

DIABETES MELLITUS COMO FATOR PROGNÓSTICO EM DOENÇA CEREBROVASCULAR ISQUÊMICA

TEREZINHA V. OLIVEIRA * — ANA MARLENE GORZ **
PAULO ROGÉRIO M. BITTENCOURT ***

RESUMO — Como parte de estudo prospectivo de 347 casos de doença cerebrovascular isquêmica (DCVI) internados em um hospital geral, foram avaliados 36 pacientes diabéticos e 36 controles com sexo, idade e pressão arterial semelhantes, com o objetivo de verificar como diabetes mellitus afeta o prognóstico em DCVI. Os 72 pacientes apresentavam vários tipos de DCVI (trombose, tromboembolismo ou embolia cardiogênica). Os pacientes diabéticos tiveram estatisticamente mais dias de internamento ($p < 0,05$), mais complicações durante o internamento ($p < 0,05$), mais complicações infecciosas ($p < 0,01$) e maior número de óbitos ao fim do seguimento ($p < 0,05$). Após 377 ± 429 (média \pm desvio padrão) dias de seguimento, em 50% dos diabéticos havia ocorrido o óbito, enquanto após 387 ± 405 dias 25% dos não diabéticos haviam falecido. Os óbitos em ambos os grupos ocorreram em média no oitavo mês após o evento vascular que motivou a admissão inicial. Não foram notadas diferenças com respeito ao número de óbitos durante a internação inicial ou as condições neurológicas dos sobreviventes ao fim da admissão inicial e do seguimento.

Diabetes mellitus effect on prognosis in ischemic cerebral vascular disease

SUMMARY — As part of a prospective study about 347 cases of ischemic cerebral vascular disease (DCVI) admitted to a general hospital 36 diabetic and 36 non-diabetic patients with similar sex, age and blood pressure were evaluated with the objective of assessing the effect of diabetes mellitus on prognosis in DCVI. All patients had various types of DCVI (thrombosis, thromboembolism or cardiac embolism). The diabetic patients had statistically longer admissions ($p < 0.05$), more complications during admission ($p < 0.05$), more infectious complications ($p < 0.01$) and a greater number of deaths at the end of follow-up ($p < 0.05$). After 377 ± 429 (mean \pm standard deviation) days of follow-up, 50% of the diabetics had died while after 387 ± 405 days 25% of the non-diabetics had died. Deaths in both groups occurred in average at the 8th month after the vascular event that led to the first admission. There were no differences with respect to the number of deaths during admission or to neurological conditions of the survivors at the end of the first admission or at the end of follow-up.

Diabetes mellitus é amplamente reconhecido como fator predisponente de morbidade e mortalidade quando associado a doenças cerebrovasculares isquêmicas^{5,12,21}, uma associação frequente na prática clínica. Estudos indicam que a ocorrência de doenças cerebrovasculares em diabéticos é 2 a 6 vezes mais frequente que em não diabéticos¹¹. Nos estudos de Framingham a prevalência de infartos trombóticos foi 2,5 vezes maior em homens diabéticos e 3,6 vezes maior em mulheres diabéticas que em pacientes não diabéticos¹⁷. Há, no entanto, poucos relatos sobre a história natural de pacientes diabéticos após um evento agudo isquêmico, dificultando avaliação objetiva do prognóstico de tais casos^{1,16}. Entre outros fatores de risco para doenças

Unidade de Neurologia Clínica, Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG), Curitiba:
* Médica Residente; ** Neurologista; *** Chefe da Unidade.

cerebrovasculares isquêmicas destacam-se hipertensão arterial e doenças cardíacas embolígenas (endocardite bacteriana, infarto agudo de miocárdio, doença reumática, outras valvopatias e arritmias, principalmente fibrilação atrial)^{2,7,9,10,14,19,21}.

Neste trabalho avaliamos de maneira prospectiva e controlada a história natural de episódios agudos de doença cerebrovascular isquêmica visando quantificar objetivamente a contribuição prognóstica do diabetes mellitus e sua possível relação com fisiopatologia e localização do processo isquêmico.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre 1982 e 1986 foi realizado estudo prospectivo incluindo 347 casos de doenças cerebrovasculares isquêmicas internados na Unidade de Neurologia Clínica do HNSG (20). Para o presente estudo foram determinados previamente parâmetros para a escolha de um grupo de pacientes diabéticos e outro de pacientes não diabéticos com idade, sexo e pressão arterial semelhantes. Preenchidos estes critérios os pacientes foram retirados sucessivamente do grupo geral de 347 casos. O grupo diabético foi escolhido baseado num diagnóstico médico anterior ou pelo achado de duas ou mais glicemias de jejum acima de 140 mg/dl durante a hospitalização. Todos os pacientes admitidos ao estudo tiveram rotineiramente realizados hemograma, VHS, creatinina, glicemia, sorologia para lues, raios X de tórax, eletrocardiograma, tomografia axial computadorizada e quando necessário outros procedimentos diagnósticos tais como eletrocardiografia dinâmica, eletrencefalografia, angiografia ou ecocardiografia.

A pressão arterial foi considerada normal quando níveis menores do que 160/90 mmHg fossem repetidamente encontrados em pacientes abaixo de 50 anos e, nos acima de 50 anos, níveis abaixo de 160/95 mmHg. Os pacientes que tinham cifras tensionais acima dos níveis considerados normais ou que já estavam sob tratamento anti-hipertensivo eram considerados hipertensos. Doença cardíaca embolígena foi definida de acordo com os critérios de estudo prospectivo (13,20). A avaliação do prognóstico baseou-se em número de internamentos, tempo de internação, complicações durante a internação, condição clínica no momento da alta hospitalar e ao fim do tempo de seguimento. Pela avaliação clínica no momento da alta hospitalar os pacientes foram classificados em funcionais e não funcionais, de acordo com a recuperação do déficit motor e/ou de funções corticais. Funcionais eram os pacientes que tiveram retorno às suas funções profissionais ou domésticas, tornando-se independentes; não funcionais eram aqueles que tiveram permanência de déficit motor e/ou de funções corticais tornando-se dependentes. Os resultados foram calculados estatisticamente utilizando o teste t de Student e o teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

Foram estudados 36 pacientes diabéticos e 36 não diabéticos. Os pacientes diabéticos do sexo feminino (22) tiveram idade de 65 ± 11 anos (média \pm desvio padrão) e os do sexo masculino (14) 61 ± 7 anos. Os pacientes não diabéticos do sexo feminino (22) tiveram uma idade de 65 ± 10 anos e os do sexo masculino (14) 61 ± 7 anos.

No grupo de diabéticos 29 (81%) tinham diagnóstico prévio de diabetes mellitus e 7 (19%) foram diagnosticados durante a internação. A glicemia variou de 82 a 625 mg/dl (média 280 mg/dl). O tempo médio de história de diabetes mellitus diagnosticado foi $6,6 \pm 9,6$ (média \pm desvio padrão), variando de 0 a 40 anos. O número e porcentagem de pacientes com diversos graus de hipertensão arterial nos grupos de diabéticos e não diabéticos estão demonstrados na tabela 1. O tipo e origem do infarto nos dois grupos estão demonstrados na tabela 2. Foi observada diferença estatisticamente significante quanto ao maior comprometimento do sistema vertebrobasilar no grupo de pacientes diabéticos.

Os 36 pacientes diabéticos foram internados 40 vezes durante o tempo de seguimento enquanto os não diabéticos foram internados 37 vezes ($p > 0,05$). O tempo da internação inicial foi de 15 ± 12 dias (média \pm desvio padrão), variando de 3 a 53 dias no grupo de diabéticos e 10 ± 7 dias variando de 2 a 43 dias no grupo de não diabéticos ($p < 0,05$). Em 7 dos pacientes diabéticos e 4 dos não diabéticos ocorreu o óbito durante o período de internação ($p > 0,05$). Não ocorreram complicações clínicas durante o internamento em 17 pacientes (47%) no grupo de diabéticos e em 26 (72%) no grupo de não diabéticos ($p < 0,05$). Complicações infecciosas ocorreram 15 vezes no grupo de diabéticos e 5 no grupo de não

Grau	Grupo Diabético		Grupo não Diabético	
	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%
Normal	10	28	8	22
Leve	17	47	20	56
Moderada	5	14	1	3
Severa	4	11	7	19

Tabela 1 — Número e porcentagem de pacientes com pressão arterial normal, hipertensão arterial leve (diastólica menor que 104mmHg), moderada (menor que 120mmHg) e severa (igual ou maior que 120mmHg) em 36 pacientes diabéticos e não diabéticos com doença cerebrovascular aguda isquêmica.

Tipo de Infarto	Grupo	
	Grupo Diabético	Grupo não Diabético
Trombótico	16	20
Embólico (cardiogénico)	6	10
Tromboembólico — carótida	2	3
— vertebrobasilar	11	3*
Vasculite	1	0
Origem do Infarto	Grupo Diabético	Grupo não Diabético
Cardíaca	6	10
Artérias cerebrais	17	20
Carótida	2	3
Sistema vertebrobasilar	11	3*

Tabela 2 — Tipo e origem do infarto cerebral nos 36 pacientes diabéticos e 36 não diabéticos com doença cerebrovascular isquêmica (* $p < 0,01$).

diabéticos ($p < 0,01$). Complicações cardiovasculares ocorreram 4 vezes no grupo de diabéticos e 2 no grupo de não diabéticos ($p > 0,05$). Complicações metabólicas, respectivamente em 3 e 2 ocasiões, gastrointestinais em 5 e psiquiátricas em 4 no grupo de diabéticos.

Com relação ao estado clínico no momento da alta hospitalar, 13 pacientes diabéticos estavam funcionais e 16 não funcionais; no grupo de não diabéticos 17 estavam funcionais e 15 não funcionais. Os pacientes diabéticos foram seguidos por 377 ± 429 dias após a alta hospitalar e os não diabéticos por 387 ± 405 dias (média \pm desvio padrão) ($p > 0,05$). Ao fim do seguimento 17 diabéticos tornaram-se funcionais e 1 não funcional, enquanto 23 não diabéticos tornaram-se funcionais e 4 não funcionais. Durante o tempo de seguimento ocorreram 11 óbitos no grupo diabético e 5 no grupo não diabético. O número geral de óbitos passou a ser 18 (50%) no grupo diabético e 9 (25%) no grupo não diabético ($p < 0,05$). O intervalo da alta hospitalar ao óbito durante o seguimento foi de 233 ± 156 dias, variando de 60 a 434 dias, no grupo diabético e 239 ± 177 dias, variando de 15 a 425 dias, no grupo não diabético ($p > 0,05$). Os pacientes foram tratados de maneira semelhante durante o internamento e o seguimento. Vinte dos pacientes diabéticos e 20 dos não diabéticos receberam anticoagulantes via endovenosa durante o internamento. Quatro diabéticos e 9 não diabéticos receberam ácido acetil salicílico. Anticoagulantes via oral foram usados cronicamente durante o seguimento em 7 pacientes diabéticos e em 11 não diabéticos, enquanto 4 diabéticos e 7 não diabéticos receberam ácido acetil salicílico.

COMENTÁRIOS

A maioria das publicações registra o diabetes mellitus como fator de risco em doença cerebrovascular tanto isquêmica quanto hemorrágica^{1,4,8,11,12}. A natureza prospectiva deste estudo e o fato da população diabética ter tido um grupo controle com idade, sexo e níveis tensionais semelhantes torna a interpretação dos resultados mais segura e objetiva.

A maior incidência encontrada de pacientes do sexo feminino com doença cerebrovascular isquêmica e diabetes mellitus pode refletir risco aumentado de complicações vasculares entre pacientes do sexo feminino com diabetes, já que tanto no estudo prospectivo do Hospital Nossa Senhora das Graças²⁰ como em outros estudos da literatura¹⁸ a frequência de doença cerebrovascular isquêmica é um pouco maior no sexo masculino do que no feminino. No estudo populacional de Rochester¹⁵ a frequência de doença cerebrovascular como causa de óbito em pacientes diabéticos foi pouco maior em mulheres que em homens. O achado de ocorrer o tromboembolismo vertebrobasilar com maior frequência no grupo de diabéticos foi inesperado. Uma explicação fisiopatológica é difícil, mas implicações clínicas claras existem devido a maior indicação de anticoagulação a longo prazo nesta localização de doença vascular. A morbidade no grupo diabético foi maior, como demonstrado pelo maior tempo de internação, maior número de complicações, maior mortalidade e maior número de óbitos ao fim do seguimento. É interessante notar, no entanto, que os pacientes que sobreviveram ao evento inicial recuperaram o déficit neurológico de modo semelhante aos não diabéticos. As complicações infecciosas durante o internamento ocorreram mais frequentemente no grupo de diabéticos enquanto a frequência de complicações metabólicas e vasculares foi semelhante nos dois grupos.

Estudos experimentais de isquemia cerebral³ mostram que a hiperglicemia aumenta a severidade do dano cerebral isquêmico. Estes resultados possivelmente possam ser relacionados a uma contribuição desfavorável em doenças cerebrovasculares^{4,16}. Estudo realizado para investigar a influência da hiperglicemia na evolução de doença cerebrovascular e de ataques isquêmicos transitórios pela medida da hemoglobina glicosilada permitiu concluir que a hiperglicemia geralmente precede estes eventos e habitualmente não é reconhecida¹⁷. Complicações sistêmicas do diabetes como a angiopatia proliferativa dos pequenos vasos cerebrais e a aterosclerose cerebral severa^{6,16} influenciam o fluxo sanguíneo colateral da zona peri-isquêmica e podem contribuir para resultados neurológicos mais sombrios, assim como para a observação neste estudo da maior frequência de infartos em região de alto risco como o tronco cerebral, irrigado primariamente por artérias perfurantes.

Neste estudo em metade dos pacientes diabéticos e em um quarto dos não diabéticos ocorreu o óbito durante o internamento ou no ano subsequente. Este achado indica claramente uma atitude tanto do médico quanto dos familiares com relação ao prognóstico do evento vascular. O primeiro episódio de doença cerebrovascular, sua recorrência, miocardiopatia isquêmica e complicações infecciosas, principalmente pulmonares, contribuem de maneira isolada ou associada como principais causas de morte tanto em pacientes diabéticos como em não diabéticos¹. A falta de diferença entre os dois grupos no tocante ao tempo de seguimento demonstra que ambos receberam o mesmo tipo de atendimento ambulatorial ou institucional após o evento vascular e que os grupos são de perfil psico-social semelhante. Estes fatores, determinantes da aderência ao tratamento médico em geral, enfatizam a significação dos resultados aqui apresentados. Da mesma maneira, a análise detalhada do tratamento farmacológico empregado nos dois grupos não mostrou diferenças, novamente indicando semelhanças importantes tanto nas características do atendimento, quanto nas dos grupos, quantificadas também pelo número de pacientes que receberam anticoagulação oral, esquema terapêutico que exige pacientes com características psico-sociais e geográficas especiais.

Os resultados de nosso estudo são congruentes aos dados da literatura quanto à maior morbidade e mortalidade no grupo de pacientes diabéticos. O pior prognóstico neste grupo foi associado à permanência hospitalar prolongada com complicações infecciosas e áreas de isquemia cerebral em regiões de alto risco, associadas a anormalidades metabólicas desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

1. Asplund K, Hägg E, Helmers C, Lithner F, Strand T, Wester PO — The natural history of stroke in diabetic patients. *Acta Med Scand* 207:417, 1980.
2. Caplan LR, D'Cruz I, Hier BD, Reddy H, Shah S — Atrial size, atrial fibrillation and stroke. *Ann Neurol* 19:158, 1986.
3. Courten-Myers GM, Yamaguchi S, Wagner KR, Ting F, Myers RE — Brain injury from marked hypoxia in cats: role of hypotension and hyperglycemia. *Stroke* 16:1016, 1985.
4. Cox NH, Lorains JW — The prognostic value of blood glucose and glycosylated haemoglobin estimation in patients with stroke. *Postgrad Med J* 62:7, 1986.
5. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H — Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br Med J* 287:867, 1983.
6. Garcia MJ, MacNamara PM, Gordon T, Kannell WB — Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes* 23:105, 1974.
7. Hart RG, Coull BM, Hart D — Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke* 14:688, 1983.
8. Herman B, Leyten ACM, Van Luuk JH, Frenken CWGM, Op De Coul AAW, Schulte BPM — An evaluation of risk factors for stroke in a Dutch community. *Stroke* 13:334, 1982.
9. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K — Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 16:390, 1985.
10. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG — Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men: the Honolulu heart study. *Stroke* 11:14, 1980.
11. Kuller LH, Dorman JS, Wolf PA — Cerebrovascular disease and diabetes. In United States Department of Health and Human Services: *Diabetes in America*. Washington, 1985, cap 18, pg 1.
12. Lavy S, Melamed E, Cahane E, Carmon A — Hypertension and diabetes as risk factors in stroke patients. *Stroke* 4:751, 1973.
13. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL — The Harvard cooperative stroke registry: a prospective registry. *Neurology* 28:754, 1978.
14. Olivares L, Catañeda E, Grifé A, Alter M — Risk factors in stroke: a clinical study in Mexican patients. *Stroke* 4:773, 1973.
15. Palumbo PJ, Elveback LR, Chu-Pin Chu MS, Connolly DC, Kurland LT — Diabetes mellitus: incidence, prevalence, survivorship and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945-1970. *Diabetes* 25:566, 1979.
16. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F — Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 74:540, 1983.
17. Riddle MC, Hart J — Hyperglycemia, recognized and unrecognized, as a risk factor for stroke and transient ischemic attacks. *Stroke* 13:356, 1982.
18. Salonen JT, Pekka Puska MPH, Jaakko Tuomilehto MA, Kava Homan MA — Relation of blood pressure, serum lipids and smoking to the risk of cerebral stroke: a longitudinal study in Eastern Finland. *Stroke* 13:327, 1982.
19. Sherman DG, Goldman L, Whiting RB, Jurgensen K, Kaste M, Easton JD — Thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Arch Neurol* 41:708, 1984.
20. Tso-Lin C, Bittencourt PRM, Gorz AM, Mazer S — Doença cérebro vascular isquêmica: estudo prospectivo de 347 casos num hospital geral. Tema Livre. 12º Congresso Brasileiro de Neurologia, 1986.
21. Wolf PA — Risk factors for stroke (Editorial). *Stroke* 3:359, 1985.