

NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: PERSPECTIVAS ATUAIS

CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: CURRENT OUTLOOK

Maira Regina de Souza¹, Tatiane de Azevedo Rubio¹, Larissa Morete Caieiro da Costa¹, Priscilla Galisteu de Mello¹, Antonio Carlos Pires², Lúcia Helena Buonalumi Tacito³, Luciana Neves Cosenso Martin³, Heitor Moreno Júnior⁴, José Fernando Vilela Martin⁵, Juan Carlos Yugar-Toledo^{1,4}

RESUMO

A neuropatia autonômica cardíaca (NAC) é uma complicação comum do diabetes *mellitus* (DM) e frequentemente, subdiagnosticada. A NAC está associada ao aumento da mortalidade, cardiovascular e renal, doença renal crônica e maior morbidade em pacientes com DM. Apesar dessas consequências, muitas vezes, a NAC permanece sem diagnóstico por um período prolongado. Isso geralmente porque a doença é assintomática até a fase avançada, bem como pela falta de informações e de estratégias de triagem. Clinicamente NAC se manifesta por distúrbios funcionais ou condições clínicas que envolvem desajuste das atividades reflexas cardiovasculares, tais como taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática, instabilidade cardiovascular intraoperatória, disfunção elétrica do coração traduzida por arritmias e isquemia miocárdica silenciosa. Essas alterações comprometem a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. A NAC, segundo sua evolução, pode ser subdividida em subclínica (fase em que predominam alterações funcionais reversíveis) e clínica (quando as alterações neuronais estruturais estão plenamente estabelecidas). A avaliação da integridade do sistema nervoso autonômico é realizada por meio de exploração da atividade parassimpática, analisando o comportamento da frequência cardíaca (FC) em resposta à respiração profunda, ortostatismo ou manobra de Valsalva. A atividade simpática é explorada por meio de aferição da pressão arterial em resposta a mudança de postura (ortostatismo) e esforço isométrico. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos gráficos complementam essa avaliação. Neste artigo de revisão, analisamos recentes informações sobre a epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, e tratamentos da NAC.

Descritores: Neuropatia Autonômica Cardiovascular; Diabetes Mellitus, Disfunção Autonômica; Hipotensão ortostática; Variabilidade da Frequência cardíaca.

ABSTRACT

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a common and often-underdiagnosed complication of diabetes mellitus (DM). CAN is associated with increased mortality, cardiovascular disease, chronic kidney disease, and morbidity in patients with DM, but despite these significant consequences CAN often remains undiagnosed for a prolonged period. This is commonly due to the disease being asymptomatic until the later stages, as well as a lack of easily available screening strategies. Clinically, CAN is manifested by functional disorders or clinical conditions that involve maladjustment of cardiovascular reflex activities, such as tachycardia at rest, exercise intolerance, orthostatic hypotension, intraoperative cardiovascular instability, electrical dysfunction of the heart translated by arrhythmias and silent myocardial ischemia. These changes compromise patients' quality of life and survival. CAN, according to its evolution, can be subdivided into subclinical (phase in which reversible functional changes predominate) and clinical (when structural neuronal changes are fully established). The assessment of the integrity of the autonomic nervous system is performed by exploring parasympathetic activity, analyzing the heart rate in response to deep breathing, orthostatism or Valsalva maneuver. Sympathetic activity is explored by measuring blood pressure in response to a change in posture (orthostatism) and isometric effort. The analysis of heart rate variability (HRV), in the time domain, in the frequency domain and by graphic methods, complement this assessment. In this article, we review the latest developments in the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, consequences, and treatments of CAN in patients with DM.

Keywords: Cardiovascular Autonomic Neuropathy; Diabetes Mellitus; Autonomic Dysfunction; Orthostatic Hypotension; Heart Rate Variability.

1. Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, SP, Brasil.

2. Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, SP, Brasil.

3. Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, SP, Brasil.

4. Faculdade de Ciências Médicas -Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

5. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é uma das doenças crônicas mais prevalentes do mundo e representa um dos maiores problemas de saúde pública do século XXI. As elevadas incidência e prevalência são atribuídas ao envelhecimento populacional e especialmente ao estilo de vida atual, caracterizado por inatividade física e hábitos alimentares que predis põem à obesidade e síndrome metabólica.¹

De acordo com a Organização Mundial da Saúde² e a *International Diabetes Federation (2015)*, a prevalência do *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) alcança 8,8 % da população mundial.³ No Brasil pesquisas apontam *expansão de 5,3% (2006) para 7,6%, (2016) podendo alcançar índices de 10,2% em algumas capitais*. Índices que contribuem para um aumento significativo na morbimortalidade desses pacientes que comumente apresentam fatores de risco associados como excesso de peso e obesidade.⁴

A Neuropatia Autonômica do Diabetes (NAD) é uma das importantes complicações crônicas do DM tipo 1 (DM1) e DM 2.⁵ A prevalência da NAD tem estreita relação com o tempo da doença e a metodologia de investigação, recentes evidências encontraram uma prevalência > 50%.^{6,7} Contudo, esta manifestação é subdiagnosticada e pouco estudada.

Pode apresentar-se como uma neuropatia focal (forma menos frequente), usualmente aguda e autolimitada, ou como um acometimento difuso, consequência da exposição prolongada à hiperglicemia, polineuropatia sensitiva e motora simétrica e distal (PND), ou como neuropatia autonômica diabética (NAD) comprometendo vários órgãos e sistemas, entre esses o sistema cardiovascular, o trato gastrointestinal, geniturinário e ocular. Essas manifestações comprometem a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.⁸ A Tabela 1 sumariza as manifestações clínicas da NAD.

A NAD tende a ser menos expressa em pacientes idosos com DM2 que frequentemente têm comorbidades concomitantes.

O comprometimento do sistema autonômico cardiovascular no diabético ou neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), quando se manifesta, pode apresentar-se de forma aguda ou crônica, reversível ou não e corresponde à disfunção de um ou dos dois componentes do sistema nervoso autonômico (SNA), simpático ou parassimpático.

Registros de prevalência da NAC variam amplamente. Para DM1 foi registrada uma prevalência entre 17-66% e para DM2 31-73%.⁹ Variação justificada pela utilização de diferentes métodos de avaliação da NAC, amostras populacionais heterogêneas e presença de fatores de risco associados.

A NAC se manifesta por distúrbios funcionais ou condições clínicas, que compreendem desajustes de reflexos cardiovasculares, incapacidade de adaptação cardiovascular a diversas modificações funcionais às quais o organismo está sujeito, incapacidade para um adequado desempenho físico, desajustes de processos fisiológicos, disfunção miocárdica contrátil, disfunção elétrica do coração traduzida por arritmias, isquemia miocárdica silenciosa, outros distúrbios cardiovasculares e morte súbita.¹⁰

Porém sabe-se que os testes diagnósticos alteram-se muito antes do aparecimento desses sintomas e o risco da NAC aumenta com a duração do diabetes, o alcance do controle glicêmico e de forma concomitante do acometimento de outros sistemas e órgãos-alvos.¹¹ São fatores de risco associados à NAC, duração do DM2, dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade.¹²

A NAC pode ser subdividida em subclínica (em que predominam alterações funcionais reversíveis) e clínica (quando já há alterações neuronais estruturais): a primeira somente é diagnosticada por meio de testes e pode ocorrer já a partir do diagnóstico de DM2 ou logo nos primeiros anos da doença; a segunda forma, como o próprio nome indica, é sintomática e ocorre em estágios mais avançados da doença.¹³ (Figura 1)

A importância do rastreamento da forma subclínica da NAC - complicação crônica do DM2 - está no aumento da mortalidade atribuída a esta.¹⁴ O alargamento do intervalo Q-T no eletrocardiograma, muitas vezes não diagnosticado, parece estar diretamente relacionado à morte súbita e morte durante o sono.^{15,16}

Isquemia miocárdica grave e assintomática, associada à arritmia cardíaca, pode ser uma das causas de morte súbita observada em pacientes com NAC.¹⁷⁻¹⁹ Embora, não exista unanimidade a respeito.²⁰ Além dos problemas cardíacos propriamente ditos, esses indivíduos também estão mais propensos a desenvolver eventos cerebrovasculares isquêmicos.^{21,22}

A taxa de mortalidade em cinco anos nos pacientes com NAC em diabéticos é de 27% dos casos, contra 8% nos pacientes sem NAC.²³⁻²⁵ A NAC está associada com risco elevado para infarto do miocárdio silencioso e maior mortalidade.^{23,26}

A primeira manifestação é, em geral, taquicardia de repouso e redução da variabilidade da frequência cardíaca.¹⁵ Posteriormente, a frequência cardíaca pode retornar ao normal, mas os ajustes fisiológicos são perdidos.²⁷ A arritmia sinusal física (respiratória) está nitidamente comprometida em indivíduos diabéticos²⁸ e a tolerância ao exercício comprometida com redução da variabilidade dos ajustes da frequência cardíaca e da pressão arterial.²⁹ Além disso, podem ser observadas

Tabela 1. Caracterização clínica das manifestações da neuropatia autonômica em pacientes diabéticos.

Disfunção	Sintomas, sinais, achados clínicos
Cardiovascular	Tonturas, hipotensão postural, hipotensão pós-prandial, taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, isquemia miocárdica ou infarto sem dor, morte súbita e alteração vascular periférica
Autonômica periférica	Alterações na textura da pele, edema, proeminência venosa, formação de calo, perda das unhas, anormalidades na sudorese dos pés
Gastrointestinal	Disfagia, dor retrosternal, pirose, gastroparesia, constipação, diarreia, incontinência fecal
Geniturinária	Disfunção vesical, ejaculação retrógrada, disfunção sexual, dispareunia
Sudomotora	Anidrose distal, sudorese gustatória
Resposta pupilar anormal	Diminuição da acuidade visual no escuro
Resposta neuroendócrina e glicêmica	Redução da secreção de glucagon, secreção retardada de adrenalina.

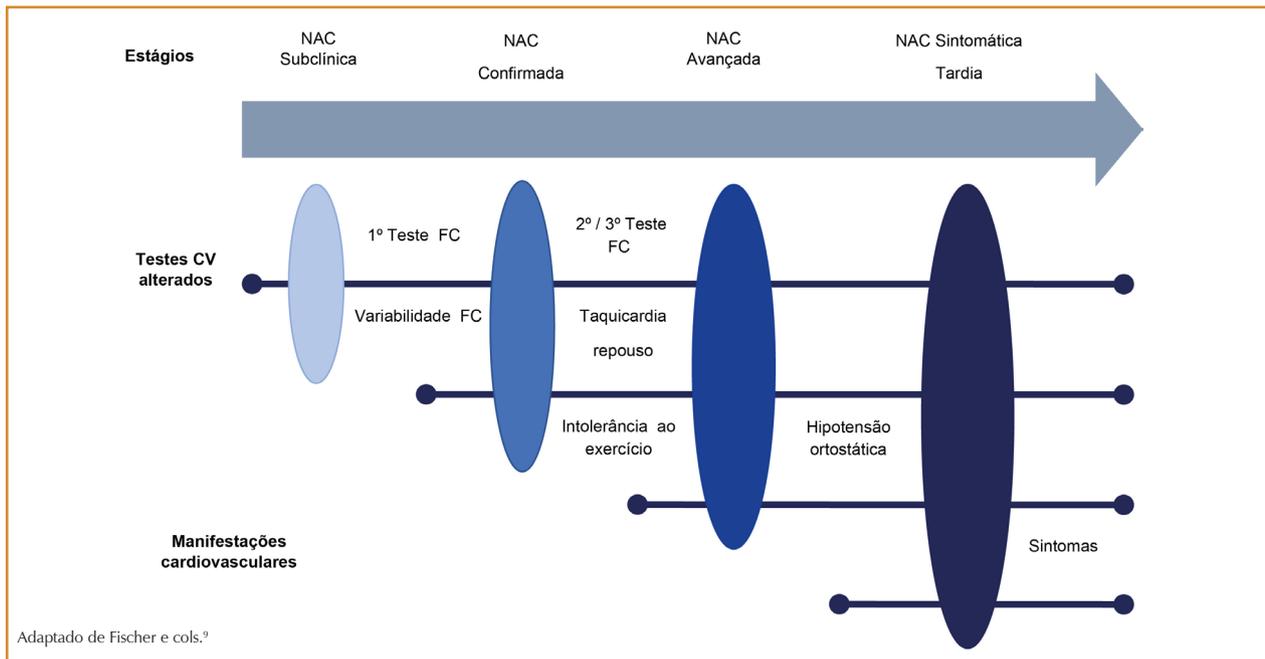


Figura 1. Estágios e principais manifestações clínicas da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) em pacientes diabéticos.

redução da fração de ejeção, disfunção diastólica e diminuição do período de enchimento diastólico de ventrículo esquerdo por redução da complacência.³⁰

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,¹¹ é uma manifestação potencialmente grave que promove síncope postural. Resulta da disfunção das fibras vasomotoras simpáticas eferentes, principalmente dos vasos esplâncnicos^{14,31,32} e da diminuição da resistência vascular total, pode ser agravada pelo uso de antidepressivos tricíclicos e por episódios de diarreia.²⁷

As queixas mais frequentes de pacientes com hipotensão postural são: tonturas, fraqueza, fadiga, borramento ou escurecimento visual, sensação de desmaio, dor no pescoço e, até mesmo, síncope. 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 frequência cardíaca significativamente menor que o do grupo controle durante a mudança de decúbito.⁶

Os pacientes com NAC podem desenvolver isquemia miocárdica silenciosa em função da desnervação cardíaca. Alguns estudos sugerem que isso se dá pelo comprometimento das fibras sensitivas aferentes no sistema nervoso autonômico.^{9,33}

Justifica-se a avaliação clínica da função autonômica cardiovascular para determinar o equilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática sobre o sistema cardiovascular, cujo significado funcional é de extrema importância e está envolvido na ocorrência de eventos cardiovasculares.^{23,26}

Vários testes foram propostos para avaliar a função autonômica no sistema cardiovascular, como o comportamento da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) frente a diferentes estímulos como a respiração, o exercício físico e as mudanças posturais.^{6,15}

NAC subclínica é usualmente detectada por testes reflexos do sistema cardiovascular, os quais permitem detectar precocemente anormalidades na integridade parassimpática e simpática.^{5,26,34,35} São cinco os testes clássicos propostos por Ewing.¹⁵ Considerado padrão ouro por sua fácil execução, segurança, sensibilidade, especificidade, reprodutibilidade; e são indicados como método de diagnóstico e seguimento da neuropatia autonômica diabética cardiovascular. São eles: as respostas da frequência cardíaca às manobras de Valsalva, ficar em pé e respiração profunda, e as respostas da pressão arterial ao ortostatismo e à contração isométrica sustentada.

Os testes apresentam valor prognóstico, a presença de sintomas associados a testes cardiovasculares alterados é preditiva de taxa elevada de mortalidade (56%) em cinco anos.^{6,11}

Testes da função autonômica, mais sensíveis foram propostos como monitorização eletrocardiográfica de 24h e métodos que avaliam o ritmo circadiano da FC (análise espectral) e da PA (monitorização ambulatorial da PA 24 horas).^{34,36-39}

A “American Diabetes Association” (ADA) recomenda “rastreamento” para NAC por ocasião do diagnóstico de DM2 e 5 anos após o diagnóstico de DM1.⁴⁰ A investigação deve incluir uma história e exame físico buscando sinais de disfunção autonômica e pelo menos três testes cardiovasculares da função autonômica.^{23,40}

DIAGNÓSTICO

Atualmente, o chamado protocolo de 7 testes, que inclui os quatro testes de Ewing (Avaliação da variação da FC durante Expiração/Inspiração, manobra de Valsalva, e mudança postural [ortostatismo], da PA para detecção de Hipotensão ortostática) e a análise das três bandas da distribuição espectral da variação da frequência cardíaca (VLF, HF e LF incluindo a razão HF/LF), constitui o protocolo não invasivo com maior acurácia para a detecção precoce da NAC.⁴¹ Esse protocolo

é um excelente marcador das anormalidades da integridade parassimpática e simpática cardiovascular com elevada especificidade e sensibilidade. A Tabela 2 sumariza os principais testes utilizados na avaliação da NAC.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Os critérios de diagnóstico de NAC estabelecida exigem pelo menos dois testes autonômicos alterados segundo os critérios de Ewing.

Utilizando o protocolo de sete testes que utiliza simultaneamente dados da análise espectral e dos critérios de Ewing para definir o diagnóstico de NAC podemos encontrar as seguintes categorias:

nenhum ou um teste positivo	Ausência de NAC ou NAC incipiente
Dois testes positivos	NAC estabelecida
Três ou mais teste autonômicos alterados, hipotensão ortostática	NAC sintomática grave

TRATAMENTO

A detecção precoce do NAC é imperativa para o sucesso da abordagem terapêutica, uma vez que a deservação cardiovascular pode ser reversível nos estágios iniciais.

Entre as estratégias terapêuticas propostas cita-se a otimização do controle glicêmico e dos fatores de risco cardiovascular. O controle adequado da glicemia é um dos pilares essenciais do tratamento da NAC, principalmente no DM tipo 1.

No estudo DCCT/EDIC, o controle glicêmico intensivo com insulina em pacientes com DM1 reduziu a incidência de NAC em mais de 50% quando comparado ao tratamento convencional. Esse benefício foi menos evidente em pacientes com DM2.^{41,42}

O estudo STENO-2, envolvendo pacientes com DM2, microalbuminúria e diversos fatores de risco, mostrou que o tratamento multidisciplinar para controle glicêmico, hipertensão arterial, dislipidemia e mudanças no estilo de vida reduziram a incidência de NAC em aproximadamente 60%, inclusive há evidências do efeito favorável do exercício físico sobre a função autonômica.⁴³ No entanto, atividade física deve ser realizada de forma progressiva em pacientes que apresentam atenuação da resposta fisiológica ao esforço.

TRATAMENTO DA HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

De modo geral, o tratamento da hipotensão ortostática visa o alívio dos sintomas, principalmente com medidas não farmacológicas, sendo que os valores da PA não são um objetivo em si. Dados de estudos randomizados para avaliar a eficácia de medidas não farmacológicas são escassos.⁴²

Atividades físicas devem ser encorajadas para combater a

Tabela 2. Principais testes utilizados na avaliação da NAC.

Teste	Técnica	Resposta SNA
Variabilidade da FC batimento a batimento	O paciente permanece em decúbito dorsal a 30 graus, após 15 minutos de repouso, realiza esforço expiratório para manter uma pressão de 40 mmHg durante 15 segundos (Valsalva). Em torno do 14º segundo o paciente apresenta uma taquicardia máxima fisiológica. Após esse esforço, a válvula do esfigmomanômetro é liberada e o paciente é acompanhado por ECG durante 30 a 45 segundos, quando ocorre uma bradicardia máxima fisiológica. A razão de Valsalva é a relação entre a taquicardia e a bradicardia ou entre o intervalo RR mais longo e o mais curto normal é > 1,2.	Parassimpático
Resposta da FC ao ortostatismo (razão 30:15)	Consiste em realizar o ECG com o paciente em DD nas mesmas condições acima, e, após se levantar (ortostatismo), avalia-se a relação entre as frequências cardíacas ou os intervalos RR correspondentes à taquicardia máxima em torno do 15º batimento e à bradicardia máxima em torno do 30º batimento. Normalmente, uma taquicardia é seguida por bradicardia reflexa. A proporção de 30:15 deve ser > 1,03.	Parassimpático
Teste da respiração profunda (razão E:I)	Consiste em realizar o ECG durante uma inspiração e expiração profundas com duração mínima de 5 segundos cada uma e obter o índice: frequência cardíaca máxima (inspiração) dividida pela frequência mínima (expiração) uma diferença na frequência cardíaca > 15 bpm é normal e < 10 bpm é anormal.	Parassimpático
Teste da hipotensão ortostática (HO)	Paciente em DD a 30 graus durante 15 minutos de repouso. Afere-se a pressão arterial basal e após três minutos de ortostatismo. Uma queda da pressão arterial sistólica maior ou igual a 20 mmHg é considerada alterada e queda na pressão sistólica entre 10 e 19 mmHg é considerada limítrofe.	Simpático
Análise da VFC no domínio do tempo	RRNN: Média dos intervalos RR normais	Simpático e parassimpático
	SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais.	Simpático e parassimpático
	RMSSD: Desvio-padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes	Parassimpático
	pNN50: Percentual de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 ms	Parassimpático
Análise espectral da VFC no domínio da frequência	VLf: controle do tônus vasomotor, termorregulação e sudorese	Simpático
	LF: controle de barorreceptores	Simpático e parassimpático
	HF: atividade parassimpática	Parassimpático

falta de condicionamento, reconhecido fator de exacerbação da hipotensão ortostática.

Outras medidas não farmacológicas devem incluir orientações sobre manobras físicas, como agachamento, mudanças lentas na postura, ou mudanças no estilo de vida, como evitar refeições com carboidratos simples ou aumentar a ingestão de líquidos. Ainda, a reposição volumétrica com fluidos e sal é fundamental para o controle da hipotensão ortostática.

A hipotensão pós-prandial que ocorre em alguns indivíduos entre 1-2 h após a ingestão de alimentos, pode ser minimizada pelas seguintes recomendações: ingerir refeições com baixo teor de carboidratos, aumentar a hidratação durante as refeições, reduzir a ingestão de álcool, deitar em posição semissentada após a refeição e evitar atividades em pé imediatamente após ingestão.¹¹

Quando a intervenção farmacológica é necessária, uma dose baixa de fludrocortisona (dose 0,05 - 0,2 mg/dia) pode ser benéfica para auxiliar a reposição volêmica em alguns pacientes, embora exista preocupação crescente com o risco de hipertensão supina, hipocalemia, retenção de líquidos e insuficiência cardíaca.¹¹

Midodrine (2,5 – 10 mg 3 vezes ao dia), um agonista alfa-1 adrenérgico, é o único medicamento aprovado pela FDA para tratamento sintomático da hipotensão ortostática. Esse fármaco deve ser titulado gradualmente para maior eficácia. Os principais efeitos adversos são a parestesia, hipertensão supina, bradicardia e retenção urinária.¹¹

Os pacientes devem ser orientados para permanecer em posição vertical ou sentado para minimizar a hipertensão de decúbito dorsal.

Recentemente, a droxidopa foi aprovada pelo FDA para o tratamento da hipotensão ortostática neurogênica, mas não especificamente para pacientes com hipotensão ortostática associada à DM.

Eritropoetina (25 – 75 U/Kg 3 vezes por semana), desmopressina, análogos de somatostatina e beta bloqueadores não seletivos são outros fármacos que podem ser usadas para tratamento sintomático da hipotensão ortostática.

TERAPIA FARMACOLÓGICA BASEADA NA FISIOPATOLOGIA DA NAC

A hiperglicemia promove produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), aumento do estresse oxidativo, disfunção endotelial e doença neuronal. Agentes antioxidantes como ácido α -lipóico (ALA), vitaminas A, C e E, acetil L-carnitina, taurina e melatonina podem ter um impacto favorável na prevenção e progressão da NAC.

REFERÊNCIAS

1. Moulis G, Ibañez B, Palmaro A, et al. Cross-national health care database utilization between Spain and France: results from the EPICHRONIC study assessing the prevalence of type 2 diabetes mellitus. *Clin Epidemiol*. 2018 Jul 27;10:863-74..
2. WHO. Global report on diabetes. 2016 - 2018]; Cited on 02/06/2020. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1.
3. IDF Diabetes Atlas. 2017: Brussels - Belgium. Cited on 02/06/2020. Available from: <https://idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
4. SBD. Novas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2015 [cited

Inibidores da aldose redutase (ARI), que bloqueiam a via do poliol, demonstraram eficácia no tratamento da disfunção autonômica periférica em pacientes DM. Porém, foram ineficazes na prevenção da progressão da NAC.

A terapia tríplice com alopurinol, ácido α -lipóico (ALA) e nicotinamida em indivíduos com DM1 parece proteger a progressão de NAC.

Adicionalmente, a administração combinada de ALA, ω -3 PUFAs e benfotiamina demonstrou redução dos marcadores inflamatórios das doenças crônicas e aumento dos parâmetros da VFC, que pode ser útil na prevenção do desenvolvimento e progressão da NAC.

Alguns estudos observaram melhora dos parâmetros de VFC com o uso de inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e betabloqueadores.^{41,42,44}

CONCLUSÕES

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) é uma complicação crônica comum em pacientes com DM.⁴¹ Os principais fatores de risco são controle glicêmico inadequado, duração do DM, idade, presença de neuropatia periférica, nefropatia, retinopatia, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e tabagismo.

As principais manifestações clínicas da NAC são: taquicardia de repouso, redução da tolerância ao exercício, hipotensão ortostática, pré-síncope e síncope, isquemia silenciosa e instabilidade hemodinâmica intra-operatória.¹⁵

Achados de exames complementares como ausência de descenso noturno durante Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), hipoglicemia assintomática, aumento do intervalo QT no eletrocardiograma, associam-se com risco de morte súbita, insuficiência renal e acidente vascular cerebral em pacientes diabéticos com NAC.⁴⁵

A pesquisa de NAC deve ser iniciada aplicando-se os testes clássicos propostos por Ewing. Esses testes de reflexos cardiovasculares constituem os testes padrão-ouro para o diagnóstico de NAC e pelo menos dois testes devem estar alterados para o diagnóstico definitivo de NAC.¹⁵

A avaliação da função autonômica cardíaca também pode ser realizada mediante análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos geométricos.⁴⁶ Exercício físico associado com controle glicêmico intensivo, além de uso de algumas medicações, como ácido alfa-lipoico, β -bloqueadores e inibidores do SRAA estão entre as estratégias terapêuticas disponíveis para prevenção / reversão das alterações que acompanham a NAC.¹¹

2015; Available from: <http://www.diabetes.org.br/images/2015/atlas-idf-2015.pdf>.

5. Schmid H. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus [Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(2):232-43.
6. Foss-Freitas MC, Marques Junior W, Foss MC. Neuropatia autonômica: uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Mar;52(2):398-406.
7. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(4):747-87.

8. Lee PG, Halter JB. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care*. 2017 Apr;40(4):444-52.
9. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:419-34.
10. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? *World J Diabetes*. 2015 Mar 15;6(2):245-58.
11. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1-24.
12. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
13. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2014 Feb;80:21-35.
14. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
15. Ewing DJ. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;30 Suppl:31-6.
16. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabet Med*. 1999;16(8):626-31.
17. Coumel P, Johnson N, Extramiana F, Maison-Blanche P, Valensi P. Modulation de l'électrocardiogramme et troubles du rythme chez le diabétique [Electrocardiographic changes and rhythm problems in the diabetic]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000;93 Spec No 4:59-66.
18. Jermendy G, Tóth L, Vörös P, Koltai MZ, Pogátsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol*. 1991;46(2):189-200.
19. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(2):175-81.
20. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, Low PA, Dyck PJ. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(2):240-5.
21. Cha SA, Yun JS, Lim TS, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016 Oct 14;11(10):e0164807.
22. Töyry JP, Niskanen LK, Länsimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996;27(8):1316-8.
23. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res*. 2017;2017:5374176.
24. Dafaalla MD, Nimir MN, Mohammed MI, Ali OA, Hussein A. Risk factors of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(2):e000336.
25. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*. 1991;79(290):495-502.
26. Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e24-31.
27. Said G. Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(6):331-40.
28. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):334-9.
29. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med*. 1989;87(4):382-8.
30. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(11):928-30, 932, 934-44.
31. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain*. 1975 Sep;98(3):341-56.
32. Hilsted J. Testing for autonomic neuropathy. *Ann Clin Res*. 1984;16(2):128-35.
33. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(1):72-7.
34. Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, Dobrovolskiene R, Verkauskiene R, Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):34.
35. Yun JS, Kim JH, Song KH, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):235-41.
36. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, Duthel F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195166.
37. Silva AKFD, Christofaro DGD, Bernardo AFB, Vanderlei FM, Vanderlei LCM. Sensitivity, Specificity and Predictive Value of Heart Rate Variability Indices in Type 1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(3):255-62.
38. Qiu SH, Xue C, Sun ZL, Steinacker JM, Zügel M, Schumann U. Attenuated heart rate recovery predicts risk of incident diabetes: insights from a meta-analysis. *Diabet Med*. 2017;34(12):1676-83.
39. Qiu S, Cai X, Sun Z, et al. Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 9;6(5):e005505.
40. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S28-S37.
41. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-154.
42. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):251-6.
43. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
44. Lozano T, Ena J. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Rev Clin Esp*. 2017;217(1):46-54.
45. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-53.
46. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):317-27.