

REPERCUSSÕES DAS ALTERAÇÕES DA INERVAÇÃO AUTONÔMICA NO DIABETES MELITO

Beatriz Schaan, Cristina Neumann, Helena Schmid

Com o objetivo de esclarecer aspectos da patogênese e do diagnóstico das polineuropatias do diabetes e complicações a ele relacionadas, temos desenvolvido alguns estudos. Assim como outros autores, observamos, nos pacientes diabéticos com desnervação simpática, hipertensão arterial sistêmica relacionada a posição supina e normo ou hipotensão relacionada a ortostatismo, o que torna o manejo dessa condição bem peculiar. Recentemente, foi demonstrado que as alterações do sistema simpático cardíaco no diabetes correspondiam tanto a áreas de desnervação (distais) como de hiperinervação (proximais) do ventrículo esquerdo. Pacientes com desnervação simpática e parassimpática grave apresentam, além de sintomas relacionadas ao comprometimento do sistema nervoso somático, tais como parestias e parestesias, manifestações clínicas que decorrem da desnervação de outros órgãos, tais como tonturas, disfagia, vômitos, diarreia, incontinência fecal, retenção urinária e sudorese gustatória. Evidências de disfunção autonômica simpática predizem mortalidade de 60% em 5 anos. Essa alta mortalidade está relacionada à ocorrência de insuficiência renal, cardiopatia isquêmica e arritmias. Na presente revisão, descrevem-se os métodos utilizados para diagnosticar essa condição.

Palavras-chave: neuropatia autonômica do diabetes, testes diagnósticos, manifestações clínicas, outras complicações.

Rev Bras Hipertens 1999;3:267-76

Serviço de Endocrinologia — Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS e Complexo Hospitalar Santa Casa/FFCMPA

Endereço para correspondência:

R. Ramiro Barcelos, 2350 — CEP 90035-003 — Porto Alegre — RS

Recebido para aprovação: 14/8/99. Aceito para publicação: 28/9/99.s

INTRODUÇÃO

Neuropatia diabética é o termo que descreve uma alteração demonstrável clinicamente ou por métodos diagnósticos, que ocorre em portadores de diabetes melito sem outras causas de neuropatia⁽¹⁾. As alterações neuropáticas incluem manifestações somáticas e/ou do sistema nervoso autonômico.

A neuropatia diabética é heterogênea, já que vários mecanismos estão envolvidos em sua patogênese. A hiperglicemia crônica e as alterações metabólicas a ela associadas são de alguma forma implicadas em quase todos os tipos de neuropatia, sendo essa associação mais evidente na polineuropatia. Os mecanismos patogênicos envolvidos com as correspondentes neuropatias descritas são:

- 1) Alterações metabólicas dos nervos e da microvasculatura e hipoxia — polineuropatia sensitiva simétrica.
- 2) Alterações imunes e vasculite necrotizante — radi-

culopatia toracolombar diabética, radiculoneuropatia do plexo braquial e radiculoneuropatia do plexo lombossacro.

- 3) Compressão e lesão nervosa repetitiva — síndrome do túnel do carpo, neuropatia do cotovelo.
- 4) Vasculopatia isquêmica — mononeuropatias.

As primeiras são as formas mais comuns da neuropatia do diabetes melito. Compreendem as polineuropatias, que progridem por meio de um padrão simétrico difuso, comprometendo os sistemas nervosos somático (sensitivo e motor) e autonômico (simpático e parassimpático)⁽²⁾. Interessam ao sistema cardiovascular sobretudo as lesões autonômicas, razão pela qual serão preferentemente abordadas neste artigo.

CURSO CLÍNICO DAS NEUROPATIAS DIFUSAS

A polineuropatia sensitiva simétrica é a mais

amplamente reconhecida forma de neuropatia diabética periférica⁽³⁾. O déficit neurológico é classicamente distribuído por todos os nervos sensitivos e motores, mas mostra predileção por sítios de inervação mais distais de um modo mais ou menos simétrico, iniciando nos pés e estendendo-se proximalmente em ambas as extremidades inferiores e superiores.

A polineuropatia diabética é muito freqüente, acometendo 59% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 e 66% com diabetes melito tipo 1⁽⁴⁾, mas a maioria desses pacientes apresenta sintomas leves ou não apresenta sintomas, aparecendo com déficits neurológicos detectados ao exame físico, ou com complicações resultantes de alterações neurológicas assintomáticas⁽⁵⁾. O envolvimento autonômico pode ser responsável por sintomas que afetam quase todos os sistemas. Freqüentemente, os sintomas são vagos e permanecem não reconhecidos por algum tempo. Entretanto, neuropatia autonômica diabética grave pode apresentar-se com uma variável combinação de hipotensão postural, diarreia noturna, problemas gástricos, sintomas urinários, sudorese anormal, impotência em homens e dificuldade de reconhecer a hipoglicemia. A maioria dos pacientes com neuropatia autonômica diabética grave sintomática também apresenta nefropatia, retinopatia e neuropatia somática⁽⁶⁾.

No sistema cardiovascular, a perda do controle simpático pode levar à hipotensão postural, que se manifesta por tonturas, distúrbios visuais ou síncope. Pode ser encontrada em até 30% dos pacientes com neuropatia autonômica diabética⁽⁷⁾.

Sintomas gastrointestinais foram encontrados em 15% dos pacientes diabéticos por Rundles⁽⁸⁾, e em 73% por Feldman e colaboradores⁽⁹⁾, e aparecem freqüentemente de forma intermitente. Os sintomas mais comuns são: disfagia, pirose (devido à disfunção do esôfago), vômitos, anorexia, plenitude abdominal, hipoglicemias freqüentes (devido à atonia gástrica), diarreia (devido à estase intestinal, que leva à excessiva proliferação bacteriana; essas bactérias na porção inicial do delgado podem desconjugar sais biliares, acarretando má absorção e esteatorréia), constipação e incontinência esfíncteriana (associada à perda do controle do esfíncter anal)⁽⁹⁾.

As alterações no sistema urogenital estão entre as mais freqüentes e precoces. A impotência pode afetar de 35% a 75% dos diabéticos, dependendo dos critérios de seleção⁽¹⁰⁾. A real

incidência de impotência de causa neuropática é desconhecida, devido à natureza multifatorial dessa complicação. A disfunção sexual feminina parece ser menos freqüente e importante⁽¹¹⁾. Bexiga neurogênica é uma disfunção bem reconhecida da neuropatia autonômica diabética, estando associada a infecções urinárias de repetição e retenção urinária⁽¹²⁾.

Distúrbios da sudorese são classicamente descritos como sudorese excessiva em face e porção superior do tronco e perda da sudorese em membros inferiores⁽¹³⁾. Essas anormalidades correlacionam-se com os testes cardiovasculares e com o limiar de sensibilidade cutânea⁽¹⁴⁾. Diminuição da resposta autonômica à hipoglicemia⁽¹⁵⁾, bem como dos sintomas adrenérgicos⁽¹⁶⁾, também têm sido atribuídas ao comprometimento autonômico.

O dano autonômico também impede reflexos microvasculares mediados por fibras vasoconstritoras e vasodilatadoras. Isso determina, geralmente nos membros inferiores, a abertura de anastomoses arteriovenosas e causa aumento do fluxo sanguíneo para a pele, o que pode explicar o edema periférico e a alta temperatura da pele, bem como a presença de dilatações venosas nos pés de alguns pacientes neuropatas^(17, 18).

Nossos estudos demonstram alta sensibilidade (93%) e alta especificidade (83%) para o diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular grave quando se encontra a presença de 2 ou mais de 7 sintomas de neuropatia autonômica (tonturas, diarreia, incontinência fecal, disfagia, sudorese gustatória, retenção urinária e vômitos habituais) mas não para formas mais leves de neuropatia autonômica diabética, de modo que os sintomas relacionados às lesões autonômicas não devem servir para rastrear pacientes para neuropatia autonômica diabética⁽¹⁹⁾.

A relação entre polineuropatia sensitiva simétrica e neuropatia autonômica diabética tem sido pouco estudada⁽²⁰⁾. Em estudo multicêntrico, Ziegler e colaboradores⁽²¹⁾ encontraram maior freqüência de neuropatia autonômica cardiovascular do diabetes e polineuropatia sensitiva simétrica em pacientes com diabetes melito tipo 2, e sugeriram maior vulnerabilidade do sistema nervoso com o aumento da idade. Também encontraram forte correlação entre neuropatia autonômica cardiovascular do diabetes e

retinopatia. Pfeifer e colaboradores⁽²²⁾ encontram correlação entre alterações de condução nervosa periférica e função autonômica cardiovascular em pacientes com diabetes melito tipo 2 recém-diagnosticado, sem tratamento. Outros autores, avaliando a presença de neuropatia autonômica em diabéticos, confirmaram a associação desta com o surgimento de ulcerações de pé^(23, 24).

Ao estudar 44 pacientes com diabetes melito tipo 2, observamos que a presença de diminuição da sensibilidade tátil (definida por resposta alterada ao monofilamento de Semmes-Weinstein) e da sensibilidade vibratória (definida por resposta alterada ao Biothesiometer) era acurada para o diagnóstico de neuropatia autonômica concomitante (acurácia de 91% e 87%, respectivamente)⁽²⁵⁾. Para o diagnóstico de polineuropatia sensitiva simétrica, utilizando o Biothesiometer e o monofilamento e usando como padrão ouro a neurocondução, verificamos acurácia de 83% e 92%, respectivamente, para lesão em todos os nervos dos membros inferiores⁽²⁶⁾. Esses estudos demonstram correlação entre a neurocondução e a sensibilidade tátil e vibratória e os testes autonômicos, apontando para concomitância e progressão gradual de dano às fibras nervosas grossas e finas.

AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA AUTONÔMICA

O comprometimento autonômico pode ser evidente em vários sistemas e órgãos, tais como cardiovascular, gastrointestinal, pupilar e urogenital. Testes que avaliam o envolvimento de todos esses sistemas foram descritos; entretanto, neste trabalho descreveremos apenas o envolvimento autonômico cardiovascular. No sistema autonômico cardiovascular, a função dos nervos tem sido avaliada apenas por meio do efeito que produzem nos órgãos-alvo, quando estimulados. O sistema cardiovascular recebe inervação simpática e parassimpática, com respostas diferentes, as quais dificultam o entendimento sobre qual sistema está comprometido. Por exemplo, a estimulação simpática do coração tende a aumentar a frequência cardíaca, enquanto a estimulação parassimpática tende a reduzi-la. Assim, uma frequência cardíaca alta pode resultar tanto de redução da atividade parassimpática como de tônus simpático aumentado. Já o tônus vascular é regulado diretamente pelo sistema sim-

pático, sem oposição direta do parassimpático.

Métodos de avaliação da desnervação autonômica em humanos

Testes clássicos propostos por Ewing

O envolvimento cardiovascular pode ser avaliado por uma série de testes simples não-invasivos. Esses testes, desenvolvidos por Ewing e outros, baseiam-se em variações da frequência cardíaca e da pressão arterial sob estímulos fisiológicos, tais como respiração profunda, manobra de Valsalva e mudança de decúbito. A Associação Americana de Diabetes tem proposto que sejam utilizados para o diagnóstico de neuropatia autonômica diabética pelo menos três testes cardiovasculares (por exemplo: variação do RR na respiração profunda, manobra de Valsalva, variação de pressão na posição supina)⁽²⁷⁾. Esses testes devem ser padronizados e realizados sempre nas mesmas condições, uma vez que as respostas variam conforme o horário, a condição metabólica, o uso de café, insulina ou tabaco, e as drogas de efeito cardiovascular⁽²⁸⁾. Para a realização dos nossos estudos, padronizamos os testes cardiovasculares em 1,17 indivíduos normais⁽²⁹⁾.

Os testes descritos por Ewing e colaboradores, em 1973, são baseados nos reflexos cardiovasculares. Os autores demonstraram que a presença de anormalidades nos reflexos cardiovasculares espelhava dano de todo o sistema nervoso autônomo, tendo em vista a correlação entre os testes propostos e a presença de disfunção autonômica em outros órgãos, tais como sistema gastrointestinal⁽³⁰⁾ e pupila⁽³¹⁾. Além disso, os testes apresentam valor prognóstico, já que a presença de sintomas associada a testes cardiovasculares alterados foi preditiva de taxa elevada de mortalidade (56%) em 5 anos⁽⁷⁾.

Os cinco testes cardiovasculares não-invasivos propostos por Ewing são a resposta da frequência cardíaca às manobras de Valsalva, ao ortostatismo e à respiração profunda e a resposta da pressão arterial ao ortostatismo e contração isométrica sustentada⁽³²⁾. A manobra de Valsalva nada mais é do que uma forma conveniente e não-invasiva de avaliar a sensibilidade do barorreflexo, já que resulta em diminuição e posterior aumento da pressão arterial, modificações que, em indivíduos normais, são seguidas, respectivamente, por aumento e diminuição da frequência cardíaca⁽³³⁾. Inicialmente, os testes foram

categorizados de acordo com o fato de estarem avaliando o sistema parassimpático (alteração de testes de frequência cardíaca) ou simpático (alteração de testes de frequência cardíaca e pressão arterial), mas essa abordagem não é correta, já que todos os testes envolvem ambos os tipos de fibras nervosas, simpáticas e parassimpáticas, em maior ou menor extensão. Os autores então propuseram classificar a neuropatia autonômica cardiovascular diabética de acordo com o número de testes alterados em ausente, leve, moderada e grave, o que foi e ainda é largamente utilizado⁽³⁴⁾.

Já na época em que foram descritos, observou-se que esse tipo de avaliação poderia não diagnosticar tão precocemente a neuropatia autonômica diabética, já que alguns pacientes com sintomas sabidamente causados por ela apresentavam testes normais⁽⁷⁾. No entanto, os testes propostos por Ewing ainda hoje são, em geral, a primeira escolha na investigação da disfunção autonômica do diabetes melito, já que foram padronizados e existem vários estudos a longo prazo demonstrando seu valor prognóstico, o que não ocorre em relação às novas alternativas diagnósticas⁽²⁸⁾.

Métodos que avaliam o ritmo circadiano da frequência cardíaca e da pressão arterial

Na tentativa de obter teste de função autonômica mais sensível, e que avaliasse as respostas do sistema nervoso autônomo a estímulos fisiológicos, Ewing e colaboradores, em 1983 e 1984, descreveram novo método utilizando monitorização eletrocardiográfica de 24 horas^(35, 36). Pacientes com diabetes melito e neuropatia autonômica apresentaram perda progressiva do padrão da frequência cardíaca de 24 horas normal, seguindo a piora do quadro autonômico, com perda da variação da frequência cardíaca diurna normal, e maior frequência cardíaca ao acordar e durante o sono. Além disso, cerca de 50% dos pacientes com testes clássicos normais apresentaram ritmo circadiano da frequência cardíaca alterado, o que sugere que esse teste é mais sensível na detecção de dano parassimpático precoce.

Da mesma forma, estudo de 1993 demonstrou modificação do ritmo circadiano diurno/noturno de pressão arterial em diabéticos neuropatas (menor descenso noturno da pressão arterial), o que se associou à predominância simpáti-

ca noturna que ocorria nesses pacientes⁽³⁷⁾. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo realizado em nosso meio⁽³⁸⁾. A associação desse padrão de pressão arterial avaliada em 24 horas com a presença de graus mais elevados de excreção urinária de albumina levou ao questionamento quanto àquela alteração se dever à neuropatia autonômica diabética ou ao quadro clínico de nefropatia diabética incipiente. Utilizando análise de regressão logística, Spallone e colaboradores,⁽³⁹⁾ em 1993, observaram relação de padrão anormal de pressão arterial noturna somente com alteração dos testes autonômicos clássicos, o que sugere que a alteração de ritmo circadiano de pressão arterial se deva à neuropatia autonômica diabética, sugerindo que a neuropatia autonômica diabética tenha influência patogênica sobre o desenvolvimento e/ou progressão da nefropatia diabética⁽³⁹⁾.

Métodos que avaliam a variabilidade da frequência cardíaca

Quando analisamos detidamente o eletrocardiograma de um indivíduo normal, observamos que existem flutuações da frequência cardíaca de batimento a batimento, o que pode ser facilmente evidenciado medindo os intervalos R-R. Essas variações são resultado da ação do sistema nervoso autônomo sobre o nó sinusal, modulando a frequência por estímulo vagal ou simpático, os quais se apresentam como componentes distintos.

A variabilidade da frequência cardíaca, isto é, a quantidade de flutuações da frequência cardíaca em relação à frequência cardíaca média, pode ser utilizada para avaliar as funções simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo⁽⁴⁰⁾. As medidas de variabilidade da frequência cardíaca são de fácil realização, não-invasivas e têm boa reprodutibilidade. São elas: cálculo de índices baseados em operações estatísticas sobre os intervalos R-R (análise no domínio do tempo) ou análise espectral de uma série de intervalos R-R (análise no domínio da frequência). Essas análises podem ser feitas em eletrocardiogramas habituais ou registros de 24 horas, a partir da detecção dos intervalos R-R normais, ou seja, todos os intervalos entre complexos QRS adjacentes que resultam de despolarizações do nó sinusal⁽⁴¹⁾.

Da análise no domínio do tempo podem-se obter os índices: média dos intervalos R-R nor-

mais (RRMED), desvio-padrão de todos os intervalos R-R normais (SDNN), média dos desvios-padrão dos intervalos R-R normais calculados em segmentos de 5 minutos nas 24 horas do dia (SDNNI), desvio-padrão das médias dos intervalos R-R normais calculadas em segmentos de 5 minutos nas 24 horas do dia (SDANNI), raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos R-R normais adjacentes nas 24 horas do dia (RMSSD), porcentagem das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos (PNN50)⁽⁴²⁾.

A análise espectral da frequência cardíaca permite, diversamente dos índices anteriores, estudar as oscilações da frequência cardíaca no domínio da frequência, de forma que não apenas a quantidade de variação mas a frequência dessas oscilações podem ser obtidas. A partir de eletrocardiograma e de conversão analógico-digital, um programa de computador reconhece as ondas R e os intervalos R-R e os insere num tacograma, a partir do qual é calculado o espectro da variabilidade dos intervalos R-R com algoritmo de transformação de Fourier, provendo avaliação quantitativa do número, frequência e potência de cada componente espectral. Existem dois principais componentes espectrais, o de baixa frequência (oscilações na faixa de 0,05 Hz a 0,15 Hz), que depende dos sistemas parassimpático e simpático, e o de alta frequência (oscilações na faixa de 0,15 Hz a 0,35 Hz), este considerado marcador de atividade vagal. Além disso, pode ser considerada a relação entre esses índices em termos de balanço simpátovagal⁽⁴³⁾.

A maioria dos índices de domínio do tempo e da frequência correlaciona-se muito bem com o tônus cardíaco vagal medido farmacologicamente (após o uso de atropina e de propranolol), o que indica que eles provêm medida acurada do tônus vagal cardíaco em repouso^(40, 44). Em diabéticos, estudos comparando os testes clássicos de Ewing com índices de variabilidade da frequência cardíaca demonstraram que estes podem se alterar mais precocemente que aqueles⁽⁴⁵⁾. A análise espectral da frequência cardíaca também é método sensível, e permite melhor discriminação das influências vagais e simpáticas que a análise no domínio do tempo. A comparação da análise espectral da frequência cardíaca com os testes propostos por Ewing demonstrou forte correlação entre eles, com a vantagem daquele não

exigir a colaboração do paciente e de ser um estudo único. Na neuropatia autonômica diabética grave desaparecem todos os componentes em decúbito, ao passo que quando ela é moderada há apenas diminuição desses componentes⁽⁴⁶⁾.

A análise espectral da frequência cardíaca tem maior capacidade para diferenciar modulação vagal e simpática da frequência cardíaca; no entanto, os índices de domínio do tempo são mais facilmente calculados e mais disponíveis na prática. Além disso, a especificidade da análise espectral não é completa, tendo em vista que a "desnervação" sinusal cardíaca farmacológica ou cirúrgica não elimina completamente os componentes de baixa e de alta frequência⁽⁴⁷⁾. Ambos os métodos não foram suficientemente padronizados e não foram avaliados quanto a seu valor prognóstico, o que lhes traz desvantagem em relação aos testes clássicos propostos por Ewing, apesar de sabidamente estarem mais precocemente alterados que estes⁽²⁸⁾.

Mais recentemente, o uso da servoplestismomanometria (Finapres) permitiu avaliar, de forma não-invasiva, respostas da frequência cardíaca às manobras de Valsalva, contração isométrica sustentada e mudanças posturais⁽⁴⁸⁾.

Métodos não lineares também têm sido utilizados para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca por meio de mapas de retorno bidimensionais⁽⁴⁹⁾. Em nosso meio, recentemente, foi desenvolvido método com o objetivo de quantificar os resultados obtidos com os mapas de retorno, por meio de sua modificação, o que originou o mapa de retorno tridimensional. Os índices obtidos com a quantificação do mapa de retorno tridimensional são reprodutíveis, detectam modulação simpática e parassimpática, além de identificar neuropatia autonômica diabética⁽⁵⁰⁾.

Métodos que avaliam a variabilidade da pressão arterial

Assim como a frequência cardíaca, também a pressão arterial apresenta flutuações em relação à média, as quais são importante fonte de informação quanto aos mecanismos de regulação cardiovascular. No entanto, a regulação da frequência cardíaca é controlada basicamente pelo sistema nervoso autônomo, enquanto a regulação da pressão arterial depende também de uma série de outros fatores (sistema renina-angiotensina, óxido nítrico, respiração, função

cardíaca e volume de sangue circulante)⁽⁵¹⁾. A variabilidade da pressão arterial tem sido avaliada por meio do cálculo da média dos desvios-padrão das pressões arteriais sistólica, diastólica e média obtidas da análise batimento a batimento de medidas de pressão arterial de 24 horas intra-arterial, método que tem suas limitações⁽⁵²⁾. Análise espectral da pressão arterial, obtida de registros de 24 horas, tem sido proposta na avaliação da variabilidade da pressão arterial, mas ainda não está completamente estabelecida como índice autonômico⁽⁵³⁾.

O uso da servopletismomanometria (Finapres) também permite avaliar, de forma não-invasiva, respostas da pressão arterial a manobras que alteram seu controle. Em pequeno grupo de diabéticos em que foi utilizada, apresentou-se menos sensível que os parâmetros de frequência cardíaca no diagnóstico de disfunção autonômica⁽⁴⁸⁾.

Métodos que avaliam a inervação simpática cardíaca por meio de radioisótopos

Análogos radiomarcados da noradrenalina, que são retidos pelos terminais nervosos simpáticos do coração, permitem o mapeamento da integridade simpática cardíaca⁽⁵⁴⁾. A meta-iodo-benzil-guanidina, quando marcada com ¹²³I (¹²³I MIBG), permite a detecção de nervos simpáticos que captam essa substância, o que ocorre em órgãos ricamente inervados, tais como o coração. Sua utilização no estudo da inervação simpática cardíaca baseia-se no fato de que, após a fase de captação, seu efluxo do tecido extraneuronal é maior que o do tecido neuronal⁽⁵⁴⁾. Redução da captação miocárdica de ¹²³I MIBG em diabéticos com testes cardiovasculares clássicos alterados e também com resultados alterados de análise espectral da frequência cardíaca foi observada por alguns autores, além da constatação de que alguns diabéticos com testes normais podem ter alteração na captação daquele radioisótopo. Esses resultados sugerem que a cintilografia miocárdica com ¹²³I MIBG é método não-invasivo útil no estudo da disfunção simpática cardíaca e provavelmente mais sensível que os métodos clássicos de diagnóstico da neuropatia autonômica diabética⁽⁵⁵⁾.

O radiotraçador ¹¹C-hidroxi-fedrina (¹¹C-HE), recentemente desenvolvido como análogo da noradrenalina para tomografia por emissão de pósitrons, é especificamente captado e retido nos

terminais simpáticos nervosos, o que permite caracterização regional quantitativa da disfunção e perda de neurônios simpáticos⁽⁵⁶⁾. Anormalidades na retenção cardíaca de ¹¹C-HE podem ser detectadas em 40% dos diabéticos com testes autonômicos clássicos normais. Indivíduos com neuropatia autonômica diabética leve apresentam defeitos de captação apenas na parede inferior distal do ventrículo esquerdo, enquanto os neuropatas graves têm envolvimento também de paredes ântero-laterais e inferiores. Além disso, esses pacientes apresentam aumento da captação de ¹¹C-HE da ordem de 33% nos segmentos miocárdicos proximais, sugerindo hiperinervação simpática nessa região⁽⁵⁷⁾.

DISFUNÇÃO SIMPÁTICA E MORTE SÚBITA

A neuropatia autonômica diabética é uma complicação comum do diabetes melito e evidências de disfunção autonômica simpática predizem elevada mortalidade em 5 anos⁽⁷⁾. Observamos que pacientes com neuropatia autonômica diabética apresentam prevalência aumentada de todas as complicações, sobretudo retinopatia proliferativa⁽⁵⁸⁾. Doença renal em fase final, doença macrovascular e morte súbita são as causas de morte. A associação entre nefropatia e neuropatia autonômica poderia, em parte, explicar a maior mortalidade por insuficiência renal. Além disso, menor variabilidade da frequência cardíaca, relativa predominância de atividade simpática durante a noite e perda do descenso noturno da pressão arterial estão associados com neuropatia autonômica diabética e com aumento da mortalidade cardiovascular. Ao menos em parte, o excesso de mortalidade cardíaca pode dever-se a controle neural alterado do sistema cardiovascular. Alguns estudos, incluindo um do nosso grupo, descreveram um grupo de portadores de neuropatia autonômica diabética grave que apresentavam episódios de hipoxemia durante o sono mais prolongados e mais graves que os observados em controles normais ou pacientes com diabetes melito sem neuropatia autonômica diabética. O achado, por si só, não é, no entanto, suficiente para explicar as mortes súbitas relacionadas à neuropatia autonômica diabética^(59, 60).

Por outro lado, um intervalo QT prolongado pode predizer morte cardíaca em pacientes com neuropatia autonômica diabética que recebem insulina e a dispersão do QT é uma variável eletrocardiográfica nova que pode predizer morte

de origem cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca, doença vascular periférica ou hipertensão essencial. Quando avaliada em pacientes com diabetes melito tipo 2, também pode prever a possibilidade de morte súbita de maneira muito clara. Não houve, no entanto, avaliação da relação entre sua presença e ocorrência de distúrbios autonômicos neste estudo. A possibilidade dessa relação deveria ser futuramente avaliada, já que alterações no intervalo QT estão relacionadas à neuropatia autonômica diabética.

CONCLUSÃO

Em resumo, a disfunção simpática pode

ser evidenciada em fases iniciais do diabetes melito. Não há, no entanto, evidências de que seja importante diagnosticá-la em todos os pacientes nessa fase. Por outro lado, morte súbita relacionada a eventos cardiovasculares ocorre com frequência nos pacientes com neuropatia autonômica diabética grave e disfunção simpática que determina hipotensão postural, frequentemente na presença de hipertensão arterial de decúbito, a qual pode ser facilmente identificada clinicamente. Estudos devem ser realizados para desenvolver medidas terapêuticas que visem prevenir a morte súbita e que certamente deverão ser tomadas nessa fase.

IMPACT OF AUTONOMIC DYSFUNCTION IN DIABETES MELLITUS

Beatriz Schaan, Cristina Neumann, Helena Schmid

Over the last years our group has been working in order to elucidate some aspects of the pathogenesis and diagnosis of diabetic polyneuropathies and related complications. In agreement with other investigations, we observed that diabetic cardiovascular sympathetic denervation is related to systemic hypertension during supine position, and orthostatic normo or hypotension. The treatment of these conditions is very peculiar and difficult. Recently, it was demonstrated that cardiac sympathetic dysfunction in diabetes refers to areas of dysinnervation (distal), as well as areas of hyperinnervation (proximal) in the left ventricle. Diabetic individuals with severe sympathetic and parasympathetic dysinnervation also present symptoms reflecting somatic nervous system injury, like paresthesias and numbness, as well as clinical manifestations of autonomic denervation in other systems, like dizziness, dysphagia, vomiting, diarrhea, fecal incontinence, urinary retention and gustatory sweating. The presence of sympathetic autonomic dysfunction predicts a mortality of 60% in 5 years. This high mortality is related to the occurrence of renal insufficiency, ischemic heart disease and arrhythmias. In this review, methods for diagnosing this condition are presented.

Key words: diabetic autonomic neuropathy, diagnostic tests, signs and symptoms, other complications.

Rev Bras Hipertens 1999;3:267-76

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11:592-6.
2. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:1181-94.
3. Thomas P, Ward J, Watkins P, Keen H, Jarret J, eds. *Complications of diabetes*. London: Arnold; 1982. p.109-36.
4. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes MS, Litchy WJ, Kleuin R, Patch JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester

- Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817-24.
5. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-88.
 6. Vinik AI, Holland MT, Lebeau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Coehen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15:1926-75.
 7. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95-108.
 8. Rundles RW. Diabetic neuropathy — general review with report of 125 cases. *Medicine* 1945;24:111-71.
 9. Feldman M, Campbell IW, Clarke BF. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:376-84.
 10. McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 1980;18:279-83.
 11. Tyrer G, Steel JM, Ewing DJ, Bancroft J, Werner P, Clarke BF. Sexual responsiveness in diabetic women. *Diabetologia* 1983;24:166-71.
 12. Frimodt-Moeller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 1970;92:318-21.
 13. Low PA, Fealey RD. Sudomotor neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, et al., eds. *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p.140-54.
 14. Kennedy WR, Sakuta M, Sutherland D, Goetz F. Quantification of the sweating deficiency in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1984;15:482-8.
 15. Campbell LV, Kraegen EW, Lazarus L. Defective blood glucose counterregulation in diabetic is a selective form of autonomic neuropathy. *Br Med J* 1977;2:1527-9.
 16. White NH, Skar DA, Cryer PE, Lewandowski LR, Bier DM, Santiago JV. Identification of type I diabetic patients at increased risk to hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1985;308:485-91.
 17. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care* 1986;9:648-65.
 18. Cacciatori V, Dellera A, Bellavere F, Bongiovanni FT, Gemma ML. Comparative assessment of peripheral sympathetic function by postural vasoconstriction arteriolar reflex and sympathetic skin response in NIDDM patients. *Am J Med* 1997;102:365-70.
 19. Neumann C, Branchtein L, Schmid H. Severe autonomic neuropathy: how many symptoms? *Diabetes Care* 1995;18:13-4.
 20. Flynn MD, O'Brien IA, Corrall RJ. The prevalence of autonomic and peripheral neuropathy in insulin-treated diabetic subjects. *Diabetic Med* 1995;12:310-3.
 21. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabète Métab* 1993;19:143-51.
 22. Pfeifer MA, Weinsberg CR, Cook PL, Reensn A, Halsted JB, Ensick JW. Autonomic neurologic dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1989;7:447-53.
 23. Edmonds ME, Nicolaidis K, Watkins PJ. The importance of autonomic neuropathy in aetiology of diabetic neuropathy foot ulceration. *Diabetologia* 1981;21:506-7.
 24. Gilmore JE, Allen JA, Hayes JR. Autonomic function in neuropathic diabetic patients with foot ulceration. *Diabetes Care* 1993;16:61-6.
 25. Golbert A. Utilização da biotesiometria e estesiometria no rastreamento de neuropatia autonômica cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus. [Dissertação de Mestrado] UFRGS, Faculdade de Medicina, Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, 1997.
 26. Ferreira AS. Uso da estesiometria e biotesiometria para o diagnóstico de polineuropatia periférica do diabetes mellitus e do pé diabético em risco de ulceração neuropática. [Dissertação de Mestrado] UFRGS, Faculdade de Medicina, Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, 1997.
 27. American Diabetes Association. Standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995;18(suppl 1):59-82.
 28. Spallone V, Mezzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997;46(suppl 2):S67-S76.
 29. Neumann C, Schmid H. Standardization of a computerized method for calculating autonomic function tests responses in healthy

- subjects and patients with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:197-205.
30. Campbell IW, Heading RC, Tothill P, Buist TAS, Ewing DJ. Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Gut* 1977;18:462-7.
31. Martyn CN, Ewing DJ. Pupil cycle time — a simple way of measuring an autonomic reflex. *J Neurol Neurosurg Psych* 1986;49:771-4.
32. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;295:916-8.
33. Ferrer MT, Kennedy WR, Sahinen F. Baroreflexes in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 1991;41:1462-6.
34. Ewing DJ, Christopher N, Martyn MB, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8(5):491-8.
35. Ewing DJ, Borseley DQ, Travis P, Bellavere F, Neilson JMM, Clarke BF. Abnormalities of ambulatory 24-h heart rate in diabetes mellitus. *Diabetes* 1983;32:101-5.
36. Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 1984;52:396-402.
37. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Soldà P, Maiello MR, Calciati A, et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993;42:1745-52.
38. Monteagudo PT, Nóbrega JC, Cezarini PR, Ferreira SRG, Kohlmann Jr O, Ribeiro AB, et al. Altered blood pressure profile, autonomic neuropathy and nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 1996;135:683-8.
39. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Frontoni S, Menzinger G. Altered 24h blood pressure profile in type 1 diabetes is associated with autonomic neuropathy and not with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993;36 (suppl 1):A26.
40. Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998;79:69-73.
41. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
42. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.
43. Van Ravenswaail-Arts CMA, Kollé LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GB, Van Geijin HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993;118:436-47.
44. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67:199-204.
45. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990;39:1177-81.
46. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carezza P, Cobelli C, Thomaseth K. Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992;41:633-40.
47. Mancina G, Paleari F, Parati G. Early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy: present and future approaches. *Diabetologia* 1997;40:482-7.
48. Netten PM, Boots JMM, Bredie SJH, Den Arend JACJ, Mol MJTM. An automated computerized method using Finapres for measuring cardiovascular reflexes. *Clin Sci* 1992;83:157-63.
49. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelease RB, Harper RM. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J* 1992;123:704-10.
50. Moraes R, Ferlin E, Polanczyk C, Gross JL, Zaslavski LA, Ribeiro JP. Three-dimensional return map: a new tool for quantification of heart rate variability. *Submetido a publicação*, 1999.
51. Japundzic-Zigon N. Physiological mechanisms in regulation of blood pressure fast frequency variations. *Clin Exp Hypertens* 1998;20:359-88.
52. Mancina G, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Tarazi RC, eds. *Handbook of Hypertension. Pathophysiology of Hypertension: Cardiovascular Aspects. Chapter 8: Blood pressure variability.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V.;

1986. p.125-52.
53. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal. *Hypertension* 1995;25:1276-86.
54. Glowniak JV. Cardiac studies with metaiodobenzylguanidine: a critique of methods and interpretation of results. *J Nucl Med* 1995;36:2133-7.
55. Murata K, Sumida S, Murashima S, Matsumura K, Takeda H, Nakagawa T, et al. A novel method for the assessment of autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients: a comparative evaluation of ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy and power spectral analysis of heart rate variability. *Diabet Med* 1996;13:266-72.
56. Rosenspire KC, Haka MS, Van Dort ME, Jewett DM, Gildersleeve DL, Schwaiger M, et al. Synthesis and preliminary evaluation of carbon-11-meta-hydroxyephedrine: a false transmitter agent for heart neuronal imaging. *J Nucl Med* 1990;31:1328-34.
57. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes. *Circulation* 1998;98:961-8.
58. Neumann C, Schmid H. Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 1995;28:751-7.
59. Neumann C, Martinez D, Schmid H. Nocturnal oxygen desturation in diabetic patients with severe autonomic neuropathy. *Diab Res Clin Prac* 1995;28:97-102.
60. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 1998;11:14-9.