



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A influência da glicémia no AVC do adulto jovem na ULS da Guarda (anos 2007-2011)

Rúben Gonçalo Guerreiro Raimundo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto
Coorientador: Professor Doutor Jorge Manuel dos Reis Gama

Covilhã, maio de 2015

Dedicatória

À minha família.

Agradecimentos

À Professora Doutora Assunção Vaz Patto, por todo o apoio incondicional prestado, preocupação contínua e ensinamentos. A sua companhia como professor e a sua amizade foram essenciais para a minha evolução pessoal e académica.

Ao Professor Doutor Jorge Gama por toda a paciência e por ter sido incansável na ajuda concedida. A sua dedicação foi deveras importante na conclusão deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, instituição que me proporcionou uma formação sem igual e que me dotou de ferramentas que serão indispensáveis no meu futuro.

Aos meus queridos amigos Mariana Justa Silva e Samuel Gomes, não só por terem sido companheiros de luta neste estudo mas também por toda a amizade e ajuda ao longo destes 6 anos.

Aos meus pais, irmão e restante família que deram a força necessária, carinho revitalizante e entusiasmo para continuar a seguir os meus sonhos.

A todos, um bem-haja por me terem tornado quem sou e terem permitido chegar ao fim de mais uma etapa.

Muito obrigado.

Resumo

Introdução: Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) nos adultos jovens (até 65 anos) são considerados uma patologia pouco comum e o seu diagnóstico etiológico constitui frequentemente um desafio clínico. A Diabetes Mellitus representa um fator de risco importante para o AVC nestes pacientes, no entanto não existem muitos estudos acerca da associação entre ambos.

Este estudo teve como objetivo analisar a influência da glicémia na evolução do AVC do doente jovem no distrito da Guarda, entre os anos de 2007 e 2011.

Métodos: Neste estudo retrospectivo, analisaram-se 156 processos de AVC isquémico e hemorrágico em adultos jovens (até aos 65 anos). A análise estatística foi realizada no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) da IBM, versão 22.0.

Resultados: Foi possível verificar que 75% dos casos correspondem a AVC isquémico e 25% a AVC hemorrágico. O sexo masculino foi o mais afetado (72%) e a média de idades do total dos pacientes foi de $55,67 \pm 8,10$ anos. No que diz respeito à Diabetes Mellitus, 69% dos pacientes não estavam diagnosticados com esta patologia, enquanto que 5% tinha Diabetes Mellitus tipo I e 26% tipo II. De entre todos os pacientes diabéticos os homens são os mais afetados (71,4%). Não foi encontrada nenhuma interação significativa entre o sexo e tipo de AVC sobre os valores da glicémia à entrada do SU ($p=0,659$), e as médias da glicémia dos sexos não são significativamente diferentes quer para AVCI ($p=0,577$) quer para AVCH ($p=0,456$). A associação entre a presença de diabetes e o tipo de AVC é inexistente ($p=0,693$). No que diz respeito ao número de dias de internamento, os pacientes com AVCH passam mais tempo internados ($p<0,001$) em comparação com doentes que sofreram AVCI ($20,54 \pm 13,576$ dias versus $12,44 \pm 11,270$ respetivamente). No entanto, a presença de Diabetes Mellitus não influencia o número de dias de internamento ($p=0,337$).

Discussão: A percentagem de casos de AVC isquémico (75%) e hemorrágico (25%) assim como a maior tendência para a Diabetes Mellitus no sexo masculino, estão de acordo com outros estudos realizados em pacientes jovens em Portugal. Apesar de não haver indícios de uma associação entre a diabetes e o tipo de AVC, é importante referir que existem muitos fatores que influenciam estes resultados. No que diz respeito aos dias de internamento, não existe diferença entre as médias de dias de internamento nos pacientes diabéticos ou não diabéticos que sofreram AVCI. Esta informação não está de acordo com a literatura, que refere um aumento dos dias de internamento nos pacientes diabéticos que sofreram AVCI.

Conclusão: Este estudo não revela uma associação da glicémia à entrada na etiologia do AVC nem na sua evolução, porém é necessário efetuar mais estudos com uma amostra maior e com registos completos da glicémia à entrada no SU e o correto diagnóstico de Diabetes Mellitus dos doentes.

Palavras-chave

AVC, adulto jovem, diabetes, dias internamento, glicémia, Guarda.

Abstract

Introduction: Cerebrovascular accidents (CVA), most commonly referred to as strokes, are considered an uncommon disease in young adults (age below 65 years) and its etiological diagnosis is often a clinical challenge. Diabetes Mellitus is a major risk factor for stroke in these patients; however there are very few studies that investigate the association between the two.

The main objective of this study was to analyse the influence of blood glucose levels on the evolution of stroke in young patients, in the district of Guarda, between 2007 and 2011.

Methods: In this retrospective study, 156 medical case reports of ischemic and hemorrhagic strokes in young adults (age below 65 years) were analysed. *SPSS (Statistical Package for Social Sciences)* from IBM, version 22.0 was used for the statistical analysis of the data.

Results: It was possible to confirm that 75% of the medical case reports were due to ischemic strokes and 25% were due to hemorrhagic strokes. Men are more affected (72%) and the mean age of the total population was 55.67 ± 8.10 years. With respect to Diabetes Mellitus, 69% of the patients were not diagnosed with this disease, while 5% had type I Diabetes Mellitus and 26% had type II Diabetes Mellitus. Among all diabetic patients, men are more affected (71.4%). No significant interaction was found between the sex or type of stroke and the blood glucose levels upon entry into the ER ($p=0.659$) and the mean blood glucose levels in both sex are not significantly different for both ischemic stroke ($p=0.577$) and hemorrhagic stroke ($p=0.456$). The association between the presence of diabetes and the type of stroke is nonexistent ($p=0.693$). Concerning the length of stay, patients with hemorrhagic strokes are admitted in hospital for a longer period of time ($p < 0.001$) when compared to patients who have suffered ischemic stroke (20.54 ± 13.576 days versus 12.44 ± 11.270 days respectively). However, the presence of Diabetes Mellitus does not influence the number of days of hospitalization ($p=0.337$).

Discussion: The percentage of cases of ischemic stroke (75%) and hemorrhagic stroke (25%), as well as the greater tendency for the Diabetes Mellitus in men, are in agreement with other studies on young patients in Portugal. Although there is no evidence of an association between diabetes and the type of stroke, it is important to note that there are many factors that may influence these results. With regard to the length of stay, there is no difference between the mean number of length of stay in diabetic and non-diabetic patients who have suffered ischemic stroke. This information is not in agreement with the literature, which indicates an increase in the length of stay in diabetic patients who have suffered ischemic stroke.

Conclusion: This study does not reveal an association between blood glucose levels upon entry into the ER and stroke etiology or its evolution; however, it is necessary to carry out further studies with a larger sample size and with complete medical records of blood glucose levels upon entry into the ER and correct diagnosis of Diabetes Mellitus in the patients.

Keywords

CVA, Stroke, young adult, Diabetes, length of stay, Blood glucose levels, Guarda.

Índice

| | |
|--|----|
| Introdução | 1 |
| AVC no adulto jovem | 1 |
| AVC no adulto jovem | 1 |
| Diabetes Mellitus e AVC | 2 |
| Materiais e métodos | 3 |
| Resultados | 5 |
| 1. Caracterização da população | 5 |
| 2. As intercorrências durante o internamento | 7 |
| 3. Associação entre o sexo e o tipo de AVC | 8 |
| 4. Idade, sexo e tipo de AVC | 8 |
| 5. Valor da glicémia à entrada do SU, sexo e tipo de AVC | 9 |
| 6. Influência do tipo de AVC sobre os dias de internamento | 10 |
| 7. Influência da Diabetes Mellitus sobre os dias de internamento | 11 |
| 8. Influência das intercorrências sobre os dias de internamento | 11 |
| 9. Correlação entre os dias de internamento e a glicémia | 12 |
| 10. Associação entre o tipo de AVC e a diabetes e o tipo de AVC e a toma de antidiabéticos orais | 13 |
| 11. Influência da toma de antidiabéticos orais nos dias de internamento | 13 |
| 12. Influência da Diabetes e do tipo de AVC sobre os dias de internamento | 14 |
| Discussão | 16 |
| 1. A população adulta jovem do distrito da Guarda que sofreu AVC | 16 |
| 2. Os valores de glicémia à entrada do SU, a Diabetes Mellitus e o tipo de AVC | 17 |
| 3. Os valores de glicémia à entrada do SU, a Diabetes Mellitus e os dias de internamento | 18 |
| 4. Limitações | 18 |
| Conclusão | 19 |
| Bibliografia | 20 |

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição por sexo

Gráfico 2 - Distribuição por tipo de AVC

Gráfico 3 - Distribuição da Diabetes Mellitus na população

Gráfico 4 - Distribuição da Diabetes por sexo

Gráfico 5 - Distribuição por tipo de intercorrências

Gráfico 6 - Diagrama de dispersão entre a glicémia e os dias de internamento

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição das idades por sexo para os casos de AVC

Tabela 2 - Análise das médias de idades dos pacientes por sexo e por tipo de AVC

Tabela 3 - Análise ANOVA da média de idades dos pacientes por sexo e por tipo de AVC

Tabela 4 - Análise de comparações múltiplas da média de idades dos pacientes por sexo e por tipo de AVC

Tabela 5 - Análise de comparações múltiplas da média de idades dos pacientes por tipo de AVC e sexo

Tabela 6 - Análise ANOVA da média da glicémia à entrada do SU por sexo e por tipo de AVC

Tabela 7 - Análise de comparações múltiplas da média de glicémia à entrada do SU por sexo e tipo de AVC

Tabela 8 - Análise de comparações múltiplas da média de glicémia à entrada do SU por tipo de AVC e sexo

Tabela 9 - Análise da média dos dias de internamento por tipo de AVC

Tabela 10 - Análise ANOVA da média de dias de internamento por ausência ou presença de Diabetes Mellitus

Tabela 11 - Análise da associação entre a ausência ou presença de Diabetes Mellitus e a toma de antidiabéticos orais por tipo de AVC

Tabela 12 - Análise ANOVA da média de dias de internamento pela ausência ou presença de Diabetes Mellitus e por tipo de AVC

Tabela 13 - Análise de comparações múltiplas da média de dias de internamento pela ausência ou presença de Diabetes Mellitus e tipo de AVC

Tabela 14 - Análise de comparações múltiplas da média de dias de internamento pelo tipo de AVC e ausência ou presença de Diabetes Mellitus

Lista de Acrónimos

| | |
|------------|---|
| AIT | Acidente Isquémico Transitório |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| AVCH | Acidente Vascular Hemorrágico |
| AVCI | Acidente Vascular Cerebral Isquémico |
| CID-9-MC | Classificação Internacional de Doenças (9ª revisão) Modificação Clínica |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DM I | Diabetes Mellitus tipo I |
| DM II | Diabetes Mellitus tipo II |
| HSA | Hemorragia Subaracnoideia |
| HSM | Hospital Sousa Martins |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| SU | Serviço de Urgência |
| TC-CE | Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica |
| TEP | Tromboembolismo Pulmonar |
| TVP | Trombose Venosa Profunda |
| Valor-p, p | Valor de prova |

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “uma interrupção do fluxo sanguíneo para o cérebro, normalmente causada pela rutura ou bloqueio dos vasos, que impede o suprimento de oxigénio e nutrientes, causando dano ao cérebro.”¹ É um episódio de défice neurológico, atribuído a uma causa vascular, que ocorre de forma aguda e que persiste pelo menos 24 horas.²

Ainda de acordo com a OMS, o AVC é a segunda causa de morte a nível mundial. A OMS estima que, em 2005, o AVC causou 5,7 milhões de mortes, equivalente a 9,9% de todas as mortes.

O AVC subdivide-se em dois tipos: AVC Isquémico (AVCI), causando oclusão dos vasos sanguíneos, entre 80 a 90% dos casos e AVC Hemorrágico (AVCH), causado por rutura dos vasos sanguíneos, entre 10 a 20% dos casos.³ O AVCI por sua vez pode ser classificado como AVC cardioembólico ou aterosclerótico.⁴

AVC no adulto jovem

De acordo com alguns estudos, a percentagem de AVCI no adulto jovem varia entre 10 a 78% consoante os países onde os estudos são feitos.^{2,5-7} Os principais fatores de risco associados são a dislipidémia, o tabagismo, a hipertensão arterial, a diabetes, a obesidade, o uso de anticoncepcionais orais e a aterosclerose. No caso específico da Diabetes Mellitus (DM), este fator de risco está presente entre 12% a 17% dos casos.^{5,6} Apesar de se saber que os fatores de risco no adulto jovem são diferentes dos fatores de risco dos idosos, ainda não estão tão bem definidos em termos de estudos clínicos.^{5,7}

AVC no adulto jovem

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica caracterizada pela elevação dos níveis de glicose no sangue que não é controlada fisiologicamente. Este distúrbio acarreta problemas a nível micro e macrovascular que aumentam a morbilidade e a mortalidade da população afetada.⁸ É uma das doenças crónicas mais comuns em praticamente todos os países e continua a aumentar em número e significância. Estima-se que em 2010 existiam 285 milhões de adultos (correspondente a cerca de 6,4% da população adulta mundial) com diabetes e que em 2030 existirão 439 milhões.⁹ A diabetes tipo 2 afeta 90 a 95% no total de pacientes com diabetes e é considerada a 7ª causa de morte nos Estados Unidos da América.⁸

Diabetes Mellitus e AVC

Tanto a diabetes tipo I (DM I) como a diabetes tipo II (DM II) representam um fator de risco importante para o AVC, doença coronária e doença arterial periférica, assim como contribuem para um aumento da mortalidade dos pacientes afetados.^{10,11} Este fator de risco é dos mais importantes em pacientes com idade inferior a 65 anos.¹²

A exposição prolongada à hiperglicemia é considerada como fator causal da patogénese das complicações da diabetes ligadas ao AVC como as alterações do tecido vascular que podem evoluir para aterosclerose.¹¹ Essas alterações podem ser a nível microvascular ou macrovascular e existem diversos mecanismos propostos como responsáveis por estes danos.¹¹ Por outro lado, as elevadas concentrações de glicose medidas durante um AVC, estão relacionadas com a magnitude da resposta ao *stress*.¹³ Esta hiperglicemia de *stress* é mediada parcialmente pela libertação de cortisol e norepinefrina.¹⁴ Apesar de o aumento dos níveis de glicémia parecer um objetivo óbvio para suprir as necessidades urgentes de glicose para a produção de ATP no cérebro, as causas de hiperglicémia durante AVC ainda não estão claras.¹³

Existem poucos estudos que procurem explicar a influência da glicémia no AVC do adulto jovem e menos ainda a nível nacional. Começam a fazer-se agora estudos de avaliação dos vários fatores de risco a nível nacional e nas regiões do interior. Este estudo tem como objetivo avaliar o AVC do doente jovem no distrito da Guarda e também:

- 1- Determinar a prevalência de pacientes com Diabetes Mellitus tipo I e tipo II a quem foi diagnosticado AVC entre 2007 e 2011.
- 2- Comparar a glicémia à entrada no SU de doentes com AVC isquémico e AVC hemorrágico.
- 3- Associar o valor de glicémia à entrada no SU com o número de dias de internamento do paciente.

Materiais e métodos

Foram observados 156 processos referentes a episódios de AVC em adultos jovens (até 65 anos) no Hospital Sousa Martins (HSM) na Guarda, no período de Janeiro de 2007 a Dezembro de 2011.

Normalmente considera-se adulto jovem, um indivíduo com idade inferior a 45 anos (exclusive). No entanto, com o aumento da esperança média de vida, é possível elevar este limite de idade, como ocorre nalguma literatura consultada.^{2,15} O presente estudo foi desenhado para recolher dados de pacientes até aos 65 anos.

Tendo por base a CID-9-MC em uso pelo Ministério da Saúde, e indexado ao diagnóstico principal de alta, atribuído pelo médico assistente e validado pelo médico codificador, foram pesquisados os seguintes diagnósticos: 431- Hemorragia Intracerebral; 433x0 ou 433x1- Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais no qual x é referente à identificação do vaso em causa; 434x0 ou 434x1- Oclusão e estenose de artérias cerebrais no qual x é referente à identificação do vaso em causa.

Efetou-se o levantamento de todos os processos clínicos (em papel e em suporte informático, através da plataforma ALERT®) correspondentes a estes indivíduos com posterior identificação do sexo, idade, diagnóstico de Diabetes Mellitus, glicémia capilar medida à entrada do Serviço de Urgência (SU), o tipo de AVC diagnosticado (isquémico ou hemorrágico), dias de internamento e as intercorrências durante esse período.

A definição de AVC hemorrágico ou isquémico foi feita com base no relatório da tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) ou da ressonância magnética nuclear (RMN). Foram admitidos como isquémicos, os casos cuja lesão não era identificável na imagiologia, embora sugerida pela clínica (AVC em fase isodensa). O diagnóstico de Diabetes Mellitus foi baseado no processo clínico do paciente quando esta informação estava presente nos registos. Quando não havia registo algum, o paciente foi considerado como não diabético.

Excluíram-se os episódios que estavam repetidos, segundo o sistema informático hospitalar, os indivíduos que faleceram, os processos cujo diagnóstico foi de Acidente Isquémico Transitório (AIT) e Hemorragia Subaracnoideia (HSA) ou quando não houve informação clínica suficiente. Foram excluídos 31 processos no total.

É importante caracterizar as intercorrências ocorridas durante o internamento porque estas podem alterar o número de dias que o paciente passa no hospital. Deste modo decidiu-se agrupar as intercorrências em 5 grupos: aparelho respiratório, aparelho circulatório, aparelho urinário, pele e sistemas de proteção e aparelho neurológico.

O tratamento estatístico dos dados foi realizado no SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) da IBM, versão 22.0.

Usou-se o teste de independência do qui-quadrado para avaliar a associação entre as variáveis em estudo; quando não foram validados os seus pressupostos, usou-se o teste exato de Fisher. Quando necessário, as comparações múltiplas foram realizadas pelo teste para a diferença de proporções, com correção de Bonferroni. A correlação entre variáveis quantitativas foi medida recorrendo-se ao coeficiente de correlação de Pearson (R).

Para comparar médias, recorreu-se ao teste t de Student para amostras independentes, ou a uma ANOVA simples ou a uma ANOVA fatorial. Embora as variáveis em estudo nem sempre cumpram o pressuposto da normalidade, as amostras sendo suficientemente grandes permitem utilizar a distribuição t de Student que é, nestas circunstâncias, aproximadamente com distribuição normal (Teorema do Limite Central). É sabido que uma ANOVA é robusta quando há violação do pressuposto da normalidade.¹⁶

Para a verificação do pressuposto de homogeneidade das variâncias, usou-se o teste de Levene, sendo este pressuposto verificado em todos os casos.

Os testes de hipóteses foram considerados estatisticamente significativos sempre que o respetivo valor de prova (valor-p, p) não excedeu o nível de significância de 5% e os intervalos de confiança foram considerados a 95%.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HSM e da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

Resultados

1. Caracterização da população

A população estudada corresponde aos episódios de internamento que determinaram altas no período compreendido entre janeiro de 2007 e dezembro de 2011 de doentes com diagnóstico de AVC, entre os 18 e os 65 anos, no distrito da Guarda.

Reuniu-se um total de 156 episódios, tendo sido excluídos 31 casos por falta de informação clínica, morte do paciente ou diagnósticos mal codificados.

Tendo em conta a distribuição por sexo, 113 eram pacientes do sexo masculino (72%) e 43 do sexo feminino (28%). Assim sendo, os AVC ocorreram predominantemente no sexo masculino (Gráfico 1). A mediana de idades é 57 anos nos homens e 59 anos nas mulheres e a moda situa-se nos 62 anos nos homens e nos 61 anos nas mulheres. A idade mais baixa encontrada nos homens foi de 24 anos e nas mulheres de 28 anos.

Do total de 156 episódios de AVC, 39 corresponderam a um AVC hemorrágico (25%) e 117 a um AVC isquémico (75%) (Gráfico 2).

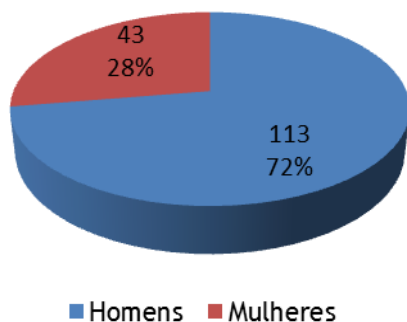


Gráfico 1 - Distribuição por sexo.

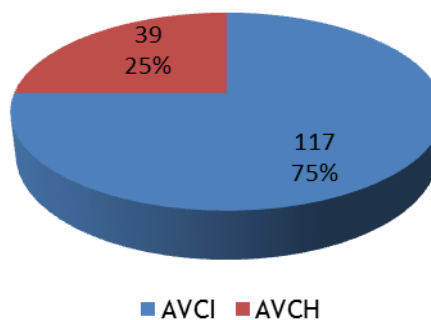


Gráfico 2 - Distribuição por tipo de AVC.

Tabela 1 - Distribuição das idades por sexo para os casos de AVC

| Idade | Masculino | Feminino |
|----------|------------|------------|
| [24, 35] | 1 (0,9%) | 2 (4,7%) |
|]35, 45] | 8 (7,1%) | 5 (11,6%) |
|]45, 55] | 38 (58,4) | 8 (18,6%) |
|]55, 65] | 66 (58,4%) | 28 (65,1%) |

A Influência da glicémia no AVC do adulto jovem na ULS da Guarda (anos 2007-2011)

A média de idades do total dos pacientes situava-se em $55,67 \pm 8,10$ anos. No que diz respeito ao sexo masculino, a média era de $55,69 \pm 7,69$ anos e no sexo feminino era de $55,60 \pm 9,21$ anos. Estes dados revelam que não há diferença estatisticamente significativa entre as médias das idades dos homens e das mulheres da população em estudo (teste t de Student, $p=0,953$).

No caso do AVCH, a média de idades registada foi de $57,54 \pm 6,13$ anos, enquanto no AVCI foi de $55,04 \pm 8,60$ anos. Pode afirmar-se que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre as médias de idades segundo o tipo de AVC (teste t de Student, $p=0,096$).

Tabela 2 - Análise das médias de idades dos pacientes por sexo e por tipo de AVC

| | | Média | Desvio Padrão | Teste t (p) |
|-------------|-----------|-------|---------------|-------------|
| Sexo | Masculino | 55,69 | 7,69 | 0,953 |
| | Feminino | 55,60 | 9,21 | |
| Tipo de AVC | AVCI | 55,04 | 8,60 | 0,096 |
| | AVCH | 57,54 | 6,13 | |

No que diz respeito à presença de Diabetes Mellitus na população estudada, pode-se verificar que 107 pacientes não estavam diagnosticados com diabetes (69%), 8 tinham diagnóstico de DM I (5%) e 41 de DM II (26%) (Gráfico 3).

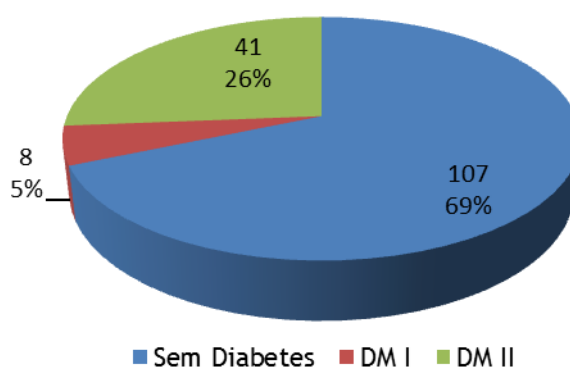


Gráfico 3 - Distribuição da Diabetes Mellitus na população.

Comparando a presença de Diabetes Mellitus entre os sexos, a diferença da percentagem de homens diabéticos (31%) da percentagem de mulheres diabéticas (32,6%) não revela significância estatística (qui-quadrado, $p=0,849$). No entanto, entre todos os pacientes diabéticos (tanto DM I como DM II), a percentagem de homens (71,4%) é significativamente maior do que a percentagem de mulheres (28,6%) (teste binomial, $p=0,004$) (Gráfico 4).

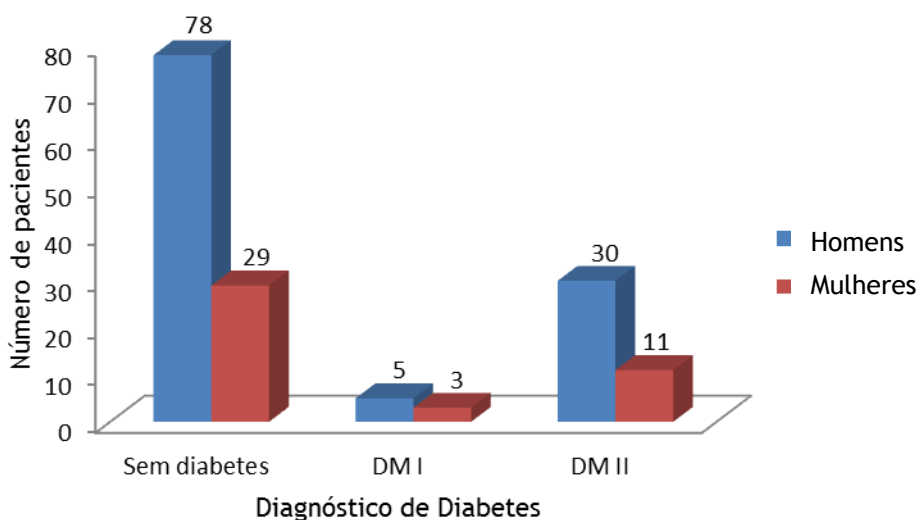


Gráfico 4 - Distribuição da Diabetes por sexo.

2. As intercorrências durante o internamento

O número de pacientes que sofreram pelo menos uma intercorrência durante o internamento foi de 34, o que corresponde a 21,79% do total dos casos estudados; 6 pacientes sofreram duas intercorrências, o que corresponde a 3,84% de todos os casos estudados.

A frequência de intercorrências, por grupo, foi de 14 casos relativos ao Aparelho Respiratório (35%), 16 casos referentes ao Aparelho Urinário (40%), 7 casos do Aparelho Neurológico (18%) e 3 da Pele e Sistemas (7%) (Gráfico 5).

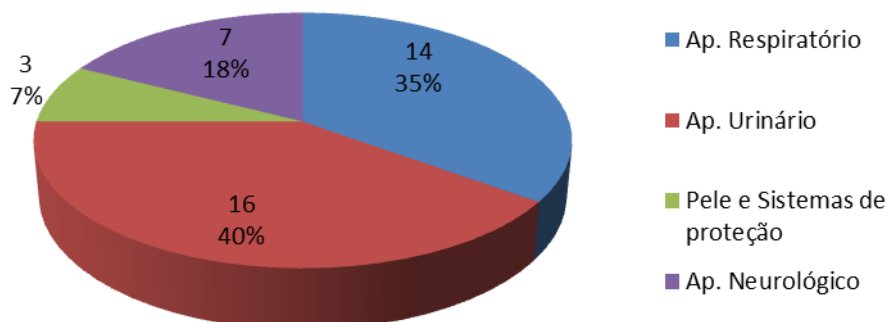


Gráfico 5 - Distribuição por tipo de intercorrências

3. Associação entre o sexo e o tipo de AVC

Existe uma associação significativa entre o tipo de AVC e o sexo (qui-quadrado, $p=0,049$). No entanto, recorrendo ao cálculo exato com o teste do qui-quadrado, o valor de p é igual a 0,062. O valor- p para o teste unilateral (já que está em causa também a comparação de duas proporções) é igual a 0,036, ou seja, a proporção de AVC hemorrágicos nos homens é significativamente superior à proporção de AVC hemorrágicos nas mulheres. Nos AVC isquémicos é ao contrário: a proporção é significativamente maior nas mulheres.

4. Idade, sexo e tipo de AVC

Não se encontrou qualquer efeito significativo sobre a idade do aparecimento do AVC, em relação ao tipo de AVC ou ao sexo (ANOVA, $p=0,119$ e $p=0,659$, respetivamente para o tipo de AVC e sexo).

Também não se encontrou uma interação significativa entre o tipo de AVC e o sexo dos pacientes (ANOVA, $p=0,665$). Mesmo assim, procedeu-se a comparações múltiplas com o teste de Bonferroni. No entanto, dessas comparações, verificou-se que as médias de idades dos pacientes do sexo masculino com AVCI e com AVCH não são significativamente diferentes (teste de Bonferroni, $p=0,184$), e de modo análogo para o sexo feminino (teste de Bonferroni, $p=0,270$).

Tabela 3 - Análise ANOVA da média de idades dos pacientes por sexo e por tipo de AVC

| | | N | Média | Desvio Padrão | ANOVA (p) | Interação (p) |
|-------------|-----------|-----|-------|---------------|-----------|---------------|
| Sexo | Masculino | 113 | 55,69 | 7,69 | 0,659 | 0,665 |
| | Feminino | 43 | 55,60 | 9,21 | | |
| Tipo de AVC | AVCI | 117 | 55,04 | 8,60 | 0,119 | |
| | AVCH | 39 | 57,54 | 6,13 | | |

Tabela 4 - Análise de comparações múltiplas da média de idades dos pacientes por sexo e por tipo de AVC

| Sexo | Tipo de AVC | N | Média | Desvio Padrão | Bonferroni (p) |
|-----------|-------------|----|-------|---------------|----------------|
| Masculino | AVC I | 80 | 55,04 | 8,179 | 0,184 |
| | AVC H | 33 | 57,27 | 6,171 | |
| Feminino | AVC I | 37 | 55,05 | 9,554 | 0,270 |
| | AVC H | 6 | 59,00 | 6,229 | |

A Influência da glicémia no AVC do adulto jovem na ULS da Guarda (anos 2007-2011)

Também não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre as médias de idades dos pacientes masculinos e femininos que tiveram AVCI (teste de Bonferroni, $p=0,992$). E o mesmo aconteceu para o AVCH (teste de Bonferroni, $p=0,632$).

Tabela 5 - Análise de comparações múltiplas da média de idades dos pacientes por tipo de AVC e sexo

| Tipo de AVC | Sexo | N | Média | Desvio Padrão | Bonferroni (p) |
|-------------|-----------|----|-------|---------------|----------------|
| AVC I | Masculino | 80 | 55,04 | 8,179 | 0,992 |
| | Feminino | 37 | 55,05 | 9,554 | |
| AVC H | Masculino | 33 | 57,27 | 6,171 | 0,632 |
| | Feminino | 6 | 59,00 | 6,229 | |

5. Valor da glicémia à entrada do SU, sexo e tipo de AVC

Não se encontrou qualquer efeito significativo do sexo e tipo de AVC sobre a glicémia à entrada no SU do paciente adulto jovem com AVC (ANOVA, $p=0,363$ e $p=0,993$, para o sexo e tipo de AVC, respetivamente), nem uma interação significativa entre estes fatores ($p=0,659$).

Tabela 6 - Análise ANOVA da média da glicémia à entrada do SU por sexo e por tipo de AVC

| | | N | Média | Desvio Padrão | ANOVA (p) | Interação (p) |
|-------------|-----------|-----|--------|---------------|-----------|---------------|
| Sexo | Masculino | 97 | 155,32 | 74,673 | 0,363 | 0,659 |
| | Feminino | 40 | 142,13 | 71,246 | | |
| Tipo de AVC | AVCI | 104 | 150,16 | 73,115 | 0,993 | |
| | AVCH | 33 | 156,79 | 76,190 | | |

Das comparações múltiplas, podemos afirmar que as médias da glicémia à entrada dos pacientes do sexo masculino com AVCI e com AVCH não são significativamente diferentes (teste de Bonferroni, $p=0,621$). O mesmo acontece para o sexo feminino (teste de Bonferroni, $p=0,808$).

Tabela 7 - Análise de comparações múltiplas da média de glicémia à entrada do SU por sexo e tipo de AVC

| Sexo | Tipo de AVC | N | Média | Desvio Padrão | Bonferroni (p) |
|-----------|-------------|----|--------|---------------|----------------|
| Masculino | AVCI | 80 | 153,00 | 74,643 | 0,621 |
| | AVCH | 33 | 161,33 | 75,831 | |
| Feminino | AVCI | 37 | 144,32 | 70,595 | 0,808 |
| | AVCH | 6 | 136,33 | 81,461 | |

Também é possível concluir que as médias da glicémia dos pacientes masculinos ou femininos que tiveram AVCI não são significativamente diferentes (teste de Bonferroni, $p=0,577$). O mesmo acontece para o AVCH (teste de Bonferroni, $p=0,456$).

Tabela 8 - Análise de comparações múltiplas da média de glicémia à entrada do SU por tipo de AVC e sexo

| Tipo de AVC | Sexo | N | Média | Desvio Padrão | Bonferroni (p) |
|-------------|-----------|----|--------|---------------|----------------|
| AVCI | Masculino | 80 | 153,00 | 74,643 | 0,577 |
| | Feminino | 37 | 144,32 | 70,595 | |
| AVCH | Masculino | 33 | 161,33 | 75,831 | 0,456 |
| | Feminino | 6 | 136,33 | 81,461 | |

6. Influência do tipo de AVC sobre os dias de internamento

De acordo com os dados obtidos, é possível inferir que as médias dos dias de internamento para os dois tipos de AVC são significativamente diferentes (teste t, $p < 0,001$). Assim sendo, o tipo de AVC influencia o número de dias de internamento, sendo este maior no AVCH.

Tabela 9 - Análise da média dos dias de internamento por tipo de AVC

| | Tipo de AVC | N | Média | Desvio Padrão | Teste t (p) |
|----------------------|-------------|-----|-------|---------------|-------------|
| Dias de internamento | AVC I | 117 | 12,44 | 11,270 | <0,001 |
| | AVC H | 39 | 20,54 | 13,576 | |

7. Influência da Diabetes Mellitus sobre os dias de internamento

De acordo com os dados obtidos é possível verificar que a influência da Diabetes Mellitus sobre os dias de internamento não é estatisticamente significativa (ANOVA, $p=0,337$). Deste modo, não podemos afirmar que um paciente diabético com AVC tenha um maior tempo de internamento. No entanto, é de salientar que na amostra deste estudo somente há 8 pacientes com Diabetes Mellitus do tipo I o que limita esta conclusão.

Tabela 10 - Análise ANOVA da média de dias de internamento por ausência ou presença de Diabetes Mellitus

| | Diabetes Mellitus | N | Média | Desvio Padrão | ANOVA (p) |
|----------------------|-------------------|-----|--------|---------------|-----------|
| Dias de internamento | Sem Diabetes | 107 | 2,3588 | 0,81665 | 0,337 |
| | DM I | 8 | 2,8002 | 0,63891 | |
| | DM II | 41 | 2,1974 | 0,95648 | |

Nota: Foi usada uma transformação logarítmica dos dias de internamento para garantir o pressuposto da normalidade.

8. Influência das intercorrências sobre os dias de internamento

Os pacientes que sofreram intercorrências durante o internamento passaram em média $23,53 \pm 15,60$ dias no hospital em comparação com aqueles que não tiveram qualquer intercorrência, que passaram, em média, $11,93 \pm 9,98$ dias. Existe, portanto, uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos dias de internamento dos pacientes com e sem intercorrências (teste t, $p < 0,001$). Pode ainda afirmar-se que os pacientes com intercorrências apresentaram um tempo de internamento significativamente maior.

9. Correlação entre os dias de internamento e a glicémia

Não existe uma correlação significativa entre os dias de internamento e os valores de glicémia à entrada no SU ($R=0,148$, $p=0,084$). O nível de glicémia à entrada do SU não é preditor do número de dias de internamento hospitalar.

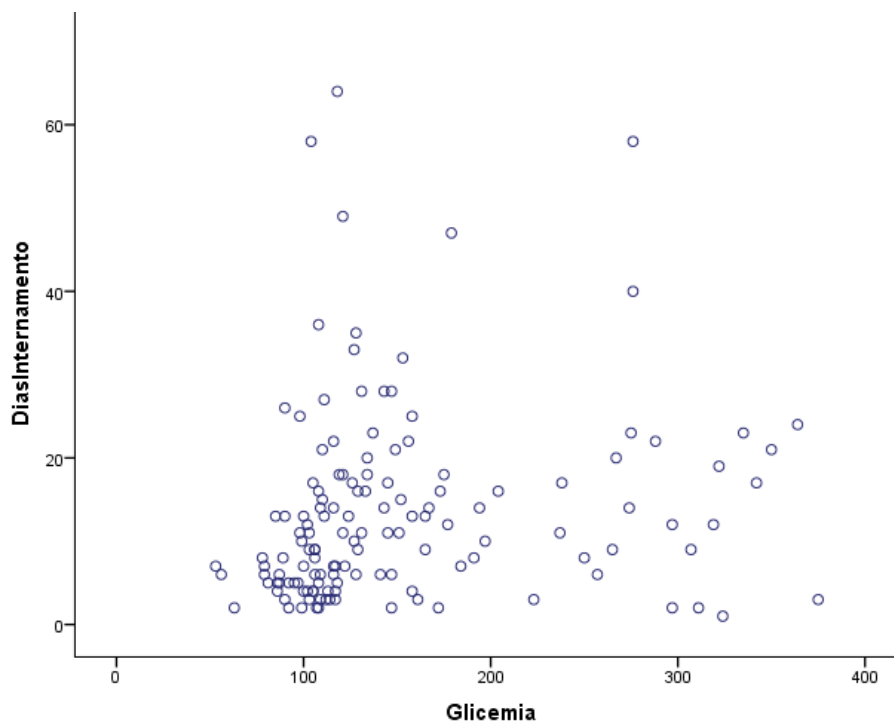


Gráfico 6 - Diagrama de dispersão entre a glicémia e os dias de internamento.

10. Associação entre o tipo de AVC e a diabetes e o tipo de AVC e a toma de antidiabéticos orais

Não existe uma associação entre a presença de diabetes e o tipo de AVC ($p=0,693$) nem entre a toma de antidiabéticos orais e o tipo de AVC (qui-quadrado, $p=0,054$). No entanto, entre os casos de AVCI, a proporção de pacientes que tomavam antidiabéticos orais é significativamente maior (qui-quadrado, $p=0,040$), deduzindo-se um risco relativo de AVCI de 1,242, ou seja, há um aumento de 24,2% de risco de AVCI para os pacientes que tomam antidiabéticos orais, quando comparado com os que não tomam antidiabéticos orais.

Tabela 11 - Análise da associação entre a ausência ou presença de Diabetes Mellitus e a toma de antidiabéticos orais por tipo de AVC

| | | Tipo de AVC | | Teste qui-quadrado (p) |
|------------------------|-----|---------------|---------------|------------------------|
| | | AVCI N (%) | AVCH N (%) | |
| Diabetes | Não | 79 (67,5%) | 28 (71,8%) | 0,693 |
| | Sim | 38 (32,5%) | 11 (28,2%) | |
| Toma de antidiabéticos | Não | 92 (78,6%) | 36 (92,3%) | 0,040 ¹ |
| | Sim | 25 (21,4%) | 3 (7,7%) | |

¹ Teste unilateral

11. Influência da toma de antidiabéticos orais nos dias de internamento

Os pacientes em que não há registo de medicação antidiabética ($n=128$) passaram em média $14,63 \pm 11,52$ dias no internamento e os pacientes que tomavam antidiabéticos orais ($n=28$) passaram, em média, $13,68 \pm 15,84$ dias no hospital internados. Não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos dias de internamento dos pacientes medicados e não medicados com antidiabéticos (teste t, $p=0,712$). Consequentemente, não podemos afirmar que os pacientes com AVC medicados para a Diabetes Mellitus apresentem significativamente mais tempo de internamento hospitalar.

12. Influência da Diabetes e do tipo de AVC sobre os dias de internamento

Como o número de pacientes com DM I é muito baixo, decidiu-se juntar os pacientes com DM I e DM II num único grupo, passando a assumir-se como tendo ou não a patologia em questão.

Verificou-se que não existe um efeito significativo da diabetes sobre os dias de internamento (ANOVA, $p=0,565$). Mas existe um efeito significativo do tipo de AVC sobre os dias de internamento (ANOVA, $p<0,001$), verificando-se em particular que a média dos dias de internamento é significativamente maior nos pacientes com AVCH. Podemos ainda afirmar, usando a medida de associação eta parcial, que 8,7% da variabilidade do tempo de internamento é explicado pelo tipo de AVC, ou seja, há um efeito moderado do tipo de AVC sobre os dias de internamento.¹⁶

Não existe uma interação significativa entre a presença de Diabetes Mellitus e o Tipo de AVC sobre os valores de glicémia medidos à entrada do SU ($p=0,273$).

Tabela 12 - Análise ANOVA da média de dias de internamento pela ausência ou presença de Diabetes Mellitus e por tipo de AVC

| | | N | Média ¹ | Desvio Padrão | ANOVA (p) | Interação (p) |
|-------------|------|-----|--------------------|---------------|-----------|---------------|
| Diabetes | Não | 107 | 14,56 | 12,643 | 0,565 | 0,273 |
| | Sim | 49 | 14,24 | 11,824 | | |
| Tipo de AVC | AVCI | 117 | 12,44 | 11,270 | <0,001 | |
| | AVCH | 39 | 20,54 | 13,576 | | |

¹ Médias ponderadas pelas dimensões amostrais.

No entanto, das comparações múltiplas com o teste de Bonferroni, pode afirmar-se que, para os pacientes com Diabetes Mellitus, o tempo no internamento é significativamente maior para os que apresentavam AVCH ($p=0,004$). Mas algo similar se encontrou para os pacientes não diabéticos: o tempo de internamento é também significativamente maior para os pacientes que sofreram AVCH ($p=0,014$).

Tabela 13 - Análise de comparações múltiplas da média de dias de internamento pela ausência ou presença de Diabetes Mellitus e tipo de AVC

| Diabetes | Tipo de AVC | N | Média | Desvio Padrão | Bonferroni p-value |
|----------|-------------|----|-------|---------------|--------------------|
| Não | AVCI | 38 | 12,85 | 12,351 | 0,014 |
| | AVCH | 11 | 19,39 | 12,411 | |
| Sim | AVCI | 79 | 11,58 | 8,689 | 0,004 |
| | AVCH | 28 | 23,45 | 16,476 | |

A Influência da glicémia no AVC do adulto jovem na ULS da Guarda (anos 2007-2011)

Já quando um paciente sofre um AVCI ou um AVCH, as médias dos dias de internamento dos pacientes com e sem Diabetes Mellitus não são significativamente diferentes (teste de Bonferroni, $p=0,590$ e $p=0,339$, respetivamente).

Tabela 14 - Análise de comparações múltiplas da média de dias de internamento pelo tipo de AVC e ausência ou presença de Diabetes Mellitus

| Tipo de AVC | Diabetes | N | Média | Desvio Padrão | Bonferroni p-value |
|-------------|----------|----|-------|---------------|--------------------|
| AVCI | Não | 38 | 12,85 | 12,351 | 0,590 |
| | Sim | 79 | 11,58 | 8,689 | |
| AVCH | Não | 11 | 19,39 | 12,411 | 0,339 |
| | Sim | 28 | 23,45 | 16,476 | |

Discussão

1. A população adulta jovem do distrito da Guarda que sofreu AVC

Este estudo revelou que 25% dos pacientes avaliados neste trabalho sofreram AVCH enquanto os restantes 75% sofreram AVCI. Ao comparar com outros estudos em pacientes adultos jovens, levados a cabo em Portugal, os dados são semelhantes^{5,18,19}, espelhando uma maior percentagem de AVCI. Também os pacientes do sexo masculino são mais afetados do que os do sexo feminino, tanto neste estudo como noutra levados a cabo na Beira Interior e em Portugal.^{18,19} É importante referir que esta amostra conta apenas com 156 indivíduos adultos jovens, estudados no concelho da Guarda durante os anos de 2007 e 2011, colhidos sequencialmente, o que lhe dá alguma robustez.

Esta população também apresenta uma maior tendência para a Diabetes Mellitus no sexo masculino em detrimento do sexo feminino como ocorre na restante população portuguesa.²⁰

A Diabetes Mellitus é a 6^a causa de morte nos homens e a 4^a causa de morte nas mulheres em Portugal.^{21,22} De toda a população portuguesa, por exemplo, entre os 40 e os 59 anos, 6,6% tem Diabetes Mellitus diagnosticada.²⁰ De acordo com a literatura os fatores de risco para um adulto jovem ter um AVC são diferentes para o AVCI e o AVCH. Por um lado, a hipertensão arterial, dislipidémia, obesidade e tabagismo são mais prevalentes no AVCI; por outro lado, a hipertensão arterial, alcoolismo e a dislipidémia são os fatores mais prevalentes no AVCH.^{6,19} A Diabetes Mellitus ocupa o 5^o lugar dos fatores de risco associados ao AVCI (cerca de 25%), mas não parece ser fator de risco importante para o AVCH.¹⁹ Ao comparar estes dados com os da população estudada, podemos verificar uma similaridade, pois 31% dos pacientes que sofreram um AVC tem Diabetes Mellitus. Com base nestes resultados podemos considerar que a diabetes continua a ser um factor de risco importante nos adultos jovens, principalmente no AVCI.

2. Os valores de glicémia à entrada do SU, a Diabetes Mellitus e o tipo de AVC

De acordo com os resultados, não existe nenhuma interação entre o sexo, tipo de AVC e a glicémia à entrada ($p=0,659$) neste grupo. As médias das glicémias dos pacientes masculinos e femininos no serviço de urgência não são significativamente diferentes nos dois tipos de AVC, revelando assim, não haver uma associação da glicémia sobre um tipo específico de AVC ($p=0,621$ e $p=0,808$ respetivamente para homens e mulheres). Também não existe uma diferença estatisticamente significativa entre as médias da glicémia no AVCI e no AVCH em ambos os sexos ($p=0,577$ e $p=0,456$, respetivamente).

Os resultados apontam ainda para a não existência de uma associação entre a presença de diabetes e o tipo de AVC ($p=0,693$). A amostra de pacientes diabéticos neste estudo, não é totalmente fidedigna, porque muitos dos adultos jovens que deram entrada no SU poderiam ser diabéticos não diagnosticados. Observou-se um elevado número de pacientes cuja glicémia era igual ou superior a 126 mg/dl e que caso estivessem em jejum há mais de 2 horas, já seriam considerados diabéticos.²³ Além disso, as hiperglicémias registadas podem estar relacionadas com a magnitude de resposta ao *stress* metabólico após o AVC.¹³

É também importante ter a certeza se o paciente toma antidiabéticos orais e tem sido seguido no Centro de Saúde para controlo da diabetes. De acordo com os dados deste estudo, existiam muitos pacientes com diagnóstico de diabetes que não tomavam qualquer medicação para esta patologia, o que significa, em particular, a inexistência de um seguimento correto pelo médico de família ou mesmo a inexistência de um médico de família.

Vários outros problemas foram encontrados durante a recolha dos dados que podem levar-nos a considerar os resultados finais com algum cuidado. Os registos dos valores de glicémia à entrada do SU não indicam se o paciente estava em jejum ou não. Além disso, nem sempre há registo da glicémia no processo do paciente, por parte da equipa hospitalar. Deste modo, seria importante aplicar os protocolos na urgência com rigor, registando sempre a glicémia à entrada do SU com toda a informação necessária, para que futuros estudos apresentem mais acurácia. Por fim, mais estudos são necessários para explicar se existe uma relação fiável entre o aumento de hormonas de *stress*, como o cortisol, e a idade do paciente, a área cerebral onde se deu o AVC e a patologia em si.¹³

3. Os valores de glicémia à entrada do SU, a Diabetes Mellitus e os dias de internamento

Este estudo revelou que 8,7% da variabilidade do tempo de internamento é explicado pelo tipo de AVC (efeito moderado¹⁶) e que ter AVCH aumenta o número de dias de internamento em comparação com AVCI ($p < 0,001$). Este resultado está de acordo com outros estudos.²⁴

Quando um paciente tem diabetes, esta patologia, por si só, não aumenta o número de dias de internamento ($p = 0,337$). Verificou-se também que não existe uma correlação entre os dias de internamento e a glicémia ($p = 0,084$), no entanto é preciso ter em atenção que muitos dos pacientes não tinham qualquer registo acerca da sua glicémia à entrada no SU, e por essa razão, foram excluídos.

Existem estudos que afirmam que os pacientes diabéticos que sofreram AVCI têm um aumento dos dias de internamento em comparação com pacientes sem diabetes.²⁵ No entanto, neste trabalho, tal não se verifica ($p = 0,590$), ou seja, as médias de dias de internamento de pacientes com AVCI com ou sem diabetes, não são significativamente diferentes. Porém, entre os pacientes diabéticos e não diabéticos, o tempo de internamento é significativamente maior nos pacientes com AVCH ($p = 0,004$ e $p = 0,014$, respetivamente). Este aumento de dias de internamento, que acarreta elevados custos para a instituição, é devido ao aumento e à gravidade das complicações associados ao AVCH.

Quando um paciente toma antidiabéticos orais, esta condição não influencia o número de dias de internamento ($p = 0,712$). Mas um resultado interessante é que os pacientes que tomam antidiabéticos orais têm um aumento de 24,2% de risco de ter AVCI, quando comparado com os que não tomam antidiabéticos orais. Este resultado deve ser melhor estudado para tentar compreender o porquê desta associação. Existem estudos que referem que alguns antidiabéticos orais podem aumentar o risco de AVC.²⁶⁻²⁸ Como neste trabalho não foi incluída a informação do tipo de antidiabéticos orais utilizados pelos pacientes medicados para a Diabetes Mellitus, não é possível confirmar se o aumento do risco de ter AVCI está relacionado com determinados fármacos. A literatura é bastante escassa no que diz respeito à documentação do uso de antidiabéticos orais com predisposição para sofrerem um AVC. Sugere-se que seja feita a distinção dos antidiabéticos orais prescritos aos pacientes para verificar se existe alguma associação entre estes e o tipo de AVC em trabalhos próximos.

4. Limitações

Para além das limitações que foram enunciadas ao longo da discussão, a principal limitação desta análise, foi o fato do estudo ter sido retrospectivo, e, portanto dependente da consulta de registos clínicos. Deste método, pode haver perdas de informação, diferença na recolha dos dados feita por múltiplos observadores e a falha no registo de informação essencial por parte do médico assistente, que muitas vezes não nega determinadas informações quando verifica a sua ausência.

Conclusão

Deste trabalho conclui-se o seguinte:

A prevalência da Diabetes Mellitus na população adulta jovem do distrito da Guarda que sofreu AVC é de 5% para a DM I e 26% para a DM II, sendo os homens mais afetados. É importante que este estudo seja repetido confirmando se existe ou não esta patologia porque muitos doentes não estão referenciados. Os elevados valores de glicémia à entrada do SU, caso tenham sido medidos em jejum, revelam muitos pacientes diabéticos que não foram contabilizados como tal. A presença de AVC pode, por si só aumentar o nível de glicémia e ser um fator confundidor, logo é necessário um estudo prospetivo para confirmar estes resultados.

Os valores de glicémia ou ter ou não ter diabetes não influencia o tipo de AVC que o paciente pode vir a sofrer, independentemente se o paciente for do sexo masculino ou feminino. Para que o estudo seja mais fidedigno é necessário que o registo da glicémia seja sempre feito e que seja acompanhado da informação se o paciente está ou não em jejum.

A Diabetes Mellitus, por si só, não aumenta o número de dias de internamento. Porém, se um paciente for diabético e tiver AVC hemorrágico, o número de dias de internamento é maior (13,576 dias). Estudos deverão ser feitos no sentido de averiguar os custos de internamento destes pacientes para apostar mais na prevenção quer da diabetes, quer do AVC.

Sugere-se fazer um estudo nacional sobre a prevalência da diabetes em doentes com AVC: por um lado para apostar mais na prevenção da diabetes que continua a ser uma comorbilidade importante do AVC; por outro lado para prevenir mais casos de AVC que é das patologias que causa mais morbilidade e é a que mais mata em Portugal.

Bibliografia

1. Sacco R., Kasner S., Broderick J, *et al.* An update definition of Stroke for the 21st century. *Stroke* 2013. 44:2064-2089.
2. Putaala J, Metso A, Metso T, Konkola N, *et al.* Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009; 40:1195-203.
3. Béjot Y, Touzé E, Jacquin A, Giroud M, Mas J. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. *Medecine/Sciences*, 2009; 25:727-732.
4. Shaikh Q, Ahmed B, Ahmed M, Mahar J, *et al.* Left atrial volumes and associated stroke subtypes. *BMN Neurology*, 2013; 13:149.
5. Cardoso T, Fonseca T, Costa M. Acidente Vascular Cerebral no adulto jovem. *Acta Médica Portuguesa*, 2003; 16:239-244.
6. Dharmasaroja P, Muengtaweepongsa S, Lechawanich C, Pattaraarchachai. Causes of Ischemic Stroke in Young Adults in Thailand: A Pilot Study. *Journal of stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2011; 20(3):247-250.
7. Yamamoto F. Ischemic stroke in young adults: an overview of etiological aspects. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 2012; 70(6):462-466.
8. Ahmadieh H. Editorial on the original article entitled “Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010” published in the *New England Journal of Medicine*, 2014; 2(12):118-122.
9. Shaw J, Sicree R, Zimmet P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010; 87:4-14.
10. Air E, Kissela B. Diabetes, the Metabolic Syndrome, and Ischemic Stroke - Epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care*, 2007; 30(12):3131-3140.
11. Aronson D, Rayfield E. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovascular diabetology*, 2002. 1:1. doi:10.1186/1475-2840-1-1
12. Kissela M, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, *et al.* Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, 2005. 28(2):355-359.

13. O'Neill P.A., Davies I., Fullerton K.J., Bennett D. Stress Hormone and Blood Glucose Response Following Acute Stroke in the Elderly. *Stroke* 1991, 22:842-847.
14. Lindsberg P.J., Roine R.O. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35:363-364.
15. Jerrard-Dunne P, Evans A, McGovern R, *et al.* Ethnic Differences in markers of Thrombophilia: Implications for the investigation of Ischemic Stroke in Multiethnic Populations: The South London Ethnicity and Stroke Study. *Stroke* 2003; 34:1821-1827.
16. Maroco J (2007). *Análise Estatística, com utilização do SPSS, 3ª Edição.* Edições Sílabo.
17. Gomes A, Nascimento E, Matos L, *et al.* Acidente Vascular Cerebral no adulto jovem: Estudo prospectivo de 58 doentes. *Publicação Trimestral*, 2008; 15(3): 161-168.
18. Sousa MC-BC. Aspectos epidemiológicos do acidente vascular cerebral na Cova da Beira - importância dos dados regionais para o planeamento de saúde [Tese de Doutoramento]. Covilhã, Universidade da Beira Interior: Faculdade de Ciências da Saúde; 2007 [citada em Abril de 2015]. Disponível em: <http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/>
19. Direção Geral da Saúde. Doenças cérebro-cardiovasculares em números - 2014. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares.
20. Direção Geral da Saúde. Diabetes: facts and numbers 2014. Annual report of the National Diabetes Observatory.
21. Instituto Nacional de Estatística
22. Direção Geral da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2012-2016.
23. Definition and diagnosis of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycaemia. World Health Organization 2006. ISBN 978 92 4 159493 6
24. Ellis C. Stroke in young adults. *Disability and health journal* 2010; 3(3): 222-224. Doi: 10.1016/j.dhjo.2010.01.001
25. Hamidon BB., Raymond AA. The impact of Diabetes Mellitus on in-hospital stroke mortality. *Journal of Postgraduate Medicine* 2003; 49(4): 307-310.

26. Graham D, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy T, *et al.* Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure, and Death in Elderly Medicare Patients Treated With Rosiglitazone or Pioglitazone. *JAMA* 2010; 304(4): 411-418.
27. Panicker G, Karnad D, Salvi V, Kothari S. Cardiovascular Risk of Oral Antidiabetic Drugs: Current Evidence and Regulatory Requirements for New Drugs. *JAPI* 2012; 60: 56-61.
28. Jeerakathil T, Johnson J, Simpson S, Majumdar S. Short-Term Risk for Stroke Is Doubled in Persons With Newly Treated Type 2 Diabetes Compared With Persons Without Diabetes. *Stroke* 2007; 38: 1739-1743.