

# RITMO CIRCADIANO E DOENÇA VASCULAR ENCEFÁLICA

## Um estudo de correlação com fatores de risco

*Helio Araújo Oliveira<sup>1</sup>, Álvaro José Porto Moreira<sup>2</sup>, Arthur Maynard Pereira Oliveira<sup>3</sup>*

**RESUMO** - Os mecanismos biológicos humanos exibem variabilidade clínica previsível no tempo, o que tem permitido reavaliação das práticas médicas atuais, do estudo mais aprofundado do ritmo circadiano (RC) e dos mecanismos que geram as oscilações sustentadas em todos os níveis biológicos. Fizemos um estudo procurando relacionar o RC e o momento do aparecimento do quadro clínico neurológico decorrente da lesão vascular do encéfalo com os fatores de risco modificáveis identificados no momento da internação. Foram estudados 53 pacientes, sendo 50,94% (n = 27) do sexo feminino e 49,50% (n = 26) do masculino, com média de idade de 66,4 anos. Quatro intervalos de 6 horas (0-6; 6-12; 12-18; 18-24) foram usados para análise da frequência do ictus e da incidência em cada intervalo. Os resultados mostraram 6 (11,32%) pacientes no intervalo 0-6 hs; 21 (39,62%) no intervalo 6-12 hs; 10 (18,86%) no intervalo 12-18 hs; 16 (30,18%) no intervalo 18-24 hs. Estudo de correlação com os fatores de risco, baseado nos dados clínicos no momento da internação, mostrou que a hipertensão arterial [13 (81,25%)] e o tabagismo [9 (56,25%)] predominaram no intervalo 18-24 hs, enquanto o sedentarismo [11 (52,38%)], o estresse [11 (52,38%)], o diabetes [10 (47,61%)], a hiperlipidemia [8 (38,09%)] e o alcoolismo [8 (38,09%)] predominaram no intervalo 6-12 hs; as cardiopatias [5 (50,00%)] predominaram no intervalo de 12-18 hs.

**PALAVRAS-CHAVES:** ritmo circadiano, doença vascular encefálica, fatores de risco.

### **Circadian rhythm and encephalic vascular disease: a correlative study with risk factors**

**ABSTRACT** - The human biological mechanisms show a predictable clinical variability in time, which has allowed a deeper reevaluation of present-day medical practices, regarding the circadian rhythm (CR) and the mechanisms that produce the supported variations in all biological levels. We have made a study aiming to relate the CR and onset of the neurological clinic situation due to the encephalic vascular lesion, correlating with modifying risk factors. Fifty three patients were studied, 50,94% female (n=27) and 49,50% male (n=26), at average age 66.4 years old. Four intervals of six hours each (0-6; 6-12; 12-18; 18-24) were used to analyze the frequency of the ictus and the incidence in each interval. We found an incidence of 6(11.32%) patients in the 0-6 hs interval; 21 (39.62%) patients in the 6-12 hs interval; 10(18.86%) patients in the 12-18 hs interval; 16 (30.18%) patients in the 18-24 interval. A correlative study with the risk factors has shown that arterial hypertension [13(81.25%)] and smoking habit [9 (56.25)] were predominant during the 18-24 hs interval, while sedentary [11(52.38%)], stress [11(52.38%)], diabetes [10(47.61%)], hyperlipidemia [8 (38.09%)] and alcoholism [8 (38.09%)] were predominant during the 6-12 hs interval; and cardiac diseases in the 12-18hs interval.

**KEY WORDS:** circadian rhythm, encephalic vascular disease, risk factors.

Processos e funções biológicas exibem características de variações rítmicas, as quais sempre foram atribuídas à necessidade de manutenção do meio interno. O conceito de homeostase tem sofrido modificações às custas de dados emergentes do campo da cronobiologia, que é definida como um espaço multidisciplinar para entender a dimensão temporal da vida, sendo reconhecida pelo estudo dos fenômenos biológicos<sup>1</sup>. Os mecanismos biológicos humanos exibem variabilidade cíclica

previsível no tempo, o que tem permitido uma reavaliação das práticas médicas atuais através do estudo mais aprofundado do ritmo circadiano (RC) e dos mecanismos que geram as oscilações sustentadas em todos os níveis biológicos<sup>2</sup>. O RC é um mecanismo endógeno que comanda praticamente todas as relações fisiológicas periódicas do organismo humano, com duração aproximada de 24 horas. O ritmo sono-vigília e a produção e secreção diária dos hormônios são evidências do

Serviço de Neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju SE, Brasil (UFS): <sup>1</sup>Professor do Departamento de Medicina; <sup>2</sup>Médico Estagiário; <sup>3</sup>Acadêmico do Curso de Medicina.

Recebido 7 Julho 2003, recebido na forma final 3 Outubro 2003. Aceito 19 Novembro 2003.

Dr. Hélio Araújo Oliveira - Rua Reginaldo Passos Pina 261 - 49040-720 Aracaju SE - Brasil. E-mail: helio@infonet.com.br

funcionamento cíclico do organismo humano. A pressão arterial (PA) é outro mecanismo fisiológico que sofre interferência do RC através de baroreceptores e suas relações com o sistema nervoso autônomo. O dessincronismo dos ritmos biológicos está intimamente relacionado às alterações ambientais e à fisiologia humana<sup>3,4</sup>.

A doença vascular encefálica (DVE) tem sido considerada problema mundial de saúde. Ultimamente está sendo melhor estudada através não só dos aspectos fisiopatológicos e clínicos, bem como correlacionando-a a diversos fatores de risco. Estudos têm demonstrado que a DVE é a segunda causa de morte no mundo, com cerca de 4,5 milhões de vítimas anuais e a terceira causa mais comum de morte nos países desenvolvidos, superado apenas pelas doenças cardíacas e pelo câncer<sup>5,6</sup>. A importância crescente deste transtorno advém de sua alta incidência e substancial morbi-mortalidade, implicando em aumento contínuo de gastos com tratamentos especializados e, mais ainda, em devastador impacto emocional nos pacientes sobreviventes, nos familiares e na sociedade. As iniciativas e estratégias a serem tomadas devem objetivar a prevenção, que implica sempre em riscos e custos ao sistema de saúde. Estas estratégias têm que ser objetivadas aos pacientes que possuem alto risco absoluto para DVE, estando pois sujeitos a maior benefício absoluto<sup>7,8</sup>. Com o conhecimento atual dos fatores de risco para DVE ditos modificáveis (hipertensão arterial, cardiopatias, dislipidemias, diabetes e outras) as ações preventivas têm mostrado resultados mais alentados<sup>5,7</sup>.

O objetivo deste estudo é analisar a relação do RC na determinação do aparecimento da DVE, correlacionando-o com a presença de determinados fatores de risco modificáveis no momento da internação. Estes também podem sofrer interferência do RC, contribuindo para que medidas preventivas possam ser aplicadas com resultados satisfatórios.

## MÉTODO

Foram estudados 53 pacientes, no período de dezembro de 2000 a setembro de 2001, atendidos no Hospital de Pronto Socorro João Alves Filho - Aracaju-SE. Todos os pacientes tinham o diagnóstico de acidente vascular encefálico do tipo isquêmico ou hemorrágico intraparenquimatoso, comprovado por exame de tomografia computadorizada (TC), realizada nas primeiras 48 horas. Todos os responsáveis pelos pacientes assinaram termo de consentimento informado e o protocolo de investigação foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da UFS.

As informações foram colhidas diretamente dos pacientes, quando possível, ou através dos familiares. Nos pacientes com primeiros sintomas da DVE ao acordar, foi considerado que o evento tenha ocorrido durante o sono. Quatro intervalos de 6 horas (0-6; 6-12; 12-18; 18-24) foram usados para análise da frequência da DVE. O protocolo também colheu dados, através de informações prestadas pelos familiares, quanto aos hábitos e comportamentos dos pacientes antes da internação (alcoolismo, tabagismo, sedentarismo e situações

estressantes) e quanto à existência concomitante de outros transtornos clínicos observados durante o período de internação: hipertensão arterial (curva pressórica), diabetes mellitus (hiperglicemia), cardiopatias (ECG, ecocardiograma), dislipidemia (lipidograma).

Os dados foram analisados pelo programa SPSS.8 (Statistical Packet for Social Science). Categorias de variáveis foram comparadas pelo teste de correlação de Pearson, quando apropriado; o teste de Mann-Whitney não paramétrico para duas variáveis independentes foi utilizado para comparação entre fatores de risco presente nos quatro grupos de pacientes nos intervalos de seis horas. Foi considerado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Dos 53 pacientes estudados, 26 (49,05%) eram do sexo masculino e 27 (50,94%) do feminino, com média de idade de 66,4 anos (32-89). Dos pacientes estudados, 38 (71,69%) tinham o diagnóstico de acidente vascular encefálico isquêmico e 15 pacientes (28,30%) o diagnóstico de acidente vascular hemorrágico intraparenquimatoso comprovado através da TC, realizada em todos os pacientes. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de hemorragia subaracnóidea primária. Não houve predominância com relação ao sexo nos casos estudados (M= 49,05%; F= 50,94%). A incidência da DVE nos intervalos de tempo definidos foi: 0-6 hs - 6 pacientes (11,32%); 6-12 hs - 21 pacientes (39,62%); 12-18 hs - 10 pacientes (18,86%); 18-24 hs - 16 pacientes (30,18%).

Os testes de correlação bivariada entre o intervalo de maior incidência (6-12 h) e os intervalos de 12-18 h e 18-24 h, mostraram significância estatística.

De acordo com as informações prestadas pelos familiares no momento da internação quanto à existência de outros transtornos associados, constatamos que a hipertensão arterial (HA) esteve presente em 39 pacientes (73,58%), com maior incidência no intervalo de 18-24 hs (81,25%); em 24 pacientes (45,28%), foi referida pelos familiares a presença de situação estressante antecedendo o aparecimento do quadro neurológico predominando no intervalo 6-12 hs (52,38%); 22 pacientes eram sedentários e o mesmo número tabagistas com predominância nos intervalos 6-12 (52,38%) e 18-24 (56,25%) respectivamente; em 16 pacientes (30,18%) foi constatada a presença de doença cardíaca, predominando no intervalo 12-18 (50,00%); em 15 pacientes (28,30%) havia referência a tratamento anterior para diabetes e ocorrência

Tabela 1. Incidência da frequência dos ictus nos intervalos de tempo definidos.

Intervalo	N (%)	Sexo (M/F)	P
0-6 hs	6 (11,3)	4/2	0,01
6- 12 hs	21 (39,6)	9/12	0,01
12-18 hs	10 (18,8)	5/5	0,01
18-24 hs	16 (30,1)	8/8	0,03

Tabela 2. Incidência dos fatores de risco modificáveis distribuídos de acordo com os intervalos de tempo [n (%)].

Intervalos	HA	Estresse	Tabagismo	Sedentar.	Cardiopat.	Diabetes	Dislipid.	Álcool
0-6 hs	4 (10,2)	3 (12,5)	4 (18,2)	4 (18,2)	1 (6,6)	1 (6,6)	-	1 (6,6)
6-12 hs	16 (41)	11(45,8)	7 (31,9)	11(50)	5 (31,7)	10 (66,6)	8 (72,7)	6 (66,6)
12-18hs	6 (15,3)	3 (12,5)	2 (11)	2 (9)	5 (31,2)	1 (6,6)	1 (9)	-
18-24 h	13 (33,5)	7 (29,2)	9 (40,9)	5 (22,8)	5 (31,2)	3 (2)	3 (27,3)	2 (22,2)
Total	39(73,5) <sup>1</sup>	24(45,2)	22(41,5) <sup>1</sup>	22(41,5) <sup>1</sup>	16(30,1) <sup>1</sup>	15(28,3) <sup>2</sup>	11(20,7) <sup>1</sup>	9(16,9) <sup>1</sup>

1 - p < 0,01; 2 - p < 0,05

de hiperglicemia, com predominância no intervalo 6-12 hs (47,61%); 11 pacientes (20,72%) tinham história de hiperlipidemia comprovada laboratorialmente, predominando no intervalo 6-12 hs (28,57%), alcoolismo foi relatado em 9 pacientes (16,92%) com predominância no intervalo 6 -12 hs (38,09%).

## DISCUSSÃO

A periodicidade circadiana é uma função determinada geneticamente em formas de vida complexa, sendo um exemplo clássico de adaptação filogenética ao ambiente<sup>9</sup>. Estudos experimentais no campo da fisiologia comparada têm demonstrado que a neurogênese do sistema circadiano dos primatas é semelhante ao humano<sup>10</sup> e as variações do ritmo dia/noite têm sido observadas desde a fase intrauterina<sup>11</sup>. Ritmo biológico é uma oscilação auto-sustentada que possui características específicas, incluindo período, amplitude e fase<sup>10,11</sup>. O sistema de tempo circadiano é o mecanismo que mede a interdependência da fisiologia humana e os ciclos ambientais. O núcleo supra-quiasmático, localizado na região ventral inferior do hipotálamo é considerado como marca-passo neural que mantém sincronização entre o ritmo fisiológico e o comportamental; outras estruturas entrariam como co-participantes deste mecanismo, dentre estas a glândula pineal<sup>3,4</sup>. O sistema de tempo circadiano traduz portanto as informações ambientais ao meio interno do organismo, através de sistema neurais, integrando estas informações ao resto do organismo, proporcionando uma adequação ao meio externo.

O RC pode determinar inúmeras situações que podem concorrer para o surgimento de agravos à saúde. São conhecidos: maior incidência de acidentes automobilísticos no período matutino, resultado de maior sonolência; maior severidade das crises de asma mais à noite; isquemias miocárdicas são mais freqüentes entre 6 e 12 horas<sup>12</sup>. Vários estudos têm demonstrado que, em indivíduos saudáveis, existe periodicidade distinta com prevalência simpática durante o dia e marcado aumento da atividade parassimpática à noite. Entretanto, controvérsias têm surgido quando se tem tentado associar a uma ação simpática mais prevalente durante o dia

à gênese das isquemias miocárdicas<sup>13,14</sup>. Além das alterações do sistema nervoso autônomo que são vinculadas aos eventos vasculares isquêmicos, existem outros mecanismos desencadeadores, incluindo níveis plasmáticos de catecolaminas e agregação plaquetária<sup>15</sup>. Estudos têm demonstrado que o sistema reflexo dos baroreceptores, quando comprometidos, modificam o ritmo circadiano da PA<sup>16</sup>. Dados epidemiológicos têm demonstrado que sendo a PA mais sensível pela manhã, há maior risco de hemorragias intracranianas; nesse período por outro lado, o declínio da PA noturna reduz a extensão da lesão nas DVE<sup>9,17,18</sup>. Portanto, o estudo das variações temporais da DVE mostra que não há uma incidência aleatória dos eventos clínicos, sugerindo sua ocorrência de forma cíclica<sup>19</sup>.

A existência de variações circadianas e sazonais nos quadros vasculares hemorrágicos indica que cada variabilidade temporal pode ser afetada por combinações diferentes de fatores fisiopatológicos e ambientais. Estes podem estar envolvidos na determinação do evento agudo e/ou possíveis mudanças no quadro temporal específico de um ou mais fatores de risco concomitantes<sup>9,20</sup>. Em um estudo de meta-análise foram apresentados dados que confirmam a existência de RC na isquemia cerebral, sendo o período da manhã o de maior risco<sup>21-23</sup>. Os pacientes observados no Acute Stroke Treatment Study, tiveram maior incidência no final da manhã<sup>24</sup>. Os resultados deste trabalho mostram que existe maior incidência da freqüência da DVE no período de 6-12 horas [21(39,62%], mostrando a existência de variação circadiana, indicando que cada variabilidade temporal é influenciada por combinações diferentes de fatores de risco modificáveis. A PA segue uma variação circadiana, com aumento de seus níveis nas primeiras horas da manhã, ocorrendo o mesmo com os níveis de agregação plaquetária e a viscosidade sanguínea, que tendem a estar elevados no período matutino<sup>25</sup>.

As alterações da PA têm papel importante no surgimento dos transtornos vasculares do encéfalo, não só pelo aumento dos níveis pressóricos no período matutino podendo favorecer os processos hemorrágicos, como através da redução de seus níveis no período noturno, acompanhada da redução da fração de ejeção cardíaca, contribuindo para o aparecimento da DVE.

O perfil circadiano da PA é, portanto, fator de risco que pode interferir na distribuição temporal dos transtornos vasculares do encéfalo<sup>15</sup>. No nosso estudo, hipertensão arterial foi o fator de risco mais prevalente [39(73,58%)], ocorrendo em todos os intervalos mas com predominância no intervalo 18-24 hs [13(81,25%)], juntamente com o tabagismo[9(56,25%)]. Os demais fatores de risco predominaram no intervalo 6-12, hs o qual abrigou o maior número de casos [21 (39,63%)]. Talvez isso decorra da interferência do RC em determinadas funções do organismo relacionadas com a homeostase, incluindo as alterações da atividade plaquetária<sup>27</sup>. A presença de pacientes com diabetes mellitus no intervalo 6-12 hs reforça a teoria de que a hiperglicemia é fator de risco para a DVE<sup>28</sup>. Os dados obtidos neste trabalho mostram maior frequência de pacientes com DVE no intervalo 6-12 hs, o que está de acordo com a literatura pertinente<sup>24,25,29</sup>, juntamente com a predominância de alguns fatores de risco modificáveis naquele intervalo, os quais podem sofrer interferência do RC.

Estes resultados têm importância prática no que diz respeito ao tratamento atual e futuro da DVE. Há necessidade crescente de que seja feita a identificação dos fatores de risco e suas relações com o desencadeamento dos transtornos vasculares, com vistas a ações preventivas eficientes, minimizando assim o efeito deletério da DVE. Outro aspecto importante é que, conhecendo-se a influência circadiana nos transtornos vasculares do encéfalo que ocorrem com maior incidência no período da manhã, os serviços hospitalares que pretendem instituir métodos intervencionistas agudos, como a trombólise intravascular, precisarão aumentar seus níveis de vigilância no início da manhã, para que essas medidas possam alcançar o objetivo de agir dentro da janela terapêutica ideal para a DVE.

## REFERÊNCIAS

1. Aguilar-Roblero R, Arechiga H, Ashkenazi I. The brain decade in debate: IV. Chronobiology. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:831-841.
2. Gallerani M, Mangredini R, Ricci L, et al. Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases. *Acta Neurol Scand* 1993;87:482-487.
3. Wingt CM. A review of human physiological and performance changes associated with desynchronization of biological rhythms. *Aviat Space Environ Med* 1984;55:1085-1096.
4. James M, Tremeo MO, Jones JS, Krohmes J R. Can melatonin improve adaptation to night shift? *Am J Emergency Med* 1998;16:367-370.
5. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention :outlook for 1999 and beyond . *Neurology* 1999;53(Suppl 4):S15-24.
6. Bots ML. Prevalence of stroke in the general population: Rotterdam study. *Stroke* 1996;27:1499-1501.
7. Gubitz G, Sandercock P. Prevention of ischemic stroke. *B M J* 2000;321:1455-1459.
8. Bergman L, van der Meulen JHP, Limburg M,Habbema J D F. Costs of medical care after first-ever stroke in the Netherlands. *Stroke* 1995;26:1830-1836.
9. Kleinpeter G, Schatzer R, Bock F. Is blood pressure really a trigger for the circadian rhythm of subarachnoid hemorrhage? *Stroke* 1995;26:1805-1810.
10. Rivkess S A. Developing circadian rhythmicity - basic and clinical aspects. *Pediatric Clin of North Am* 1997;44:467-487.
11. Rivkess S A, Hao H. Developing circadian rhythmicity. *Semin Perinatol* 2000;24:232-242.
12. Willich SN, Lowel H, Lewis M, Hormann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction: increased Monday risk in the working population. *Circulation* 1994;90:87-93.
13. Quyyumi AA, Pnaza JA, Diodati J G, Lakatos E, et al. Circadian variation in ischemic threshold: a mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation* 1992;86:22-28.
14. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, et al. Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* 1997;30:1504-1510.
15. Krantz DS, Kop WJ, Gobbay FH. Circadian variation of ambulatory myocardial ischemia . *Circulation* 1996;93:1364-1371.
16. Makino Y, Kawano Y, Minami J, Yamaguchi T. Risk of stroke in relation to level of blood pressure and other risk factors in treated hypertensive patients. *Stroke* 2000;31:48-52.
17. Vermeer SE, Rinkel GJ, Algra A. Circadian fluctuation in onset of subarachnoid hemorrhage . *Stroke* 1997;28:805-808.
18. Yamamoto Y, Akaguchi I, Oiwa K, Sato K. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. *Stroke* 1995;26:829-833.
19. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landette L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke* 1998;29:1873-1875
20. Haapaniemi H, Hillbon M, Numminen H, Juvela S, Palomaki H, Kast M. Early-morning increase in onset of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1992;2:282-286.
21. Elliot WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset - a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992-996.
22. Brown R D, Petty GW, O'Fallon M, Wiebers DO. Incidence of transient ischemic attack in Rochester-Minnesota 1985-1989. *Stroke* 1998;29:2109-2113.
23. Ricci S, Celani MG, Vitali R, Larosa F, Righetti E, Duca E. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke in a community-study. *Neuroepidemiology* 1992;11:59-64.
24. Chang C L, Donaghy M, Poulter N. Migrain and stroke in young women: case-control study: World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception *BMJ* 1999;318:13-18
25. El-Tamini H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich T J, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina: protective role of the endothelium. *Circulation* 1995;92:3201-3205.
26. Aldoori M, Rahman S. Smoking and stroke: a causative role. Heavy smokers with hypertemnsion benefit most from stopping. *BMJ* 1998;317:962-963.
27. Numminem H, Syrjälä M, Benthin G, Kaste M, Hilbom M. The effect of acute ingestion of large dose of alcohol on the hemostatic system and its circadian variation. *Stroke* 2000;31:1269-1273
28. André C, Novis SAP. Influência prognóstica adversa do diabetes mellitus e da hiperglicemia sobre a avaliação do infarto cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:147-150.
29. Casseta I, Granieri E, Fallica E, la Cecília O, Paolino E, Manfredini R . Patient demographic and clinical features and circadian variations in onset of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2002;59:48-53.