemia: II. Restitution of cerebral energy state, as well as of glycolytic metabolites, citric acid cycle intermediates. *Stroke* 1978, 9:335-343.
26. Nordström CH, Siesjö BK. Effects of phenobarbital in cerebral ischemia: I. Cerebral energy metabolism during pronounced ischemia. *Stroke* 1978, 9:335-343.
27. Pulsinelli WAA, Levy DE, Sigsbee B et al. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983, 74:540-544.
28. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathological study in the rat. *Neurology* 1982, 32:1239-1246.
29. Pulsinelli WA, Waldman S, Sigsbee B, Rawlinson D, Scherer P, Plum F. Experimental hyperglycemia and diabetes mellitus worsen stroke outcome. *Trans Am Neurol Assoc* 1980, 105:21-24.
30. Robertson HD, Polk HCJ. The mechanism of infection in patients with diabetes mellitus: a review of leucocyte malfunction. *Surgery* 1974, 75:123.
31. Schvier FJ, Hossman KA. Experimental brain infarcts in cats: II. Ischemic brain edema. *Stroke* 1980, 11:593-601.
32. Siemkowicz E, Gjedde A. Postischemic coma in rat: effect of different pre-ischemic blood glucose levels on cerebral metabolic recovery after ischemia. *Acta Physiol Scand* 1980, 110:225-232.
33. Siemkowicz E, Hansen AJ. Clinical restitution following cerebral ischemia in hypo, normo hyperglycemic rats. *Acta Neurol Scand* 1978, 58:1-8.
34. Siesjö BK. Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981, 1:155-185.
35. Welsh FA, Ginsberg MD, Rieder W, Budd WW. Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat: II. Regional metabolite levels. *Stroke* 1980, 11:355-363.
36. Welsh FA, O'Connor MJ, Marcy VR, Spatocco AJ, Johns RL. Factors limiting regeneration of ATP following temporary ischemia in cat brain. *Stroke* 1982, 13:234-242.
37. Welsh FA, Sims RE, McKee AE. Effect of glucose on recovery of energy metabolism following hypoxia-glicemia in mouse brain: dose-dependence and carbohydrate specificity. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983, 3:486-492.
38. Woo E, Chan YW, Yu YL, Huang CY. Admission glucose levels in relation to mortality and morbidity outcome in 252 patients. *Stroke* 1989, 19:185-191.