

Neuropatia Autonômica: Uma Complicação de Alto Risco no Diabetes Melito Tipo 1

revisão

RESUMO

MARIA CRISTINA FOSS-FREITAS
WILSON MARQUES JUNIOR
MILTON CESAR FOSS

Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, SP, Brasil (MCF, MCF); Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, SP, Brasil (WMJ).

O acometimento patológico do sistema nervoso no diabetes melito é muito amplo e, freqüentemente, bastante grave. A prevalência de neuropatia diabética atinge níveis elevados com a evolução temporal do diabetes, chegando, geralmente, a freqüências acima de 50% de lesão neurológica em diferentes grupos de pacientes analisados em nosso meio e no exterior. A lesão neurológica nesta situação patológica é extensa no organismo humano diabético, envolvendo amplamente todo o sistema nervoso periférico nos seus componentes sensitivo-motor e autonômico: com clínica característica e concordante com as hipóteses patogênicas de natureza metabólica e/ou microvascular. O sistema nervoso autonômico é o elemento fundamental na regulação da função da maior parte dos sistemas ou órgãos no organismo, portanto, a sua lesão pode trazer importantes alterações para as funções cardiovascular, respiratória, digestiva, urinária e genital, podendo influir na função vital de alguns desses órgãos ou sistemas. Este artigo aborda as alterações decorrentes da lesão do sistema nervoso autonômico, especialmente nos pacientes diabéticos tipo 1, procurando dimensionar o risco de morbimortalidade. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/2:398-406)

Descritores: Diabetes melito tipo 1; Neuropatia autonômica; Complicações crônicas; Risco cardiovascular

ABSTRACT

Autonomic Neuropathy: A High Risk Complication for Type 1 Diabetes Mellitus.

The pathological alteration of the nervous system in diabetic patients is extensive and frequently severe. The prevalence of the diabetic neuropathy reach high levels with the evolution of the diabetes, often showing frequencies higher than 50% in several groups of patients. The neurological lesion in this pathological situation is extensive in the diabetic patient, including widely the peripheral nervous system with its components sensory, motor and autonomic: with typical symptoms and in accordance with the pathogenesis of metabolic origin and/or microvascular disease. The autonomic nervous system is a main regulator of many systems in the human body. Then its lesion can promote significant alterations in the function of the cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, urogenital system, that can be related to increased motality. This review analyses the abnormalities related to lesion of the autonomic nervous system, particularly in type 1 diabetic patients, trying to characterize the risk of morbidity and mortality. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/2:398-406)

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; Autonomic neuropathy; Chronic complications; Cardiovascular risk

Recebido em 17/12/2007
Aceito em 03/01/2008

INTRODUÇÃO

NEUROPATIA É UMA DAS importantes complicações crônicas do diabetes melito tipo 1 e confere aumento significativo na morbimortalidade destes pacientes. O acometimento patológico do sistema nervoso periférico é extenso e suas formas clínicas podem ser classificadas em neuropatias focais ou multifocais e generalizadas ou polineuropatias (sensitivo-motoras e autonômicas). A neuropatia diabética apresenta amplo espectro clínico e, provavelmente, fisiopatológico (1). A mais freqüente das neuropatias generalizadas é a polineuropatia sensitiva diabética, mas fibras motoras e autonômicas também são envolvidas. A neuropatia autonômica diabética (NAD) é uma das manifestações menos reconhecida e pouco estudada do diabetes melito, aparecendo quer como neuropatia isolada, quer como parte de um comprometimento mais difuso, podendo comprometer significativamente a qualidade de vida e mesmo a sobrevivência do paciente (1,2). Também ampla são as funções autonômicas envolvidas, quer isoladamente, quer nas mais diversas combinações. Embora surjam clinicamente em diabéticos com longo período de doença, manifestações subclínicas podem ser detectadas nos cinco primeiros anos em diabéticos tipo 1 e ao diagnóstico ou no primeiro ano em diabéticos tipo 2.

O envolvimento do sistema nervoso autonômico no diabetes melito associa-se à mortalidade aumentada. Estudos prospectivos mostram que a NAC estava associada à taxa de mortalidade de 29% em 10 anos, enquanto naqueles sem NAC a taxa é de 6% (3). A NAC envolve pequenas fibras amielínicas dos sistemas nervosos simpático e parassimpático e sua fisiopatologia é complexa, por causa, sobretudo, do envolvimento de vários aparelhos que podem ser atingidos de maneira desigual e variável no tempo. Por outro lado, a sua evolução não parece obedecer um paralelo com a neuropatia sensitivo-motora (4).

Os sintomas clínicos de neuropatia autonômica geralmente ocorrem somente após longo tempo de evolução da doença, mas disfunções autonômicas subclínicas podem ser detectadas precocemente. A relação com a neuropatia sensitivo-motora é variável, mas coexistem em aproximadamente 50% dos casos (5).

A neuropatia autonômica pode envolver o sistema cardiovascular, o sistema digestivo (6), o sistema urogenital (7), o sistema sudoral e a motricidade pupilar (8). O envolvimento autonômico pode ser responsável

por sintomas vagos que permanecem não reconhecidos por muito tempo e, por outro lado, a maioria dos pacientes com NAD apresenta, também, nefropatia e retinopatia (9).

EPIDEMIOLOGIA

O comprometimento do sistema nervoso no diabetes melito é amplo e freqüente. No clássico trabalho de Jean Pirart (10), com período de seguimento prospectivo de 25 anos, a prevalência chegou a 50% dos pacientes. Outros trabalhos mais recentes confirmam estes achados, demonstrando que a prevalência depende do tempo da doença e da metodologia de investigação. Em estudo realizado em Ribeirão Preto, SP (11), uma análise clínica padronizada, mas fundamentada em métodos rotineiros, encontrou neuropatia em 32% dos pacientes do tipo 1 e em 50,9% dos pacientes do tipo 2. Estudando 68 destes pacientes com avaliação neurológica mais sofisticada, com base em métodos eletrofisiológicos, 42 (61,8%) tinham neuropatia clinicamente detectável. Adicionalmente, a análise eletromiográfica destes pacientes foi anormal em todos que apresentavam alteração clínica, e em 17 pacientes dos 26 que não apresentavam alterações ao exame clínico, perfazendo um total de anormalidade de 86,8% (12).

A epidemiologia da NAC é extremamente variável, dependendo da definição utilizada para as várias formas de disautonomias, envolvendo também o sexo, o tempo da doença e do método de investigação. Dependendo desses fatores, a prevalência pode variar de 7,7% (13) a 90% (14).

PATOGÊNESE

A patogênese da NAC é tão complexa e mal conhecida como a patogênese das demais neuropatias diabéticas. Dentre os possíveis mecanismos propostos, estão incluídos distúrbios metabólicos, insuficiência neurovascular, lesão auto-imune e deficiência do fator de crescimento neuro-hormonal. Trata-se, provavelmente, de um processo multifatorial que se inicia com a hiperglicemia persistente (15).

Os principais mecanismos implicados na patogênese da neuropatia diabética são analisados a seguir, sem que se tenha a definição da real contribuição de cada um no processo de lesão neural.

1. Ativação da via do poliol com aumento da atividade da aldose redutase resultando acúmulo de sorbitol, depleção de mio-inositol e redução na atividade da $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. Tanto a alteração bioquímica quanto a neuropatia diabética experimental podem ser prevenidas com o uso de inibidores da aldose redutase (16).
2. Ativação da proteína quinase C (PKC), envolvendo toda a família de várias isoenzimas com diferentes distribuições teciduais e com funções diversas. Em estudos experimentais com ratos diabéticos, mudanças induzidas pelo diabetes na expressão da isoenzima PKC- β -II pode contribuir para a lesão nervosa (17).
3. Redução no fluxo sanguíneo neural e alterações na microcirculação endoneural, com conseqüente isquemia ou hipóxia e aumento na geração de radicais livres de oxigênio. Essas anormalidades podem ser prevenidas com o uso de várias classes de vasodilatadores, ácido gamalinoleico e tratamento antioxidante (18).
4. Formação de produtos finais da glicação avançada não-enzimática em nervos e proteínas de parede vascular. A aminoguanidina, inibidor competitivo da produção de AGE, normaliza a diminuição da circulação neural e as alterações morfológicas. Em estudos em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina, foi observado níveis elevados de AGEs no citoesqueleto e na mielina de tecidos do sistema neurológico após 1,5 a 1,8 meses de duração da doença (19).
5. Diminuição de fator de crescimento neural (NGF) e outros fatores neurotróficos e deficiências no transporte axonal. A normoglicemia reverte este defeito. O receptor da neuroprofina p75 (p75_{NTR}), um receptor de baixa afinidade para NGF, apresentava expressão aumentada em fibras em degeneração de nervo sural obtida de pacientes diabéticos com poli-neuropatia (20).
6. Processo imunológico, como a auto-imunidade, está implicado na patogênese da neuropatia diabética. Alguns pacientes com neuropatia diabética autonômica sintomática apresentam anticorpos contra estruturas do sistema nervoso autonômico. Auto-anticorpos fixadores de complemento dirigidos ao nervo vago e células de gânglios simpáticos são mais freqüentes em pacientes diabéticos tipo 1 de longa duração do que em pacientes diabéticos tipo 2 (21).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Neuropatia autonômica cardiovascular

No estado subclínico, a NAC é uma complicação freqüente e o grande interesse do rastreamento dessa complicação crônica do diabetes melito está no aumento da mortalidade atribuída a esta, por vários estudos anteriores (3). O alargamento do intervalo Q-T no eletrocardiograma, muitas vezes não diagnosticado, parece estar diretamente relacionado com casos de morte súbita (22) e morte súbita durante o sono (23).

A primeira manifestação é, em geral, taquicardia de repouso e redução da variabilidade da freqüência cardíaca (3). Posteriormente, a freqüência cardíaca pode retornar ao normal, mas os ajustes fisiológicos são perdidos (2). A arritmia sinusal respiratória está nitidamente diminuída em indivíduos diabéticos (24). A tolerância ao exercício é freqüentemente comprometida. Observa-se nestes pacientes diminuição da variabilidade dos ajustes da freqüência cardíaca e da pressão arterial (25). Além disso, podem estar presentes redução da fração de ejeção, disfunção sistólica e diminuição do período diastólico (26). Todas estas alterações podem comprometer significativamente a tolerância ao exercício e devem ser cuidadosamente consideradas ao se prescrever atividade física a estes pacientes (27).

A hipotensão postural, definida como uma queda na pressão sistólica de pelo menos 20 mmHg ou na diastólica de 10 mmHg, dentro de 3 minutos após a aquisição da posição ereta (28), é uma manifestação muito limitante quando resulta síncope posturais. Resulta da disfunção das fibras vasomotoras simpáticas eferentes, principalmente dos vasos esplâncnicos (29) e da diminuição da resistência vascular total. É agravada pelo uso de antidepressivos tricíclicos e por episódios de diarréias (2). Os pacientes se queixam de que a mudança postural está associada a tontura, fraqueza, fadiga, borramento ou escurecimento visual, sensação de desmaio, dor no pescoço e, até mesmo, síncope. No tratamento, deve-se atentar não só para a manutenção da pressão arterial, por ocasião da mudança postural, como também para se prevenir a hipertensão arterial na posição supina (30). Utilizando-se o teste postural passivo para avaliar os reflexos de taquicardia e ajustes da pressão arterial, foi observado que os pacientes diabéticos, principalmente os mais graves, tinham um aumento da freqüência cardíaca significativamente menor que o do grupo controle.

Os pacientes com NAC cardiovascular podem desenvolver isquemia miocárdica silente em virtude da síndrome de desnervação cardíaca. Alguns estudos sugerem que isso se dá pelo comprometimento das fibras sensitivas aferentes carregadas no sistema nervoso autônomo (31). Em uma metanálise, observou-se que o risco de mortalidade nestes pacientes é de 2,14 (32). Isquemia miocárdica grave e assintomática, associada à arritmia cardíaca, pode ser uma das causas de morte súbita observada em pacientes com NAC (33), embora não haja unanimidade a respeito (34). Além dos problemas cardíacos propriamente ditos, estes indivíduos também estão mais sujeitos a desenvolver eventos cerebrovasculares isquêmicos (35).

A taxa de mortalidade em cinco anos nos pacientes com disautonomia cardiovascular diabética é de 27% dos casos, contra 8% nos pacientes sem esta disautonomia (36). A disautonomia cardiovascular parece estar associada com risco elevado para infarto do miocárdio silente e mortalidade (2).

Disautonomia gastrintestinal

Variações glicêmicas importantes e freqüentes, bem como sintomas digestivos, levam a suspeita de neuropatia autonômica do trato gastrintestinal. A neuropatia do trato gastrintestinal envolve o esôfago, o estômago, a vesícula biliar, o cólon e o esfíncter anal, e os sintomas são em geral tardios. O desequilíbrio glicêmico, sugerindo a existência de gastroparesia associa, tipicamente, hipoglicemias pós-prandiais imediatas e hiperglicemias a distância das refeições devidas à absorção tardia do bolo alimentar. A gastroparesia é uma anormalidade comum, mas pode ser freqüentemente assintomática. Se sintomática, há a sensação de plenitude, saciedade precoce, borborigmo e, com menos freqüência, vômitos. A estagnação dos alimentos no estômago dificulta o controle da glicemia, pois está associada a reiterados episódios de hipoglicemia. Decorre do comprometimento do nervo vago. Pode ser um quadro devastante, debilitando muito o paciente. Os episódios de náuseas e vômitos duram dias a meses ou ocorrem em ciclos (37). Analisando o esvaziamento gástrico com gama-câmara (38), tornou evidente que o tempo de esvaziamento gástrico pode estar muito reduzido em alguns indivíduos diabéticos, enquanto outros podem apresentar um tempo de esvaziamento inicial muito rápido, seguido de um tempo de esvaziamento total extremamente longo.

A disfunção esofágica também resulta, pelo menos parcialmente, da disfunção do nervo vago. As principais manifestações são disfagia para sólidos, pirose e sintomas de refluxo gastroesofágico.

Os distúrbios da motilidade colônica se manifestam por diarréia ou constipação. A constipação intestinal, mais freqüente que a diarréia, é raramente relatada espontaneamente pelo paciente. A diarréia diabética é, em geral, noturna ou pós-prandial, estando freqüentemente associada a incontinência fecal (2). A consistência das fezes é freqüentemente aquosa. Um crescimento bacteriano excessivo, por causa da estase intestinal, pode contribuir para a diarréia. Alguns indivíduos têm uma movimentação intestinal extremamente lenta, desenvolvendo constipação grave, enquanto outros alternam constipação com diarréia (15). A incontinência fecal, em razão de um controle ruim do esfíncter anal, é relativamente comum, podendo estar associado à diarréia ou constituir um evento independente (39).

Disautonomia geniturinária

Alterações da sensibilidade vesical são, em geral, a primeira manifestação do comprometimento geniturinário, resultando diminuição da percepção do enchimento vesical, aumento do limiar para iniciar a diurese, aumento da capacidade vesical e retenção urinária (15). Quando há comprometimento dos nervos parassimpáticos, iniciam-se a hesitação e o jato urinário fraco, resultando esvaziamento vesical incompleto, com resíduo pós-miccional e retenção urinária. Na presença de desnervação dos esfíncteres anal interno e externo ocorre incontinência quando a bexiga está muito distendida (40).

Nos pacientes com resíduo vesical aumentado, freqüentemente há infecção associada. Nestes pacientes, também é freqüente a prevalência de ejaculação retrógrada. Impotência também é uma manifestação relativamente comum em diabéticos do sexo masculino (41). Este é um sintoma resultante de fatores multifatoriais, incluindo neuropatia, doenças vasculares, fatores psicogênicos, idade e também o possível efeito colateral de drogas. Nas mulheres, pode haver diminuição do desejo sexual e dor durante o ato sexual (42).

Em torno de 50% dos homens e 30% das mulheres diabéticas apresentam distúrbios genitais. O envolvimento neurológico, quando presente, envolve os sistemas nervoso autônomo e somático. Os sintomas no sexo feminino podem ser de queda na quantidade de

secreção vaginal e anorgasmia e no sexo masculino, ejaculação retrógrada e distúrbios de ereção. No diagnóstico é importante descartar causas decorrentes de insuficiência gonadal primária ou secundária, hiperprolactinemia e arteriopatas.

Disfunção sudomotora

As principais manifestações sudomotoras são anidrose, intolerância ao calor, sudorese gustatória e pele seca. A anidrose distal atinge, preferencialmente, as extremidades dos membros inferiores que ficam ressecadas e associa-se a redução da capacidade termorreguladora e anormalidades vasomotoras. A hiperidrose (compensadora, que dissipa o calor) atinge, de preferência, o rosto e o tronco. Ela se traduz por sudorese difusa no início das refeições, durante exercícios físicos ou durante a noite. Por vezes alguns alimentos podem desencadear (por exemplo, queijos, álcool e vinagre).

Anormalidades pupilares

A lesão autônoma da motricidade pupilar pode induzir a falta de adaptação à visão no escuro. Alterações da dilatação pupilar no escuro sugerem distúrbios simpáticos ou, raramente, dificuldade de contração pupilar, sugerindo lesão de sistema nervoso parassimpático. Miose e reflexo fotomotor diminuído são manifestações comuns.

Hiporesponsividade à hipoglicemia

Esta é uma manifestação complexa e o papel da disautonomia, se é que há, é ainda ponto de discussão. Na insuficiência autonômica induzida pela hipoglicemia, no entanto, a hipoglicemia prévia diminui a percepção de uma nova hipoglicemia por causa da ativação insuficiente do sistema nervoso autonômico, havendo a tendência a se estabelecer um ciclo vicioso. Esta resposta diminuída à epinefrina, por causa da hipoglicemia prévia, pode ocorrer na ausência de uma neuropatia autonômica clássica, mas a presença dessa neuropatia acentua ainda mais esta ausência de resposta e aumenta o risco da hipoglicemia grave (15).

DIAGNÓSTICO

Os testes para a avaliação do sistema nervoso autonômico devem considerar o fato de que a maioria dos órgãos é inervada por fibras simpáticas e parassimpáticas, que funcionam em equilíbrio, portanto, o resultado de

um teste pode refletir a diminuição em uma via ou aumento em outra.

O diagnóstico diferencial da NAD envolve a exclusão das seguintes condições clínicas:

- falência autonômica pura, ou também conhecida como hipotensão ortostática idiopática;
- atrofia sistêmica múltipla com falência autonômica (síndrome Shy-Drager);
- doença de Addison e hipopituitarismo;
- feocromocitoma;
- hipovolemia;
- uso de medicações com efeitos anticolinérgicos ou simpatomiméticos;
- neuropatias autonômicas periféricas (por exemplo, neuropatia amiloide, neuropatia autonômica idiopática).

Geralmente, a NAD é diagnosticada por sintomas ou disfunções de órgãos acometidos. Em virtude do risco de morte e da existência de testes diretos para acessar a neuropatia autonômica cardiovascular, a NAC recebe maior foco no diagnóstico. No entanto, neuropatias envolvendo outros órgãos devem ser consideradas no atendimento e na avaliação do paciente diabético.

Na realização dos testes para avaliação de neuropatia autonômica é importante o preparo para se reduzir a grande variabilidade no acesso do sistema nervoso autonômico. Fatores como ingestão alimentar, caféina, tabagismo, medicações e exercício físico influenciam os testes (43).

NAC

A neuropatia autonômica acometendo o sistema cardiovascular corresponde a grave complicação do diabetes melito e é resultado da lesão de fibras nervosas autonômicas que inervam o coração e os vasos sanguíneos. Conseqüentemente, ocorre anormalidades no controle do ritmo cardíaco e na dinâmica vascular (44). O indicador mais precoce de NAC é a redução na variação do ritmo cardíaco (45).

Na década de 1980, Ewing e cols. (46) propôs cinco testes simples e não-invasivos do reflexo cardiovascular, que são usados amplamente até os dias atuais. Estes testes são considerados adequados, desde que sejam incluídos na interpretação dados, como doenças concomitantes, uso de drogas (incluindo antidepressivos, anti-histamínicos, xaropes para tosse, diuréticos e aspiri-

na), estilo de vida e idade. A utilização de dois ou três testes é preferível por aumentar a especificidade no diagnóstico (47). Alguns autores sugerem a classificação destes testes em simpáticos ou parassimpáticos (4,43), enquanto outros autores consideram essa classificação inadequada do ponto de vista fisiopatológico (3). Os testes validados para a avaliação de NAC são:

Razão da frequência cardíaca na respiração profunda

É realizada com pacientes em decúbito dorsal, executa-se seis inspirações e expirações profundas enquanto um monitor cardíaco registra a diferença entre a variação máxima e a mínima da frequência cardíaca. As medidas de variabilidade da frequência cardíaca podem ser avaliadas pelo cálculo de índices com base em operações estatísticas (diferenças entre as médias dos intervalos R-R normais, desvio-padrão dos intervalos R-R normais, coeficiente de variação, diferença entre a máxima e a mínima frequência cardíaca) e pela razão das duas frequências.

Resposta da frequência cardíaca a mudança de decúbito

Em indivíduos saudáveis observa-se um característico e rápido aumento na frequência cardíaca com a ortostase, principalmente por volta do 15º batimento seguido de uma desaceleração que é máxima por volta do 30º batimento, porém em pacientes diabéticos observa-se somente um aumento gradual da frequência cardíaca. O resultado do teste é obtido pela razão do maior intervalo R-R (entre o 20º e o 40º batimentos) e o menor (entre o quinto e o 25º batimentos) (48).

Manobra de Valsalva

Corresponde a uma expiração ativa de 40 mmHg por 15 segundos com monitorização cardíaca contínua. Em indivíduos saudáveis ocorre taquicardia e vasoconstrição periférica durante o esforço e um rebote de bradicardia e queda na pressão arterial. A resposta é avaliada pela relação entre a frequência cardíaca máxima durante a fase ativa e a mínima ao soltar a expiração.

Hipotensão postural

A pressão arterial é medida com o paciente em decúbito dorsal e após ficar em decúbito ortostático por 2 a 5 minutos. Quedas maiores que 20 mmHg na pressão sistólica e 10 mmHg na pressão diastólica, acompanha-

das de sintomas de hipotensão, são consideradas evidência de falência do sistema nervoso simpático.

Contração isométrica sustentada

Neste teste, a contração muscular sustentada causa aumento na pressão arterial e na frequência cardíaca. A contração isométrica deve ser mantida a 30% do máximo por 5 minutos. A pressão arterial é medida a cada minuto e normalmente é observado aumento maior que 16 mmHg na pressão diastólica, aumentos menores que 10 mmHg são considerados anormais.

Teste postural passivo (Tilt)

A movimentação postural passiva é um método mais preciso de avaliação da função autonômica por meio do estímulo ortostático, pois reduz a contração muscular dos membros inferiores. O ângulo de inclinação geralmente utilizado é de 60º, de maneira que não há contato dos pés do examinado com o solo. Essa posição deve ser mantida por 10 a 60 minutos ou até que o paciente apresente sintomas. Em indivíduos saudáveis observa-se elevação na frequência cardíaca e vasoconstrição periférica. A resposta anormal é definida de maneira semelhante à do teste postural ativo.

Trato gastrointestinal

A gastroparesia, mesmo oligossintomática, interfere na absorção de nutrientes, desregulando o equilíbrio entre a absorção de glicose e a administração de insulina exógena, e resulta hipoglicemias pós-prandiais. Portanto, a gastroparesia deve ser suspeitada em pacientes com controle glicêmico errático.

O achado de restos alimentares no estômago após 8 a 12 horas da refeição sem obstrução é diagnóstico de gastroparesia. Os testes diagnósticos básicos devem incluir uma endoscopia digestiva alta ou um exame radiológico contrastado para avaliar alterações estruturais e de mucosa do trato digestivo alto. A avaliação do paciente com suspeita de gastroparesia deve incluir: 1) avaliação do controle glicêmico; 2) medicações em uso (agentes anticolinérgicos e drogas psiquiátricas); 3) endoscopia digestiva alta; 4) manometria; e 5) cintilografia de duplo isótopo.

Os testes diagnósticos para avaliar a constipação intestinal são: 1) manometria anorretal; 2) avaliação do tempo de trânsito intestinal; 3) exame pélvico e protoparasitológico de fezes. A avaliação da diarreia, menos frequente que a constipação, e de caráter noturno e ex-

plosivo deve incluir: 1) história clínica; 2) protoparasitológico de fezes; 3) avaliação de gordura fecal; 4) avaliação de doença celíaca; 5) avaliação de presença de hipotireoidismo; 6) avaliação de doença de Crohn; e 7) pesquisa de sangue oculto nas fezes.

Trato geniturinário

A disfunção erétil é avaliada pela história clínica e por testes específicos que incluem: 1) história de função sexual (libido, função erétil, função ejaculatória, fertilidade); 2) medicações em uso; 3) avaliação endocrinológica de distúrbios hormonais; 4) avaliação psicológica; 5) pletismografia peniana noturna; 6) eletromiografia dos corpos cavernosos; 7) investigações arteriais com ecodoppler da circulação aorto-iliaca e hipogástrica e medida das velocidades circulatórias das artérias cavernosas; e 8) injeção intracavernosa de papaverina ou prostaglandina E1.

Os testes para avaliação de disfunção sexual feminina, como a pletismografia vaginal, e medida de secreção vaginal não estão padronizados para a prática clínica, portanto a disfunção sexual feminina deve ser avaliada pela história clínica de anorgasmia e queda na quantidade de secreção vaginal.

A investigação de disfunção vesical deve ser feita em todo o paciente que apresente infecções urinárias frequentes, incontinência ou bexigomas. A avaliação inclui: 1) avaliação de função renal; 2) urocultura; 3) ultra-sonografia para avaliar volume residual e dilatação de vias urinárias superiores; e 4) cistomanometria para avaliar as pressões intravesicais durante o enchimento contínuo e a sensibilidade.

Disfunção sudomotora

Os testes para a função sudomotora avaliam a extensão, a distribuição e o local das deficiências na função colinérgica simpática. Os testes que podem ser utilizados são: 1) teste quantitativo do reflexo do axônio sudomotor; 2) *imprint* de suor; 3) teste termorregulatório do suor; e 4) resposta cutânea simpática (15).

Anormalidades pupilares

O exame clínico pode detectar alterações na dilatação ou mais raramente na contração das pupilas decorrente de alterações nas inervações simpática e parassimpática, respectivamente. Outros exames, como videopupilo-

grafias ou fotografias das pupilas são realizados por oftalmologistas em centros de referência (47).

TRATAMENTO

O tratamento das manifestações disautonômicas é essencialmente sintomático. Toda importância deve ser dada, no entanto, no controle estrito da glicemia, com monitorização da hipoglicemia e mudanças no estilo de vida, incluindo dieta e exercício (49).

Disautonomia cardiovascular

Hipotensão postural: evitar mudanças posturais bruscas, uso de meias ou calças compressivas, elevação da cabeceira do leito (30 cm) e, quando necessário, uso de fludrocortisona 0,1 a 0,4 mg/dia, por via oral.

Disautonomia gastrointestinal

Gastroesofágica: metoclopramida, cisaprida e domperidona.

Intestinal (diarréia/constipação): antibiótico de amplo espectro e loperamida; aumento da fibra alimentar.

Disautonomia geniturinária

Bexiga neurogênica: treinamento para esvaziamento vesical programado (esvaziamento vesical completo com manobras de compressão abdominal e auto-sondagem); antibioticoterapia nas infecções urinárias e na sua prevenção, cloridrato de betanecol em caso de volume residual pós-miccional significativo (> 100 ml).

Impotência sexual: atualmente a primeira escolha inclui as drogas do grupo dos inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, vardenafil e tadalafil). São também utilizadas drogas de uso intracavernoso ou intra-uretral (papaverina, fentolamina e prostaglandinas), prótese peniana e dispositivos a vácuo.

REFERÊNCIAS

1. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve*. 2007; 36:144-66.
2. Said G. Diabetic neuropathy – a review. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 3:331-40.
3. Vnik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387-97.
4. Valensis P, Gautier JF, Amarencio G, Sauvanet JP, Leutenegger M, Attali, JR. Neuropatia autonômica no paciente diabético. *Diab. Metab*. 1997;198-208.

5. Trotta D, Verrotti A, Sallandini C, Chiarelli F. Diabetic neuropathy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2004;44:57.
6. Stacher G. Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia*. 2001;44:1080-93.
7. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F. Metabolic neuropathies. *Dig Dis*. 1990;8:23-36.
8. Valensi P. La dysautonomie diabétique. Gravité, méthodes de détection, tentatives thérapeutiques. *Ann. Med. Int.* 1991;142:31-41.
9. Schaan B, Neumann C, Schmid H. Repercussões das alterações da inervação autonômica no diabetes melito. *Rev. Bras. Hipertens*. 1999;3:267-76.
10. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab*. 1977;3(2):97-102.
11. Foss MC, Eizirik DL, Pimenta WP, Saad MA, Paccola GMGF, Souza NV, et al. Estudo analítico de uma amostra populacional de diabéticos insulino-dependentes (tipo I). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1986;30:100-2.
12. Martínez y Martínez ME. Neuropatias periféricas diabéticas numa população brasileira [tese de doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 1986.
13. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: the eoidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 1992;6:49-57.
14. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DER. Neuropathy profile of diabetic patients in pancreas transplantation program. *Neurology*. 1992;45:773-80.
15. Vinik A, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-79.
16. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615-25.
17. Roberts RE, McLean WG. Protein kinase C isozyme expression in sciatic nerves and spinal cords of experimentally diabetic rats. *Brain Res*. 1997;754:147-56.
18. Giancarlo C, Massimo C. Metabolic neuropathies. *Curr. Opin. Neurol*. 1998;11(5):523-9.
19. Ryle C, Leow CK, Doulaghy M. Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. *Muscle Nerve*. 1997;20:577-84.
20. Scarpini E, Conti G, Chianese L, Baron PL, Pizzul S, Basellini A. Introduction of p75NGFR in human diabetic neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 1996;135:55-62.
21. Cachia MJ, Peakman M, Zanone M, Watkins PJ, Vergani D. Reproducibility and persistence of neural and adrenal autoantibodies in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic Med*. 1997;14:461-65.
22. Ewing DL. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diab. Res. Clin. Pract.* 1996;30(Suppl):S31-S36.
23. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus. The "dead in bed" syndrome revised. *Diabetic Med*. 1999;16:626-31.
24. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving H-H. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006;29:334-9.
25. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J, Broadstone VL, Fell RD, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med*. 1989;87:382-88.
26. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. 2001;68:928-44.
27. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editores. *Handbook of exercise in diabetes*. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. p. 463-96.
28. Fealey RD, Robertson D. Management of orthostatic hypotension. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 763-75.
29. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy: a clinical and pathological study. *Brain*. 1975;98:341-56.
30. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathology and therapy. *Am J Med*. 1999;107:17S-26S.
31. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perception threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:72-7.
32. Jermendy G, Toth L, Voros P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length: a follow up study in diabetic patients. *Acta Cardiol*. 1991;161:189-200.
33. Rathmann W, Ziegler D, Janke M, Hastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Med*. 1993;10:820-24.
34. Suarez GA, Clarck VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:240-5.
35. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KPL, Uusitupa MIJ. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996;27:1316-8.
36. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*. 1991;79:495-502.
37. Horowitz M, Edelbroek M, Fraser R, Maddox A, Wishart J. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus: recent insights into prevalence, pathophysiology, clinical relevance and treatment. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26:673-84.
38. Rosa e Silva L, Troncon LEA, Oliveira RB, Foss MC, Braga FJHN, Gallo Jr. L. Rapid distal small bowel transit associated with sympathetic denervation in type I diabetes mellitus. *Gut*. 1996;39:748-56.
39. Neumann C, Schmid H. Relationship between degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*. 1995;28:751-7.
40. Bradley WE. Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Int Med*. 1980;92:323-6.
41. McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia*. 1980;18:279-83.
42. Enzlin P, Mathieu C, Vanderscheren D, Demyttenaere K. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years research. *Diab Med*. 1998;15:809-15.

43. Standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1995;Suppl 1,18:59-82.
44. Maser, RE, Lenhard, MJ, DeCherney, GS. Cardiovascular autonomic neuropathy: the clinical significance of its determination. *Endocrinology*. 2000;10:27-33.
45. Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectr*. 1998;10: 227-31.
46. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*. 1982; 285:916-8.
47. Donaghue KC. Autonomic neuropathy: diagnosis and impact on health in adolescents with diabetes. *Horm Res*. 1998;50 (Suppl 1):33-7.
48. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhler H, Mayer P, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of the heart rate and blood pressure responses. *Diabet Med*. 1992;9(2):166-75.
49. Larsen JR, Brekke M, Sjøholm H, Hassen KF, Berg TJ, Dahl-Jørgensen K, et al. Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:963-6.

Endereço para correspondência:

Milton C. Foss
Departamento de Clínica Médica FMRP-USP
Av. Bandeirantes, 3900
14049-900 Ribeirão Preto, SP
E-mail: mcfoss@fmrp.usp.br