JOSÉ LUÍS MEDINA VIEIRA

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA LESÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO EM DIABÉTICOS

PORTO
1 9 8 7

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA LESÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO EM DIABÉTICOS

JOSÉ LUÍS MEDINA VIEIRA

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA LESÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO EM DIABÉTICOS

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE DOUTOR APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

PORTO
1 9 8 7

Artigo 48.°, parágrafo 3—A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.

(*Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto —Decreto n.° 19 337, de 29 de Janeiro de 1931*).

Aos meus Filhos

Susana
Nuno
e
Ricardo

A minha Mulher

Ao Excelentíssimo Senhor Professor
Manuel Pinheiro Hargreaves

A modesta homenagem da minha gratidão

Aos meus Mestres

Aos meus Amigos

CORPO CATEDRÁTICO

DA

FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

PROFESSORES EFECTIVOS

Doutor Alexandre Alberto Guerra de Sousa Pinto
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor António Alberto Falcão de Freitas
Doutor António Augusto Lopes Vaz
Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor António Fernandes de Oliveira Barbosa Ribeiro Braga
Doutor António Germano Pina da Silva Leal
Doutor António Luís Tomé da Rocha Ribeiro
Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis
Doutor Carlos Sampaio Pinto de Lima
Doutor Casimiro Águeda de Azevedo
Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz
Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão
Doutor Eduardo Jorge da Cunha Rodrigues Pereira
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Gomes Ferreira
Doutor João da Silva Carvalho
Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia da Silva
Doutor Joaquim de Oliveira Costa Maia
Doutor José Augusto Fleming Torrinha
Doutor José Carvalho de Oliveira
Doutor José Fernando de Barros Castro Correia
Doutor José Manuel da Costa Mesquita Guimarães
Doutor José Manuel Gonçalves de Pina Cabral

Doutor José Pinto de Barros
Doutor José Ruiz de Almeida Garrett
Doutor Levy Eugénio Ribeiro Guerra
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Manuel Fonseca Pinheiro Coelho Hargreaves
Doutor Manuel José Bragança Tender
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa
Doutor Manuel Miranda Magalhães
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Doutor Norberto Teixeira Santos
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso
Doutor Vítor Manuel Oliveira Nogueira Faria
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

PROFESSORES JUBILADOS

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares
Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos
Doutor António Martins Gonçalves de Azevedo
Doutor Carlos Ribeiro da Silva Lopes
Doutor Eduardo Esteves Pinto
Doutor João Costa
Doutor Joaquim José Monteiro Bastos
Doutor José Afonso Dias Guimarães
Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz
Doutor Manuel Sobrinho Rodrigues Simões

ÍNDICE

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS 21

1. INTRODUÇÃO 27
   1.1. Bibliografia 50

2. MATERIAL E MÉTODOS 63
   2.1. Características da população estudada; critérios de selecção e de exclusão; Protocolo clínico 65
   2.2 Análises bioquímicas: Glicemia, Hemoglobina glicosilada, colesterol total, triglicerídeos e colesterol das HDL 68
   2.3. Noradrenalina (HPLC-ECD) antes e depois dos testes de Valsalva (VA), do exercício isométrico (EXI) e do frio (FRI) 68
   2.4. Testes de avaliação de lesão do SNA cardiovascular 69
      2.4.1. Testes que dão informação, fundamentalmente, sobre o sistema nervoso simpático (S): variações da tensão arterial 69
         2.4.1.1. Resposta tensional ao ortostatismo (HO) 69
         2.4.1.2. Resposta tensional ao exercício isométrico (EXI) 70
      2.4.2. Testes que dão informação, fundamentalmente, sobre o sistema nervoso parassimpático (PS): variações da frequência cardíaca 70
         2.4.2.1. Variação da frequência cardíaca com a respiração profunda (RP) 70
         2.4.2.2. Variação da frequência cardíaca com a mudança de posição (MP) 71
         2.4.2.3. Variação da frequência cardíaca com a manobra de Valsalva (VA) 72
      2.4.3. Graduação da lesão do SNA cardiovascular 73
   2.5. Estudo ultrassonográfico da bexiga para determinação do índice RU (resíduo urinário) 73
   2.6. Exame bacteriológico de urina do 2.° jacto. Identificação do agente bacteriano, contagem de colónias e antibiograma 74
   2.7. Estudo do tempo de trânsito esofágico de água (TTA) por radionuclídeos (99m Tc «Sulphur Colloid») 74
   2.8. Estudo electromiográfico para rastreio de polineuropatia simétrica distal 75

2.9. Estudo oftalmológico para rastreio e classificação de retinopatia diabética ... 76
2.10. Análise estatística ... 77
2.11. Bibliografia ... 77

3. LESÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO CARDIOVASCULAR 79
3.1. Introdução ... 81
3.2. Resultados ... 89
3.2.1. Parâmetros estudados nos 80 diabéticos, consoante o tipo de diabetes e o sexo ... 89
3.2.2. Valores normais de HbA1c ... 91
3.2.3. Reprodutibilidade dos testes, HO, EXI, RP, MP, VA, (coeficiente de variação) ... 92
3.2.4. Sintomas de lesão do SNA ... 92
3.2.4.1. Frequência ... 92
3.2.4.2. Sintoma único e testes de avaliação de lesão do SNA cardiovascular ... 94
3.2.4.3. Sintomas mais frequentes e grau de lesão do SNA cardiovascular ... 98
3.2.4.4. Diabéticos assintomáticos e sintomáticos. Resultados dos testes de avaliação e grau de lesão do SNA cardiovascular ... 99
3.2.5. Testes de avaliação do SNA cardiovascular ... 102
3.2.5.1. Incidência de testes alterados consoante o tipo de diabetes ... 102
3.2.5.2. Incidência de testes alterados consoante o sexo 103
3.2.5.3. Sensibilidade e especificidade dos testes. Falsos positivos e falsos negativos. Valores preditivos. Índice de eficácia ... 104
3.2.5.4. Incidência do grau de lesão do SNA (de acordo com o «score» total) ... 106
3.2.5.5. Influência do sexo e da idade sobre os testes 107
3.2.5.6. História natural das anormalidades verificadas nos 5 testes ... 110
3.2.5.7. Correlação entre os vários parâmetros estudados 112
3.2.5.8. Noradrenalina (NA) em condições basais e após estimulação pelos testes de Valsalva (VA), do frio (FRI) e do exercício isométrico (EXI) ... 124
3.3. Comentários ... 130
3.4. Bibliografia ... 143

4. LESÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO E APARELHO GÉNITO-URINÁRIO (BEXIGA) ... 151
4.1. Introdução ... 153
4.2. Resultados ... 157
4.2.1. Valores normais do índice RU ... 157
4.2.2 Reprodutibilidade do método para determinação do índice RU (coeficiente de variação) ... 159
4.2.3. Caracteristicas da população estudada quanto ao índice RU ... 159
4.2.4. Incidência de índice RU superior ao normal ... 160

4.2.5. Resultados dos parâmetros estudados em diabéticos com índice RU normal e índice RU superior ao normal (tipo de diabetes e sexo) ... 160
4.2.6. Estudo comparativo da frequência de sintomas e de sinais de lesão do SNA em diabéticos com índice RU superior ao normal e com índice RU normal ... 163
4.2.7. Índice RU e grau de lesão do SNA cardiovascular ... 163
4.2.8. Índice RU, polineuropatia simétrica distal e infecção do tracto urinário ... 164
4.2.9. Correlações entre índice RU e outros parâmetros estudados ... 164
4.2.10. Influência da idade e do tempo de evolução da diabetes mellitus no índice RU (coeficientes direccionais de SEWALL-WRIGHT) ... 165
4.3. Comentários ... 165
4.4. Bibliografia ... 168

5. LESÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO E APARELHO DIGESTIVO (ESÓFAGO) ... 171
5.1. Introdução ... 173
5.2. Resultados ... 174
5.2.1. Valores normais do TTA ... 174
5.2.2. Reprodutibilidade do método para determinação de TTA (coeficiente de variação) ... 176
5.2.3. Características da população estudada quanto ao TTA (segundos) ... 176
5.2.4. Incidência de TTA superior ao normal (superior a 15,2 segundos) ... 177
5.2.5. TTA e sintomas digestivos ... 177
5.2.6. Correlações entre os TTA das diferentes áreas de interesse do esófago e os "scores" simpático, parassimpático e total 178
5.2.7. TTA e sinais de antiperistaltismo ... 178
5.2.8. TTA e grau de lesão do SNA cardiovascular ... 179
5.2.9. TTA e polineuropatia simétrica distal ... 179
5.2.10. TTA e índice RU ... 180
5.2.11. TTA e retinopatia diabética ... 180
5.2.12. Correlações entre TTA e outros parâmetros estudados 181
5.2.13. Influência da idade e do tempo de evolução no TTA (coeficientes direccionais de SEWALL-WRIGHT) ... 181
5.3. Comentários ... 181
5.4. Bibliografia ... 186

6. RESUMO E CONCLUSÕES ... 189

7. SUMMARY AND CONCLUSIONS ... 205

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

AN —*Anormal*
BL —*Liminar, «borderline»*
CD —*Cistopatia diabética*
CT —*Colesterol total*
DP —*Desvio-padrão*
DVN —*Disfunção vesical neurogénica*
EXI —*Teste de exercício isométrico*
F —*Feminino*
HbA1c—*Hemoglobina glicosilada*
HDL —*Colesterol das HDL*
HO —*Teste de hipotensão ortostática*
ID —*Insulino-dependente*
M —*Masculino*
MD —*Média*
MP —*Teste de mudança de posição*
N —*Normal*
NA —*Noradrenalina*
NID —*Não insulino-dependente*
NP —*Neuropatia simétrica distal*
ns —*Não significativo*
PS —*Sistema nervoso parassimpático*
RD —*Retinopatia diabética*
RP —*Teste da respiração profunda*
RU —*Resíduo urinário*
S —*Sistema nervoso simpático*
SNA —*Sistema nervoso autónomo*
TG —*Triglicerídeos*
TTA —*Tempo de trânsito da água*
VA —*Manobra de Valsalva*

Não é tarefa fácil realizar uma tese de doutoramento, particularmente, quando não é feita em tempo mais adequado, no decurso da carreira docente.

Apesar de ter sido sempre um dos meus objectivos penso que deveria ter sido realizada mais cedo mas, os que me conhecem bem estão a par das circunstâncias que o impediram e o justificam.

Mas este atraso também teve algum proveito; a experiência adquirida ao longo destes anos, permitiu a opção por uma tese de índole clínica, sobre um tema aliciante, pleno de actualidade e não muito estudado entre nós.

Mas, fazer uma tese clínica implica muitas dificuldades, algumas inultrapassáveis; refiro-me a limitações de ordem ética e às que são dependentes da selecção dos doentes, para não citar as que advêm das insuficiências de material ou de obstáculos de vária ordem que vão surgindo no percurso.

No entanto, o resultado final deste conjunto é altamente compensador e confortante. Os doentes foram profundamente estudados quanto ao sistema nervoso autónomo e, por isso, foram criadas condições para o tratamento mais adequado, quando isso foi possível.

Tivemos, mais uma vez, oportunidade de comprovar que um trabalho tão vasto não seria possível sem a colaboração de uma equipe dedicada, de um conselho competente, do estímulo de Amigos.

Temos consciência plena das deficiências e limitações deste estudo que não é mais do que o limiar do conhecimento por nós adquirido sobre a lesão do SNA em diabéticos.

Foram muitos os auxílios que recebemos e muito contribuiram para a realização deste trabalho; sem eles, dificilmente conseguiríamos atingir o objectivo que tínhamos em mente.

Cumpre-me agradecer a todos os que me ajudaram, mas é justo destacar aqueles cujo contributo foi fundamental.

—Ao Senhor Professor Manuel Pinheiro Hargreaves, a quem devo a minha formação de Medicina Interna e de Endocrinologia, desejo agradecer a orientação, o interesse e o estímulo que soube transmitir-me desde o início da minha formação médica. A lição do seu saber e experiência nunca será por mim esquecida.

—Do Senhor Professor Mário Cerqueira Gomes recebi a orientação do seu conselho que foi um contributo de valor que agradeço penhoradamente.

—No Senhor Professor Fernando Brandão encontrei o Amigo de sempre; no seu convívio senti o ânimo necessário para continuar e resolver imensas dificuldades; é o momento de lhe expressar a minha maior gratidão.

—Ao Senhor Professor Walter Osswald agradeço o acolhimento e as facilidades concedidas no Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Medicina do Porto no que concerne ao doseamento de noradrenalina.

—A análise estatística foi fruto da competência do Senhor Professor Joaquim Maia a quem agradecemos muito reconhecidos a disponibilidade e a gentileza com que sempre nos recebeu.

—Ao Senhor Professor Lopes Vaz agradeço todo o apoio e estímulo manifestados.

—Ao Senhor Professor Manuel Rodrigues Gomes, desejo dirigir uma palavra de agradecimento pela ajuda que sempre nos concedeu.

—À Senhora Doutora Maria Fernanda Guerra desejo agradecer a colaboração dedicada desde há muitos anos.

—À Senhora Doutora Maria Adelaide Cruz e ao Senhor Doutor Jorge Polónia agradeço a colaboração prestada não só na realização e leitura de algumas provas mas também nos doseamentos de noradrenalina e estudo clínico de alguns dos doentes seleccionados.

—Os doseamentos de hemoglobina glicosilada foram realizados no Laboratório do Senhor Professor Manuel Pinheiro Hargreaves a quem agradeço reconhecido esta generosa contribuição.

—O estudo do trânsito esofágico foi realizado no Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina do Porto e, por isso, expressamos a nossa gratidão à sua Directora, Senhora Doutora Isolet Amaral, bem como às Senhoras Doutoras Ana Maria Medina e Maria José Pinheiro que nos deram a melhor colaboração.

—O estudo da retina devê-mo-lo ao Serviço de Oftalmologia do Hospital de S. João; ao seu Director, Senhor Professor Castro-Correia e aos seus Colaboradores, Senhores Doutores Arnaldo Brandão, Jaime Araújo, José Borges e Vítor Rosas, agradeço reconhecido.

—O estudo ultrassonográfico da bexiga foi feito na Unidade de Ultrassonografia do Serviço de Cirurgia 1; agradecemos reconhecidos as palavras amigas e o apoio concedido pelo seu Director, Senhor Professor Amarante Júnior, e a colaboração que nos foi prestada pelo Senhor Doutor Mário de Assunção.

—O estudo electromiográfico foi realizado na Unidade de Neuro-Fisiologia do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital de S. João: ao Senhor Professor Celso Cruz, Director do Serviço, e ao Senhor Doutor Rolando Barbosa desejo manifestar a maior gratidão pela colaboração prestada e, sobretudo, as palavras de estímulo constante.

—À Senhora Doutora Maria Luísa Vila-Cova, agradeço as palavras e as acções que foram um auxílio permanente.

—À Senhora Doutora Maria Teresa Lima, do Laboratório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do Porto, desejamos manifestar a nossa gratidão pelos doseamentos de glicose e de lipídeos.

—Ao Senhor Doutor Mário Reis agradeço a colaboração, no âmbito da sua especialidade.

—Aos Amigos e aos Colegas do Serviço que de algum modo contribuiram para a elaboração deste trabalho, o meu obrigado.

—À Senhora Doutora Maria Luísa Brazão agradeço a revisão do texto.

—Aos Profissionais de Enfermagem e aos Auxiliares do Serviço de Medicina IV, manifesto a minha gratidão pela colaboração prestada.

—Agradecemos os apoios concedidos pelo Instituto Nacional de Investigação Científica no âmbito do Projecto C_N P_1.

—À Boheringer Manheim, à Novo Industri Portuguesa e ao JABA, desejo agradecer todo o auxílio concedido.

—Aos Laboratórios Bial, JABA, Lepetit e Luso-Fármaco, agradecemos a cedência de algumas referências bibliográficas.

1. Introdução

«...in fact no more than an overture. The main body of the work is to come».

SIR GEORGE PICKERING

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das causas mais frequentes da lesão do sistema nervoso autónomo (SNA), facto que, por si só, justifica a atenção que tem merecido nos últimos anos, ao qual se associa a opinião de alguns autores de que a sua existência pode sugerir mau prognóstico para o doente seu portador (21, 49, 77, 127, 149). O rastreio sistemático desta complicação deve ser feito em todos os diabéticos, não só por Especialistas, através do exame clínico e utilizando até métodos mais complexos e mais precisos, mas também a nível dos cuidados primários de saúde, pelos meios acessíveis ao Clínico Geral.

A lesão do SNA tem sido reconhecida como responsável por disfunções a nível cardiovascular, gastrintestinal, génito-urinário, alterações da sudação (86, 88), instabilidade vaso-motora (86, 110, 114), disfunções a nível pupilar (115, 137), ausência de percepção da hipoglicemia, defeitos na contra-regulação da glicose (25, 26) e até paragem respiratória (49, 119).

Têm sido descritas algumas anormalidades, de natureza neuro-endócrina, relacionadas com lesão do SNA. A secreção de polipeptídeo pancreático (PP), que é influenciada pelo sistema nervoso parassimpático, está diminuida em diabéticos com lesão do SNA quando é estimulada pela hipoglicemia provocada (82, 93, 99); também têm sido referidas alterações da secreção de PP, em resposta a uma refeição ou ao exercício, em doentes diabéticos portadores de lesão do SNA (48, 80). Têm sido descritas respostas anormais da glicagina e da somatostatina quando há lesão do

SNA, acontecendo o mesmo com o peptídeo inibitório gástrico (GIP), com a motilina e com a gastrina (1, 55, 61, 82, 97, 98, 104).

Em relação às catecolaminas também têm sido referidas respostas anormais a diferentes estímulos em diabéticos que sofrem de lesão do SNA. A secreção de noradrenalina está reduzida durante o exercício, após a mudança para a posição de pé e em resposta ao «edrophonium» (17, 27, 48, 80, 96). Em relação com o comportamento da noradrenalina, estão descritos dois tipos de respostas, sendo um designado de hipo—adrenérgico e outro de hiper—adrenérgico; o primeiro, é devido a lesão do sistema nervoso simpático e, o segundo, a diminuição do volume intra-vascular (27, 145).

Podem ser várias as consequências resultantes da lesão do SNA cardiovascular.

A desnervação cardíaca, devida a lesão do sistema nervoso parassimpático (PS) e simpático (S), foi sugerida há muito tempo por EICHHORST (38); o sistema nervoso autónomo garante ao coração mecanismos de controlo importantes, cuja lesão vai repercutir-se na frequência cardíaca; as duas consequências clínicas que a caracterizam são a taquicardia em repouso e a frequência cardíaca fixa (47).

Segundo alguns autores (148), a desnervação cardíaca parassimpática precede a simpática, o que é traduzido por taquicardia, embora nem todos estejam de acordo, mas à medida que a lesão simpática progride, a frequência cardíaca vai diminuindo, o que faz com que alguns diabéticos, com lesão grave do SNA, não tenham taquicardia (50, 148); nestes casos de neuropatia avançada, o coração fica efectivamente privado de inervação quer parassimpática quer simpática (50, 100).

O coração totalmente desnervado pode ter uma frequência cardíaca fixa, que não responde a qualquer estímulo e que em condições normais a alteraria (100); uma das consequências desta situação poderá corresponder à exarcerbação da hipotensão postural quando o doente adopta a posição de pé, porque o coração perde a capacidade de acelerar a frequência (148); a desnervação também limita a resposta cardíaca ao exercício (79, 148).

A hipotensão ortostática na DM é provocada por lesão do sistema nervoso simpático, o que implica a perda de vasoconstri-

ção periférica e esplâncnica (148); é habitualmente, uma manifestação tardia de lesão do SNA (111, 126, 148) estando implicadas, principalmente, as vias simpáticas eferentes (9, 114).

O doente diabético pode sofrer de hipotensão ortostática por deplecção do volume plasmático, devido a perda de sódio e de água, associada a nefropatia; neste caso, pode ser difícil o diagnóstico diferencial entre esta causa e a lesão do SNA; na primeira situação, pode acompanhar-se de taquicardia, palidez e sudação, enquanto na segunda, estes sinais podem não aparecer, por lesão simpática associada (74, 129); outro índice importante, para distinguir as duas situações, é a concentração plasmática de noradrenalina em repouso e na posição de pé, pois, no primeiro caso, a concentração pode triplicar, enquanto na segundo, não sofre alteração quando o doente adquire a posição ortostática (74, 129).

O diagnóstico da hipotensão ortostática, através da história clínica, nem sempre é possível porque faltam os sintomas, mesmo com quedas tensionais acentuadas (129); as queixas mais frequentes são tonturas, vertigens ou síncope, quando se adopta a posição de pé (86); os sintomas podem variar de acordo com a zona do corpo mais vulnerável à hipoperfusão, sendo um exemplo o da dor torácica no doente com alterações vasculares coronárias (129).

Outros doentes podem apresentar sintomas de disfunção simpática, como visão enevoada, por deficiente resposta pupilar à luz (115, 129), ou ainda sintomas compatíveis com acidente vascular cerebral transitório quando existe uma má irrigação arterial cerebral (129). Com alguma frequência, os sintomas podem manifestar-se a seguir às refeições e são mais acentuados de manhã (129).

Tem sido referido também o carácter intermitente da sintomatologia (118) relacionando-o com dois factores responsáveis, como seja a retenção de líquidos devida a diversas causas, nomeadamente renal ou cardíaca, ou à injecção de insulina (57, 148); admite-se que a hipotensão ortostática, que se instala a seguir à injecção de insulina, seja provocada por vasodilatação (3) com diminuição do retorno venoso, baixa na pressão da aurícula direita e no débito cardíaco, em doentes com neuropatia (113); além deste mecanismo, pensa-se que a insulina também pode actuar reduzindo o volume plasmático (102).

A acção hipotensiva da insulina é mais acentuada em diabéticos portadores de lesão do SNA com reflexos cardiovasculares anormais (113, 118).

Tem sido referida, e a prática clínica revela-o a cada passo, uma maior prevalência de enfarte de miocárdio indolor, ou «silencioso», o que tem sido relacionado com a coexistência de lesão do SNA (22); em alguns diabéticos falecidos na sequência desta complicação foi demonstrada lesão de fibras nervosas do SNA do miocárdio (51). Em alguns diabéticos, com lesão do SNA, têm ocorrido enfartes do miocárdio acompanhados de dor (14).

A existência de calcificação da camada média das artérias periféricas, associada a neuropatia diabética, foi verificada por EDMONDS e col. (37), sugerindo, como causa possível, a desnervação simpática; têm sido descritas alterações ao nível do músculo liso arterial, com focos de necrose, como consequência de simpaticectomia (11).

A lesão do sistema nervoso simpático tem sido responsabilizada ainda pela perda de controlo vaso-motor e pelo aumento do fluxo sanguíneo periférico (148). Os estudos realizados revelaram um aumento do fluxo sanguíneo diastólico e abertura de «shunts» arteriovenosos (147), em diabéticos portadores de lesão do sistema nervoso simpático, o que poderia ser responsável também, pelo edema neuropático (30, 111).

As repercussões da lesão do SNA, sobre o aparelho génito-urinário, são traduzidas, fundamentalmente, por impotência, ejaculação retrógrada e disfunção vesical neurogénica (DVN) também chamada cistopatia diabética (62).

A impotência, por lesão do SNA, é devida ao envolvimento das fibras parassimpáticas que provocam a erecção (nervos erectores parassimpáticos sagrados e que inervam a arteríola do tecido eréctil) (52, 108) e a perturbações funcionais provocadas por alteração do tempo de resposta do reflexo bulbo-cavernoso (89); é permanente e irreversível (41, 62).

A influência sobre a função sexual feminina também tem sido estudada, embora com menos profundidade, mas os resultados têm sido contraditórios (41); num estudo, dos mais recentes sobre este tema, foi verificado não existir diferença, entre mulheres diabéticas com e sem lesão do SNA, no que diz respeito ao interesse sexual e ao orgasmo (44). A disfunção sexual da mulher

diabética não tem correlação com a presença de neuropatia periférica nem tão pouco com outras complicações como retinopatia, nefropatia e doença vascular periférica; aparentemente, não existe razão que justifique um comportamento tão diferente entre os dois sexos e, por isso, há quem admita que seja devida à falta de meios que avaliem objectivamente a resposta sexual no sexo feminino (43).

A impotência do diabético pode ser devida a outras causas, isto é, não é exclusivo da lesão do SNA; a doença vascular, como exemplo de causa orgânica, pode diminuir a pressão sanguínea no pénis (89); a impotência de causa psicogénica também pode afectar o diabético como qualquer outro indivíduo; outras causas podem ser devidas a doença neurológica ou a medicamentos (41).

Embora se reconheça a dificuldade do diagnóstico diferencial e seja admissível que, pelo menos em alguns casos, a etiologia da impotência seja multifactorial (por exemplo, com componente neuropático e vascular), a clínica pode ajudar-nos na destrinça das causas possíveis.

O início da impotência neuropática é sempre gradual, de progressão lenta durante meses ou anos, sendo mantidas até um estadio mais avançado, a emissão dependente do sistema nervoso simpático e a ejaculação dependente dos nervos vergonhosos (45); uma característica marcante da impotência neuropática é a persistência da líbido (43). A impotência psicológica é caracterizada pela sua selectividade e periodicidade, muitas vezes é de instalação aguda, são mantidas erecções e emissões nocturnas, o indivíduo continua a ter a capacidade de masturbação e existe sensibilidade testicular; por outro lado, a tumescência peniana nocturna é normal, ao contrário do que acontece na impotência neuropática.

O diagnóstico de impotência de causa neuropática, em diabético com uma história típica de declínio da potência sexual, pode ser sugerido quando existem outros sintomas associados compatíveis com a lesão do SNA.

Em casos menos evidentes de lesão do SNA é difícil ter a certeza sobre a causa, especialmente quando a impotência é o único sintoma existente compatível com aquela lesão; nestes casos, a presença de testes anormais, que avaliam os reflexos cardiovasculares, pode auxiliar o diagnóstico etiológico (117).

No caso de impotência de causa vascular, o problema fundamental reside na alteração da circulação devida a arteriosclerose difusa avançada com trombose da bifurcação aórtica (41).

Como a testosterona é uma hormona com papel importante na potência sexual, já foi averiguada a existência de alterações na sua concentração o que não se verificou em diabéticos com e sem impotência (41).

A ejaculação retrógrada também pode ser uma consequência da lesão do SNA no diabético, devido a incompetência do esfíncter vesical interno, o que permite o fluxo retrógrado do líquido seminal; situação semelhante pode acontecer após ressecções transuretrais, após simpaticectomia bilateral e durante o uso de medicamentos simpaticolíticos (66, 134).

Quando há ejaculação retrógrada, acontece o orgasmo, mas não se dá a ejaculação em condições normais; nestes casos, o diabético ainda mantém alguma capacidade de erecção. A ejaculação retrógrada deve ser uma das causas em que se deve pensar perante um diabético com suspeita de esterilidade (45, 72). O diagnóstico é confirmado pela demonstração de espermatozoides activos e móveis na urina, colhida por algaliação, após a sensação de ejaculação (134).

A repercussão da DM sobre o SNA da bexiga condiciona alteração funcional a que se deu o nome de disfunção vesical neurogénica (DVN) ou cistopatia diabética (CD) (28). O SNA da bexiga é constituído pelos nervos parassimpáticos sagrados e simpáticos dorso-lombares; as fibras pré-ganglionares parassimpáticas são fonte de estímulos para a bexiga, particularmente, para o músculo detrusor (28); as fibras simpáticas vão enervar o trígono e o músculo liso da uretra, sendo também origem de estímulos inibitórios sobre os gânglios parassimpáticos vesicais e o músculo detrusor (28); a activação das fibras parassimpáticas, que inervam o músculo detrusor e o relaxamento do esfíncter uretral externo, são fenómenos essenciais para iniciar a micção; a inervação simpática é responsável pelo aumento da resistência uretral e pela depressão das contracções do músculo detrusor (28). Estão envolvidos, nos mecanismos da micção, vários órgãos efectores que implicam uma acção integradora que se verifica a vários níveis do neuro-eixo; certos mecanismos reflexos, como os que controlam os esfíncteres e a actividade simpática inibitória sobre a

bexiga, são organizados a nível da medula espinal, enquanto a actividade parassimpática sagrada, que exerce a sua acção sobre o músculo detrusor, tem uma organização central mais complexa (28, 29, 95).

A DVN pode apresentar-se de modo diferente consoante a fase em que é observada e só com meios auxiliares de diagnóstico (cistomanometria, fluxometria, perfil da pressão uretral, etc.) é possível diagnosticar a fase assintomática (12, 60); a evolução do quadro clínico conduz, progressivamente, à paralisia vesical com retenção urinária, caracterizada por uma bexiga hipotónica que não esvazia completamente; apesar disto, os sintomas urinários só aparecem em menos de metade dos doentes (13, 58) e são quase sempre constituídos por intervalos maiores entre as micções, hesitação e jacto fino obrigando a maior esforço na micção (39).

Quando se chega à fase de retenção urinária grave, traduzida, às vezes, por globo vesical, pode acontecer incontinência de «overflow», acompanhada de disúria e urgência se sobrevém infecção, que é uma complicação frequente (42, 86); esta fase é favorável ao aparecimento de pielonefrite, factor de agravamento possível de insuficiência renal pré-existente (42); é importante excluir outras causas que se manifestem por sintomas sugestivos de retenção urinária, como seja a hipertrofia prostática (13).

A DVN com retenção urinária pode ser responsável por informações erradas, quando se utiliza o método das glicosúrias, o que constitui mais um argumento de valor a favor da opção pelas glicemias capilares como método mais seguro e preciso de auto-controlo.

A nível do aparelho digestivo não são muito frequentes as manifestações clínicas, pois só um número relativamente reduzido de doentes apresenta sintomas, apesar da existência de sinais que sugerem lesão do SNA; este facto contribui concerteza para os poucos dados disponíveis sobre a prevalência de sintomatologia digestiva no diabético.

Um exemplo demonstrativo do que afirmamos diz respeito ao esófago, cuja disfunção motora, relacionada com a lesão do SNA, tem sido estudada com maior intensidade nos últimos anos. Em 1966 e 1983, duas revisões sobre manifestações gastrintestinais da DM (54, 91) não incluiram repercussões a nível esofágico. Em 1967, é publicado um dos primeiros estudos que relaciona a dis-

função motora do esófago com a neuropatia diabética (106) e, a partir de então, têm sido vários os trabalhos de investigação que relacionam as duas entidades nosológicas (18, 107, 138). A sintomatologia, quando presente, é constituída por sensação de queimor retro-esternal, regurgitações, e/ou, menos frequentemente, por disfagia (18, 73, 141).

Os sintomas, além de raros, podem ser provocados por etiologias diversas da lesão do SNA, por exemplo, a monilíase esofágica, responsável por disfagia ou odinofagia (46) o que implica, como é óbvio, o diagnóstico diferencial das duas patologias.

A disfunção do esófago parece ser o resultado da lesão parassimpática pré-ganglionar, caracterizada por degenerescência do axónio e destruição da bainha mielínica (36) podendo manifestar-se por anomalias motoras, como peristalse diminuída, contracções terciárias e refluxo ao nível do esfíncter inferior (36).

Como tem sido referido, em associações com disfunção esofágica, os doentes, com problemas de motilidade gástrica, podem sofrer de neuropatia periférica e/ou lesão difusa do SNA, da qual a manifestação mais comum é a hipotensão ortostática (141).

A repercussão da lesão do SNA sobre o estômago é habitualmente assintomática, apesar da dilatação e do esvaziamento retardado («gastroparesis diabeticorum») (36, 130, 141). O lento esvaziamento gástrico, ou retenção gástrica, pode provocar um desconforto abdominal vago, queimor retro-esternal, náuseas, vómitos (141) e ainda sensação de plenitude gástrica pós-prandial e de saciedade precoce (36, 73); esta sintomatologia é de instalação insidiosa, mas pode ter aparecimento agudo na cetoacidose diabética (36); a evolução é variável, sucedendo-se às crises de gastroparesia períodos de acalmia. Em alguns casos, a retenção gástrica é responsável por instabilidade na glicemia, com alternância de crises de hipoglicemia e de hiperglicemia (15, 73); outra complicação da gastroparesia pode ser o aparecimento de «bezoard» gástrico (16, 34), que pode impossibilitar o diabético de se alimentar (73); nestes casos, também pode criar-se um ambiente no qual a hipocloridria desempenha papel importante, favorável ao crescimento bacteriano bem como à candidíase gástrica (141).

A causa da gastroparesia parece estar relacionada com lesão vagal, visto que é através deste nervo que chegam ao estômago os reflexos que regulam a motilidade e o esvaziamento gástricos

(141). A favor desta hipótese está o facto do estômago aceitar volumes grandes sem aumentar a pressão intra-gástrica; este relaxamento receptivo, mediado pela inervação vagal, altera-se após vagotomia de modo semelhante ao que acontece na DM (141).

Apesar de haver argumentos a favor duma lesão vagal, existem diferenças entre a gastroparesia do diabético e a pós-vagotomia; na primeira, a perturbação predomina sobre os sólidos, enquanto na segunda, a relação fisiológica de esvaziamento de líquidos e sólidos está conservada (73).

Nos diabéticos também são frequentes a acloridria e a gastrite associadas; BARON (8) é de opinião que, tomando em consideração as anormalidades histológicas caracterizadas pela degenerescência mielínica dos nervos vagos de diabéticos e os estudos de secreção gástrica, a «auto-vagotomia» deveria ser considerada como parte do espectro da lesão do SNA dos diabéticos, não surpreendendo que a incidência de úlcera duodenal nestes doentes seja apenas igual a 1/3 da da população normal. A gastrite atrófica é mais frequente nos diabéticos podendo atingir uma prevalência de 85%, particularmente nos mais idosos (73).

A actividade motora do estômago também está perturbada, podendo estar ausentes as habituais três contracções por minuto ou haver redução da amplitude das ondas peristálticas; curiosamente, o estudo histológico da parede gástrica de diabéticos com gastroparesia não revela anormalidades a nível dos plexos de MEISSNER ou de AUERBACH (65).

Nos doentes diabéticos encontram-se anticorpos contra vários componentes gástricos, com maior frequência do que em indivíduos não diabéticos (141); é o caso dos anticorpos anti-células parietais e anti-factor intrínseco, cuja presença é mais frequente em diabéticos ID com complicações, particularmente no sexo feminino (65).

Tal como o esófago e o estômago, o intestino delgado é «um órgão alvo de doenças sistémicas» (142) e pode ser extensamente envolvido na DM, mas com características diferentes; neste caso, os sintomas são mais frequentes, a começar pela obstipação (91); mas a diarreia e/ou esteatorreia (141) podem ser indicativos de lesão do SNA do intestino delgado. A diarreia diabética é aquosa, não acompanhada de dor nem de sangue, com características clínicas bem definidas: as dejecções são muito frequentes, impe-

riosas, pós-prandiais e, por vezes, nocturnas; habitualmente, evolui por crises, que demoram dias ou semanas, seguidas por períodos de trânsito normal ou até de obstipação; 50% destes casos acompanham-se de esteatorreia moderada sem síndrome de má absorção nem perda de peso (73); um estudo recente realçou a frequência de incontinência devida a disautonomia do esfincter interno (53).

A patogenia da diarreia diabética ainda não está totalmente esclarecida (142); de facto, a existência de diarreia e/ou esteatorreia num doente diabético pode estar relacionada com patologias tão diversas como a lesão do SNA, o desenvolvimento bacteriano ao nível jejunal associado a uma lentificação do trânsito e criação, portanto, de um síndrome semelhante ao de ansa cega, a pancreatite crónica com insuficiência exócrina, que é uma causa rara de diarreia e esteatorreia na DM, e/ou a doença celíaca do adulto (65). A lesão do SNA parece desempenhar um papel fundamental na patogenia da diarreia, mas persistem algumas dúvidas (141); o único achado anátomo-patológico significativo é uma tumefacção dendrítica não específica ao nível de gânglios simpáticos pré-vertebrais e para-vertebrais, mas que estão muitas vezes presentes em diabéticos quer haja ou não diarreia (141); as células ganglionares dos plexos de AUERBACH e MEISSNER são normais e a mucosa intestinal, neste grupo, é habitualmente normal, apesar de haver esteatorreia (65); os testes de secreção pancreática exócrina são normais, o que não favorece a causa de insuficiência pancreática (151).

Embora a causa da diarreia diabética não esteja ainda bem definida, admite-se que, quando está associada a sintomas de lesão do SNA como impotência, sudação gustativa e hipotensão ortostática, possa ser devida àquela lesão (10). Do estudo realizado por TEIXEIRA (142) foi realçado que: «embora nos nossos doentes com diarreia diabética o envolvimento do SNA não se tenha verificado ou não tenha sido pelo menos evidente na sua maioria, foi contudo, habitual nos casos com diarreia marcada e má absorção».

As repercussões sobre o intestino grosso são, fundamentalmente, traduzidas por obstipação e um cólon atónico e dilatado (73). Em alguns casos mais graves pode simular uma obstrução intestinal ou predispor à formação de fecalomas (65); já têm sido

referidas ulcerações estercorais associadas à distenção do cólon e erosão mucosa subsequente (141); também nestas situações tem sido referida, simultaneamente, a presença de neuropatia periférica (141).

A existência duma vesícula biliar dilatada e atónica pode ser uma manifestação de neuropatia diabética, verdadeira «vesícula neurogénica» muitas vezes assintomática (73); o estudo de VOGELBERG e col. (154) concluiu que a lesão do SNA da vesícula biliar, em diabéticos ID, pode ser um factor de risco importante na patogenia da litíase vesicular.

As alterações da sudação são responsáveis pela pele seca que está presente, com muita frequência, em diabéticos e que implica algumas consequências, como seja a incapacidade da participação cutânea na regulação da temperatura corporal (86); a perda da sudação é mais comum nos membros inferiores, podendo existir, em zonas não afectadas, hipersudorese (86). Os sintomas e sinais mais comuns são a sensação de mal estar em períodos de tempo quente ou sudação profusa de predomínio nocturno a nível da face, pescoço e parte superior do tórax, que contrasta com a pele seca de áreas atingidas por lesão do SNA (64), e que podem ser interpretadas como sugerindo hipoglicemia.

A sudação gustativa, sinal mais raro, acontece poucos segundos após o início de uma refeição que inclua determinados alimentos como queijo, «pickles», álcool ou vinagre; neste caso, a sudação profusa é mais evidente na face, pescoço e parte superior do tórax (86).

A instabilidade vaso-motora manifesta-se de modo menos evidente, sendo mais frequentes as queixas de pés frios (que, uma vez aquecidos, podem permanecer assim várias horas apesar da retirada da fonte de calor) (86); de um modo geral, é de realçar o facto de existir uma adaptação circulatória lenta às alterações da temperatura ambiente (110, 114).

As disfunções a nível pupilar em diabéticos já tinham sido descritas há muitos anos (137); estudos posteriores, que utilizaram técnicas mais sofisticadas e apenas acessíveis ao Oftalmologista, vieram demonstrar que, nos diabéticos portadores de lesão do SNA, o diâmetro pupilar era mais pequeno do que no indivíduo normal, quando observado na câmara escura (115, 120, 137); a par deste achado, verificou-se que os movimentos espontâneos

da pupila, próprios do indivíduo normal, desapareciam em diabéticos com lesão do SNA (75).

A crise hipoglicémica grave, que pode complicar-se por coma, convulsões ou lesão cerebral permanente, é um problema que complica a vida de alguns diabéticos (25, 83, 103, 140). Estes doentes têm sinais pré-monitórios ligeiros, como palpitações e diaforese, mas não têm a percepção da hipoglicemia a tempo de se auto-tratarem ingerindo açúcar (7, 83); nesta situação, encontram-se diabéticos portadores de lesão do SNA, alguns dos quais com baixos níveis de catecolaminas (27) sugerindo que a hipoglicemia grave pode resultar de uma libertação inadequada de catecolaminas como resposta ao estímulo hipoglicémico (140).

A relação entre lesão do SNA, resposta do sistema nervoso simpático e ausência ou deficiência da percepção à hipoglicemia, nunca fora estabelecida até aos estudos desenvolvidos por HOELDTKE e col. (83), os quais demonstraram que dois terços dos doentes diabéticos com lesão do SNA tinham moderadas ou acentuadas deficiências de secreção de catecolaminas concomitantemente com respostas subjectivas diminuídas ou retardadas à hipoglicemia. Como se compreende, o rastreio destes doentes é importante para os classificarmos, ensinarmos a valorizar todos os sinais de hipoglicemia, mesmo frustes, estimular a vigilância por meio de determinações frequentes da glicemia capilar, informar familiares, amigos e colegas de trabalho, da possível ocorrência destas crises e prescrever as medidas adequadas.

A deficiência a nível de mecanismos de contra-regulação é um novo factor de risco para as situações de hipoglicemia iatrogénica, como a que pode acontecer no decurso da terapêutica intensiva com insulina, em ID (26); este fenómeno pode ser devido a respostas de secreção deficiente de duas hormonas essenciais na contra-regulação, como são a glicagina e a adrenalina; a primeira deficiência parece instalar-se precocemente durante a evolução da DM insulino-dependente e não parece poder relacionar-se com lesão do SNA (25); a segunda, surge mais tarde do que a anterior; regra geral, admite-se que esteja relacionada com o SNA e pode preceder a lesão do SNA clinicamente aparente (25).

O alcance desta descoberta é de uma importância clínica notória. No início, a contra-regulação é mantida à custa da normalidade de secreção de adrenalina, cuja falência é mais tardia;

quando esta também se perde deixa de haver defesa contra a hipoglicemia a nível de mecanismos de contra-regulação. Os diabéticos nestas circunstâncias estão em maior risco de hipoglicemia grave durante terapêutica insulínica intensiva e, por isso, devem ser objecto de cuidados de vigilância adequados.

Têm sido relatados alguns casos de paragem respiratória em diabéticos portadores de lesão do SNA (49, 119), mas quase sempre, tem sido referida a concomitância de situações de tomada de medicamentos com acção depressora do centro respiratório, de infecções respiratórias ou durante anestesias gerais (119); o quadro clínico é o de uma apneia de instalação súbita, acompanhada por hipotensão arterial, quase sempre em diabéticos relativamente jovens (119); mais recentemente, têm sido descrito, episódios de apneia durante o sono, em diabéticos com lesão do SNA (124).

Esta complicação acentua a ideia de que os diabéticos, portadores da lesão do SNA, devem ser considerados doentes de alto risco e, por isso, necessitam de cuidados intensivos durante e após anestesias gerais e infecções respiratórias graves, devendo evitar-se o uso de medicamentos que deprimam o centro respiratório.

Terminamos uma revisão sobre as principais consequências conhecidas da lesão do SNA e, perante uma entidade clínica com repercussões, às vezes tão graves, sobre múltiplos órgãos, é justificável pensar de imediato na sua etiologia.

O tratamento da DM, particularmente insulino-dependente, foi dramaticamente melhorado pela introdução da terapêutica com insulina, por BANTING e BEST, em 1921; o impacto imediato foi exercido sobre a cetoacidose, que deixou de ser uma causa de morte tão importante, como era até então, sendo substituída pelas complicações crónicas como causas «major» de morbilidade e mortalidade.

Em 1928, JOSLIN afirmava: «the outstanding features of the diabetes of today are the prolongation of the lives of diabetic children and the replacement of coma by arteriosclerosis as, cause of death» (87). Desde então o panorama terapêutico sofreu algumas inovações, desde a preparação sucessiva de insulina de acção lenta e, depois, de insulinas altamente purificadas e de composição química igual à humana.

Na última década, assistiu-se à introdução de novos meios no tratamento e no controlo da DM: a determinação da glicemia capilar pelo doente e o doseamento da hemoglobina glicosilada, no que diz respeito ao controlo, a terapêutica com infusão contínua de insulina e a introdução de insulina humana, quanto ao tratamento.

A educação do diabético, embora não seja um conceito novo, foi institucionalizada como parte imprescindível de um tratamento correcto.

É compreensível que o esforço investigacional tenha incidido, simultaneamente, sobre meios de vigilância mais precisos e acessíveis ao doente e sobre métodos terapêuticos que fossem mais eficazes para se atingir a normoglicemia que, deste modo, se tornou um objectivo, aparentemente, mais fácil.

A relação entre as complicações microvasculares da DM e o equilíbrio glicémico ainda não foi esclarecida, definitivamente, no ser humano. O primeiro exemplo de uma relação directa entre a hiperglicemia e morbilidade foi demonstrada na diabética grávida; quando se conseguiu melhorar a hiperglicemia materna, a prevalência da mortalidade perinatal e das malformações congénitas no feto, diminuiram de modo notável (146). Estudos experimentais em animais apontam para a existência de uma ligação de provável causa-efeito (123). Começaram a aparecer os primeiros estudos realizados em diabéticos ID, nos quais foi possível a obtenção de melhor equilíbrio glicémico, por meio de infusão contínua de insulina, durante um período de tempo prolongado (121, 122), o que nos leva a admitir a possibilidade de se definir com mais precisão o grau de responsabilidade do desequilíbrio glicémico no desencadear e no agravamento das complicações microangiopáticas; curiosamente, os tecidos e os órgãos, em que se localizam estas complicações não dependem da insulina para a captação da glicose e, por isso, ficam expostos aos níveis da glicemia sejam ou não normais (128).

A nossa experiência clínica, vivida ao longo de mais de vinte anos, permitiu a observação de alguns diabéticos cujo equilíbrio glicémico nunca foi satisfatório e, no entanto, apesar da longa duração da doença, estavam isentos de microangiopatia; por outro lado, diabéticos com menos tempo de evolução eram portadores daquelas complicações; a razão ou razões para estes comporta-

mentos tão diferentes, constituiu um verdadeiro desafio à capacidade de investigação dos que se interessam por tema tão aliciante; HARGREAVES (76) desde há muito tempo que nos mencionava estes factos, que muito mais tarde lemos e ouvimos tratados por outros investigadores.

A análise clínica de algumas séries de diabéticos deixava sem resposta a questão da ausência de complicações deste tipo ser devida ou ao equilíbrio metabólico ou à «benignidade» da doença diabética (92). A resposta talvez seja dada quando as duas hipóteses, genética e metabólica, explicarem claramente a patogenia da microangiopatia diabética. A relativa «benignidade» de alguns casos de DM poderia ser explicada pela ausência de predisposição genética para aquela complicação.

Outros argumentos a favor da hipótese genética têm sido fornecidos a partir de estudos que empregam a determinação de haplotipos HLA (109, 123). DORNAN e col. (33) encontraram o haplotipo HLA-DR 4 em 70% de doentes com retinopatia diabética (RD) não proliferativa ou proliferativa, o que só foi observado em 54% de diabéticos sem retinopatia; os autores concluiram que os factores geneticamente determinados poderiam influenciar a susceptibilidade para a RD. Factores genéticos não identificados na sua totalidade seriam essenciais para o desenvolvimento de complicações microvasculares, mas só actuariam em presença de desequilíbrio metabólico (84, 123), mas como o tema principal do nosso estudo é a lesão do SNA, incidiremos a nossa atenção sobre a etiopatogenia das neuropatias diabéticas.

Embora não se deva excluir a existência de factores genéticos influentes na etiopatogenia da neuropatia diabética, as hipóteses discutidas, há mais tempo, têm sido a vascular e a metabólica e, mais recentemente, a imunológica e a hemodinâmica.

A importância da doença vascular, na etiopatogenia da neuropatia diabética, tem sido muito debatida desde o momento em que foi verificada a coexistência de lesão dos nervos periféricos e dos grandes vasos em diabéticos com longo tempo de evolução da doença (71). No entanto, estudos mais modernos demonstraram que a oclusão dos grandes vasos, só por si, não era responsável pela neuropatia periférica diabética (19, 20), mas poderia admitir-se um papel importante para os factores vasculares nas lesões dos nervos isolados, isto é, nas mononeuropatias (5, 144).

As conclusões dos trabalhos de SUGIMURA e DYCK (139) sugerem que algumas regiões de feixes nervosos periféricos mais susceptíveis à lesão isquémica podem ser selectivamente envolvidos na neuropatia diabética, o que pode ser reflexo de lesão microvascular ou de necessidades metabólicas alteradas ao nível das fibras nervosas do diabético.

O estudo levado a cabo por WILLIAMS e col. (153) demonstrou que os capilares endoneurais do nervo periférico diabético apresentam anormalidades, como aumento da espessura da membrana basal capilar, proliferação endotelial e estreitamento do lume; para estes autores e para CLEMENTS e col. (23), as alterações capilares precedem o desenvolvimento da neuropatia periférica, mas não está ainda definido verdadeiramente o seu papel na patogenia desta lesão nervosa.

A hipótese metabólica, particularmente no que diz respeito à responsabilidade da hiperglicemia crónica e/ou deficiência de insulina na etiopatogenia da maior parte das neuropatias diabéticas, tem apoios de valor em estudos histopatológicos, epidemiológicos, fisiológicos e na observação clínica (23, 71). A patologia do nervo periférico é semelhante à de outras neuropatias que ocorrem durante outros síndromes com desequilíbrios metabólicos (71); a prevalência da neuropatia, em alguns estudos, tem correlação positiva com a duração e gravidade da DM (71), o que de certo modo nos faz associar à noção de desequilíbrio metabólico permanente ou intermitente; a neuropatia sub-clínica melhora com o equilíbrio glicémico (71), bem como os próprios sintomas de neuropatia, particularmente o síndrome doloroso.

A maior parte dos estudos tem sido realizada sobre polineuropatia simétrica distal, e é muito pouca a bibliografia sobre o mesmo tipo de investigação envolvendo o SNA. Provavelmente, um dos factores que tem concorrido para isso deve ter sido a dificuldade de acesso ao SNA, até há algum tempo. Actualmente, começam a surgir alguns estudos sobre a relação entre equilíbrio glicémico e a lesão de SNA; The St Thoma's Diabetic Study Group (143) chegou à conclusão que o equilíbrio glicémico, conseguido durante dois anos, não fez reverter a lesão do SNA em diabéticos tratados com insulina; o mesmo Grupo levanta a hipótese de que a função do nervo, tal como a função glomerular, pode ter um limiar crítico a partir do qual a lesão é inevitável e irreversível.

Dado que as alterações estruturais no SNA são semelhantes às verificadas nos nervos periféricos de diabéticos, é de presumir que os mesmos factores etiológicos estejam implicados nos dois tipos de lesões. De facto, têm sido descritas ao nível das fibras pré-ganglionares do nervo vago cardíaco e do esófago (35, 94, 136) e nas fibras simpáticas pós-ganglionares do intestino (101), as lesões típicas de neuropatia periférica como desmielinização segmentar e degenerescência axonal.

Algumas alterações bioquímicas, presentes no nervo periférico do diabético, têm sido atribuídas às elevadas concentrações extra-celulares de glicose, o que implicaria um aumento de actividade da via do sorbitol (fig. 1.1) e da glicosilação proteica não enzimática.

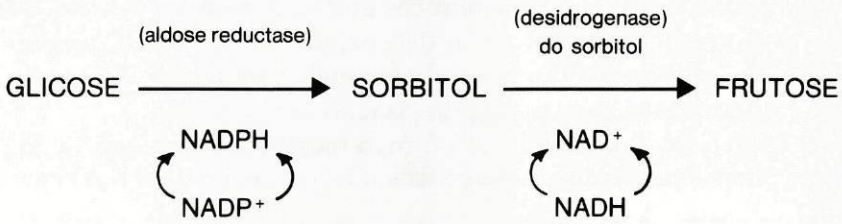


Fig. 1.1—VIA DO SORBITOL

Enquanto parece não haver dúvidas de que a acumulação de sorbitol no cristalino altera a tensão osmótica e favorece a formação de cataratas, o mesmo efeito com consequências lesivas para o nervo periférico seria admissível se o excesso de sorbitol se desse apenas dentro da própria célula de SCHWANN, o que parece não estar ainda demonstrado de modo inequívoco (23, 144); o que se sabe, é que os níveis de glicose, sorbitol e frutose estão aumentados no nervo periférico do diabético, mas a concentração é demasiado baixa para ter um efeito osmótico significativo (67); no entanto, não se pode excluir o papel de variações osmóticas, aparentemente pouco intensas, no equilíbrio hidro-electrolítico intra-neural, o qual poderia perturbar funcionalmente o nervo (144).

Os dados disponíveis sobre a influência da glicosilação proteica não enzimática na perturbação funcional do nervo são de origem experimental, tendo sido demonstrado que a glicosilação

da tubulina do nervo periférico pode ter influência no transporte axonal (131, 152) e nas características físicas do cilindro axonal (131).

O papel do myo-inositol, que se julga estar envolvido na condução nervosa, foi estudado por CLEMENTS (23, 24). A quantidade de fosfolipídeos contendo myo-inositol aumenta a seguir à transmissão do impulso nervoso, o que pode ser relevante no fluxo iónico (78). Ultimamente tem sido considerada como muito importante a relação entre NA-K-ATPase e myo-inositol e o motivo para esta associação baseou-se no paralelismo verificado entre o conteúdo de myo-inositol do nervo, a actividade da Na-K-ATPase e a velocidade de condução motora do nervo (68); estas observações levaram alguns autores a admitir que o atraso na condução era devido a fenómenos bioquímicos que relacionavam o conteúdo de myo-inositol com a função da enzima Na-K-ATPase que, no axónio, é responsável pelo estabelecimento de um gradiente de sódio necessário para a despolarização nervosa (68).

O sistema de transporte de myo-inositol ao nível do nervo periférico depende do gradiente de sódio gerado pela Na-K-ATPase (68) e, assim, a actividade reduzida da Na-K-ATPase no nervo periférico diabético poderia alterar fortemente a tomada de myo-inositol dependente de sódio (68). A redução de actividade da Na-K-ATPase pode ser prevenida ou anulada dando-se suplementos de myo-inositol ou fazendo-se a inibição da aldose-reductase; qualquer uma destas atitudes evita a baixa do nível de myo-inositol e a diminuição da velocidade de condução motora no nervo ciático do rato diabético (53, 68, 89, 92, 95). Quer isto dizer que a diminuição da actividade da Na-K-ATPase pode ser explicada com base na alteração do metabolismo do myo-inositol do nervo, o que parece influenciar a estrutura e/ou a função do complexo membrana—Na-K-ATPase (68). Como o myo-inositol é um substracto para a síntese do fosfatidilinositol da membrana celular, especula-se admitindo que o efeito do myo-inositol na Na-K-ATPase do nervo seja mediado pelo fosfatidilinositol da membrana (68).

Em ratinhos, após a indução de diabetes, dá-se uma redução acentuada no conteúdo de myo-inositol do nervo que pode ser corrigida com tratamento insulínico (23, 24). Embora se tenha conseguido melhorar a velocidade de condução motora nos nervos periféricos de ratinhos diabéticos, aos quais se fornece uma

dieta rica em myo-inositol (67), não se obteve um benefício clínico evidente, com a mesma atitude no doente diabético (92 *a*).

As alterações observadas por APPENZELLER e col. (4) quando injectaram coelhos com adjuvante de FREUND e tecidos do SNA, desencadeando lesões semelhantes às observadas no diabético com lesão do SNA, sugeriram a possibilidade de etiologia imunológica, provavelmente de tipo auto-imune; GILBEY e col. (63) encontraram, em autópsias de doentes diabéticos, gânglios do SNA com infiltração linfocítica e uma significativa associação entre lesão do SNA e irite, o que sugere que um mecanismo imunológico pode estar envolvido na etiologia da lesão do SNA, em diabéticos (4, 63).

Na patogenia da microangiopatia diabética tem sido defendida também a influência de factores hemodinâmicos; as concentrações anormais de substâncias vaso-activas, a alteração de resposta vasomotora, a expansão sustentada do volume plasmático e a hipóxia tecidular, poderiam contribuir para um estado de vasodilatação generalizada da microcirculação nas fases iniciais da diabetes mellitus (90). A vasodilatação, que terá como consequência um aumento do fluxo e da pressão capilares, poderia ser o mecanismo que contribui, inicialmente, para a microangiopatia renal e extrarrenal. Estas alterações hemodinâmicas, pelo seu carácter crónico, podem actuar na microcirculação por efeito mecânico (112), promovendo o aumento da permeabilidade às macromoléculas (3, 4, 6, 116) e a proliferação da parede dos capilares, com o consequente espessamento das membranas basais e diminuição do diâmetro luminal.

Tem sido referido um aumento na diferença arterio-venosa na tensão de oxigénio em diabéticos, sugerindo um aumento de consumo pelos tecidos (31); o consumo total de oxigénio está aumentado cerca de 10 a 12% do normal, em doentes diabéticos (85, 90); vários estudos clínicos e laboratoriais sugerem uma diminuição tecidular da tensão de oxigénio em situações de diabetes, o que pode contribuir para a vasodilatação da microcirculação (31, 73, 90, 132, 147) com as consequências já referidas.

Mas continua sem explicação aparente a razão pela qual 20% dos doentes diabéticos mal compensados, da série de PIRART (120 *a*), não apresentavam complicações crónicas.

O que se sabe é que a hiperglicemia é apenas um factor metabólico entre os muitos que estão alterados na DM, e que provavelmente a lesão do SNA, tal como outras formas de neuropatia e outras complicações crónicas, resultarão da interacção de factores múltiplos, como os metabólicos, genéticos e ambienciais. A característica heterogeneidade da DM não será, só por si, um factor de relevo a ter em conta?

A confusão e controvérsia continuam, o que não deve servir de apoio aos que não defendem a importância preventiva do equilíbrio glicémico, se possível, desde o momento do diagnóstico. O que a experiência clínica nos sugere, regra geral, é que níveis mais baixos de glicemia, mesmo fora dos limites do normal, são menos lesivos do que glicemias mais elevadas; além disto, também se tem a percepção de que os efeitos deletérios da hiperglicemia só são clinicamente visíveis, em regra, ao fim de longo tempo de evolução.

O controlo da DM pode ser definido como uma tentativa para normalizar os distúrbios metabólicos que põem em perigo imediato a vida do doente ou que podem prejudicar a sua saúde a longo prazo (2). Esta definição é mais alargada do que aquela que quer significar apenas controlo glicémico, o qual se baseia na determinação das glicemias e das glicosúrias (2); é evidente que outros parâmetros deveriam ser avaliados, como a cetonúria e, mais recentemente, a glicemia capilar (feita pelo próprio doente) e a hemoglobina glicosilada, tendo os dois últimos contribuído de modo notável para aumentar a precisão do controlo da DM.

Sendo a hiperglicemia um parâmetro essencial do diagnóstico da DM não significa, como se sabe, que seja a única perturbação metabólica existente. Outras substâncias podem estar em concentrações anormais no momento do diagnóstico, desde glicídeos, lipídeos, amino-ácidos, glicoproteínas, enzimas, hormonas e electrólitos (2); além de substâncias circulantes em concentrações anormais, outras alterações têm sido descritas nos constituintes tecidulares, como diminuição intracelular de amino-ácidos e aumento da síntese proteica (105, 135). Pensamos que, actualmente, não é possível, em consciência, definir precisamente que variáveis bioquímicas devemos medir para avaliar de modo completo o equilíbrio metabólico de um diabético; SKILER e ALBERTI (135) sugerem, como índices possíveis de equilíbrio metabólico,

os seguintes: sintomas clínicos, glicosúria, glicemia, cetonúria, cetonemia, colesterol, triglicerídeos, glicerol, ácidos gordos não esterificados, catecolaminas, glicagina, somatotrofina, lactato e piruvato, hemoglobina glicosilada, albumina glicosilada, glicosiltransferases, albumina urinária e β-2-microglobulinúria, velocidade de condução nervosa e estudo da função renal.

É evidente que estudo tão completo não é acessível a qualquer laboratório nem é garantido que, mesmo sendo possível, se pudesse influenciar o tratamento de modo a normalizar todas as alterações metabólicas verificadas na DM.

Ao decidirmos avaliar o grau de equilíbrio metabólico com base no estudo das concentrações das glicemias, da HbA1c e das 3 fracções lipídicas (colesterol total, triglicerídeos e colesterol das HDL) fizemo-lo, escolhendo as mais comuns e as mais acessíveis de realizar no Laboratório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina (Director: Prof. Doutor Manuel Hargreaves), com a certeza prévia de ser uma avaliação incompleta. Mas não são estes parâmetros que usamos na clínica diária? Não é sobre eles que baseamos as regras do tratamento da DM? O futuro encarregar-se-á de revelar outros elementos mais acessíveis ou de modificar métodos complexos noutros mais simples que permitam a análise de parâmetros até ao momento inacessíveis, tal como aconteceu com a HbA1c.

Preferimos o estudo da lesão do SNA em diabéticos por ser uma das formas de neuropatia menos conhecida e sobre a qual pairam ainda muitas dúvidas; no entanto, pelas suas consequências sobre os sistemas cardiovascular, génito-urinário e digestivo e sobre outros departamentos do organismo, pode ser causa de elevada morbilidade e mortalidade.

Este estudo obedeceu a um compromisso assumido entre o que devíamos estudar e o que era possível realizar dentro das normas éticas para com o doente e que, na nossa opinião, nenhum argumento, mesmo cientificamente válido, deve ignorar.

Com estas preocupações, estudámos as repercussões da lesão do SNA sobre os três órgãos alvo, representativos dos sistemas cardiovascular, génito-urinário e digestivo (coração, bexiga e esófago) nos 80 diabéticos seleccionados.

Para o estudo da lesão do SNA cardiovascular usámos a bateria de testes de EWING que reuniam um conjunto de caracte-

rísticas como simplicidade, rapidez, reprodutibilidade, baixo custo e que, associadas ao facto de não serem invasivos, classificam-nos como de primeira escolha como testes de rastreio. Estudámos também a resposta adrenérgica, através do doseamento da noradrenalina (NA), a três testes: a manobra de VALSALVA (VA), o exercício isométrico (EXI) e o teste do Frio, em alguns dos 80 doentes seleccionados; tentámos estabelecer uma correlação entre os critérios clínicos de lesão do SNA cardiovascular, com base nos testes de EWING, e a resposta neuro-humoral simpática aos testes de estimulação citados.

A bexiga foi estudada por ultrassonografia e através deste método não invasivo é possível fazer o rastreio da existência de uma consequência da lesão do SNA génito-urinário que é a retenção urinária.

Do aparelho digestivo interessou-nos o estudo do esófago porque a disfunção motora deste órgão, devida a lesão do SNA, é muitas vezes assintomática e, por outro lado, é facilmente acessível ao estudo do trânsito esofágico por radionuclídeos.

Investigámos a frequência dos sintomas e sinais de lesão do SNA, bem como as correlações entre os três tipos de repercussões já referidas e ainda as correlações destas com outras complicações, como a retinopatia diabética (RD) e a polineuropatia simétrica distal (ND).

Concomitantemente estudámos também a influência de factores como a idade, o tempo de evolução e o equilíbrio metabólico (definido por perfil glicémico, HbA1c e lipídeos) sobre a lesão do SNA cardiovascular, génito-urinário e digestivo, representada pelos resultados dos testes de EWING que se baseiam nos reflexos cardiovasculares, pelo índice RU (resíduo urinário, estudado por ultrassonografia) e pelo tempo de trânsito da água (TTA) no esófago, medido com radionuclídeos.

1.1—BIBLIOGRAFIA

1 – ACHEM-KARAM SR, FUNAKOSHI A, VINIK AI, OYANG C. *Plasma motilin concentration and interdigestive motor complex in diabetic gastroparesis: Effect of metaclopramide.* Gastroenterology 1985; 88:492-94.

2 – ALBERTI KGMM, PRESS CM. *The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. In: Complications of diabetes.* KEEN H and JARRETT J, Eds, Second edition. London Edward Arnold (Publishers) Ltd, 1982.

3 – ALLWOOD MJ, MENSEL M, PAPENBERG J. *Muscle and skin blood flow in the human forearm during insulin hypoglycaemia.* J Physiol (London) 1959; 147:269-73.

4 – APPENZELLER O, RICHARDSON EP. *The sympathetic chain in patients with diabetic and alcoholic polyneuropathy.* Neurology 1966; 16:1205-09.

5 – ASBURY AK, JOHNSON PC. *Diabetic neuropathies. In:* ASBURY AK & JOHNSON PC, Eds. Pathology of peripheral nerve. Philadelphia, WB Saunders, 1978; 96-102.

6 – BALDWIN DS. *Chronic glomerulonephritis: non immunologic mechanisms of progressive glomerular damage.* In: KATZ R, BRENNER BM. *Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodinamic view.* Am J Med 1986; 80:443-53.

7 – BALODIMOS MC, ROOT HF. *Hypoglycemic insulin reactions without warning symptoms.* JAMA 1959; 171:261-66.

8 – BARON JH. *Autonomic neuropathy and autovagotomy.* Br Med J 1974; 3:408-09.

9 – BENNETT T, HOSKING DJ, HAMPTON JR. *Cardiovascular control in diabetes mellitus.* Br Med J 1975; 2:585-87.

10 – BERGE KG, SPRAGUE RJ, BENNETT WA. *The intestinal tract in diabetic diarrhea. A pathologic study.* Diabetes 1956; 5:289-94.

11 – BEVAN RD, TSURU H. *Long-term denervation of vascular smooth muscle causes not only functional but structural change.* Bl vess 1979; 16:109-12.

12 – BRADLEY WE. *Diagnosis of bladder dysfunction in diabetes mellitus.* Ann Intern Med 1980; 92 (Part 2):323-26.

13 – BUCK AC, REED PL, SIDDIG VK, CHISHOLM GD, FRASER TR. *Bladder dysfunction and neuropathy in diabetes.* Diabetologia 1976; 12:251-58.

14 – CAMPBELL IW, EWING DJ, CLARKE BF. *Painful myocardial infarction in severe diabetic autonomic neuropathy.* Acta Diabetol Lat 1978: 15:201-04.

15 – CAMPBELL IW, HEADING RC, TOTHILL P, BUIST TAS, EWING DJ, CLARKE BF. *Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy.* Gut 1977; 18:462-67.

16 – CANIVET B, GARNIER CH, CREISSON G, COUSSEMENT A, DUJARDIN P, FREYCHET P. *Bezoard gastrique au cours du diabéte sucré: 3 observations.* La Nouvelle Presse Medicale 1981; 10:2893-95.

17 – CAVIEZEL F, PICOLTI GB, MARGONATO S, SLAVIERO G, GALVA MD, CAMAGNA P, BONDIOLOTTI GP, CARRUBA MO, POZZA G. *Plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in diabetic patients with and without autonomic neuropathy at rest and during sympathetic stimulation.* Diabetologia 1982; 23:19-23.

18 – CHANNER KS, JACKSON PC, O'BRIEN I, CORRAL RJM, COLES DR. *Oesophageal function in diabetes mellitus and its association with autonomic neuropathy.* Diabetic Medicine 1985; 2:378-82.

19 – CHOPRA JS, HURWITZ LJ. *A comparative study of peripheral nerve conduction in diabetes and non-diabetic chronic occlusive peripheral vascular disease.* In: GREEN DA, PFEIFER MA. *Diabetes mellitus: management and complications.* OLEFSKY JM, SHERWIN RS, Eds. New York, Churchill Livingstone. 1985; 223-53.

20 – CHOPRA JS, HURWITZ LJ, MONTGOMERY DAD. *The pathogenesis of sural nerve changes in diabetes mellitus.* In: GREENE DA, PFEIFER MA. *Diabetes mellitus: management and complications.* OLEFSKY JM, SHERWIN RS, Eds. New York, Churchill Livingstone 1985; 223-53.

21 – CLARKE BF, EWING DJ. *Cardiovascular reflex tests in the natural history of diabetic autonomic neuropathy.* NY State J Med 1982; 82:903-08.

22 – CLARKE BF, EWING DJ, CAMPBELL IW. *Diabetic autonomic neuropathy.* Diabetologia 1979; 17:195-12.

23 – CLEMENTS RS, BELL DSH. *Candidate mechanisms for the pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Diabetes and its late complications.* CUDWORTH AG, ANDREANI D, BODANSKY HJ, SQUADRITO G, Eds. London. John Libbey 1982; 119-26.

24 – CLEMENTS RS, REYNERTSON R. *Myoinositol metabolism in diabetes mellitus: effect of insulin treatment.* Diabetes 1977; 26:215-21.

25 – CRYER PE. *The metabolic impact of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus.* Arch Intern Med 1986; 146:2127-28.

26 – CRYER PE, GERICH JE. *Glucose counterregulation, hypoglycemia and the intensive therapy of diabetes mellitus.* N Engl J Med 1985; 313:232-41.

27 – CRYER PE, SILVERBERG AB, SANTIAGO JV, SHAH SD. *Plasma catecholamines in diabetes: the syndromes of hypoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotension.* Am J Med 1978; 64:407-16.

28 – De GROAT WC. *Nervous control of the urinary bladder of the cat.* Brain Res 1975; 87:201-11.

29 – De GROAT WC, BOOTH AM. *Physiology of the urinary bladder and urethra.* Ann Intern Med 1980; 92 (Part 2):312-15.

30 – DEANFIELD JE, DAGGETT PR, HARRISON MJG. *The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration.* J Neurol Sci 1980; 47:203-10.

31 – DITZEL J, STANDL E. *The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. I. It's relation to the early functional changes in the microcirculation of diabetic subjects.* Acta Med Scand 1975; 578 (Suppl):49-58.

32 – DITZEL J, STANDL E. *The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. II. Evidence of disordered oxygen release from the erythrocytes of diabetics in various conditions of metabolic control.* Acta Med Scand 1975; 578 (Suppl):59-68.

33 – DORNAN TL, TING A, MCPHERSON CK. *Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin-dependent diabetics.* Diabetes 1982; 31:226-31.

34 – DRUI-BER M, DRUI S, LAHARPE F, SCHLIENGER JL. *Gastroparésie diabétique et bézoards.* Sem Hôp Paris 1979; 5:265-68.

35 – DUCHEN LW, ANJORIN A, WATKINS PJ, MACAY JD. *Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus.* Ann Intern Med 1980; 92 (Part 2):301-03.

36 – EDITORIAL. *Diabetes and the gut.* Br. Med J 1979; 6180:1743-44.

37 – EDMONDS ME, MORRISON N, LAWS JW, WATKINS PJ. *Medial arterial calcification in diabetes mellitus.* Br Med J 1982; 284:928-30.

38 – EICHHROST H. *Beiträge zur Pathologie der nerven und muskeln.* Archiv Pathol Anat Physiol Klin Med. In: *Diabetes and heart disease.* JARRET RJ, Ed. Amsterdam. Elsevier, 1984; 99-132.

39 – ELLENBERG M. *Diabetic neurogenic vesical dysfunction.* Arch Intern Med 1966; 177:348-54.

40 – ELLENBERG M. *Diabetic neuropathy: clinical aspects.* Metabolism, 1976; 25:1627-55.

41 – ELLENBERG M. *Sexual function in diabetic patients.* Ann Intern Med 1980; 99 (Part 2):331-33.

42 – ELLENBERG M. *Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus.* Ann Intern Med 1980; 92 (Part 2):321-23.

43 – ELLENBERG M. *Diabetic neuropathy. In:* ELLENBERG & RIFKIN, Eds. *Diabetes Mellitus.* New York Medical Examination Publishing Co, Inc. 1983; 777-801.

44 – ELLENBERG M. *Sexual aspects of the female diabetic.* In: ELLENBERG & RIFKIN, Eds. *Diabetes Mellitus.* New York Medical Examination Publishing Co, Inc. 1983; 777-801.

45 – ELLENBERG M, WEBER M. *Retrograde ejaculation in diabetic neuropathy.* Ann Intern Med 1966; 65:1237-46.

46 – ERAS P, GOLDSTEIN MJ, SHERLOCK P. *Candida infection of the gastrointestinal tract.* Medicine 1972; 51:367-79.

47 – EWING DJ. *Cardiac autonomic neuropathy. In: Diabetes and heart disease.* JARRET RJ, Ed. Amsterdam. Elsevier, 1984; 99-132.

48 – EWING DJ, BELLAVERE F, ESPI F, MCKINBBEM BM, BUCHANAN KD, RIEMERSMA RA, CLARKE BF. *Correlation of cardiovascular and neuroendocrine tests of autonomic function in diabetes.* Metabolism 1986; 35:349-53.

49 – EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF. *The natural history of diabetic autonomic neuropathy.* Quarterly J Med 1980; 49:95-108.

50 – EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF. *Heart rate changes in diabetes mellitus.* Lancet 1981; 1:183-85.

51 – FAERMAN I, FACCIO E, MILEI J, NUNEZ R, JADZINSKY M, FOX D, RAPAPORT M. *Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients; histologic evidence of their relationship.* Diabetes 1977; 26:1147-58.

52 – FAERMAN I, GLOCER I, FOX D, JADZINSKY MN, RAPAPORT M. *Impotence and diabetes: histological studies of the autonomic nervous fibers of the corpora cavernosa in impotent diabetic males.* Diabetes 1974; 23:971-76.

53 – FELDMAN M, LAWRENCE R, SCHILLER LR. *Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus.* Ann Intern Med 1983; 98:378-84.

54 – FELDMAN M, SCHILLER LR. *Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus.* Ann Intern Med 1983; 98:378-84.

55 – FERNANDEZ-CASTANER M, WEBB S, LEVY I, RIOS M, CASAMITJANA R, BERGNA M, FIGUEROLA D, RIVERA F. *Somatostatin and counterregulatory hormone responses to hypoglycaemia in diabetics with and without autonomic neuropathy.* Diabetes Metab 1985; 11:81-86.

56 – FINEGOLD D, LATTIMER SA, NOLLE S. *Polyol pathway activity and myo-inositol metabolism: a suggested relationship in the pathogenesis of diabetic neuropathy.* Diabetes 1983; 32:988-92.

57 – FREWCH EB, KILPATRICK R. *Role of adrenaline in hypoglycaemia reactions in man.* Clin Sci 1955; 14:639-51.

58 – FRIMODT-MOLLER C. *Diabetic cystopathy I. A clinical study of the frequency of bladder dysfunction in diabetics.* Dan Med Bull 1976; 23:267-78.

59 – FRIMODT-MOLLER C. *Diabetic cystopathy: a review of the urodinamic and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellitus.* Dan Med Bull 1978; 25:49-60.

60 – FRIMODT-MOLLER C. *Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders.* Ann Intern Med 1980; 92 (Part 2):318-21.

61 – FUNAKOSHI A, GLOWNIAK J, OWYANG C, VINIK A I. *Evidence of cholinergic and vagal noncholinergic mechanisms modulating plasma motilin-like immunoreactivity.* J Clin Endocrinol Metab 1982; 54:1129-34.

62 – GENTILE S, BRONZINO P, PERSICO M, MARMO R, COSTUME A, CONTALDI P, STROFFOLINI T. *La neuropatia diabética III: neuropatia autonoma. Apparato Genito--Urinario.* Minerva Medica 1984; 75:967-74.

63 – GILBEY SG, GUY RJC, JONES H, VERGANI D, WATKINS PJ. *Diabetes and autonomic neuropathy: an immunological association?* Diabetic Medicine 1986; 3:241-45.

64 – GOODMAN J I. *Diabetic anhidrosis.* Am J Med 1966; 41:831-35.

65 – GOYAL RK, SPIRO HM. *Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus.* Med Clin N Am 1971; 55:1031-44.

66 – GREEN M, BERMAN S. *Diabetic neuropathy.* In: ELLENBERG & RIFKIN, Eds. *Diabetes Mellitus.* New York Medical Examination Publishing Co. Inc. 1983; 777-801.

67 – GREENE DA, De JESUS PV, WINEGRAD AI. *Effects of insulin and dietary myo--inositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes.* J Clin Invest 1975; 55:1326-36.

68 – GREENE DA, LATTIMER SA. *Sodium and energy-dependent uptake of myo-inositol by rabbit peripheral nerve.* J Clin Invest 1982; 70:1009-18.

69 – GREENE DA, LATTIMER SA. *Impaired rat sciatic nerve sodium potassium ATPase in acute streptozotocin and its correction by dietary myo-inositol supplementation.* J Clin Invest 1983; 72:1058-63.

70 – GREENE DA, LATTIMER SA. *Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve: relationship of polyol (Sorbitol) pathway inhibition to a myo-inositol – mediated defect in sodium – potassium ATPase activity.* Diabetes 1984; 33:712-16.

71 – GREENE DA, PFEIFER MA. *Diabetic neuropathy. In: Diabetes Mellitus; management and complications.* OLEFSKY JM, SHERWIN RS, Eds. New York Churchill Livingstone 1985; 223-53.

72 – GREENE LF, KELALIS PP, WEEKS RE. Diabetic neuropathy In: ELLENBERG & RIFKIN, Eds. New York Medical Examination Publishing Co. Inc. 1983; 777-801.

73 – GRIMALDI A, BOSQUET F. *Diabéte et tube digestif.* Le Concours Médical 1986; 108:621-28.

74 – GRUBECK-LOEBENSTEIN B, VIERHAPPER H, WALDHÄUSL W, KORN A, GRAT M, PONZER S. *Adrenergic mechanisms and blood pressure regulation in diabetes mellitus.* Klin Wochenschr 1982; 60:823-28.

75 – GUNDERSEN MJG. *An abnormality of the central autonomic nervous system in long-term diabetes: absence of hippus.* Diabetologia 1974; 10:366-68.

76 – HARGREAVES MP. *Comunicação pessoal.*

77 – HASSLACHER C, BASSLER G. *Prognose der Kardialen autonomen neuropathie bei diabetikern.* Munch Med Wochenschr 1983; 125:375-77.

78 – HAWTHORNE JN, PICKARD MR, GRIFFEN HD. *Cyclitols and polyphosphoinositides.* WELLS and EISENBERG, Ed. New York, Academic Press 1978.

79 – HILSTED J. *Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal and metabolic studies.* Diabetes 1982; 31:730-37.

80 – HILSTED J, GALBO H, CHRISTENSEN NJ, PARVING H-H, BENN J. *Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy.* Diabetologia 1982; 22:318-23.

81 – HILSTED J, GALBO H, TRONIER B, CHRISTENSEN NJ, SCHWARTZ TW. *Hormonal and metabolic responses to exercise in insulin-dependent diabetics with and without autonomic neuropathy and in normal subjects.* Int J Sports Med 1981; 2:216-19.

82 – SESTOFT L, SCHWARTZ TW. *No responses of pancreactic hormones to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy.* J Clin Endocrinol Metab 1982; 54:815-19.

83 – HOELDTKE RD, BODEN G, SHUMAN CR, OWEN OE. *Reduced epinephrine secretion and hypoglycemia unawareness in diabetic autonomic neuropathy.* Ann Intern Med 1986; 146:2127-28.

84 – HOME P. *"Diabetes" first, complications second.* Diabetic Medicine 1986; 3:409-10.

85 – HORSTMAN P *The oxygen consumption in diabetes mellitus.* Acta Med Scand 1951; 139:326-30.

86 – HOSKING DJ, BENNETT T, HAMPTON JR. – *Diabetic autonomic neuropathy.* Diabetes 1978; 27:1043-54.

87 – JOSLIN EP. *The treatment of diabetes mellitus.* 9th Eds. Lea and Febiger. Philadelphia, 1952.

88 – JOSLIN'S. – *Autonomic neuropathy.* In: MARBLE A, KRALL LP, BRADLEY RF, CHRISTLIEB AR, SOELDNER, Eds. *Diabetes mellitus.* Philadelphia. Lea & Febiger 1985; 671-72.

89 – KARACAN I. *Diagnosis of erectile impotence in diabetes mellitus. An objective method.* Ann Intern Med 1980; 92 (Suppl. 2):334-37.

90 – KATZ R, BRENNER BM. *Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodinamic view.* Am J Med 1986; 80:443-53.

91 – KATZ LA, SPIRO HM. *Gastrointestinal manifestations of diabetes.* N Engl J Med 1966; 275:1350-64.

92 – KEEN H. *Normoglycaemic re-entry and diabetic complications.* Diabetic Medicine 1984; 1:85-87.

92 a) KEEN H, JARRETT J. *Complications of diabetes.* Second edition. London. Edward Arnold (Publishers) Ltd, 1982.

93 – KRARUP T, SCHWARTZ TW, HILSTED J, MADSBAD S, VERLAEGE O, SESTOFT L. *Impaired response of pancreatic polypeptide to hypoglycaemia: an early sign of autonomic neuropathy in diabetes.* Br Med J 1979; 2:1544-46.

94 – KRISTENSSON K, NORDBORG D, OLSSON Y, SOURANDER P. *Changes in the vagus nerve in diabetes mellitus.* Acta Pathol Microbiol Scand (Sect A) 1974; 79:684-85.

95 – KURU M. *Nervous control of micturition.* Physiol Rev 1965; 45:425-94.

96 – LEVENSTON SA, SHAH SD, CRYER PE. *Cholinergic stimulation of norepinephrine release in man. Evidence of a sympathetic postganglionic axonal lesion in diabetic adrenergic neuropathy.* J Clin Invest 1979; 64:374-80.

97 – LEVITT NS, VINIK AI, CHILD PT. *Glucose dependent insulin-releasing peptide in non insulin-dependent maturity onset diabetes: effects of autonomic neuropathy.* J Clin Endocrinol Metab 1980; 51:254-58.

98 – LEVITT NS, VINIK AI, SIVE AA, CHILD P, JACKSON WPU. *Studies on plasma glucagon concentration in maturity-onset diabetics with autonomic neuropathy.* Diabetes 1979; 28:1015-21.

99 – LEVITT NS, VINIK AI, SIVE AA, VAN TONDER S, LUND A. *Impaired pancreatic polypeptide responses to insulin-induced hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy.* J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:445-49.

100 – LLOYD-MOSTIN RH, WATKINS PJ. *Total cardiac denervation in diabetic autonomic neuropathy.* Diabetes 1976; 25:748-51.

101 – 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.

102 – MACKAY JD, HAYAKAWA H, WATKINS PJ. *Cardiovascular effects of insulin: plasma volume changes in diabetics.* Diabetologia 1978; 15:453-57.

103 – MADDOCK RK, KROLL LP. *Insulin reactions: manifestations and need for recognition of long acting insulin reactions.* Arch Int Med 1953; 91:695-703.

104 – MAHER TD, TANENBERG RJ, GREENBERG BZ, HOFFMAN JE, DOE RP, GOETZ FC. *Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy.* Diabetes 1977; 26:196-200.

105 – MANCHESTER KL, YOUNG FG. Biocheminal Journal *In: Complications of diabetes.* KEEN H & JARRETT J, Eds. Second edition. London. Edward Arnold (Publishers) Ltd, 1982.

106 – MANDELSTAM P, LIEBER A. *Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy--gastroenteropathy, clinical and roentgenological manifestations.* JAMA 1967; 201:88-92.

107 – MANDELSTAM P, SIEGEL CI, LIEBER A, SIEGEL M. *The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy-gastroenteropathy.* Gastroenterology 1969; 56:1-12.

108 – MANESCHI F. *L'impotenza diabetica.* Giorn Ital Diabetol 1981; 1:249-52.

109 – MARKS JF, RASKIN P, STASTNY P. *Increase in capillary basement membrane width in parents of children with type I diabetes mellitus: association with HLA-DR$_4$.* Diabetes 1981; 30:475-80.

110 – MARTIN NM. *Involvement of autonomic nerve fibers in diabetic neuropathy.* Lancet 1953; 1:560-65.

111 – MARTIN MM. *Diabetic neuropathy.* Brain 1953; 76:594-24.

112 – MCMILLAN D. *The effect of diabetes on blood flow properties.* Diabetes 1983; 32 (Suppl. 2):56-63.

113 – MILES DW, HAYTER CJ. *The effect of intravenous insulin on the circulatory responses to tilting in normal and diabetic subjects with special reference to baroreceptor reflex block and atypical hypoglycaemic reactions.* Clin Sci 1968; 34:419-30.

114 – MOORHOUSE JA, CARTER SA, DOUPE J. *Vascular responses in diabetic peripheral neuropathy.* Br Med J 1966; 1:883-88.

115 – MREIDARSSON AB. *Pupil mobility in long-term diabetes.* Diabetologia 1979; 17:145-50.

116 – OLSON JL, HOSTETTER TH, RENNKE HG, BRENNER BM, VERKATACHALAM MA. *Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass.* In: KATZ R, BRENNER BM. *Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodinamic view.* Am J Med 1986; 80:443-53.

117 – PAGE M McB. *Aspects of diabetic autonomic neuropathy.* MD Thesis. Cambridge 1980.

118 – PAGE M McB, WATKINS PJ. *Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy.* Diabetes 1976; 25:90-95.

119 – PAGE M McB, WATKINS PJ. *Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy.* Lancet, 1978; 1:14-16.

120 – PFEIFER MA, COOK D, BRODSKY J, TICE D, PARRISH D, REENAN A, MALTER JB, PORTE Jr D. *Quantitative evaluation of sympathetic and parasympathetic control of iris function.* Diabetes Care 1982; 5:518-28.

120 a) PIRART S. *Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973.* Diabetes Care 1978; 1:168-88.

121 – RASKIN P. *Treatment of type I diabetes with portable insulin infusion devices.* Diabetes Care 1982; 5 (Suppl. 1):48-52.

122 – RASKIN P. *Treatment of insulin – dependent diabetes with portable insulin infusion devices.* Med Clin North Am 1982; 66:1269-83.

123 – RASKIN P, ROSENSTOCK J. *Blood glucose control and diabetic complications.* Ann Int Med 1986; 105:254-63.

124 – REES PJ, PRIOR JG, COCHRANE GM, CLARCK TJM. *Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy.* J R Soc Med 1981; 74:192-95.

125 – ROLLO J. *Cases of diabetes mellitus.* C Dilly. London. 1978.

126 – RUNDLES RW. *Diabetic neuropathy: a general review with a report of 125 cases.* Medicine 1945; 24:111-60.

127 – SALA JMV, SAEZ J MG, ESTEVE RI, HOSSELBARTH AF, URIACH CV, BERTRAN MM, SARDA AN, RAMON JS. *Mortalidad en la neuropatia vegetativa cardiovascular de la diabetes mellitus.* Med Clin 1983; 81:794-96.

128 – SANTOS JA, SILVA JL, RAMOS MH, SALCEDO I. *Diabetes Mellitus – alguns aspectos clínicos.* J do Médico 1981; 106:627-32.

129 – SCHATZ IJ. *Orthostatic hypotension: diagnosis and treatment.* Hospital Practice 1984; 9:59-69.

130 – SCHRUB JC, HILLEMAND B, PETIT A, DUBUISSON M, DELGOVE H, CLABAUT Y. *A propos de deux observations de gastroplégie diabétique.* Ann Med Intern 1970; 121:961-64.

131 – SIDENIUS P. *The axonopathy of diabetic neuropathy.* Diabetes 1982; 31:356-63.

132 – SIEKER HO, HICKAM JB. *Normal and impaired retinal vascular reactivity.* Circulation 1953; 7:79-83.

133 – SIMMONS DA, WINEGRAD AI, MARTIN DB. *Significance of tissue myo-inositol concentrations in metabolic regulation in nerve.* Science (Wash DC) 1982; 217:848-51.

134 – SINGH H. – *Diabetic neuropathy. In: Diabetes mellitus.* ELLENBERG & RIFKIN, Eds. New York Medical Examination Publishing Co. Inc. 1983; 777-801.

135 – SKYLER JS, ALBERTI KGMM. Diabetes Care 1980; 3:369. In: *Complications of diabetes.* KEEN and JARRETT J, Eds. Second edition. London. Edward Arnold (Publishers) Ltd. 1982.

136 – SMITH B. *Neuropathology of the esophagus in diabetes mellitus.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974; 37:1151-54.

137 – SMITH SE, SMITH SA, BROWN PM, FOX C, SÖNKSEN PM. *Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy.* Br Med J 1978; 2:924-27.

138 – STEWART IM, HOAKING DJ, PRESTON BJ, ATKINSON M. *Oseophageal motor changes in diabetes mellitus.* Thorax 1976; 31:278-83.

139 – SUGIMURA K, DYCK PJ. *Multifocal fiber loss in proximal sciatic nerve in symmetrical distal diabetic neuropathy.* In: GREENE DA, PFEIFER *MA.* – *Diabetes Mellitus: management and complications.* OLEFSKY JM, SHERWIN RS, Eds. New York, Churchill Livingstone 1985; 223-53.

140 – SUSSMAN KE, CROUT JR, MARBLE A. *Failure of warning in insulin induced hypoglycemic reactions.* Diabetes 1963; 12:38-45.

141 – TAUB S, MARIANI A, BARKIN JS. *Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus.* Diabetes Care 1979; 2:437-45.

142 – TEIXEIRA AV. *Intestino delgado e doenças sistémicas.* Tese de doutoramento, Porto, 1984.

143 – The St. THOMAS'S DIABETIC STUDY GROUP. *Failure of improved glycaemic control to reverse diabetic autonomic neuropathy.* Diabetic Medicine 1986; 3:330-34.

144 – THOMAS PK, WARD JD, WATKINS PJ. *Diabetic neuropathy. In: Complications of diabetes.* KEEN H and JARRETT, Eds. Second edition. London Edward Arnold (Publishers) Ltd. 1982.

145 – TOHMEH JF, SHAH SD, CRYER PE. *The pathogenesis of hyperadrenergic postural hypotension in diabetic patients.* Am J Med 1979; 67:772-78.

146 – TURTLE JR. *Complications of diabetes. In: Diabetes Mellitus.* BABA S, GOULD MK, ZIMMET P, Eds. Academic Press Australia, 1984; 185-90.

147 – WARD JD. *The diabetic leg.* Diabetologia 1982; 22:141-47.

148 – WATKINS PJ, EDMONDS ME. *Sympathetic nerve failure in diabetes.* Diabetologia 1983; 25:73-77.

149 – WATKINS PJ, MACKAY JD. *Cardiac denervation in diabetic neuropathy.* Ann Intern Med 1980; 92:304-07.

150 – WEIL BD, ACK M. *Diabetes In: Complications of diabetes.* KEEN H and JARRETT J, Eds. Second edition. London. Edward Arnold (Publishers) Ltd. 1982.

151 – WHALEN GE, SOERGEL KH, GREENEN JE. *Diabetic diarrhea. A clinical and pathological study.* Gastroenterology 1969; 56:1021-23.

152 – WILLIAMNS SK, HOWARTH NL, DEVENNY JJ, BITENSKY NW. *Structural and functional consequences of increased tubulin glycosylation in diabetes mellitus.* In: GREENE DA, PFEIFER MA. *Diabetes Mellitus: management and complications.* OLEFSKY JM, SHERWIN RS, Eds. New York, Churchill Livingstone 1985; 223-53.

153 – WILLIAMS E, TIMPERLEY WR, WARD JD, DUCKWORTH T. *Electron microscopic studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy.* J Clin Pathol 1980; 33:462-70.

154 – VOGELBERG KH, KÜBLER HGW, CICMIR J, RATHMANN W. *Gallenblasentoutraktilität, cholelithiasis und autonome neuropathie bei diabetes mellitus.* Dtsch Med Wschr 1984; 109:1712-15.

2. Material e Métodos

2.1—CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA; CRITÉRIOS DE SELECÇÃO E DE EXCLUSÃO; PROTOCOLO CLÍNICO.

Estudaram-se 80 doentes diabéticos sendo 40 insulino-dependentes (ID) e 40 não insulino-dependentes (NID), incluindo cada grupo 20 do sexo feminino e 20 do sexo masculino.

O tipo de diabetes foi definido por critérios de ordem clínica.

No grupo insulino-dependente foram incluídos os doentes que tinham história de início agudo (sede, poliúria e perda de peso) e, acima de tudo, vários episódios de cetose, cetoacidose e coma; início da doença em idades baixas (infância ou adolescência) ou na idade adulta (nestes casos a presença de cetose, traduzida por cetonúria em fases de descompensação ou cetoacidose e coma, em indivíduo magro, foram determinantes para a sua inclusão neste grupo); doentes que iniciaram o tratamento com insulina desde o diagnóstico ou após suspensão de antidiabético oral depois de comprovada a existência de cetonúria não reversível.

No grupo não insulino-dependente foram incluídos todos os doentes que não obedeciam aos critérios adoptados para o grupo dos insulino-dependentes; em regra, nunca demonstraram tendência para a cetose, e na maior parte dos casos eram portadores de sobrecarga ponderal, o início da doença fora insidioso sem manifestações clínicas de aparecimento abrupto e com antecedentes familiares de diabetes mellitus bem marcados.

Estes critérios de classificação não são exaustivos mas a opção pelas características clínicas traduz não só a controvérsia ainda existente na classificação de todos os doentes diabéticos mas também as dificuldades de ordem burocrática e, a impossibilidade de ordem técnica de acesso a critérios complementares como tipagem HLA e titulação de anticorpos anti-células β. Fizemos doseamentos de peptídeo C, antes e após refeição de prova, em

alguns doentes. O número relativamente pequeno ainda não justifica a sua publicação.

Temos consciência das críticas a que nos submetemos quando optamos por este tipo de critérios de classificação; basta pensar nos casos de diabéticos «NID» que se transformam em «ID» em determinada fase de evolução da doença. Vários autores têm discutido os critérios de classificação da DM (14, 17, 18), mas de momento a aconselhada é a da WHO (15).

As idades médias dos quatro grupos eram as seguintes:

SEXO MASCULINO (n=40)	**SEXO FEMININO (n=40)**
NID—57,2± 8,7 (31 a 71 anos) (n=20)	NID—53,2± 8,9 (34 a 71 anos) (n=20)
ID— 41,3±14,4 (15 a 65 anos) (n=20)	ID— 39,7±15,0 (17 a 67 anos) (n=20)
TOTAL	47,8±14,3 (15 a 71 anos) (n=80)

Os 80 doentes diabéticos foram escolhidos a partir de um grupo inicial de 156 casos de diabetes mellitus que frequentavam as consultas externas e os critérios de selecção foram os seguintes:

1. Consentimento para o estudo.
2. Testes de boa qualidade técnica.
3. Realização de todos os exames pedidos, nas condições aconselhadas incluindo datas (intervalo entre as análises bioquímicas e todos os outros exames não superior a duas semanas).
4. Residência mais próxima do Hospital.
5. Ausência de insuficiência renal e/ou cardíaca, anemia, insuficiência tireoideia ou sinais electrocardiográficos de enfarte do miocárdio.
6. Ausência de arritmias patológicas.
7. Ausência de hipertrofia prostática.
8. Ausência de medicação como anti-hipertensores, vasodilatadores, anti-depressivos ou hipolipidemizantes.

9. Ausência de hábitos de ingestão excessiva de álcool.

Os restantes doentes foram excluídos pelos seguintes motivos:

1. 2,6% por hábitos alcoólicos acentuados.

2. 2,6% por insuficiência renal grave.

3. 26,3% não davam garantia de realizar todos os exames pedidos.

4. 19,7% não realizaram os exames dentro dos prazos marcados.

5. 3,9% não conseguiram concluir as provas (particularmente a manobra de Valsalva).

6. 44,9% residiam a uma distância do Hospital que implicava despesas com transportes, não responderam à chamada por postal ou faltaram a um ou mais exames.

Todos os doentes foram submetidos a idêntico protocolo de estudo, o qual obrigava a informação sobre a idade e o tempo de evolução, sintomas sugestivos de lesão do SNA como impotência, ejaculação retrógrada, sintomas urinários, hipotensão ortostática, gastroparesia, peristalse lenta, diarreia e alterações de sudação; sintomas que sugerissem insuficiência arterial periférica como pés frios e claudicação intermitente; sintomas compatíveis com polineuropatia simétrica distal como dores, parestesias, formigueiros, adormecimentos, perda de sensibilidade e de reflexos proprioceptivos; sintomas visuais. Solicitou-se a todos os doentes a não ingestão de café e abstinência tabágica no dia de realização dos testes.

O exame clínico, além dos sinais vitais, incluia a medição do peso e da estatura, o exame dos sistemas cardiovascular, digestivo e génito-urinário e dos outros aparelhos e sistemas obrigatoriamente observados nos nossos doentes; todos foram submetidos a exames neurológico e oftalmológico.

2.2—**ANÁLISES BIOQUÍMICAS: GLICEMIA, HEMOGLOBINA GLICOSILADA, COLESTEROL TOTAL, TRIGLICERÍDEOS, COLESTEROL DAS HDL** (SANGUE VENOSO).

Doseamentos comuns aos 80 diabéticos:

—Glicemias em jejum e 2 horas após o almoço («Glicose Peridochrom» ® Boehringer Manheim).

—Hemoglobina glicosilada (HbA1c)—Kit da Biorad. (column assay).

—Colesterol total («colesterol CHOD-PAP», Boehringer Manheim).

—Triglicerídeos («Peridochrom ® Triglicerídeos GPO-PAP», Boehringer Manheim).

—Colesterol das HDL («HDL-Colesterol», Boehringer Manheim).

2.3—**NORADRENALINA (HPLC-ECD) ANTES E DEPOIS DOS TESTES DE VALSALVA (VA), DO EXERCÍCIO ISOMÉTRICO (EXI) E DO FRIO (FRI).**

Em 22 doentes diabéticos (16 ID e 6 NID) dos 80 seleccionados e previamente classificados segundo o grau de lesão do SNA («scores» 0 a 10) de acordo com os resultados dos testes de EWING foram avaliados os níveis plasmáticos de noradrenalina (NA) quer em repouso quer após estimulação simpática pelos testes de Valsalva, do exercício isométrico e do frio; o grupo testemunha era constituído por 12 indivíduos voluntários normais, de ambos os sexos e dentro do mesmo âmbito de idades.

O doseamento de noradrenalina foi feito no sangue venoso pelo método de HPLC-ECD (Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Medicina do Porto). A metodologia dos testes de Valsalva e do exercício isométrico foi a mesma do estudo referente ao rastreio de lesão do SNA cardiovascular, a seguir explicados.

O teste do frio, que tem como objectivo o estudo da resposta das vias simpáticas eferentes (16), consiste em introduzir comple-

tamente uma mão em água a 4°C, durante um minuto, colhendo sangue venoso imediatamente antes e depois do teste, para doseamento de noradrenalina.

Os tubos com sangue venoso foram transportados imediatamente para o laboratório, em recipiente apropriado com gelo, tendo sido submetidos de imediato a centrifugação para separação do plasma.

2.4—TESTES DE AVALIAÇÃO DE LESÃO DO SNA CARDIOVASCULAR.

Os 80 doentes diabéticos foram submetidos aos 5 testes que, na opinião de EWING (7, 9, 11), dão a melhor informação possível sobre a existência ou não de lesão do SNA cardiovascular.

2.4.1—Testes que dão informação, fundamentalmente, sobre o sistema nervoso simpático (S): variações da tensão arterial.

2.4.1.1—*Resposta tensional ao ortostatismo (HO).*

Normalmente a tensão arterial (TA) sofre alterações quando um indivíduo passa da posição supina à ortostática porque são activados reflexos compensadores baroreceptores que dão origem a taquicardia e a vasoconstrição periférica. Na presença de lesão do SNA simpático a tensão arterial sofre diminuição que, em casos graves, pode ser responsável por perda de consciência. Na diabetes mellitus a lesão do SNA simpático está localizada, provavelmente, nos nervos eferentes periféricos mas para que ocorra hipotensão postural é necessária a existência prévia de inibição da vasoconstrição esplâncnica (13).

A tensão arterial é medida usando sempre o mesmo esfigmomanómetro de mercúrio (Hg), primeiro na posição de deitado (após um período de repouso nesta posição) e, depois, na posição de pé (ao fim de 15 segundos de permanência nesta posição).

Convencionalmente, considera-se como resposta anormal a diminuição da TA sistólica igual ou superior a 30 mm de Hg, como «borderline» valores entre 11 e 29 mm Hg, e como normal, igual ou inferior a 10 mm de Hg (11).

2.4.1.2—*Resposta tensional ao exercício isométrico (EXI).*

O trabalho muscular durante o exercício isométrico sustentado dá origem a uma resposta reflexa que é traduzida por aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial, sem alteração da resistência vascular periférica.

Existe um mecanismo alternativo para esta subida da tensão arterial que é o da vasoconstrição periférica. Como consequência e pelos mecanismos apontados, a tensão arterial sobe nos indivíduos normais se os reflexos cardíacos e periféricos estiverem íntegros; se o não estiverem, a resposta da tensão arterial será pequena ou ausente (6). Estes mecanismos reflexos constituem a base fisiológica para o teste do exercício isométrico para cuja realização é necessário um dinamómetro.

Procede-se à medição da tensão arterial, três vezes seguidas no mesmo braço e calcula-se o valor médio. Depois é medida a força de contracção voluntária máxima, pedindo ao indivíduo para apertar o dinamómetro durante poucos segundos com a sua força máxima; a seguir mede-se a tensão arterial, minuto a minuto, durante um período de 5 minutos, enquanto o indivíduo aperta o dinamómetro com a mesma mão, com uma força que é 30% da força de contracção voluntária máxima. A tensão arterial é medida no braço contrário ao da mão que aperta o dinamómetro.

A resposta ao teste é medida pela diferença entre o valor médio das três leituras da TA em repouso e o valor da última medição da TA diastólica antes de libertar o dinamómetro. EWING e col. (11) consideram como resposta anormal uma diferença igual ou inferior a 10 mm de Hg, como «borderline» valores de 11 a 15 mm de Hg, e normal, valores iguais ou superiores a 16 mm de Hg.

2.4.2—**Testes que dão informação, fundamentalmente, sobre o sistema nervoso parassimpático (PS): variações da frequência cardíaca.**

2.4.2.1—*Variação da frequência cardíaca com a respiração profunda (RP).*

A frequência cardíaca varia ligeiramente consoante os movimentos respiratórios e a este fenómeno chamou-se «arritmia

sinusal» (5). Esta variação da frequência cardíaca é regulada pelo SNA parassimpático como se pode demonstrar pela secção do nervo vago, em animais de experiência, ou pelo bloqueio do nervo vago eferente com atropina, o que impede aquela variação (6). Reside neste facto fisiológico a razão pela qual se usa este teste para avaliar a função parassimpática cardíaca. O teste é realizado na posição de sentado e regista-se a frequência cardíaca no ECG (DII). Após um breve ensaio, para adaptação ao teste, pede-se ao indivíduo que respire profunda e regularmente com um ritmo de 6 movimentos respiratórios por minuto (5 segundos para a inspiração e 5 para a expiração) enquanto se mantém o registo electrocardiográfico em DII.

Medem-se os intervalos RR (mais longos) e os rr (mais curtos) durante cada ciclo respiratório e convertem-se em batimentos por minuto. O valor adoptado é a diferença entre a frequência cardíaca máxima e a mínima. Para EWING e col. (7, 11) é anormal uma resposta igual ou inferior a 10 batimentos por minuto, «borderline» de 11 a 14 por minuto, e normal, igual ou superior a 15 batimentos por minuto.

2.4.2.2—*Variação da frequência cardíaca com a mudança de posição (MP).*

Quando um indivíduo muda da posição de deitado para a posição de pé dá-se um imediato e rápido aumento da frequência cardíaca seguido de uma relativa desaceleração de ritmo que é, habitualmente, mais rápido do que em repouso. A frequência cardíaca máxima acontece por volta do 15.º batimento após o levante e a bradicardia relativa é atingida cerca do 30.º batimento, embora possa haver variação pouco acentuada de indivíduo para indivíduo (7, 8).

Neste teste, as alterações da frequência cardíaca são inibidas pela atropina, mas não pelo propranolol, o que leva a admitir que as respostas são mediadas através do sistema parassimpático (10).

O teste é realizado após um período de repouso na posição de deitado, com registo electrocardiográfico contínuo (DII); o indivíduo deve pôr-se de pé, rapidamente e sem auxílio. A resposta é o «quociente 30:15», ou seja, o quociente entre o valor do intervalo RR (30.º batimento) e o do intervalo rr (15.º batimento).

EWING e col. (7, 11) adoptaram os seguintes valores: anormal, igual ou inferior a 1,0, «borderline» 1,01 a 1,03, e normal, 1,04 ou superior.

2.4.2.3—*Variação da frequência cardíaca com a manobra de Valsalva (VA).*

Quando se expira contra uma resistência durante alguns segundos sucedem-se um conjunto de fenómenos que foram definidos por HAMILTON e col. (12). A fase I coincide com o início do esforço, com aumento da pressão intratorácica e subida momentânea da tensão arterial. Com a continuação do esforço (fase II) há uma redução do retorno venoso com diminuição do débito cardíaco, seguida de baixa da tensão arterial, com a correspondente taquicardia de origem reflexa. Com a suspensão do esforço (fase III) continua a baixa do débito cardíaco e da tensão arterial durante alguns batimentos ainda, o que é devido à diminuição da pressão intra-torácica e consequente aumento na capacitância venosa pulmonar. A fase IV é marcada por uma hipertensão provocada pelo aumento do débito cardíaco enquanto a resistência vascular sistémica ainda está elevada como resposta à queda da tensão arterial da fase II; como resultado, estabelece-se uma bradicardia reflexa e vasodilatação periférica para normalizar a hemodinâmica circulatória.

No diabético portador de lesão do SNA cardiovascular, os reflexos cardiovasculares são estimulados normalmente mas as respostas são alteradas por causa da lesão das vias reflexas; como resultado dá-se uma diminuição da tensão arterial durante o esforço seguida de um retorno gradual ao normal quando este é suspenso; a frequência cardíaca não sofre modificações. As vias reflexas envolvidas na manobra de Valsalva são complexas e envolvem quer o sistema simpático quer o parassimpático (6). Apesar disso, é considerada uma prova útil para avaliação da actividade parassimpática cardíaca.

A prova realiza-se com o indivíduo sentado e com registo electrocardiográfico contínuo (D II); deve soprar para um manómetro aneroide com uma pressão contínua de 40 mm Hg durante 15 segundos. O resultado é expresso pelo «quociente de Valsalva» e que é o resultado da divisão entre o intervalo RR maior após o esforço e o intervalo rr mais curto durante o mesmo.

Para EWING e col. (7, 11) a prova é anormal se o quociente é igual ou inferior a 1,10, «borderline» entre 1,11 e 1,20, e normal, se é igual ou superior a 1,21.

2.4.3—**Graduação da lesão do SNA cardiovascular.**

A separação dos testes em 2 grupos, de avaliação PS e S, embora reflectindo a sequência aparente das anormalidades clínicas, não é fisiologicamente precisa dada a complexidade das vias reflexas cardiovasculares que envolvem fibras nervosas PS e S, em maior ou menor extensão; feita esta advertência compreende-se que se prefira a classificação da lesão do SNA conforme a metodologia a seguir exposta.

Como tem sido internacionalmente aceite, também adoptamos a classificação de EWING e col. (7, 11) em relação ao grau de lesão: normal, precoce, nítida («definite») e grave. Foi atribuído a cada teste um «score» consoante é normal («score» 0), «borderline» («score» 1) e anormal («score» 2). O grau de lesão foi definido, pelo somatório dos «scores» dos 5 testes realizados, do seguinte modo:

normal—«score» total	0 a 1
lesão precoce—«score» total	2 a 3
lesão nítida («definite»)—«score» total.....	4 a 7
lesão grave—«score» total	8 a 10

2.5—**ESTUDO ULTRASSONOGRÁFICO DA BEXIGA PARA DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE RU** (RESÍDUO URINÁRIO).

A avaliação da lesão do sistema nervoso autónomo da bexiga foi feita, nos 80 diabéticos, pela determinação do índice RU através da ultrassonografia (aparelho PYKER ECHOVIEW SYSTEM 80 C) com medição dos diâmetros antero-posterior, transversal e longitudinal da bexiga, após uma micção o mais completa possível, segundo protocolo de BEYLOT e col. (1, 2); o produto dos 3 diâmetros foi designado por índice RU. O médico ultrassonografista não tinha conhecimento sobre a história dos doentes; nos indivíduos do sexo masculino fez-se sempre toque rectal para detecção de hipertrofia da próstata que, quando exis-

tente, foi motivo de exclusão; nos casos de RU muito elevado foi feita algaliação para medição do volume de urina e esvaziamento da bexiga, ao mesmo tempo que se davam instruções aos doentes sobre medidas de tratamento conservador da retenção urinária.

2.6—EXAME BACTERIOLÓGICO DE URINA DO 2.º JACTO. IDENTIFICAÇÃO DO AGENTE BACTERIANO, CONTAGEM DE COLÓNIAS E ANTIBIOGRAMA.

Foram considerados como indicativos de infecção do tracto urinário (ITU) os resultados com contagem de colónias igual ou superior a 10^6 e com identificação do agente bacteriano (Laboratório de Bacteriologia do Hospital de S. João).

2.7—ESTUDO DO TEMPO DE TRÂNSITO ESOFÁGICO DE ÁGUA (TTA) POR RADIONUCLÍDEOS (99 m Tc «Sulphur Colloid»).

Os 80 doentes diabéticos foram submetidos ao estudo da função motora do esófago, a partir de dados obtidos com uma Gamma Câmara (GENERAL ELECTRIC 400T), ligada a um computador RT-11 da DIGITAL.

Com o doente na posição de deitado, o início superior do esófago foi estabelecido usando um marcador radioactivo colocado sobre a cartilagem cricóide e o campo visual foi ajustado para incluir todo o esófago e o fundo gástrico. Com uma seringa, colocou-se na boca do doente 10 ml de água e, de seguida, convidou-se a deglutir toda a água de uma só vez, fazendo depois deglutições sucessivas com intervalos de 30 segundos durante 2 minutos; fizeram-se vários ensaios prévios até se ter a certeza da boa colaboração do doente. Depois repetiu-se esta técnica com 10 ml de água contendo 20 MBq de 99 m Tc «sulphur colloid». Registaram-se 120 imagens com intervalos de meio segundo para posterior análise. A posição do esófago superior foi novamente confirmada por uma imagem estática durante 10 a 20 segundos, com um marcador radioactivo ao nível da cricóide. A visualização total do esófago foi efectuada por composição de todas as imagens obtidas durante o período de passagem do produto radioactivo. A posição do marcador radioactivo definiu o limite superior do esófago e a actividade do fundo gástrico definiu o limite infe-

rior. A imagem do esófago foi dividida em 4 regiões de interesse. O computador registou curvas tempo—actividade para estas 4 regiões com ajustamento para os diferentes comprimentos regionais. O tempo de trânsito de água (TTA) foi medido a partir do tempo de actividade máxima na região superior, até ao tempo no qual a região mais baixa teve um decréscimo de actividade de 10%. A média de dois TTA foi a usada para este estudo.

Para este estudo foi seguida a técnica de CHANNER e col. (4).

2.8—ESTUDO ELECTROMIOGRÁFICO PARA RASTREIO DE POLINEUROPATIA SIMÉTRICA DISTAL.

Nos 80 doentes diabéticos os dados colhidos pela história clínica e o exame neurológico foram completados por electromiograma (EMG) de detecção e de estimulação com medição da velocidade de condução motora (aparelho DYSA® type 14 B 85, até Setembro de 1985; depois desta data, DYSA® NEUROMATIC 2000 c); não se estudou a condução sensorial por impedimento técnico. O estudo clínico vascular periférico foi confirmado através da auscultação dos pulsos arteriais periféricos com o Ultrasound Stethoscope® Model BF 4A, 5,3 mhz C Meda Sonics, Califórnia U.S.A.).

No EMG de detecção foram estudados os músculos pediosos e tibiais anteriores dos membros inferiores, e dos membros superiores os músculos da região hipotenar, extensor e flexor comum dos dedos. O estudo foi feito em repouso e em actividade voluntária máxima. O EMG de estimulação foi realizado ao nível dos nervos cubitais e ciáticos poplíteos externos, direito e esquerdo. A medição da velocidade de condução motora foi feita nos antebraços e pernas com estimulação de pontos intermediários e distais, sendo a recepção realizada nos músculos pediosos e nas regiões hipotenares.

Os valores normais, referentes à velocidade de condução motora, são os do Laboratório de Neurofisiologia (Responsável: Dr. Rolando Barbosa) do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia da Faculdade de Medicina do Porto e do Hospital de S. João (Director: Prof. Doutor Celso Cruz):

nervo cubital ..... 47 a 70 metros por segundo

nervo ciático poplíteo externo..... 40 a 55 metros por segundo

Os critérios adoptados para definir a existência de polineuropatia simétrica distal foram os seguintes:

—Presença de sintomas e sinais clínicos (dor, parestesia, formigueiros, entorpecimento, diminuição ou ausência da sensibilidade vibratória e dos reflexos osteotendinosos) e sinais electrofisiológicos traduzidos no EMG de detecção e/ou de estimulação.

—Presença de sinais electrofisiológicos no EMG de detecção e/ou de estimulação (neuropatia sub-clínica ou latente).

—Sintomas clínicos e/ou perda de sensibilidade vibratória ou ausência de reflexos aquilianos (mesmo isoladamente) em indivíduos com menos de 65 anos, uma vez que em indivíduos mais velhos a perda de sensibilidade vibratória e/ou ausência de reflexos aquilianos é possível, mesmo sem corresponder a polineuropatia simétrica distal e, por isso, seria duvidoso como critério (3).

2.9—ESTUDO OFTALMOLÓGICO PARA RASTREIO E CLASSIFICAÇÃO DE RETINOPATIA DIABÉTICA.

Após injecção endovenosa de 5 ml de fluoresceína sódica a 10%, foram feitas pelo menos 7 fotografias coloridas dos campos 1 a 7. Estas imagens são projectadas de forma a classificar as lesões em cada um dos campos estudados. Além disso, de cada fundo ocular efectuou-se uma série angiográfica de 36 fotografias, com o retinógrafo-angiógrafo KOWA carregado com filme Tri-X-Pan 400.

Consideram-se duas formas fundamentais de retinopatia diabética (RD), uma Não-Proliferativa e outra Proliferativa que, clinicamente, evoluem em três fases: Não-Proliferativa (NP), Pré-Proliferativa (PP) e Proliferativa (P).

As lesões características de cada um dos tipos de retinopatia são, de modo sumário, as seguintes:

Não-Proliferativa: nível 0, sem lesões retinianas; quando existem lesões são os micro-aneurismas, as hemorragias e os exsudados duros (níveis 1 e 2).

Pré-Proliferativa: anomalias microvasculares intraretinianas (IRMA), nódulos disóricos (exsudados moles), anomalias venosas

(ansas, varicosidades e reduplicações venosas), anormalidades arteriolares (estreitamentos e obliterações) e oclusões capilares.

Proliferativa: neovascularização do disco óptico ou da retina, proliferação fibrosa, hemorragias pré-retinianas, hemorragias do vítreo, descolamentos traccionais da retina.

Este estudo foi realizado no Serviço de Oftalmologia do Hospital de S. João (Director: Prof. Doutor José Castro-Correia).

2.10—ANÁLISE ESTATÍSTICA.

Os resultados foram expressos em médias ±DP em cuja comparação intra-grupo e inter-grupo se recorreu ao teste t de STUDENT para dados emparelhados; empregou-se o teste do χ^2 na comparação de dados qualitativos.

2.11—BIBLIOGRAFIA.

1—BEYLOT M, MARION D, NOEL G. *Ultrasonographic determination of residual urine in diabetics. Relation with neuropathy and urinary tract infection.* Poster 46. Annual Meeting of EASD. Amsterdam, 1981.

2—BEYLOT M, MARION D, NOEL G. *Ultrasonographic determination of residual urine in diabetic subjects. Relationship to neuropathy and urinary tract infection.* Diabetes Care 1982; 5:501-05.

3—BICKERSTAFF ER. *Neurological examination in clinical practice.* Oxford. Blackwell Scientific Publications. Third edition, 1975.

4—CHANNER KS, JACKSON PC, O'BRIEN I, CORRALL RJM, COLES DR, DAVIES ER, VIRGEE JP *Oesophageal function in diabetes mellitus and its association with autonomic neuropathy.* Diabetic Medicine 1985; 2:378-82.

5—DAVIS CTM, NEILSON JMM. *Sinus arrhythmia in man at rest.* J Appl Physiol 1967; 22:947-55.

6—EWING DJ. *Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy.* Clin Sci Mol Med 1978; 55: 321-27.

7—EWING DJ. *Cardiac autonomic neuropathy. In: Diabetes and heart disease.* JARRETT RJ, Ed. Amsterdam. Elsevier, 1984; 99-132.

8—EWING DJ, CAMPBELL IW, MURRAY A, NEILSON JMM, CLARKE BF. *Immediate heart rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes.* Br Med J 1978; 1:145-47.

9—EWING DJ, CLARKE BF *Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects.* Diabetes Care 1986; 9:648-65.

10—EWING DJ, HUME L, CAMPBELL IW, MURRAY A, NEILSON JMM, CLARKE BF. *Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing.* J Appl Physiol 1980; 49: 809-14.

11—EWING DJ, MARTYN CN, YOUNG RJ, CLARKE BF. *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes.* Diabetes Care 1985; 8:491-98.

12—HAMILTON WF, WOODBURY RA, HARPER HJ. *Physiologic relationships between intrathoracic, intraspinal and arterial pressures.* JAMA, 1936; 107:853-56.

13—HILSTED J, PARVING H-H, CHRISTENSEN NJ, BENN J, GALBO H. *Haemodynamics in diabetic orthostatic hypotension.* J Appl Physiol 1981; 68:1427-34.

14—HOCKADAY TDR. *Can nomenclature for diabetes classification be improved?* Diabetic Medicine 1987; 4:169-70.

15—KEEN K. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* In: World Book of Diabetes Mellitus in practice. Ed. KRALL LP. Elsevier Science Publishers B V, 1986: 8-15.

16—MÄNTYSAARY M. *Hemodynamic reactions to circulatory stress tests in patients with neurocirculatory dystonia.* Academic dissertation. University of Turku. Finland, 1984; 67-69.

17—TURNER RC, HOLMAN RR, MATHEWS DR. *Diabetes nomenclature: classification or grading of severity?* Diabetic Medicine, 1986; 3:216-20.

18—WILSON RM, VAN DERMINNE P, DEVERILL I. *Insulin dependence: problems with the classification of 100 consecutive patients.* Diabetic Medicine 1985; 2:167-72.

3. Lesão do Sistema Nervoso Autónomo Cardiovascular

3.1—**INTRODUÇÃO.**

A lesão do SNA cardiovascular do doente diabético é uma das formas de neuropatia diabética que mais tem merecido a atenção dos investigadores nos últimos anos, mesmo entre nós (73, 80, 82), não só pelas dificuldades encontradas no seu estudo mas também pela importância do seu diagnóstico em fases assintomáticas e, ainda, pelo interesse em identificar diabéticos de alto risco, uma vez que se reconhece a elevada mortalidade a que estes doentes estão sujeitos (30, 31, 32, 36, 39).

Foi em 1892 que EICHHORST (21) fez a primeira publicação de um caso de diabetes mellitus com envolvimento do nervo vago cardíaco. Seguiu-se um período de silêncio que foi quebrado pelo trabalho de RUNDLES (79), o qual relacionou um conjunto de factos de natureza clínica, observados em diabéticos de longa data, com a lesão do SNA cardiovascular. Em 1960, SHARPEY-SHAFER e TAYLOR (81) encetaram o estudo das alterações dos reflexos cardiovasculares em diabéticos mas a investigação foi prejudicada, provavelmente, pela natureza complexa e invasiva das técnicas disponíveis naquela época.

A necessidade de se progredir neste domínio, que nessa altura se previa de grande importância clínica, condicionou um esforço investigacional no sentido de se conseguirem testes mais simples e não invasivos, baseados nos reflexos cardiovasculares, que permitissem um estudo mais profundo sobre a lesão do SNA cardiovascular, tendo em vista fazer o diagnóstico, se possível precoce e ainda em fase assintomática, seguir a sua evolução e estabelecer um prognóstico. EWING (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40) é um dos pioneiros da nova geração de investigadores e a ele se deve parte do avanço investi-

gacional sobre esta entidade nosológica ao preconizar a utilização de testes fáceis de executar e reprodutíveis, que permitissem distinguir o normal do anormal de modo inequívoco, não invasivos e que não precisassem de aparelhagem complexa e dispendiosa para contemplar as preocupações com o binómio eficácia—custos. Duma vasta gama de testes escolheu cinco, por obedecerem aos critérios considerados (25, 36, 39).

Os que se baseiam nas alterações da frequência cardíaca:

—resposta à mudança de posição de deitado para a posição de pé (MP);

—resposta à respiração profunda (RP);

—resposta à manobra de Valsalva (VA).

Os que implicam alterações da tensão arterial:

—hipotensão ortostática (HO);

—exercício isométrico (EXI).

Outros testes de avaliação cardiovascular têm sido propostos e usados como o da atropina, propranolol (56), fenilefrina (42, 62, 65), amilnitrito (65), nitroglicerina (65), sucção do pescoço (18), massagem do seio carotídeo (55, 70), teste do frio (55, 70), stress mental (1), do ruído (1), imersão facial em apneia (3, 45), pressão negativa da parte inferior do corpo (3), «inspiratory gasp» (70), aquecimento indirecto (70), hiperventilação (54), noradrenalina (55, 66, 70) e tiramina (22) mas, de facto, a bateria de 5 testes de EWING preenche melhor os critérios mencionados, sendo uma vantagem indiscutível a facilidade com que se aplicam na rotina clínica.

Os 5 testes são de rápida execução e o material necessário é simples, de fácil manejo e sem obrigar a aprendizagem ou treino especial; de facto, obrigam ao uso de uma sala com uma marquesa e cadeiras, um electrocardiógrafo, um dinamómetro, um esfigmomanómetro e um manómetro aneroide com uma adaptação para aplicação bucal.

A sua leitura é fácil e podem ser interpretados na base do número de testes anormais, permitindo graduar a lesão de acordo com os tipos de testes alterados (25, 39) ou, consoante o

«score» obtido, pela soma dos «scores» de cada um dos testes (2, 39).

O conjunto dos 5 testes pode definir quantitativamente diferentes graus de lesão do SNA, distinguir entre lesão de predomínio «simpático ou parassimpático», e, ainda, confirmar o atingimento dos dois sistemas (25, 39), o que não seria concebível com um teste apenas.

Recentemente, EWING e col. (40) descreveram um novo método para avaliar a actividade cardíaca parassimpática através das variações da frequência cardíaca registada pela técnica de ECG contínuo; na sua opinião seria de grande utilidade para o rastreio precoce de lesão parassimpática.

Outro aspecto importante a definir é o da correspondência entre a lesão do SNA cardiovascular e a do sistema nervoso autónomo em geral. A presença de uma correlação positiva, entre os 2 tipos de lesão, permitiria alargar a informação obtida com os 5 testes à presunção da existência de lesão de outras partes do SNA. Além disso, a confirmação de que os testes anormais são o reflexo da lesão de SNA sintomática, quer a nível cardiovascular, génito-urinário ou digestivo, seriam favoráveis àquela tese (8, 29, 32).

Nestas circunstâncias, se se verificarem relações entre testes de avaliação de lesão de SNA cardiovascular e dados clínicos compatíveis com lesão do SNA de outros departamentos do organismo e bem assim com lesões confirmadas àquele nível, por outros meios auxiliares de diagnóstico, nomeadamente micro-neurografia (36), haverá argumentos suficientes para admitir que os resultados dos 5 testes também podem ser indicadores de lesão difusa do SNA.

A incidência de anormalidades dos testes, que avaliam a função reflexa cardiovascular, tem sido pouco discutida embora seja mais elevada do que a frequência de sintomas compatíveis com lesão do SNA poderia sugerir (31). Em 543 diabéticos, que foram submetidos aos 5 testes, EWING e col. (39) verificaram a existência de anormalidades, naqueles que se baseiam nas alterações da frequência cardíaca, em 40% dos indivíduos, e em 20% para os testes que utilizam as variações da tensão arterial; em 6% dos indivíduos doentes o padrão de anormalidade era atípico. Os resultados foram agrupados, quanto ao grau de lesão, em 4 gru-

pos assim discriminados: normal (39%), precoce (15%), nítida («definite») (18%) e grave (22%). Os mesmos autores (39) submeteram 237 diabéticos a nova bateria de testes com um intervalo nunca inferior a 3 meses e verificaram um agravamento do grau de lesão em 26%, 71% sem alterações e melhoria em 3% dos casos.

EWING e col. (30, 31), em trabalhos anteriores, já tinham estudado a história natural da lesão de SNA e verificaram, em 73 diabéticos, com sintomatologia sugestiva de atingimento do SNA e observados durante um período de 5 anos, um padrão uniforme de progressão deste tipo de lesão. Alguns autores apontam para uma alteração sequencial dos testes cardiovasculares ao longo do tempo, surgindo primeiro a lesão parassimpática e depois a simpática (25, 33, 39).

Outros autores estudaram a incidência de anormalidades mas apenas no que dizia respeito a um teste. O teste VA foi referido como anormal em 20% dos diabéticos estudados (81), em 24% (5), em 36% (9) e em 17% (19); o teste EXI foi anormal em 18% (38), 4% (9) e 17% (52); o teste RP apresentava anormalidades em 40% (46), 27% (19) e 25% a 84% (13, 67); o teste MP foi sempre normal no estudo de DYRBERG e col. (19), que englobou 75 doentes; o teste HO foi positivo em 19% dos casos (9) num total de 105 diabéticos.

Num grupo de 73 diabéticos observados por EWING e col. (32), 55% apresentaram testes anormais e 57 doentes foram observados, novamente, 19 meses depois, concluindo-se que 5 (17,9%) de 28 diabéticos com testes normais, passaram a apresentá-los anormais, enquanto 27 (93,1%) de 29 com testes anormais, continuaram anormais.

MACKAY e col. (67) referiram uma diminuição da variação da frequência cardíaca em 21 diabéticos ao longo de um período de 5 anos.

Outros autores como HUME e col. (53), HILSTED (47) e CABEZAS-CERRATO e col. (7) chegaram à conclusão que a lesão simpática pode estabelecer-se paralelamente à parassimpática, baseados nos resultados da resposta da frequência cardíaca ao EXI ou nas variações das catecolaminas plasmáticas.

Perante o antagonismo de opiniões e a metodologia dos estudos em que assentaram as suas teses é admissível pensar-se que a aparente progressão sequencial também possa estar dependente

da sensibilidade dos testes usados para estudo da lesão do SNA cardiovascular.

Que outros testes têm sido usados, na avaliação de lesão do SNA cardiovascular, além dos 5 testes já referidos?

A maior parte tem incidido sobre a avaliação dos reflexos cardiovasculares e a resposta é medida ou pela variação da frequência cardíaca ou pela alteração verificada na tensão arterial.

Alguns dos testes que são enunciados em seguida não preenchem o critério de facilidade para aplicação na rotina. O teste da atropina, por exemplo, requer injecções intravenosas e precisa de ser cuidadosamente vigiado; outros testes sofrem de variabilidade de respostas normais; outros são de metodologia complexa ou existe dificuldade na interpretação de resultados anormais.

Os testes que se baseiam na medição da resposta da frequência cardíaca são em número apreciável. Alguns deles utilizam medicamentos e outros usam manobras com a mesma influência sobre o coração. Entre os primeiros, a experiência é maior com os testes da atropina e do propranolol usados separadamente ou em conjunto (23, 37); nos diabéticos com lesão parassimpática cardíaca, a resposta à atropina, administrada por via endovenosa, é nula ou pouco significativa, o que tem sido comprovado por vários investigadores (64, 65, 92); a interpretação do teste do propranolol, como avaliação da função do sistema nervoso simpático cardíaco, é mais complexa, pois existe uma grande dispersão no que respeita à resposta de indivíduos normais (25) e, embora um efeito bradicardizante nítido seja compatível com via simpática intacta, a não existência deste efeito não significa, necessariamente, a presença de lesão (25, 75).

A medição da frequência do pulso radial em repouso poderia ser usada para avaliação da função do SNA porque é conhecido o facto de que os diabéticos com lesão parassimpática têm valores de frequência cardíaca mais elevados, enquanto os que sofrem de envolvimento parassimpático e simpático apresentam frequências cardíacas menos rápidas (33); no entanto, este parâmetro, facilmente influenciável (emoções, por exemplo), apresenta uma grande variação, nos indivíduos normais, dependente do equilíbrio entre o tónus parassimpático e simpático, o qual pode variar de indivíduo para indivíduo e no tempo (33); além disso, o facto do coração transplantado apresentar também variações na frequên-

cia cardíaca, em resposta ao exercício, sugere que outros factores, nomeadamente humorais, possam influenciar a frequência cardíaca (25).

Outro teste, que tem sido utilizado, fundamenta-se nas variações da frequência cardíaca condicionadas pela mudança da posição de ortostatismo para a de deitado (78) e esta resposta também é mediada pelo nervo vago cardíaco; este teste é sensível e de fácil execução e, segundo os mesmos autores, pode ser de muita utilidade no rastreio de lesão parassimpática precoce, uma vez que pode apresentar-se anormal em diabéticos nos quais os outros testes ainda eram normais.

No teste do exercício com bicicleta, os diabéticos com lesão do SNA cardiovascular apresentam uma pequena resposta da frequência cardíaca (19, 48, 49); nos diabéticos de evolução recente e com lesão de SNA cardiovascular incipiente não foram observadas diferenças significativas (4); alguns autores avaliaram a resposta através das variações da tensão arterial e não observaram senão pequenas variações em diabéticos com hipotensão ortostática, a contrastar com a subida nítida que acontece em indivíduos normais e em diabéticos com reflexos cardiovasculares normais, o que pode ser a favor de uma anomalia ao nível da rede vascular esplâncnica (48, 49).

SUNDKVIST e col. (89) verificaram que a resposta da frequência cardíaca ao «tilting» progredia para a anormalidade em casos de diabetes mellitus com complicações ou com maior tempo de evolução, enquanto outros investigadores (64) observaram apenas ligeiras alterações na frequência cardíaca, nos diabéticos com lesão do SNA. Com este teste pode avaliar-se a resposta pelas variações da tensão arterial diastólica, a qual, nos diabéticos com longa evolução da doença e com retinopatia, por exemplo, baixa ligeiramente (89).

Os testes do frio, do cálculo mental e do ruído intenso têm sido usados para estudar as vias eferentes simpáticas, sendo a resposta avaliada pelas variações da tensão arterial (70); as objecções a estes testes devem-se ao facto de nem todos os indivíduos normais responderem com um aumento da tensão arterial a estes estímulos e, mesmo quando isso acontece, o efeito é pequeno. A sua principal aplicação tem sido mais a investigação

fisiológica da função do SNA do que a aplicação na prática clínica como testes de rotina.

O teste do mergulho ou de imersão facial em apneia já foi utilizado em diabéticos por BENNETT e col. (3). No indivíduo normal, o mergulho simulado provoca uma bradicardia imediata e vasoconstrição periférica; a primeira, é mediada pelo nervo vago e, a segunda, pelo sistema nervoso simpático. HEISTAD e col. (45) observaram também um discreto aumento da tensão arterial. No doente diabético, este teste pode ter quatro respostas diferentes: um grupo normal, com bradicardia e vasoconstrição; outro grupo com bradicardia e vasodilatação; um terceiro grupo, com taquicardia e vasoconstrição e outro, com taquicardia e vasodilatação (3). Como é fácil de constatar, este teste é muito incómodo para o doente, é demorada a sua realização e os diferentes mecanismos envolvidos não estão totalmente esclarecidos (3).

Outros testes têm contribuído para o estudo da função do sistema nervoso simpático mas não servem para uso na rotina clínica, ou porque necessitam de aparelhagem complexa como o da pressão negativa exercida sobre a parte inferior do corpo (3) e o do aquecimento indirecto (70), ou por dificuldades na quantificação da resposta, como acontece no «inspiratory gasp» (70), ou ainda, porque não foram suficientemente estudados de modo a permitir tirar conclusões, como é o caso do teste da hiperventilação (54).

A avaliação da integridade do arco baroreflexo também foi usada, pelo menos em estudos fisiológicos; em condições normais, a subida ou descida da tensão arterial é seguida por uma lentificação ou aceleração da frequência cardíaca, as quais são mediadas pelo sistema nervoso parassimpático cardíaco (62). A indução da subida e descida da tensão arterial pode ser feita com injecção intravenosa de fenilefrina e por inalação de nitrito de amilo ou aplicação sub-lingual de nitroglicerina (62).

A avaliação da operacionalidade do arco baroreflexo, por estes métodos, já foi objecto de estudo (3, 66) em doentes diabéticos, mas as suas desvantagens, como a influência possível que pode ter o sono, o exercício, a variação individual e a tensão arterial em repouso (83), faz com que a interpretação dos testes seja dificultada; além destas, outras desvantagens são reais como seja a necessidade de canulação intra-arterial, o que é

incómodo para o doente. A correlação estreita entre este teste e a variação do intervalo R-R durante o teste RP, observada por BENNETT e col. (3), veio demonstrar que é dispensável aquele em favor do segundo, que é mais simples de realizar, reprodutível e não invasivo.

Com fundamento nos mesmos mecanismos fisiológicos do anterior, outros testes têm sido ensaiados no estudo do arco baroreflexo, como os testes da sucção aplicada na região cervical e a massagem do seio carotídeo, mas a aplicação do primeiro, na rotina, é difícil porque é necessário um sistema de bomba que faça pressão negativa e, no segundo, por causa de alguns inconvenientes, como sejam as variações das respostas em normais, as variações na intensidade de pressão necessária para desencadear a resposta e, ainda, o aparecimento de complicações, das quais a morte é a mais temida (70).

A correlação verificada entre os reflexos cardiovasculares anormais e as variações do diâmetro pupilar (36) em resposta a diferentes medicamentos ou estímulos luminosos permitiu a sua utilização como testes de avaliação da função do SNA; no entanto, o facto de necessitar de equipamento especializado, já é uma desvantagem para a sua aplicação na rotina clínica.

A infusão de noradrenalina pode desencadear, em alguns indivíduos portadores de lesão do SNA, uma subida exagerada da tensão arterial, devida à chamada «hipersensibilidade de desnervação» a seguir a destruição nos terminais pré-sinápticos dos nervos (70); nos casos de desnervação completa, a resposta é inferior ao normal. O número de trabalhos é insuficiente para se concluir sobre o interesse deste teste. O que utiliza a tiramina por via intravenosa, ao libertar noradrenalina das terminações nervosas simpáticas, já pode ser útil, não pela avaliação da resposta tensional, mas sim através do doseamento das catecolaminas (74).

A constatação de anormalidades ao nível da produção de catecolaminas (16, 26, 63), em doentes com envolvimento lesional do SNA, e a observação de correlações positivas com os testes de avaliação do SNA cardiovascular é um dado importante, o qual poderá proporcionar até, meios de despiste mais sensíveis no campo das repercussões hormonais da lesão de SNA (16, 17, 26, 35, 36, 57, 58, 60, 63).

O doseamento de catecolaminas em diabéticos, para avaliar a resposta a vários estímulos, como a mudança de posição, o «tilting» e o exercício (47), sendo os níveis de noradrenalina interpretados como índices de actividade simpática, tem sido muito útil na investigação das disfunções do sistema nervoso simpático, mas não pode ser usado na rotina, pela complexidade inerente ao seu doseamento e aos seus elevados custos.

Outros testes também têm sido usados mais recentemente mas o escasso número de estudos neste domínio implica dificuldades na interpretação dos resultados e a complexidade técnica dos doseamentos e o seu preço são desvantagens a ter em conta na sua utilização na rotina; é o caso do teste da gastrina (57) e do polipeptídeo pancreático (58, 60).

Para a realização deste estudo preferimos os cinco testes de EWING porque têm boa reprodutibilidade, são de fácil acesso clínico e não invasivos, dão informação sobre os componentes de lesão simpática e parassimpática, possuem em conjunto boa sensibilidade e bom índice de eficácia e contemplam, de modo aceitável, a preocupação sobre eficácia e custos.

3.2—**RESULTADOS.**

3.2.1—Parâmetros estudados nos 80 diabéticos, consoante o tipo de diabetes e o sexo (média e desvio-padrão).

Nas tabelas 3.1 e 3.2 estão representados os resultados globais segundo os grupos NID e ID e segundo o sexo.

A análise da tabela 3.1 permite-nos verificar que só são significativas as diferenças entre as médias, referentes à idade e tempo de evolução da doença (que é menor no grupo dos NID), às glicemias quer em jejum quer pós-prandial e à HbA1c (com melhor equilíbrio metabólico no grupo dos NID), ao colesterol total (com valores médios mais elevados no grupo dos NID), ao colesterol das HDL (valores mais baixos nos NID) e ao índice de massa corporal (mais elevado nos NID).

Quando os mesmos parâmetros são apreciados, consoante o sexo, verifica-se uma diferença significativa no índice de massa corporal cuja média é mais elevada no sexo feminino (tabela 3.2).

TABELA 3.1—**Parâmetros estudados, nos 80 doentes diabéticos, consoante o tipo de diabetes (média e desvio-padrão)**

	ID (n=40)	NID (n=40)	Valor de p
Idade (anos)	40,5± 14,9	55,2± 8,9	p<0,00001
Tempo evolução (anos)	13,0± 8,4	8,2± 5,6	p<0,01
Sintomas de lesão do SNA (n.°)	1,3± 1,5	1,4± 1,3	n.s.
«Score» S	1,2± 1,2	1,2± 1,1	n.s.
«Score» PS	2,2± 2,0	1,8± 1,5	n.s.
«Score» Total (S+PS)	3,4± 2,6	2,9± 1,8	n.s.
Pulso radial (p/min.)	79,1± 9,9	82,1± 10,6	n.s.
Glicose em jejum (mg/100 ml)	217,5± 82,5	185,9± 70,0	p<0,05
Glicose pós-prandial (mg/100 ml)	269,0±108,6	220,4±113,6	p<0,05
HbA1c (%)	11,3± 2,4	9,8± 2,2	p<0,01
CT (mg/100 ml)	215,5± 58,3	245,3± 61,0	p<0,05
TG (mg/100 ml)	152,5± 87,9	172,0±82,3	n.s.
Col. HDL (mg/100 ml)	50,5± 18,5	44,4± 13,1	p<0,05
Índice de massa corporal	23,9± 4,4	28,0± 4,2	p<0,0001

TABELA 3.2—**Parâmetros estudados, nos 80 doentes diabéticos, consoante o sexo (média e desvio-padrão)**

	SEXO		Valor de p
	(F (n=40)	M (n=40)	
Idade (anos)	46,4± 14,3	49,3± 14,3	n.s.
Tempo evolução (anos)	11,5± 6,9	13,7± 7,6	n.s.
Sintomas de lesão do SNA (n.°)	1,5± 1,3	1,3± 1,4	n.s.
«Score» S	1,4± 1,2	1,0± 1,0	n.s.
«Score» PS	1,9± 1,8	2,3± 1,8	n.s.
«Score» Total (S+PS)	3,2± 2,3	3,3± 2,3	n.s.
Pulso radial (p/min.)	80,7± 10,5	80,9± 10,0	n.s.
Glicose em jejum (mg/100 ml)	197,3± 77,1	222,3±151,6	n.s.
Glicose pós-prandial (mg/100 ml)	240,5±115,0	243,7±144,5	n.s.
HbA1c (%)	10,7± 1,9	10,4± 2,8	n.s.
CT (mg/100 ml)	238,0± 67,7	221,5± 52,6	n.s.
TG (mg/100 ml)	174,6± 94,5	152,4±80,4	n.s.
Col. HDL (mg/100 ml)	47,3± 16,1	47,6± 16,5	n.s.
Índice de massa corporal	27,9± 4,1	24,0± 4,3	p<0,0001

3.2.2—**Valores normais de HbA1c.**

Foram determinados os padrões de normalidade em 50 indivíduos, 25 do sexo masculino e 25 do sexo feminino, sem referência a intolerância à glicose e com glicemias normais no momento do doseamento de HbA1c (figura 3.1).

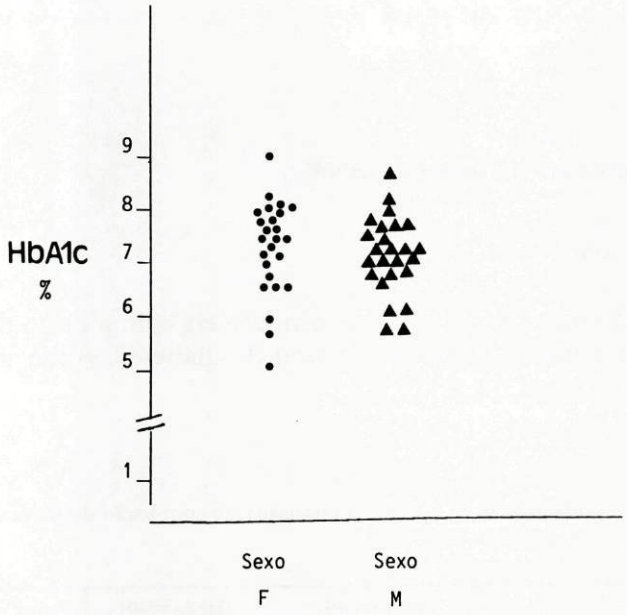


FIG. 3.1—**Valores normais de HbA1c**

Sexo masculino (idade 47,6 ± 15,7 anos; 19 a 67 anos)—o valor médio de HbA1c foi de 7,1 ± 0,7; foram considerados valores normais os que não ultrapassaram o valor da média mais ou menos dois valores do desvio-padrão (valores normais: 5,7 a 8,5).

Sexo feminino (idade 47,0 ± 11,8; 18 a 71 anos)—o valor médio de HbA1c foi de 7,2 ± 0,9; foram considerados valores normais os que não ultrapassaram o valor da média mais ou menos dois valores do desvio-padrão (valores normais: 5,4 a 9,0).

3.2.3—**Reprodutibilidade dos testes HO, EXI, RP, MP e VA (coeficiente de variação).**

Este estudo foi realizado em 10 indivíduos normais, não diabéticos, sendo 5 do sexo masculino e 5 do sexo feminino, com idades compreendidas entre 16 e 63 anos; cada teste foi repetido com um intervalo de 7 dias.

Os coeficientes de variação foram de 0% para o teste HO, de 18,8% para o EXI, de 18,6% para o RP, de 5,1% para o MP e de 9,2% para o VA.

3.2.4—**Sintomas de lesão do SNA.**

3.2.4.1—*Frequência.*

A frequência dos sintomas compatíveis com a lesão do SNA estava distribuída, conforme o tipo de diabetes, como se pode observar na tabela 3.3.

TABELA 3.3—**Frequência de sintomas compatíveis com lesão de SNA, segundo o tipo de DM**

	ID (n=40)	NID (n=40)	Valor de p (c)
Sem sintomas	19 (47,5%)	10 (25 %)	p<0,05
Impotência	(a) 9 (45 %)	(a) 10 (50 %)	n.s.
Ejaculação retrógrada	(b) 4 (20 %)	(b) 3 (15 %)	n.s.
Gastroparesia	10 (25 %)	6 (15 %)	n.s.
Peristalse lenta	8 (20 %)	8 (20 %)	n.s.
Diarreia	4 (10 %)	3 (7,5%)	n.s.
Hipotensão ortostática	10 (25 %)	9 (22,5%)	n.s.
Alterações da sudação	8 (20 %)	16 (40 %)	n.s.
Alterações urinárias	1 (2,5%)	4 (10 %)	n.s.

a) n=20
b) n=20
c) χ^2

A frequência dos mesmos sintomas no conjunto dos 80 diabéticos é discriminada a seguir na tabela 3.4 (para os sintomas impotência e ejaculação retrógrada—n=40):

TABELA 3.4—**Frequência de sintomas compatíveis com lesão do SNA, nos 80 diabéticos**

Impotência	19 casos	(47,5%)
Ejaculação retrógrada	7 casos	(17,5%)
Gastroparesia	16 casos	(20 %)
Peristalse lenta	16 casos	(20 %)
Diarreia	7 casos	(8,8%)
Hipotensão ortostática	19 casos	(23,8%)
Alterações da sudação	24 casos	(30 %)
Alterações urinárias	5 casos	(6,3%)

Da análise global da tabela 3.3 constata-se que nos diabéticos ID a incidência de doentes assintomáticos é maior do que nos NID, acontecendo o mesmo para determinados sintomas como a gastroparesia, a diarreia e a hipotensão ortostática; nos NID a frequência é mais elevada, em relação aos ID, para as alterações da sudação, alterações urinárias e impotência; a peristalse lenta apresenta uma frequência igual nos 2 grupos.

Verificam-se também diferenças nítidas entre os dois sexos, em relação a determinados sintomas (tabela 3.5).

TABELA 3.5—**Frequência de sintomas compatíveis com lesão do SNA, consoante o sexo (excluídos, impotência e ejaculação retrógrada).**

	F (n=40)	M (n=40)	Valor de p (*a*)
Sem sintomas	14 (35 %)	15 (37,5%)	n.s.
Gastroparesia	10 (25 %)	6 (15 %)	n.s.
Peristalse lenta	10 (25 %)	6 (15 %)	n.s.
Diarreia	4 (10 %)	3 (7,5%)	n.s.
Hipotensão ortostática	13 (32,5%)	6 (15 %)	n.s.
Alterações da sudação	15 (37,5%)	9 (22,5%)	n.s.
Alterações urinárias	3 (7,5%)	2 (5 %)	n.s.

a) χ^2

Observando a tabela 3.5 verifica-se que os indivíduos do sexo feminino (F) apresentam tendência para um aumento do número de sintomas compatíveis com lesão do SNA, em relação aos do sexo masculino (M), diferença que é mais acentuada para a gastroparesia e peristalse lenta, hipotensão ortostática e alterações da sudação; no sexo masculino, há apenas um discreto predomínio de doentes diabéticos assintomáticos; apesar disso, as diferenças não são estatisticamente significativas.

3.2.4.2.—*Sintoma único e testes de avaliação de lesão do SNA cardiovascular.*

a) *Impotência*—como sintoma único, estava presente em 9 doentes cujos testes de avaliação de lesão do SNA cardiovascular tinham um «score» total compatível com lesão precoce (8 casos) e lesão grave (1 caso). Na tabela 3.6 pode ver-se a distribuição dos resultados dos cinco testes sendo de notar que os testes RP (figuras 3.2 e 3.3) e MP (figura 3.4) são os que se apresentam mais vezes anormais (AN).

TABELA 3.6—**Impotência e testes de avaliação do SNA cardiovascular.**

	HO	EXI	RP	MP	VA
BL	1 (11,1%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)	—	1 (11,1%)
AN	—	1 (11,1%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)
Total	1 (11,1%)	4 (44,4%)	6 (66,6%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)

b) *Hipotensão ortostática*—os sintomas compatíveis com HO só estavam presentes, isoladamente, em 2 doentes ID (1M e 1F) e o único teste alterado era a manobra de Valsalva (classificada como «bordeline» BL).

c) *Alterações da sudação*—oito doentes diabéticos apresentavam queixas deste tipo (3M e 5F) sendo 5 NID e 3 ID. Na tabela 3.7 está representado o número de testes anormais nos doentes com estas queixas, sendo de destacar os testes EXI e RP que são os que se apresentam mais vezes anormais.

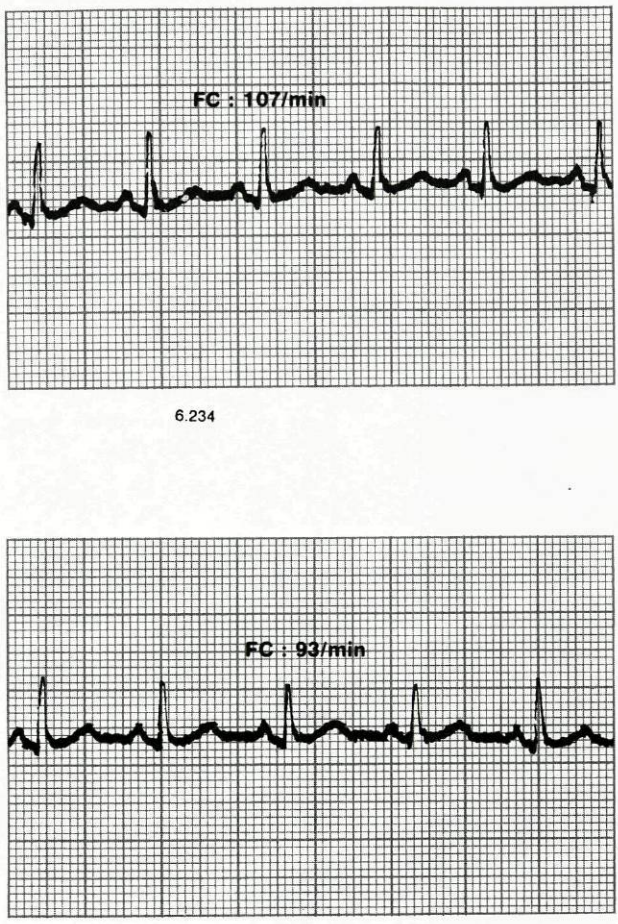
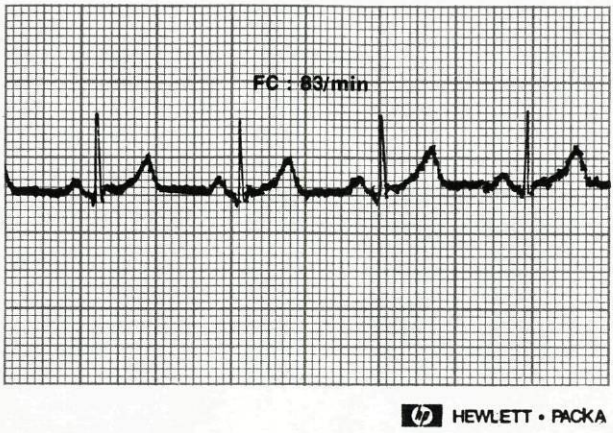


FIG. 3.2—**MMDM, sexo masculino, 39 anos, 8 anos de evolução, ID. teste RP «borderline» (=14)**



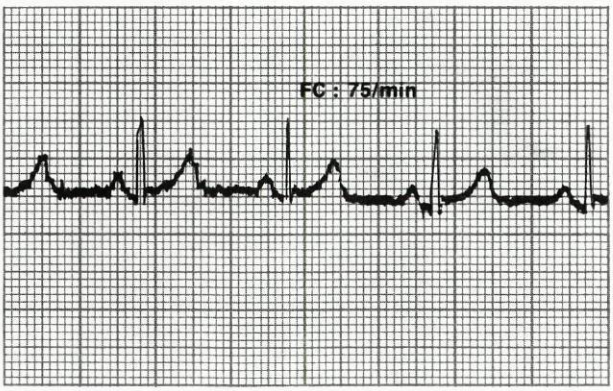


FIG. 3.3.—**MSPA, sexo masculino, 27 anos, 11 anos de evolução, ID. teste RP anormal (=8)**

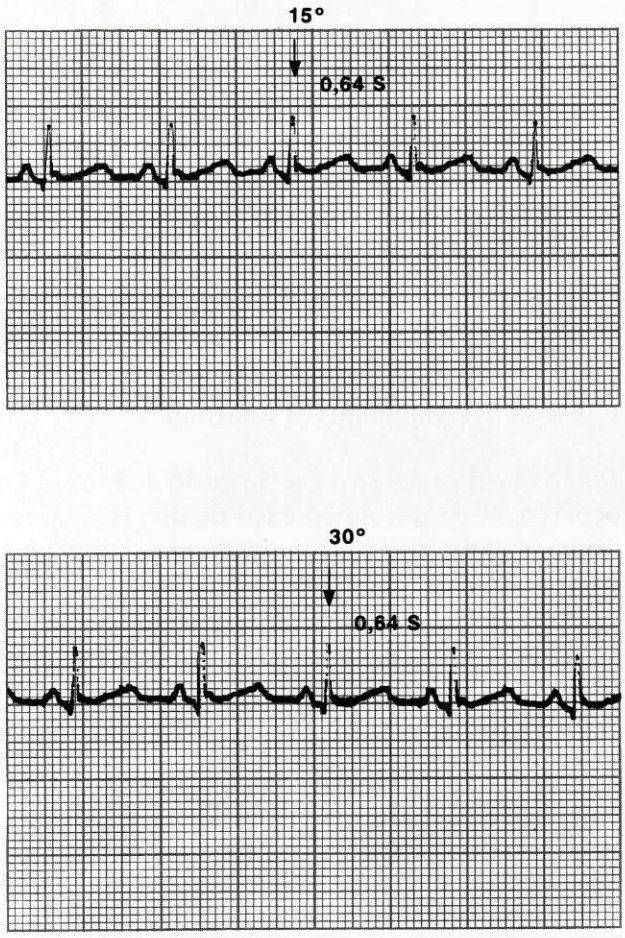


FIG. 3.4—**MSPA, sexo masculino, 27 anos, 11 anos de evolução, ID. Teste MP (30:15) anormal (=1,0)**

TABELA 3.7—**Alterações da sudação e testes de avaliação do SNA cardiovascular.**

	HO	EXI	RP	MP	VA
BL	1 (12,5%)	2 (25 %)	1 (12,5%)	—	2 (25 %)
AN	—	3 (37,5%)	4 (50 %)	2 (25 %)	1 (12,5%)
Total	1 (12,5%)	5 (62,5%)	5 (62.5%)	2 (25 %)	3 (37,5%)

d) *Gastroparesia*—só um caso (M, NID) apresentava como queixa única, sintomas sugestivos de gastroparesia; os testes EXI e MP estavam alterados (classificação «borderline»).

e) *Peristalse lenta*—são de referir apenas 2 casos com este sintoma, como possível manifestação de lesão do SNA (1M e 1F, NID); o teste EXI estava anormal nos 2 doentes e o teste RP também era anormal um vez (tabela 3.8).

f) *Diarreia*—destaca-se da série de 80 doentes estudados, a ocorrência de um único caso de diarreia como um sintoma isolado, no qual o único teste alterado é o HO («borderline»).

TABELA 3.8—**Peristalse lenta e testes de avaliação do SNA cardiovascular.**

	HO	EXI	RP	MP	VA
BL	1 (50%)	—	1 (50%)	—	1 (50%)
AN	—	2 (100%)	1 (50%)	—	—
Total	1 (50%)	2 (100%)	2 (100%)	—	1 (50%)

g) *Sintomas urinários*—nenhum doente os apresentava isoladamente acontecendo o mesmo em relação à ejaculação retrógrada.

3.2.4.3—*Sintomas mais frequentes e grau de lesão do SNA cardiovascular.*

Alguns doentes (n=7) apresentavam 2 ou 3 sintomas dos mais frequentes, considerados sugestivos de lesão do SNA (tabela 3.9).

TABELA 3.9—**Sintomas mais frequentes e grau de lesão do SNA cardiovascular.**

	Hipotensão ortostática Impotência Alter. Sudação	**Hipotensão ortostática Impotência**	**Hipotenção ortostática Alter. Sudação**	**Impotência Alter. Sudação**
ID	1 Nítida («definite»)	1 Grave 2 Nítida («definite»)	1 Precoce 1 Nitida («definite» 1 Grave	1 Grave
NID		1 Nítida («definite»)	1 Precoce 2 Nítida («definite») 3 Normal	2 Nítida («definite»)
TOTAL	1	4	9	3

3.2.4.4—*Diabéticos assintomáticos e sintomáticos. Resultados dos testes de avaliação e grau de lesão do SNA cardiovascular.*

Nos 29 doentes diabéticos assintomáticos a incidência dos graus de lesão, era a seguinte:

normal ..... 11 casos (37,9%)

precoce ..... 12 casos (41,4%)

nítida ..... 6 casos (20,7%)

Por sua vez, nos mesmos doentes, os resultados individuais de cada teste foram os referidos na tabela 3.10 com evidência para os testes EXI, RP e VA que apresentaram maior número de anormais. É de realçar a elevada incidência de testes com alterações, em diabéticos ainda assintomáticos.

TABELA 3.10—**Testes anormais em 29 diabéticos assintomáticos.**

	HO	**EXI**	**RP**	**MP**	**VA**
BL	2 (6,9%)	6 (20,7%)	2 (6,9%)	6 (20,7%)	3 (10,3%)
AN	—	9 (31 %)	8 (27,6%)	—	4 (13,8%)
Total	2 (6,9%)	15 (51,7%)	10 (34,5%)	6 (20,7%)	7 (24,1%)

Nos 51 doentes sintomáticos (sintomas $\geqslant 1$), os resultados dos testes estão expressos na tabela 3.11; os testes EXI e RP são os que têm maior número de anormais seguindo-se os testes MP e VA (figura 3.5); o teste menos vezes alterado é o HO.

TABELA 3.11—**Testes anormais em 51 diabéticos sintomáticos.**

	HO	EXI	RP	MP	VA
BL	13 (25,5%)	12 (23,5%)	6 (11,8%)	5 (9,8%)	9 (17,6%)
AN	2 (3,9%)	19 (37,3%)	24 (47 %)	15 (29,4%)	11 (21,6%)
Total	15 (29,4%)	31(60,8%)	30 (58,8%)	20 (39,2%)	20 (39,2%)

Na tabela 3.12 são comparadas as incidências dos testes com alterações (BL+AN), nos grupos de diabéticos assintomáticos e sintomáticos.

TABELA 3.12—**Testes anormais nos diabéticos assintomáticos e sintomáticos.**

	HO	EXI	RP	MP	VA
Diabéticos assintomáticos (n=29)	2 (6,9%)	15 (51,7%)	10 (34,5%)	6 (20,7%)	7 (24,1%)
Diabéticos sintomáticos (n=51)	15 (29,4%)	31 (60,8%)	30 (58,8%)	20 (39,2%)	20 (39,2%)
Valor de p (χ^2)	$p<0,05$	n.s.	$p<0,05$	n.s.	n.s.

Nos 51 diabéticos portadores de sintomas de lesão do SNA a incidência do grau de lesão era a seguinte:

normal ..... 8 casos (15,7%)

precoce ..... 22 casos (43,1%)

nítida ..... 16 casos (31,4%)

grave ..... 5 casos (9,8%)

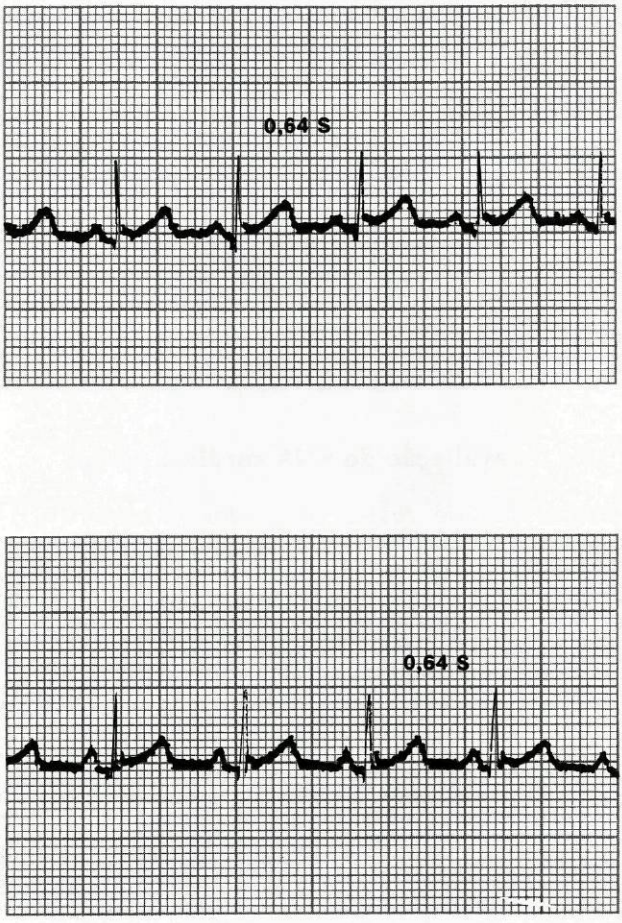


FIG. 3.5—**MSPA, sexo masculino, 27 anos, 11 anos de evolução, ID. Teste VA anormal (=1,0)**

Se compararmos com o grupo de 29 diabéticos assintomáticos (tabela 3.13), verificamos que a incidência tem tendência para ser maior nos graus de lesão precoce, nítida e grave.

TABELA 3.13—**Incidência dos graus de lesão do SNA nos grupos assintomáticos e sintomáticos.**

	NORMAL	PRECOCE	NÍTIDA	GRAVE
Diabéticos sintomáticos (n=51)	8 (15,7%)	22 (43,1%)	16 (31,4%)	5 (9,8%)
Diabéticos assintomáticos (n=29)	10 (34,5%)	13 (44,8%)	6 (20,7%)	0 (0%)
Valor de p (χ^2)	n.s.	n.s.	n.s.	

3.2.5—**Testes de avaliação do SNA cardiovascular.**

3.2.5.1—*Incidência de testes alterados, consoante o tipo de diabetes.*

Na tabela 3.14 pode ver-se que o teste que se apresentava menos vezes anormal foi o HO (21,25%) sendo os outros por ordem crescente, os que se encontravam mais vezes alterados: VA (33,75%), MP (33,75%), RP (51,25%) e EXI (58,75%).

TABELA 3.14—**Testes anormais consoante o tipo de diabetes.**

	HO		EXI		RP		MP		VA	
	AN	BL	AN	BL	AN	BL	AN	BL	AN	BL
ID (n=40) *a)*	2 (5 %)	7 (17, 5%)	15 (37, 5%)	8 (20 %)	15 (37,5%)	5 (12, 5%)	10 (25%)	4 (10 %)	12 (30 %)	5 (12,5%)
NID (n=40) *a)*	0 (0 %)	8 (20 %)	14 (35 %)	10 (25 %)	17 (42,5%)	4 (10 %)	6 (15%)	7 (17, 5%)	3 (7, 5%)	7 (17,5%)
Total (n=80)	2 (2,5%)	15 (18,75%)	29 (36,25%)	18 (22,5%)	32 (40 %)	9 (11,25%)	16 (20%)	11 (13,75%)	15 (18,75%)	12 (15 %)
Total AN+BL	17 (21,25%)		47 (58,75%)		41 (51,25%)		27 (33,75%)		27 (33,75%)	

a) Valor de p (χ^2)—n.s.

O teste HO era anormal em 2 doentes diabéticos ID; a incidência de resultados «borderline» era ligeiramente superior nos NID; o EXI, anormal, tinha uma incidência ligeiramente maior nos ID, acontecendo o inverso nos «borderline», cuja incidência era maior nos NID; RP era mais vezes anormal nos NID ao contrário dos «borderline» cuja incidência era maior nos ID; a anormalidade do MP tinha uma incidência maior nos ID mas os «borderline» eram mais frequentes nos NID; quanto ao teste VA, a incidência de anormais era francamente mais elevada nos ID havendo um ligeiro predomínio de «borderline» nos NID.

3.2.5.2—*Incidência de testes alterados, consoante o sexo.*

Os dois únicos testes HO anormais foram observados em 2 diabéticos do sexo feminino; a incidência de testes normais era igual no RP, francamente mais alta no sexo masculino para o MP, acontecendo o inverso para o EXI; para o VA a percentagem de resultados anormais era maior no sexo feminino. Quanto aos «borderline» a percentagem era superior no sexo masculino para os testes HO, EXI, RP e VA acontecendo o inverso apenas no MP (tabela 3.15).

TABELA 3.15—**Testes anormais, consoante o sexo.**

	HO		EXI		RP		MP		VA	
	AN	BL	AN	BL	AN	BL	AN	BL	AN	BL
Sexo Masculino (n=40) *a)*	0 (0%)	8 (20%)	12 (30%)	10 (25%)	16 (40%)	6 (15%)	13 (32,5%)	4 (10%)	7 (17,5%)	7 (17,5%)
Sexo Feminino (n=40) *a)*	2 (5%)	7 (17,5%)	17 (42,5%)	8 (20%)	16 (40%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	7 (17,5%)	8 (20%)	5 (12,5%)
Total (n=80)	2 (2,5%)	15 (18,75%)	29 (36,25%)	18 (22,5%)	32 (40%)	9 (11,25%)	16 (20%)	11 (13,75%)	15 (18,75%)	12 (15%)
Total AN+BL	17 (21,25%)		47 (58,75%)		41 (51,25%)		27 (33,75%)		27 (33,75%)	

a) Valor de p (χ^2)—n.s.

3.2.5.3—*Sensibilidade e especificidade dos testes. Falsos positivos e falsos negativos. Valores preditivos (VP). Índice de eficácia * (IE = «performance score»).*

Tivemos dificuldades na definição de critérios de lesão do SNA porque não é possível ainda definir um «gold standard».

A ausência de dados objectivos que nos permitam, sem margem para dúvidas, afirmar a existência de lesão dos nervos do SNA obrigou-nos a recorrer a um critério que, à partida, pode em alguns casos não corresponder à realidade; de facto, definimos como tendo doença todos os diabéticos portadores de sintomas compatíveis com lesão do SNA.

É evidente que em tal circunstância não temos a garantia de os valores preditivos, por exemplo, corresponderem à verdade uma vez que não podemos confirmar objectivamente se o resultado positivo de um teste corresponde à existência de doença.

Perante isto os cálculos apresentados só podem ser interpretados na base de doença igual a sintomas, o que nos parece critério insuficiente; no entanto, não quisemos deixar de os apresentar bem como à sua crítica, o que não fora feito por outros autores que se limitaram a falar de sensibilidade dos testes sem referir o critério de doença utilizado.

Foram estudadas a «sensibilidade» e a «especificidade» dos testes, não só individualmente mas também em combinações; também foram determinadas as taxas de «falsos positivos» e de «falsos negativos», os «valores preditivos» (VP) de teste positivo (TP) e de teste negativo (TN) bem como o «índice de eficácia *

TABELA 3.16—**Análise individual dos testes.**

	Sensibilidade (%)	**Especificidade (%)**	**Falsos posit. (%)**	**Falsos negat. (%)**	**VP TP (%)**	**VP TN (%)**	**IE (%)**
RP	59	62	38	41	26,8	46,2	60,5
MP	39	76	24	61	74,1	41,5	57,5
VA	39	76	24	61	74,1	41,5	57,5
HO	33	93	7	67	89,5	44,3	63,0
EXI	61	45	55	39	66	39,4	53,0

* Índice de eficácia (IE) ou «performance score» = ½ (sensibilidade + especificidade).

(performance score) (Tabelas 3.16, 3.17, 3.18, 3.19 e 3.20) com o objectivo de seleccionar e interpretar adequadamente os testes utilizados (11, 77).

TABELA 3.17—**Análise combinatória de 2 testes.**

	Sensibilidade (%)	**Especificidade (%)**	**Falsos posit. (%)**	**Falsos negat. (%)**	**VP TP (%)**	**VP TN (%)**	**IE (%)**
HO+EXI	64,7	41,3	58,6	35,3	66,0	40,0	53,0
MP+RP	70,5	55,2	44,8	29,4	73,5	51,6	62,9
MP+VA	62,7	65,5	34,5	37,5	76,2	50,0	64,1
RP+VA	72,5	51,7	48,3	27,5	72,5	51,7	62,1
MP+HO	56,8	65,5	31,0	43,1	76,3	47,6	61,2
MP+EXI	78,4	34,5	65,5	21,6	67,8	47,6	56,5
RP+HO	68,6	58,6	41,4	31,4	74,5	51,5	63,6
RP+EXI	84,3	27,6	72,4	15,7	67,2	50,0	56,0
VA+EXI	64,7	41,3	58,6	35,3	66,0	40,0	53,0
VA+HO	47,1	72,4	27,6	52,9	75,0	43,8	59,8

TABELA 3.18—**Análise combinatória de 3 testes.**

	Sensibilidade (%)	**Especificidade (%)**	**Falsos posit. (%)**	**Falsos negat. (%)**	**VP TP (%)**	**VP TN (%)**	**IE (%)**
MP+RP+VA	84,3	44,8	55,2	15,7	72,9	62,0	64,6
MP+RP+HO	80,3	75,9	58,6	19,6	70,7	54,5	78,1
MP+RP+EXI	88,2	20,6	79,3	11,8	66,2	50,0	54,4
RP+HO+EXI	88,2	24,1	75,9	13,7	67,2	53,8	56,2
MP+HO+EXI	80,4	31,0	69,0	17,6	67,2	47,4	55,7
VA+HO+EXI	68,6	37,9	62,1	31,4	66,0	40,7	53,3
VA+MP+HO	72,5	58,6	41,4	27,5	75,5	54,8	65,6
VA+RP+HO	78,4	44,8	55,2	21,6	71,4	54,2	61,6
VA+MP+EXI	82,4	34,5	65,5	17,6	68,9	52,6	58,5
VA+RP+EXI	88,2	24,1	75,9	11,8	67,2	53,8	56,2

TABELA 3.19—**Análise combinatória de 4 testes.**

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Falsos posit. (%)	Falsos negat. (%)	VP TP (%)	VP TN (%)	IE (%)
MP+RP+ +VA+EXI	92,2	17,2	82,8	7,8	66,2	55,5	54,7
MP+RP+ +VA+HO	88,2	41,4	58,6	11,8	72,6	66,7	64,8
MP+VA+ +HO+EXI	84,3	31,0	69,0	15,7	68,3	53,0.	57,7
MP+RP+ +HO+EXI	92,2	17,2	82,8	7,8	66,2	55,5	54,7
RP+VA+ +HO+EXI	90,2	20,7	79,3	9,8	66,7	54,5	55,5

TABELA 3.20—**Análise combinatória de 5 testes.**

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Falsos posit. (%)	Falsos negat. (%)	VP TP (%)	VP TN (%)	IE (%)
MP+RP+VA+ +HO+EXI	94,1	17,2	82,8	5,9	67,6	62,5	55,7

3.2.5.4—*Incidência do grau de lesão do SNA (de acordo com o «score» total).*

Nas tabelas 3.21 e 3.22 pode ver-se a distribuição dos graus de lesão de acordo com o tipo de diabetes e o sexo.

TABELA 3.21—**Grau de lesão, segundo o tipo de diabetes.**

	NORMAL	PRECOCE	NÍTIDA	GRAVE
ID (n=40)	10 (25 %)	14 (35 %)	12 (30 %)	4 (10 %)
NID (n=40)	8 (20 %)	21 (52, 5%)	10 (25 %)	1 (2, 5%)
Total (n=80)	18 (22,5%)	35 (43,75%)	22 (27,5%)	5 (6,25%)

Valor de p (χ^2)—n.s.

TABELA 3.22—**Grau de lesão, segundo o sexo.**

	NORMAL	PRECOCE	NÍTIDA	GRAVE
Sexo Masculino (n=40)	8 (20 %)	17 (42, 5%)	12 (30 %)	3 (7, 5%)
Sexo Feminino (n=40)	10 (25 %)	18 (45 %)	10 (25 %)	2 (5 %)
Total (n=80)	18 (22,5%)	35 (43,75%)	22 (27,5%)	5 (6,25%)

Valor de p (χ^2)—n.s.

Nos ID havia uma incidência superior aos NID quanto aos graus de lesão normal, nítida e grave; quanto à lesão precoce, a sua incidência era superior nos NID.

Tendo em atenção o sexo, verificava-se que os graus de lesão nítida e grave tinham incidência mais elevada no sexo masculino e, pelo contrário, as incidências dos graus de lesão normal e precoce era superiores no sexo feminino (Fig. 3.6).

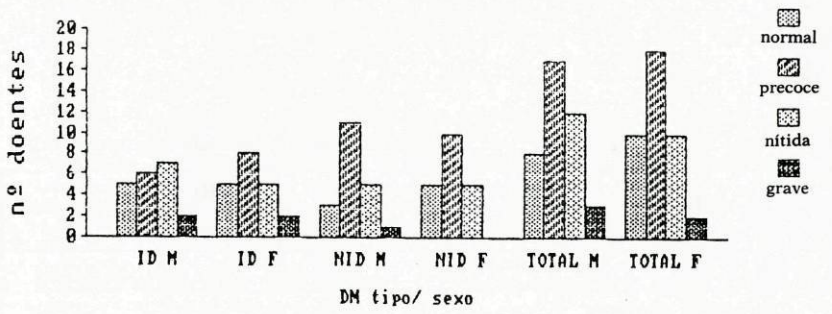


FIG. 3.6—**Grau de lesão, consoante o tipo de diabetes e o sexo.**

3.2.5.5—*Influência do sexo e da idade sobre os testes.*

Embora EWING e col. (25, 35, 39) não façam menção às possíveis influências da idade e do sexo nos resultados dos testes de avaliação do SNA cardiovascular, este facto tem sido apontado por alguns autores (84, 85); no entanto, dada a aceitação internacional dos valores que EWING e col. (25, 39) apontam como

normal, «borderline» e anormal (tabela 3.23), seguimos também esse critério até pelo facto de podermos deste modo obter resultados comparáveis com os resultados obtidos por EWING e col. (25, 39).

TABELA 3.23—**Valores normal «borderline» e anormal para os 5 testes, segundo EWING e col.**

TESTES	NORMAL	«BORDERLINE»	ANORMAL
HO *a*)	$\leqslant$ 10	11 a 29	$\geqslant$ 30
EXI *a*)	$\geqslant$ 16	11 a 15	$\leqslant$ 10
RP *b*)	$\geqslant$ 15	11 a 14	$\leqslant$ 10
MP	$\geqslant$ 1,04	1,01 a 1.03	$\leqslant$ 1,0
VA	$\geqslant$ 1,21	1,11 a 1,20	$\leqslant$ 1,10

a) mmHg
b) Batimentos/minuto

Apesar disso, estudamos uma população de 40 indivíduos considerados normais, não diabéticos, sendo 20 do sexo masculino (idade—42,8 ± 14,2; 22 a 66 anos) e 20 do sexo feminino (idade —40,7 ± 13,2; 24 a 68 anos). Todos foram submetidos aos 5 testes (EXI, HO, VA, MP, RP) cujos resultados estão expressos nas tabelas 3.24 e 3.25.

TABELA 3.24—**Resultados dos 5 testes em 20 indivíduos normais do sexo feminino.**

	RP	MP	VA	HO	EXI
N	15 (75%)	18 (90%)	16 (80%)	20 (100%)	7 (35%)
BL	3 (15%)	2 (10%)	1 (5%)	—	6 (30%)
AN	2 (10%)	—	3 (15%)	—	7 (35%)

TABELA 3.25—**Resultados dos 5 testes em 20 indivíduos normais do sexo masculino.**

	RP	MP	VA	HO	EXI
N	16 (80%)	18 (90%)	12 (60%)	20 (100%)	16 (80%)
BL	2 (10%)	—	4 (20%)	—	3 (15%)
AN	2 (10%)	2 (10%)	4 (20%)	—	1 (5%)

Como se pode ver, no teste EXI existem grandes diferenças entre os dois sexos o que pode ser atribuído a pior colaboração do sexo feminino em testes que implicam força. No sentido de ultrapassar estas diferenças analisou-se o que se passava numa população normal, não diabética (n=32, 17 do sexo masculino e 15 do sexo feminino) e verificou-se que os limites de normalidade e «borderline» referidos por EWING e col. (25, 39) situavam-se na dispersão dos valores obtidos, respectivamente, em média —1,13 DP e média—0,92 DP; porém, para o exercício isométrico constatou-se uma evidente excepção a esta regra. A aplicação dos critérios de normalidade definidos por EWING e col. (25. 39) seleccionáva-nos uma elevada taxa de resultados anormais na população normal. Da reavaliação dos resultados, pode constatar-se que tal resultava da grande dispersão dos valores de 1/3 da capacidade máxima de esforço voluntário encontrados na nossa população, nomeadamente à custa do sexo feminino, cujos baixos valores neste parâmetro eram acompanhados de subidas tensionais pouco evidentes. Perante a constatação de uma correlação significativa, em toda a população de 32 normais, entre valores de 1/3 da capacidade máxima de esforço voluntário e a subida tensional correspondente, optou-se por definir distinta e separadamente para duas populações (1/3 da capacidade máxima de esforço voluntário entre 0 e 19 e entre 20 e 39) os respectivos limites de normalidade das tensões arteriais, aplicando a cada um deles os coeficientes ponderados no DP acima referidos para os outros testes.

A aplicação do novo critério para o EXI provocaria algumas alterações nomeadamente quanto ao grau de lesão do SNA (tabela 3.26).

TABELA 3.26—**Comparação da incidência dos graus de lesão após a correcção para o EXI.**

GRAU DE LESÃO	CRITÉRIOS DE EWING	APÓS CORRECÇÃO PARA O EXI
Normal	18 (22,50%)	25 (31,25%)
Precoce	35 (43,75%)	31 (38,75%)
Nítida	22 (27,50%)	23 (28,75%)
Grave	5 (6,25%)	1 (1,25%)

Estudou-se a influência da idade dos doentes e do tempo de evolução da DM sobre o «score» total dos 5 testes, segundo os coeficientes direccionais de SEWALL-WRIGHT (Tabela 3.27).

Nos NID, de ambos os sexos, a influência da idade é superior e, nos ID, é inferior à do tempo de evolução.

TABELA 3.27—**Influência da idade e do tempo de evolução no SC total.**

	NID M	NID F	ID M	ID F
Idade	0,229	0,229	0,231	0,266
Tempo de evolução	—0,230	—0,230	0,252	0,311

3.2.5.6—*História natural das anormalidades verificadas nos 5 testes.*

a) ALTERAÇÕES VERIFICADAS EM CADA TESTE

Em 24 doentes diabéticos (13 do sexo masculino e 11 do sexo feminino, com idades compreendidas entre 26 e 55 e 25 e 66 anos, respectivamente) os cinco testes de avaliação do SNA foram repetidos ao fim de um ano, aproximadamente. Consoante o valor de cada teste, (normal, «borderline» ou anormal), os doentes foram distribuídos em 4 grupos, assim designados: continuam anormais, continuam normais, pioraram, normalizaram e melhoraram (Tabela 3.28).

TABELA 3.28—**História natural das anormalidades verificadas nos 5 testes.**

TESTE	CONTINUAM ANORMAIS	CONTINUAM NORMAIS	PIORARAM	NORMALIZARAM	MELHORARAM
RP	8 (33,3%)	9 (37,5%)	4 (16,6%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)
MP	5 (20,8%)	13 (54,2%)	4 (16,6%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)
VA	5 (20,8%)	14 (58,3%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)
HO	3 (12,5%)	17 (70,9%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	—
EXI	9 (37,5%)	2 (8,3%)	7 (29,2%)	5 (20,8%)	1 (4,2%)

Os doentes foram incluídos nos diferentes grupos, de acordo com o seguinte critério:

Continuam anormais—se mantiveram valor de teste «borderline» ou anormal ou se houve permuta de resultados entre estes dois parâmetros.

Continuam normais—se não houve qualquer alteração dentro do parâmetro normal.

Pioraram—se houve variação de normal para «borderline» ou anormal ou de «borderline» para anormal.

Melhoraram—se se constatou variação de anormal para «borderline».

Normalizaram—se houve variação de anormal ou «borderline» para normal.

Conforme se pode ver na tabela 3.28 os testes normais que se mantiveram normais, em maior número, foram o MP, VA e HO; por outro lado dentro dos que continuaram anormais, foram estes mesmos testes que não sofreram alteração, em menor número; todos os testes sofreram agravamento em alguns casos, com predomínio para os RP, MP e EXI.

Todos os testes apresentaram casos de normalização, mas é nítido o número de testes EXI onde aconteceu este facto, seguido dos testes VA e HO onde isso se verificou menos vezes.

Melhoraram alguns casos dos testes RP, MP, VA e EXI, com destaque para o RP e VA; o teste HO não tem nenhum caso neste grupo.

b) EVOLUÇÃO DO GRAU DE LESÃO

Foi detectado agravamento do grau de lesão em 5 (20,8%) doentes diabéticos:

normal para nítida	2 casos
precoce para nítida	2 casos
normal para precoce	1 caso

Em 3 casos (12,5%) verificou-se uma melhoria do grau de lesão:

precoce para normal	1 caso
grave para nítida	1 caso
nítida para precoce	1 caso

Em 16 (66,7%) doentes não houve qualquer mudança quanto ao grau de lesão:

normal	6 casos
precoce	4 casos
nítida	5 casos
grave	1 caso

3.2.5.7—*Correlações entre os vários parâmetros estudados.*

a) IDADE

Nos 80 casos estudados (tabela 3.29), a idade apresentava uma correlação significativa com o «score» PS e o «score» total, mas não com o «score» S. O mesmo tipo de correlação foi observado no grupo dos diabéticos ID (tabela 3.30). Também se observaram correlações entre a idade e os parâmetros de equilíbrio metabólico como a HbA1c e as glicemias quando a análise foi feita na totalidade dos doentes (tabelas 3.29 e 3.32) e CT nos 80 diabéticos. Nos ID verificou-se uma correlação significativa entre a idade e o tempo de evolução (tabelas 3.30 e 3.32).

b) TEMPO DE EVOLUÇÃO

No conjunto dos 80 casos verificou-se uma correlação significativa com o «score» PS, o «score» total e os sintomas de lesão do SNA (tabela 3.29); é de realçar o comportamento totalmente distinto entre os diabéticos ID e NID (tabelas 3.30 e 3.31). Nos ID também se observaram correlações significativas com a frequência do pulso radial, a glicose pós-prandial e a HbA1c (tabela 3.30),

particularmente, nos doentes do sexo masculino onde essa relação se estende à glicemia em jejum (tabela 3.32).

c) SINTOMAS SUGESTIVOS DE LESÃO DO SNA

Constataram-se correlações significativas com o tempo de evolução e com as anormalidades dos testes de avaliação do SNA cardiovascular («score» S, PS e total) e com os triglicerídeos, quando os 80 doentes foram estudados em conjunto (tabela 3.29).

Estas correlações também foram observadas nos diabéticos ID (tabela 3.30), mas no grupo ID, do sexo feminino, o colesterol total também estava relacionado com os sintomas de lesão do SNA (tabela 3.33); nos ID, do sexo masculino, verificaram-se correlações com o «score» S, PS e total (tabela 3.32). Nos NID, dos dois sexos, não se observaram quaisquer correlações (tabelas 3.34 e 3.35). Quando os NID foram estudados na globalidade, verificou-se uma correlação com a glicemia pós-prandial.

d) «SCORE» SIMPÁTICO

Nos 80 doentes diabéticos, foram observadas correlações significativas com os sintomas de lesão do SNA, «score» PS e «score» total (tabela 3.29), mas nos ID, só se verificaram correlações significativas com sintomas, «score» PS, «score» total, triglicerídeos e colesterol total (tabela 3.30). Nos NID apenas se verificou correlação com o «score» total (tabela 3.31) mas nos ID, do sexo masculino, constatou-se a existência de correlações com sintomas, «score» total e triglicerídeos (tabela 3.32) e nos ID, do sexo feminino, com o «score» total e com o colesterol total (tabela 3.33). A única correlação comum a todos os grupos era com o «score» total.

e) «SCORE» PS

No grupo de diabéticos estudados verificaram-se correlações significativas com a idade, tempo de evolução, sintomas, «score» S, «score» total e triglicerídeos (tabela 3.29), mas no grupo ID, além das atrás citadas, foram observadas correlações com a frequência do pulso radial e o colesterol total (tabela 3.30). Nos NID, ape-

nas era significativa a correlação com o «score» total (tabela 3.31). Nos ID, do sexo masculino, as correlações observadas eram-no com a idade, o tempo de evolução, os sintomas, a frequência de pulso radial e o «score» total; nos ID, de sexo feminino, o «score» PS estava correlacionado com a idade, tempo de evolução, sintomas, triglicerídeos, colesterol total e «score» total (tabela 3.33). A única correlação significativa comum a todos os grupos era com o «score» total.

f) «SCORE» TOTAL

No grupo de 80 diabéticos verificaram-se correlações significativas com a idade, tempo de evolução, sintomas, «score» S, «score» PS e triglicerídeos (tabela 3.29). No grupo ID, observaram-se correlações com a frequência do pulso radial e colesterol total (tabela 3.30), além das encontradas no grupo que englobava os 80 doentes. No grupo dos NID, apenas se verificaram correlações com o «score» S e o «score» PS (tabela 3.31) e o mesmo tipo de correlações foram observadas nos NID, do sexo feminino (tabela 3.35). Nos ID, do sexo masculino, as correlações com sintomas, frequência do pulso radial, «score» S, «score» PS e triglicerídeos estavam presentes (tabela 3.32). Nos ID, do sexo feminino encontraram-se as citadas para o sexo masculino, excepto a frequência do pulso radial, mas já foi observada com o colesterol total (tabela 3.33). É de destacar o facto de se verificarem correlações com o «score» S e com o «score» PS, em todos os grupos.

g) FREQUÊNCIA DO PULSO RADIAL

Não se observaram correlações significativas no grupo de 80 diabéticos (tabela 3.29). No grupo dos ID, foram observadas correlações com o tempo de evolução, «score» PS e «score» total (tabela 3.30); no grupo ID, sexo masculino, constatou-se a existência de correlações com o «score» PS e o «score» total (tabela 3.32); não foram observadas correlações no grupo dos NID e nos diabéticos do sexo feminino do grupo ID (tabelas 3.31 e 3.33).

h) GLICEMIA EM JEJUM

No grupo de 80 doentes diabéticos, no dos ID e no dos NID, observaram-se correlações com a glicemia pós-prandial e a HbA1c (tabela 3.29); também se verificou o mesmo tipo de correlações nos diabéticos do sexo masculino, do grupo NID (tabela 3.34); nos do sexo feminino do mesmo grupo, só se observou correlação com a HbA1c (tabela 3.35). Nos ID, do sexo feminino, apenas se observou correlação significativa com a glicemia pós-prandial (tabela 3.33), mas no sexo masculino com a idade, o tempo de evolução, a glicemia pós-prandial e a HbA1c (tabela 3.32).

i) GLICEMIA PÓS-PRANDIAL

No conjunto dos 80 doentes diabéticos, verificaram-se correlações com a idade, a glicemia em jejum e a HbA1c (tabela 3.29). No grupo ID, as correlações existentes eram-no com o tempo de evolução, a glicemia em jejum e a HbA1c (tabela 3.30). Nos indivíduos do sexo feminino, do grupo ID, verificaram-se correlações com a glicemia em jejum (tabela 3.32), enquanto no sexo masculino, com a idade, o tempo de evolução, a glicemia em jejum e a HbA1c (tabela 3.32). Nos NID, verificaram-se correlações com os sintomas, a glicemia em jejum e a HbA1c (tabela 3.31); no sexo masculino, com a glicemia em jejum e a HbA1c (tabela 3.34); no sexo feminino, não se observaram quaisquer correlações (tabela 3.35).

j) HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c)

Nos 80 diabéticos, foram encontradas correlações com a idade, as glicemias em jejum e pós-prandial (tabela 3.29); nos NID, apenas com as glicemias, enquanto que nos ID, a par das correlações com as glicemias, também se constataram correlações com o tempo de evolução (tabela 3.30). Nos ID, do sexo feminino, não foram observadas correlações enquanto no sexo masculino estavam presentes correlações com a idade, o tempo de evolução e as glicemias (tabelas 3.32 e 3.33).

l) COLESTEROL TOTAL

No conjunto dos 80 diabéticos verificaram-se correlações com a idade e os triglicerídeos (tabela 3.29). No grupo ID, as correlações foram significativas com o «score» S, o «score» PS, o «score» total e os triglicerídeos (tabela 3.30); no mesmo grupo, sexo feminino, as correlações eram as mesmas excepto com os triglicerídeos que foram substituídos por sintomas (tabela 3.33). Nos NID, foram observadas correlações com o tempo de evolução e os triglicerídeos (tabela 3.31).

m) TRIGLICERÍDEOS

Nos 80 doentes verificaram-se correlações com sintomas, «score» PS, «score» total e colesterol total (tabela 3.29); nos ID, verificaram-se as mesmas correlações juntamente com as do «score» S; nos ID, sexo masculino, com o «score» S e «score» total (tabela 3.32) enquanto nos do sexo feminino, com os sintomas, «score» PS e «score» total (tabela 3.33). Nos NID, só se verificou correlação com o colesterol total (tabela 3.31.

n) COLESTEROL DAS HDL

Não se verificaram quaisquer correlações significativas.

TABELA 3.29—**Correlações entre diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais e lesão do SNA cardiovascular (ID+NID; n=80)**

		Idade	Tempo evolução	Sintomas NA	Lesão do SNA CV			Pulso radial	Glicose jejum	Glicose pós-prand.	HbA1c	CT	TG
					S	PS	Total						
HDL													
TG				0,265 p<0,02		0,225 p<0,05	0,258 p<0,02					0,471 p<0,01	
CT		0,243 p<0,05											
HbA1c		0,345 p<0,01							0,613 p<0,01	0,495 p<0,01			
Glicose pós-prand.		0,251 p<0,05							0,702 p<0,01				
Glicose jejum													
Pulso radial													
Lesão do SNA CV	Total	0,250 p<0,05	0,282 p<0,02	0,449 p<0,01	0,660 p<0,01	0,881 p<0,01							
	PS	0,284 p<0,01	0,378 p<0 01	0,398 p<0,01	0,225 p<0,05								
	S			0,293 p<0,01									
Sintomas NA			0,246 p<0,05										
Tempo evolução													

TABELA 3.30—**Correlações entre diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais e lesão do SNA cardiovascular (ID; n=40)**

		Idade	Tempo evolução	Sintomas NA	Lesão do SNA CV			Pulso radial	Glicose jejum	Glicose pós-prand.	HbA1c	CT	TG
					S	PS	Total						
HDL													
TG				0,472 p<0,01	0,434 p<0,01	0,454 p<0,01	0,532 p<0,01					0,629 p<0,01	
CT					0,352 p<0,05	0,427 p<0,01	0,475 p<0,01						
HbA1c			0,361 p<0,02						0,516 p<0,01	0,463 p<0,01			
Glicose pós-prand.			0,403 p<0,01						0,700 p<0,01				
Glicose jejum													
Pulso radial			0,329 p<0,05			0,467 p<0,01	0,430 p<0,01						
Lesão do SNA CV	Total	0,394 p<0,01	0,411 p<0,01	0,597 p<0,01	0,721 p<0,01	0,911 p<0,01							
	PS	0,477 p<0,01	0,531 p<0,01	0,590 p<0,01	0,372 p<0,02								
	S			0,352 p<0,05									
Sintomas NA			0,379 p<0,02										
Tempo evolução		0,531 p<0,01											

TABELA 3.31—**Correlações entre diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais e lesão do SNA cardiovascular (NID; n = 40)**

		Idade	Tempo evolução	Sintomas NA	Lesão do SNA CV			Pulso radial	Glicose jejum	Glicose pós-prand.	HbA1c	CT	TG
					S	PS	Total						
HDL													
TG												0,305 p<0,05	
CT			0,337 p<0,05										
HbA1c									0,704 p<0,01	0,460 p<0,01			
Glicose pós-prand.				0,382 p<0,02					0,695 p<0,01				
Glicose jejum													
Pulso radial													
Lesão do SNA CV	Total				0,579 p<0,01	0,820 p<0,01							
	PS												
	S												
Sintomas NA													
Tempo evolução													

TABELA 3.32—**Correlações entre diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais e lesão do SNA cardiovascular (ID, sexo M; n=20)**

		Idade	Tempo evolução	Sintomas NA	Lesão do SNA CV			Pulso radial	Glicose jejum	Glicose pós-prand.	HbA1c	CT	TG
					S	PS	Total						
HDL													
TG					0,443 p<0,05		0,458 p<0,02						
CT													
HbA1c		0,537 p<0,01	0,759 p<0,01						0,649 p<0,01	0,463 p<0,02			
Glicose pós-prand.		0,452 p<0,02	0,481 p<0,02						0,724 p<0,01				
Glicose jejum		0,452 p<0,02	0,583 p<0,01										
Pulso radial						0,518 p<0,01	0,492 p<0,02						
Lesão do SNA CV	Total			0,633 p<0,01	0,707 p<0,01	0,927 p<0,01							
	PS	0,489 p<0,02	0,470 p<0,02	0,583 p<0,01									
	S			0,457 p<0,02									
Sintomas NA													
Tempo evolução		0,744 p<0,01											

TABELA 3.33—**Correlações entre diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais e lesão do SNA cardiovascular (ID sexo F; n=20)**

		Idade	Tempo evolução	Sintomas NA	Lesão do SNA CV			Pulso radial	Glicose jejum	Glicose pós-prand.	HbA1c	CT	TG
					S	PS	Total						
HDL													
TG				0,607 p<0,01		0,599 p<0,01	0,615 p<0,01						
CT				0,567 p<0,01	0,577 p<0,01	0,785 p<0,01	0,826 p<0,01						
HbA1c													
Glicose pós-prand.									0,530 p<0,01				
Glicose jejum													
Pulso radial													
Lesão do SNA CV	Total			0,569 p<0,01	0,765 p<0,01	0,907 p<0,01							
	PS	0,462 p<0,01	0,603 p<0,01	0,601 p<0,01									
	S												
Sintomas NA			0,531 p<0,01										
Tempo evolução													

TABELA 3.34—**Correlações entre diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais e lesão do SNA cardiovascular (NID, sexo M; n = 20)**

		Idade	Tempo evolução	Sintomas NA	Lesão do SNA CV			Pulso radial	Glicose jejum	Glicose pós-prand.	HbA1c	CT	TG
					S	PS	Total						
HDL													
TG													
CT													
HbA1c									0,863 p<0,01	0,736 p<0,01			
Glicose pós-prand.									0,790 p<0,01				
Glicose jejum													
Pulso radial													
Lesão do SNA CV	Total	0,453 p<0,02			0,671 p<0,01	0,900 p<0,01							
	PS												
	S												
Sintomas NA													
Tempo evolução													

TABELA 3.35—**Correlações entre diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais e lesão do SNA cardiovascular (NID, sexo F; n = 20)**

		Idade	Tempo evolução	Sintomas NA	Lesão do SNA CV			Pulso radial	Glicose jejum	Glicose pós-prand.	HbA1c	CT	TG
					S	PS	Total						
HDL													
TG													
CT													
HbA1c									0,496 p<0,02				
Glicose pós-prand.													
Glicose jejum													
Pulso radial													
Lesão do SNA CV	Total				0,534 p<0,01	0,708 p<0,01							
	PS												
	S												
Sintomas NA													
Tempo evolução													

3.2.5.8—*Noradrenalina (NA) em condições basais e após estimulação pelos testes de Valsalva (VA), do frio (FRI) e do exercício isométrico (EXI).*

Estudo comparativo entre normais e diabéticos (tabela 3.36).

Quer na população normal quer no grupo dos diabéticos, os três testes citados provocaram aumentos significativos nos níveis plasmáticos de NA, desde 42,3 a 78% no grupo normal e de 32,5 a 51,5% nos diabéticos.

TABELA 3.36—**Noradrenalina (pg/ml) basal e após testes VA, FRI e EXI em normais e em diabéticos (ID+NID).**

	NORMAIS	DIABÉTICOS	VALOR DE *p*
n	12	21/22/15 *a*)	
Idade (anos)	38,2± 4,2	40,1± 2,0	
Sexo	5M/7F	10M/12F	
NA basal	275,1±31,3	227,1±18,0	
NA p. VA	387,8±27,3	298,7±26,0	<0,05
delta	100,9± 9,5	72,5±11,0	<0,05
% delta	42,3± 6,7	32,5± 4,7	
NA p. FRI	465,4±53,5	312,1±22,0	<0,01
delta	200,3±34,3	91,6±14,0	<0,01
% delta	78,0±12,3	44,2± 8,2	<0,02
NA p. EXI	425,2±48,0	374,1±61,0	
delta	144,6±20,8	153,6±62,0	
% delta	59,7± 8,8	51,5± 9,2	

a) 21 (submetidos a manobra de Valsalva)
22 (submetidos ao teste de frio)
15 (submetidos ao exercício isométrico)

Os níveis plasmáticos de NA eram significativamente diferentes após VA ($p<0,05$) e após o teste do frio ($p<0,01$) quando se compararam o grupo de normais com o grupo dos diabéticos, sendo a resposta superior no grupo dos normais (fig. 3.7).

De salientar que os níveis plasmáticos basais de NA, embora mais baixos nos diabéticos, não são significativamente diferentes dos do grupo normal.

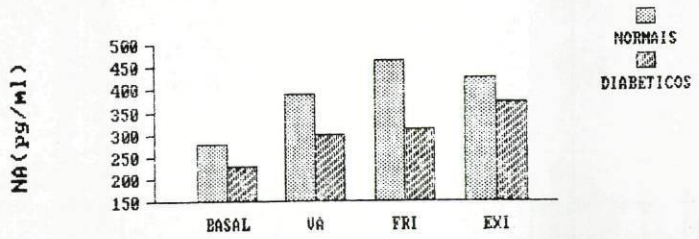


FIG. 3.7—**Noradrenalina basal e após os testes VA, FRI e EXI (normais e diabéticos)**

Estudo comparativo entre normais e o grupo com «score» total zero a 2 e o grupo com «score» total 4 a 10 (tabela 3.37).

Conforme pode ver-se na figura 3.8, os níveis plasmáticos basais de NA são mais baixos nos diabéticos, acentuando-se esta diferença no grupo com grau de lesão do SNA mais grave («score» 4 a 10), sem no entanto ser significativa.

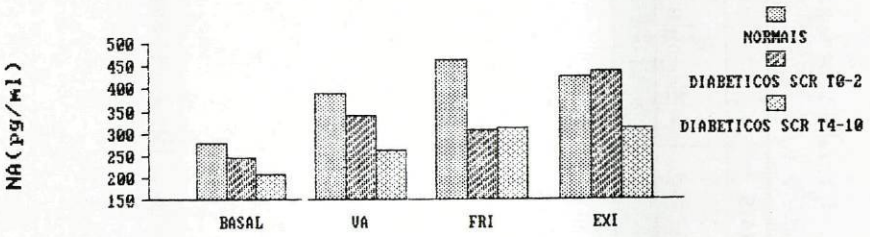


FIG. 3.8—**Noradrenalina basal e após VA, FRI e EXI (normais e diabéticos com Sc. tot. 0 a 2 e 4 a 10).**

Os níveis plasmáticos de NA após VA, no grupo com «score» 4 a 10, são inferiores ($p<0,01$) aos dos normais e aos do grupo com «score» 0 a 2 ($p<0,05$).

A resposta ao teste FRI também é significativamente menor para os dois grupos de diabéticos; em relação ao EXI a resposta é significativamente mais baixa no grupo com «score» 4 a 10 ($p<0,05$).

TABELA 3.37—**Noradrenalina (pg/ml) basal e após testes VA, FRI e EXI, em normais e diabéticos (ID+NID) com «score» total zero a 2 e 4 a 10.**

	NORMAIS	DIABÉTICOS		VALOR DE *p*		
	A	B Scr tot 0-2	C Scr tot 4-10	A/B	A/C	B/C
n	12	9	10			
Idade (anos)	38,2± 4,2	37,6± 3,8	46,6± 2,9			
Sexo	5M/7F	4M/5F	4M/6F			
NA basal	275,1±31,3	244,4±39,7	204,4±13,1			
NA p. VA	387,8±27,3	337,7±26,7	262,4±21,0		<0,01	<0,05
delta	100,9± 9,5	93,2±15,0	59,8±18,2			
% delta	42,3± 6,7	44,6± 7,2	31,9± 8,7			
NA p. FRI	465,4±53,3	307,1±37,1	312,4±26,1	<0,05	<0,05	
delta	200,3±34,3	71,7±16,8	107,6±26,3	<0,01	<0,05	
% delta	78,0±12,3	41,2±12,1	56,7±15,3			
NA p. EXI	425,2±48,0	439,5±61,4	310,9±34,2		<0,05	<0,05
delta	144,6±20,8	203,1±54,4	138,1±40,1			<0,05
% delta	59,7± 8,8	56,2±14,9	60,6±12,4			

Estudo comparativo entre normais e os grupos com «score» S zero e «score» S 2 (tabela 3.38).

Os níveis plasmáticos de NA, após estimulação pelo teste VA são significativamente menores no grupo com «score» S 2 quando comparado com o grupo normal ($p<0,01$) e com o grupo com «score» S zero ($p<0,05$); em relação ao teste VA, o delta percentual também é significativamente menor no grupo com «score» S mais elevado.

Pela análise da fig. 3.9 pode verificar-se que os níveis plasmáticos de NA, após estimulação pelo teste FRI, são significativamente mais baixos nos indivíduos com «score» S mais elevado ($p<0,02$). Quanto à resposta ao teste EXI, o grupo com «score» S igual a 2 apresenta valores significativamente mais baixos do que o grupo normal ($p<0,05$) e do que o grupo com «score» S zero ($p<0,01$).

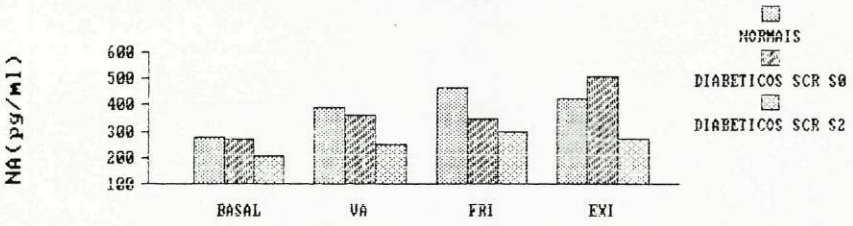


FIG. 3.9—**Noradrenalina basal e após VA, FRI e EXI (normais e diabéticos com Sc. S 0 e Sc. S 2).**

Estudo comparativo entre normais e o grupo com «score» PS 0 a 2 e o grupo com «score» PS 3 a 6 (tabela 3.39).

Não se observaram diferenças significativas em relação aos valores de NA basais.

Na figura 3.10 pode verificar-se que o grupo com «score» PS 3 a 6 apresenta uma resposta significativamente mais baixa após estimulação pelo teste VA ($p<0,01$). No teste FRI a resposta é significativamente inferior no grupo com «score» PS mais elevado ($p<0,05$) e no grupo com «score» PS zero a 2 ($p<0,02$) quando

TABELA 3.38—**Noradrenalina (pg/ml) basal e após testes VA, FRI e EXI, em normais e diabéticos (ID + NID) com «score» simpático zero e «score» simpático 2.**

	NORMAIS	DIABÉTICOS		VALOR DE *p*		
	A	B Scr S 0	C Scr S 2	A/B	A/C	B/C
n	12	7	10			
Idade (anos)	38,2 ± 4,2	38,7 ± 4,4	43,2 ± 3,7			
Sexo	5M/7F	4M/3F	4M/6F			
NA basal	275,1 ± 31,1	271,1 ± 53,9	201,6 ± 10,4			
NA p. VA	387,8 ± 27,3	364,3 ± 49,1	247,6 ± 12,0		<0,01	<0,05
delta	100,9 ± 9,5	93,1 ± 16,2	48,0 ± 10,0		<0,01	<0,01
% delta	42,3 ± 6,7	45,6 ± 9,2	25,3 ± 5,3		<0,01	<0,05
NA p. FRI	465,4 ± 53,5	343,8 ± 49,7	299,4 ± 27,0		<0,02	
delta	200,3 ± 34,3	84,1 ± 19,5	97,8 ± 26,2	<0,05	<0,05	
% delta	78,0 ± 12,3	48,5 ± 15,1	50,1 ± 15,3			
NA p. EXI	425,2 ± 48,0	511,6 ± 64,7	270,2 ± 23,9		<0,05	<0,01
delta	144,6 ± 20,8	257,3 ± 56,4	91,0 ± 20,7			<0,01
% delta	59,7 ± 8,8	65,3 ± 19,2	48,5 ± 11,8			

TABELA 3.39—**Noradrenalina (pg/ml) basal e após testes VA, FRI e EXI, em normais e diabéticos (ID + NID) com «score» parassimpático 0 a 2 e 3 a 6.**

	NORMAIS	DIABÉTICOS		VALOR DE *p*		
	A	B Scr Ps 0-2	C Scr Ps 3-6	A/B	A/C	B/C
n	12	7	15			
Idade (anos)	38,2 ± 4,2	40,4 ± 2,4	39,7 ± 2,1			
Sexo	5M/7F	4M/3F	7M/8F			
NA basal	275,1 ± 31,1	236,3 ± 25,8	207,3 ± 18,5			
NA p. VA	387,8 ± 27,3	315,9 ± 33.0	264,3 ± 27,2		<0,01	
delta	100,9 ± 9,5	79,6 ± 11,3	57,0 ± 23,4		<0,05	
% delta	42,3 ± 6,7	37,4 ± 5,6	30,4 ± 11,2			
NA p. FRI	465,4 ± 53,5	309,1 ± 26,9	318,4 ± 34,9	<0,02	<0,05	
delta	200,3 ± 34,3	78,2 ± 13,6	110,6 ± 31,9	<0,01	<0,05	
% delta	78,0 ± 12,3	40,6 ± 8,5	58,6 ± 20,5	<0,02		
NA p. EXI	425,2 ± 48,0	410,4 ± 60,7	312,8 ± 46,5			
delta	144,6 ± 20,8	172,6 ± 69,7	145,6 ± 55,4			
% delta	59,7 ± 8,8	53,4 ± 12,1	59,4 ± 15,8			

comparados com o grupo normal; neste teste, verifica-se uma diferença significativa relativa ao delta percentual do grupo com «score» PS zero a 2 quando comparado com os normais.

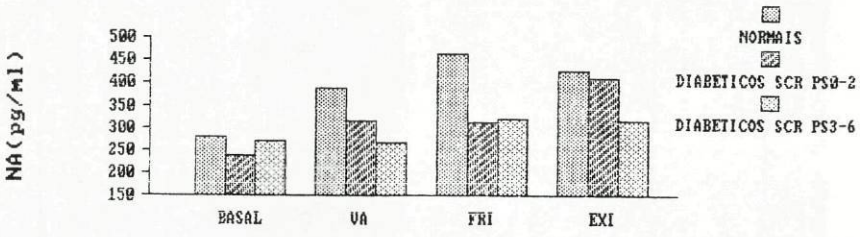


FIG. 3.10—**Noradrenalina basal e após VA, FRI e EXI (normais e diabéticos com Sc. PS 0 a 2 e Sc. PS 3 a 6).**

3.3—COMENTÁRIOS

A frequência dos sintomas e sinais que traduzem lesão do SNA nos diversos aparelhos atingidos não é fácil de avaliar em virtude da dificuldade que pode existir na interpretação de algumas queixas do diabético (32). Alguns sintomas associados com alterações funcionais do SNA podem ser sentidos de modo vago sendo de difícil reconhecimento por parte do doente (32) ou, por razões de ordem cultural (61), podem ser interpretados como normais e, por isso, não referidos espontaneamente, como é o caso da peristalse lenta que vai traduzir-se por obstipação, a qual por ser tão comum não é tida como estado anormal. Perante esta realidade, a importância de um protocolo clínico onde seja considerada a obrigatoriedade de inquirir sobre aqueles sintomas é evidente.

A escassez de estudos sistemáticos sobre este aspecto clínico vem confirmar a ideia que tínhamos de que o estudo do SNA na diabetes mellitus tem sido, pelo menos entre nós, um dos aspectos menos estudados, o que se tem reflectido não só na investigação e na escassez de trabalhos publicados (73, 80, 82) mas também na prática clínica diária.

No nosso estudo, os sintomas com maior frequência eram a impotência, as alterações da sudação e os sugestivos de hipotensão ortostática, o que difere do estudo de EWING e col. (32) no qual

as alterações da sudação têm uma frequência mais baixa em benefício da diarreia; estamos em crer que estas diferenças podem estar dependentes do método de selecção dos doentes.

É curioso realçar, quando comparamos o grupo ID com o NID e os diabéticos do sexo feminino com os de sexo masculino, que a única diferença significativa diz respeito ao número de indivíduos assintomáticos que é inferior nos NID ($p<0,05$), os quais têm média de idade mais elevada ($p<0,00001$) e um tempo de evolução mais curto ($p<0,01$); este facto poderia significar que o factor idade tem influência positiva na manifestação sintomática da lesão do SNA; o facto deste grupo ter um tempo de evolução mais curto pode estar relacionado com as dificuldades bem conhecidas de definir com precisão este parâmetro no diabético NID, que pode apresentar-se assintomático durante bastante tempo.

No que se refere ao estudo do comportamento dos testes de avaliação dos reflexos cardiovasculares, nos diabéticos que apresentavam apenas um sintoma sugestivo de lesão do SNA, verificou-se, em relação à impotência, que havia simultaneidade de testes anormais nos 9 doentes, dos quais 8 com alterações compatíveis com lesão precoce; embora se reconheça que a impotência pode ter várias etiologias (69), mesmo no diabético, estamos em crer que pode ser um indicador precoce de lesão do SNA, sem que isso signifique, como é óbvio, a aceitação de que se trate de um marcador indiscutível desta complicação; também EWING e col. (32) apontam este facto porque, nos 30 diabéticos estudados, observaram testes anormais em 93%; a coexistência da anormalidade dos testes com a impotência poderá também ser útil no diagnóstico diferencial entre as suas diferentes causas, favorecendo a etiologia de lesão do SNA.

Os sintomas sugestivos de hipotensão ortostática, quando isolados, não tinham correspondência com o teste HO, o que pode significar que a sua presença pode corresponder a variações ligeiras da tensão arterial sem que se atinjam os valores considerados, convencionalmente, como anormais para o teste HO; nesta situação só estavam dois doentes, também com teste VA alterado; os outros 2 casos, com teste HO anormal, eram doentes portadores de testes compatíveis com grau de lesão grave e sintomáticos.

Os 8 doentes com alterações da sudação, como sintoma isolado, também apresentavam, na totalidade, testes anormais com

predomínio dos testes EXI e RP, o que pode sugerir envolvimento do SNA, quer S quer PS, o que está de acordo com o que foi observado por EWING e col. (32); estes autores não são os únicos (88) que atribuem valor de mau prognóstico à concomitância de sintomas com testes anormais, no mesmo doente.

Em relação aos sintomas digestivos, verificou-se a existência de um número muito pequeno de casos nos quais a sua presença era isolada; de facto, só 1 caso tinha sintomas compatíveis com gastroparesia, 2 casos de peristalse lenta e 1 caso de diarreia; todos apresentavam anormalidades nos testes, com destaque para o EXI, cujas alterações coexistiam nos 3 primeiros casos, e para o HO que apresentava valores «borderline» no último; pela nossa experiência clínica, a diarreia quando presente e devida a lesão do SNA é um sintoma que se acompanha, na grande maioria dos casos, por outros, sendo até dos últimos a aparecer, e por isso este é tido como excepção à regra; de assinalar é a simultaneidade de alterações no teste HO, unicamente, o que neste caso pontual levanta a hipótese de outras causas de hipotensão ortostática, que não a lesão do SNA (91); a favor desta hipótese a ausência de anormalidades nos outros 4 testes, o que também para EWING e col. (32) significa que nem sempre a presença de diarreia, no diabético, implica a existência de lesão do SNA.

Nenhum dos 80 diabéticos estudados apresentava sintomas urinários ou ejaculação retrógrada, isoladamente; este facto pode significar que são manifestações clínicas de lesão do SNA mais tardias ou que são sintomas de difícil reconhecimento pelo doente, o que pode ser favorecido pela sua gradual instalação.

Quando se foi observar o que acontecia em termos de grau de lesão, nos diabéticos portadores de sintomas de maior frequência (alterações da sudação, impotência e hipotensão ortostática), verificou-se que os ID (n=8) eram portadores de grau de lesão precoce, nítida ou grave, com predomínio dos dois últimos (respectivamente 4 e 3 casos); nos NID (n=9) não havia nenhum caso de lesão grave, mas sim 3 casos normais, o que pode significar que em diabéticos NID, em princípio mais velhos, os sintomas compatíveis com hipotensão postural e alterações da sudação são inespecíficos ou a existência de sintomas não se acompanha sempre e simultaneamente de testes anormais, o que contraria a opinião de MACKAY e col. (67) de que a presença de testes anor-

mais é regra em doentes portadores de sintomas; é de salientar que os 3 casos normais pertenciam ao sexo feminino e a média de idades era superior à média de idades dos 6 casos portadores de lesão (57,3 anos/48,8 anos).

Nos 29 diabéticos assintomáticos, 18 eram portadores de anormalidades nos testes compatíveis com grau de lesão precoce (41,4%) e nítida (20,7%), o que reforça a importância da realização dos 5 testes por rotina em todos os diabéticos para rastreio de lesão do SNA que pode evoluir de modo assintomático, pelo menos, nas fases iniciais. A história natural da lesão precoce do SNA não está devidamente estudada (39) e pensámos que era necessário fazê-lo. Será que estes doentes, com anormalidades nos testes, vão apresentar sintomas mais tarde? O grau de lesão precoce poderá permanecer neste estado, sem evoluir para outros mais avançados ou até regredir para o normal? No nosso estudo, os testes EXI, RP e VA são os que apresentam maior frequência de anormalidades neste grupo de diabéticos assintomáticos.

Nos 51 diabéticos sintomáticos, os testes com maior frequência de anormalidades são o EXI, RP, MP e VA cuja «sensibilidade», no conjunto dos 4 testes, é elevada. Em relação aos 5 testes verificou-se que a expressão sintomática da lesão do SNA foi acompanhada de maior frequência de anormalidades em todos os testes, particularmente HO e RP, nos quais as diferenças, em relação aos mesmos testes, realizados nos assintomáticos, são significativas ($p<0,05$); por outro lado, quanto ao grau de lesão, é indiscutível que a presença de sintomas diminui a percentagem de indivíduos com testes normais, aumenta-a nos graus de lesão precoce e nítida e condiciona o aparecimento de formas graves; logo, a presença de sintomas sugestivos de lesão do SNA pode significar lesão do SNA mais grave.

Quando apreciámos o comportamento dos 5 testes, nos 80 diabéticos, verificámos que o teste menos vezes alterado é o HO, ao contrário do EXI que é o teste com maior percentagem de anormalidades; quando os comparamos nos diabéticos ID e NID não se observaram diferenças significativas.

A selecção e interpretação dos testes utilizados, tendo em vista uma análise para uma decisão mais adequada, é uma imposição no momento actual; conforme CERQUEIRA-GOMES e col. (11) «no dia-a-dia da clínica, não poucas vezes se escolhem, ou se interpre-

tam, os testes diagnósticos dentro de uma lógica e de uma metodologia altamente incorrectas».

Conforme já tivemos oportunidade de afirmar não é ainda possível definir doença do SNA de modo claro e inequívoco; não dispomos, por serem de difícil acesso, de dados de natureza anátomo-patológica dos nervos lesados e por isso não existe um «gold standard» de lesão do SNA.

Esta dificuldade manifesta-se nos estudos de outros autores (39) que, apesar de tudo, mas incorrectamente, falam de «prevalência», «sensibilidade» e «especificidade» dos testes.

No nosso estudo, embora com a consciência de adoptarmos critério insuficiente e passível de crítica, definimos doença igual a sintomas de lesão do SNA; foi nesta base que calculamos a «sensibilidade» e a «especificidade» dos testes, não só individualmente como também no conjunto.

Dado que encontramos um grande afastamento entre valores de «sensibilidade» e «especificidade» preferimos o chamado índice de eficácia («performance score»); o teste HO e os conjuntos MP+VA, MP+RP+HO, MP+RP+VA+HO são os que apresentam maior índice de eficácia.

A análise individual de cada teste permitiu a conclusão de que em termos de «sensibilidade» (probabilidade do teste ser positivo quando há doença), nenhum deles é satisfatório.

Quando se agruparam testes dois a dois, verificou-se que a «sensibilidade», embora não aceitável, melhorou em relação ao teste quando analisado individualmente, sendo mais alta para o grupo RP+EXI; a «especificidade» foi sempre baixa em qualquer dos grupos, embora menos acentuada para o grupo VA+HO.

Pela análise dos grupos de 3 testes, constatou-se um aumento da «sensibilidade», com valores próximos dos 90% para os grupos MP+RP+EXI, RP+HO+EXI, VA+RP+EXI; o conjunto com maior «especificidade» foi o MP+RP+HO, sem contudo atingir valores altos.

No conjunto de 4 testes, a «sensibilidade» melhorou, chegando a valores já aceitáveis (superior a 90%), em todos os grupos menos dois; os de maior «sensibilidade» são os grupos MP+RP+VA+EXI e MP+RP+HO+EXI (92,2%) e, ainda, o RP+VA+HO+EXI (90,2%); apreciados quanto à «especificidade», nenhum dos grupos considerados é satisfatório.

A «sensibilidade» do conjunto de testes aumentou quando se empregaram os 5 testes (94,2%), mas a «especificidade» ainda diminuiu mais. Estas informações, que nos são dadas pela análise combinatória de grupos de testes que não contêm informação independente, são redundantes, uma vez que se sabe (11) que em circunstâncias tais a «sensibilidade» pouco ou nada aumenta e a «especificidade» diminui.

No conjunto dos 80 doentes diabéticos, 22,5% têm testes cujo somatório de «scores» é compatível com ausência de lesão do SNA; nos restantes (77,5%), a maior parte tem um grau de lesão classificada como precoce, decrescendo depois o número de diabéticos com grau de lesão nítida e grave. As diferenças não são estatisticamente significativas quando comparamos ID com NID e os indivíduos do sexo masculino com os do sexo feminino.

Na maior casuística encontrada na literatura (39), cujo estudo engloba 543 diabéticos, a percentagem de normais é superior (39%) o que acontece também em relação ao grau de lesão grave (22%); no nosso estudo encontramos maior número de diabéticos com lesão precoce e nítida.

A influência da idade, nestes testes, tem sido considerada em alguns estudos (84, 85); determinados sinais, como hipotensão ortostática e hipotermia, têm sido encarados como expressão de envolvimento do SNA em indivíduos de idade mais avançada (14, 15); enquanto algumas manifestações de lesão do SNA são, habitualmente, mais relacionadas com doenças degenerativas dessas idades, outras, como as da diabetes mellitus, podem manifestar-se em todas as idades; em nossa opinião a própria doença diabética pode ser encarada como um factor de agravamento de um fenómeno fisiológico natural e até contribuir para a sua instalação precoce.

Para EWING e col. (39) uma resposta do teste RP inferior a 10 batimentos por minuto é sempre anormal, mesmo em indivíduos idosos; além disso, os valores da normalidade, que estes autores recomendam, foram extraídos a partir das respostas dos testes realizados em grandes amostras de população tida como normal, com idades compreendidas entre os 16 e os 69 anos. EWING e col. (39) afirmam que os valores, que consideram como normal, «borderline» e anormal, representam padrões que podem ser aplicados em qualquer centro que execute os testes segundo a meto-

dologia que recomendam, a qual foi por nós adoptada. Para o clínico interessa ter conhecimento da existência de testes anormais, independentemente da idade, pois a presença de um teste HO anormal implica cuidados médicos (dar conhecimento ao doente para evitar crise de HO, por exemplo, com o levante rápido, evitar diuréticos e vasodilatadores), quer se trate de um processo relacionado com um fenómeno fisiológico, devido a idade mais avançada, quer se trate de lesão do SNA cardiovascular.

A influência da idade na anormalidade dos testes foi estudada segundo os coeficientes direccionais de SEWALL-WRIGHT; no grupo dos NID, com média de idades mais elevada, comprovou-se a preponderância do efeito da idade sobre o tempo de evolução ao contrário do que acontece no grupo dos ID.

EWING e col. (25,39) também não consideram de valor significativo as diferenças observadas nos testes consoante o sexo, embora tenham notado uma resposta mais baixa no EXI, no sexo feminino, mas que não afecta a interpretação dos resultados (38). No nosso estudo, depois de feita a correcção considerando as diferenças relativas a um terço da capacidade máxima de esforço voluntário, verificou-se um aumento do número de diabéticos normais em termos de lesão do SNA cardiovascular e uma redução do número dos classificados como graves; em relação ao grau de lesão nítida praticamente não se verificaram alterações; por isso, julgámos de grande importância esta separação, quanto ao sexo, na avaliação da resposta ao EXI.

Quanto à história natural dos testes, repetidos ao fim de um ano aproximadamente, chama a atenção a elevada percentagem de testes que continuam normais e anormais, o que confirma a ideia de que a lesão do SNA cardiovascular é de instalação lenta e não reversível (25, 32, 39, 90), independentemente da sua etiologia, embora se possa admitir que, na nossa população, os testes que mais rapidamente se alteraram foram o RP e o EXI; estes dois testes foram os que se mantiveram anormais, durante o mesmo período de tempo, em maior número de diabéticos; em todos os testes foram observados casos de agravamento, com maior relevo para o RP, MP e EXI. Embora o número de testes que normalizaram seja reduzido, é maior quanto ao VA, HO e EXI; curiosamente, os dois últimos testes são considerados como analisando a função do sistema nervoso simpático.

A evolução quanto ao grau de lesão revelou que a maior percentagem não sofreu alteração, houve agravamento em 5 casos e só um transitou para o normal. Depreende-se, portanto, que conforme já fora apontado por outros investigadores (25, 32, 39, 90), não é comum a regressão para o normal mesmo quando se melhoram as condições de equilíbrio metabólico (90); pode deduzir-se deste facto que a duração da DM pode ser um factor influente na irreversibilidade da lesão do SNA (90).

Tem sido referido na literatura (25, 32, 39) a precocidade da lesão do PS em relação à do S; apesar de não podermos assegurar o inverso, a existência de uma bateria de testes mais numerosa e, portanto, mais pontuável na avaliação do PS poderá ser responsável por esta impressão. A necessidade de testes com especificidade e sensibilidade mais homogéneas na avaliação do S parece impôr-se; dentro do protocolo de EWING, os 2 únicos testes avaliadores do S parecem incapazes de diagnosticar precocemente a sua lesão. A elevada taxa de falsos positivos do EXI na população normal por nós estudada, particularmente no sexo feminino, e a raridade com que o teste HO surge anormal, inclusivé em diabéticos com sintomatologia classicamente atribuída a disfunção simpática, parece corroborar este nosso ponto de vista.

A análise das correlações veio favorecer a tese de que a idade é, possivelmente, um factor fisiológico com influência na deterioração de alguns testes, nomeadamente os que avaliam a função parassimpática (75), o que aconteceu no nosso estudo quando se fez a análise relativa ao total de doentes e aos diabéticos ID, quer quando avaliados na globalidade quer quando divididos quanto ao sexo; nos NID, não se verificou este tipo de correlação, excepto para «score» S+PS (total) nos NID, do sexo masculino; é provável que este aspecto particular dos NID, do sexo masculino, esteja relacionado com uma média de idades mais elevada ou com um tempo de evolução mais longo; baseados nesta observação, deduzimos que a influência da idade é menor ou não se verifica em relação aos testes de avaliação da função do sistema nervoso simpático o que não é provável.

A correlação verificada entre a idade e o «score» S+PS (total) deve ser consequência da contribuição da correlação da idade com o «score» PS; a ausência de correlação, nos diabéticos NID, entre idade e o «score PS» e o «score» total poderá significar

que o factor idade, pelo contrário, não será responsável único ou de grande influência nas anormalidades dos testes, uma vez que este grupo tem uma média de idades, significativamente, mais elevada do que o grupo dos ID ($p<0,00001$); as correlações existentes entre a idade e os parâmetros indicadores de equilíbrio glicémico podem estar relacionadas com a influência daquele parâmetro sobre a tolerância à glicose que vai sendo menor à medida que a idade avança. O colesterol total também apresentava correlação com a idade, no grupo de 80 diabéticos, o que está de acordo com a subida gradual daquele parâmetro lipídico com a idade (6).

O tempo de evolução da doença estava correlacionado com o «score» PS, o «score» total e com os sintomas, não só no grupo que englobava todos os doentes mas também no dos ID; pelo contrário, no grupos dos NID não se observou nenhuma destas correlações; mais uma vez se nota que as duas populações de diabéticos, ID e NID, são duas populações com características distintas, pelo menos em alguns factos clínicos.

O tempo de evolução tem sido frequentemente apontado como um factor relacionado com o desenvolvimento de complicações tidas como crónicas e de aparecimento tardio; no que respeita à lesão do SNA cardiovascular existem estudos com conclusões opostas, pois uns chegaram à conclusão de que a duração da doença é determinante na instalação da anormalidade (19, 44, 46, 87), enquanto outros não observaram esta associação (38, 86); outros estudos têm encontrado correlação com o teste VA e não com o teste EXI (52); mas, a contrariar a ideia da influência do tempo de evolução, têm sido publicados resultados de outro grupo de investigadores, nos quais já existem anormalidades nos testes que avaliam os reflexos cardiovasculares, em diabéticos ID com médias de idades 30 ± 1 anos, e com uma duração da doença diabética de cerca de 24 meses (76). No estudo de FRAZER e col. (41), seis de dez diabéticos investigados apresentavam anormalidades dos testes no momento do diagnóstico; aliás, a instalação precoce de lesão do SNA já fora obtida em animais de experiência (71).

Estes dados sugerem a influência das alterações metabólicas da diabetes mellitus na etiologia da disfunção do SNA e levam-nos a pensar que os resultados discrepantes a este respeito são,

provavelmente, devidos às contingências dos métodos de selecção dos doentes ou à utilização de métodos de rastreio com sensibilidades muito diferentes e que o uso de testes mais sensíveis pode ser um passo decisivo para o diagnóstico de lesão do SNA sub-clínica.

Não se verificou qualquer correlação com o «score» S, o que fez pensar que seja influenciado, nos nossos doentes, em tempos diferentes como tem sido referido por alguns investigadores (39). A correlação com os sintomas sugere que a duração da doença está ligada às manifestações sintomáticas que, regra geral, surgem nos diabéticos com tempos de evolução mais longos.

Pela correlação verificada com os parâmetros de equilíbrio metabólico usados, como sejam as glicemias e a HbA1c, deduzimos que, como já fora repetido (76), o binómio tempo de evolução e alterações do equilíbrio glicémico pode estar na base etiológica das anormalidades verificadas nos testes e traduzidas pelos «scores» PS e total.

A correlação com a frequência do pulso radial pode estar, indirectamente, relacionada com o tempo de evolução através do «score» PS; como se sabe, na presença de lesão PS, o predomínio do sistema nervoso autónomo simpático tem sido responsabilizado pela taquicardia; a frequência cardíaca mantem-se acima dos valores que tinha antes da instalação deste tipo de lesão, mesmo quando se associa à lesão PS o atingimento simpático (33). Também, neste caso, a correlação com o colesterol total, nos NID, pode ser devida a uma correlação indirecta com a idade, pois neste grupo é muitas vezes difícil definir o tempo de evolução que pode ser muito longo e assintomático e, como se sabe, a idade é um factor influente nos níveis de colesterol (6).

As correlações, entre os sintomas e os «scores» S, PS e total, são favoráveis aos factos já referidos de que, quando há sintomas de disfunção do SNA, coexiste uma elevada frequência de anormalidades dos testes; a correlação entre os sintomas sugestivos de disfunção difusa do SNA e os testes que avaliam reflexos cardiovasculares permite-nos pensar que a presença de anormalidades nos testes pode ser interpretada, não só como indicativa de lesão do SNA cardiovascular, mas também de envolvimento de todo o SNA. Não se verifica essa correlação no grupo NID.

A correlação com os triglicerídeos, observada no grupo de 80 doentes, nos ID e nos NID, do sexo feminino, não é fácil de explicar até porque vários factores, além da deficiência de insulina, podem ter influência no metabolismo lipídico, como é o caso do equilíbrio glicémico, o tipo de alimentação, o sexo e ainda outros factores; a hipertrigliceridemia é um achado frequente em diabéticos descompensados (20, 72). No entanto, porque a presença de sintomas é sugestiva de lesão e está correlacionada também com o «score» S e, dado que a adrenalina (AD) é uma hormona lipolítica, poderia pensar-se, a título meramente especulativo, que a lesão de SNA simpático seria um factor que favorecia a baixa de triglicerídeos, e não o seu aumento (72); este raciocínio retira à lesão simpática a característica de elemento influenciador da hipertrigliceridemia na diabetes mellitus.

A correlação com o colesterol total nos ID, do sexo feminino, poderá relacionar-se com o deficiente equilíbrio metabólico deste grupo e que pode condicionar um aumento das LDL (72). Nestes casos, portanto, as correlações entre sintomas, triglicerídeos e colesterol poderão interpretar-se, pelo menos parcialmente, como uma relação entre um índice de disfunção do SNA e marcadores de desequilíbrio metabólico. No caso dos NID o marcador de maior peso seria a glicemia pós-prandial, uma vez que a única correlação presente é-o com aquele parâmetro glicémico.

O «score» S apresentava correlações, em todos os grupos considerados, com o «score» total, pela contribuição que representa no contexto do somatório com o «score» PS. Observaram-se também correlações com o «score» PS, no grupo de 80 diabéticos e no grupo dos ID, sugerindo uma relação entre os dois tipos de lesão. Poderá ser indicativo de concomitância de instalação dos dois tipos de lesão? As correlações com o coleterol total e os triglicerídeos podem ser encaradas em termos de associação entre lesão do SNA e marcadores de desequilíbrio metabólico, o que só era verificado no grupo dos ID.

As correlações do «score» PS com o «score» total serão explicáveis na medida em que o primeiro está, obviamente, incluído no segundo, o que se verificava em todos os grupos estudados. A correlação com o pulso radial pode ser devida ao facto de que, nos casos em que existe apenas lesão do SNA parassimpático, a influência sobre a frequência cardíaca pelo SNA simpático é

manifestada por taquicardia, o que acontece apenas no grupo dos ID. As correlações com os parâmetros colesterol total e triglicerídeos sugerem interpretação semelhante à correlação com o «score» simpático.

As correlações do «score» total com os «scores» simpático e parassimpático, presentes em todos os grupos, são óbvias e já foram explicadas, assim como o foram as outras correlações com a idade, o tempo de evolução, os sintomas, o pulso radial e os parâmetros lipídicos.

Das correlações com a glicemia em jejum, pós-prandial e HbA1c são de realçar, apenas, as que se verificam com a idade, o tempo de evolução e os sintomas. Em relação às duas primeiras é conhecida a influência da idade na tolerância à glicose, o que irá repercutir-se também na HbA1c, e a correlação com o tempo de evolução é admissível dada a associação entre este, o equilíbrio metabólico e as complicações.

Em relação a este problema é difícil determinar exactamente o mais influente pois, podem ser vários os factores etiopatogénicos em jogo, desde a própria doença com característica mais «benigna» ou mais «maligna», à predisposição genética e aos factores metabólicos; de qualquer modo a conclusão a que chegamos é a de que nem todos os estudos efectuados têm verificado a existência de correlações entre lesão de SNA cardiovascular e o equilíbrio glicémico (86); a respeito dos dados obtidos no nosso estudo admitimos que o facto pode ser devido a uma etiopatogenia multifactorial com influências quantitativas diferentes, e por isso influenciada pela selecção dos doentes, ou, então, a HbA1c será um método de avaliação de equilíbrio glicémico num período curto de tempo quando comparado com o tempo necessário para o estabelecimento de algumas das complicações.

Em relação à correlação existente entre glicemia pós-prandial e sintomas, só verificado nos NID, poderá significar que aquele parâmetro glicémico tem uma relação com uma fase clínica de lesão do SNA já avançada.

Não foi observado qualquer tipo de correlação entre colesterol das HDL e os outros parâmetros, o que reforça o reconhecimento que se tem de que esta lipoproteína não tem qualquer relação conhecida com a lesão do SNA cardiovascular.

Os níveis plasmáticos de noradrenalina (NA) são um índice da actividade do sistema nervoso simpático e, por isso, resolvemos utilizá-lo em alguns dos 80 diabéticos, após estimulação por testes, nomeadamente o teste de Valsalva (VA), o teste do frio (FRI) e do exercício isométrico (EXI).

Na lesão do SNA, os níveis plasmáticos de NA são habitualmente baixos, mas já têm sido referidos casos em que aqueles valores são normais (16, 17, 59).

Em doentes diabéticos portadores de lesão do SNA também têm sido observados níveis plasmáticos anormais de NA não só em repouso mas também após estimulação pelo exercício (49), pela passagem da posição de deitado à de pé (10, 16) e pelo «edrophonium» (26, 63), nos quais as respostas são geralmente mais baixas do que nos indivíduos normais.

HOELDKE e CILMI (50) observaram que a produção e a secreção de NA estão diminuídas na lesão do SNA; CRYER e col. (16) descreveram dois tipos de comportamento da NA, sendo um caracterizado por níveis baixos e relacionado com lesão do sistema nervoso simpático e outro com hiperprodução de NA devido à existência de um volume intravascular diminuído.

O objectivo deste estudo foi o de correlacionar os critérios clínicos de lesão do SNA, segundo EWING, com a resposta neuro-humoral aos três testes provocativos (VA, FRI, EXI).

Quando se comparou o grupo de normais com o grupo de diabéticos, os níveis plasmáticos basais de NA, embora com valores mais baixos nos diabéticos, não eram significativamente diferentes dos do grupo normal.

Tal como foi descrito, por outros autores e para outros testes (10, 16, 26, 49, 63), também os três que usamos provocaram aumentos nos níveis plasmáticos de NA, quer em normais quer nos diabéticos, sendo neste caso significativamente inferiores após os testes VA e FRI.

Quando fizemos o estudo comparativo entre normais e os grupos com «score» total zero a 2 e «score» total 4 a 10, verificamos que os níveis plasmáticos de NA eram significativamente mais baixos, após o teste VA, no grupo com «score» 4 a 10, o que nos permite comentar que nos diabéticos deste grupo existe uma componente de lesão do sistema nervoso simpático; verificamos, também, o mesmo facto após o teste FRI, quer no grupo com «score»

zero a 2 e «score» 4 a 10 e após o teste EXI mas, neste caso, apenas em relação com o grupo que tinha um «score» 4 a 10.

Estes dados são favoráveis à maior «sensibilidade» do teste FRI, uma vez que, mesmo no grupo com «score» zero a 2, já são detectados níveis plasmáticos de NA significativamente menores do que nos indivíduos normais.

O estudo comparativo entre normais e os grupos com «score» S zero e «score» S 2 revelou que, quanto mais grave é a lesão do sistema nervoso simpático, mais baixos são os níveis plasmáticos de NA, não só após o VA mas também após os testes FRI e EXI.

A diferença significativa verificada ($p<0,05$) entre os normais e os diabéticos com «score» S zero, quanto ao delta de variação de NA no teste FRI, sugere que o envolvimento do sistema nervoso simpático pode já existir quando ainda não é detectável por testes clínicos.

Verificamos, ao compararmos o grupo dos normais com os grupos com «score» PS zero a 2 e o grupo com «score» PS 3 a 6, que este último grupo apresenta uma resposta significativamente mais baixa após o teste VA, o mesmo acontecendo em relação ao teste FRI. Estes resultados sugerem que quando existe lesão do PS mais grave («score» PS 3 a 6), a lesão do S também pode estar presente, o que é definido pelos níveis plasmáticos mais baixos de NA em resposta aos testes provocativos. Observamos uma estreita concordância entre testes clínicos e os neuro-humorais, na avaliação da lesão do SNA, tal como já fora apontado por outros autores (17, 26).

3.4—BIBLIOGRAFIA

1 – Barcroft H, Brod J, Hejl Z, Hirsjarvi EA, Kitchen AH. *The mechanism of the vasodilatation in the forearm muscle during stress (mental arithmetic).* Clin Sci 1960; 19:577-86.

2 – Bellavere F, Bosello G, Fedele D, Cardone C, Ferri M. *Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Letter.* Br Med J 1983; 287:61.

3 – Bennett T, Farquhar JK, Hosking DJ, Hampton JR. *Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus.* Diabetes 1978; 27:1167-74.

4 – Berglund B, Wajngot A, Freyschuss U, Milentiavic G, Efendic S. *Cardiovascular reflexes in short-term diabetics with normal physical working capacity.* Scand J Clin Lab Invest 1980; 40:749-53.

5 – BHATIA SG, SAINANI GS, NAYAK NJ, DIWATE PG. *Valsalva manoeuvre as a test of autonomic neuropathy in diabetes mellitus.* J Assoc Phys India 1976; 24:89-93.

6 – BROWN WV. *Diabetes mellitus and arteriosclerosis: risk factors, mechanisms and management. In:* PETERSON, Ed. Diabetes Management in the'80s. Praeger Publishers 1982; 40-55.

7 – CABEZAS-CERRATO J, IGLESIAS M, LADO J, ARAÚJO D, JUAN-GANDIERO G, ODRIOZA A. *Autonomic cardiovascular neuropathy (ACN) in diabetes. Incidence and correlation with the somatic polineuropathy (SP).* Poster 203. Abstracts, XII Congress of the International Diabetes Federation, 1985.

8 – CAMPBELL IW, HEADING RC, TOTHILL P, BUIST TAS, EWING DJ, CLARKE BF. *Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy.* Gut 1977; 18:462-67.

9 – CANAL N, COMI G, SAIBENE V, MUSCH B, POZZA G. *The relationship between peripheral and autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes: a clinical and instrumental evaluation. In:* CANAL N and POZZA G, Eds. *Peripheral neuropathies.* Amsterdam: Elsevier, North-Holland Biomedical Press, 1978; 247-55.

10 – CAVIEZEL F, PICOTTI GB, MARGONATO S, SLAVIERO G, GALVA MD, CAMAGNA P, BONDIOLOTTI GP, CARRUBA MO, POZZA G. *Plasma adrenaline and noradrenaline concentractions in diabetic patients with and without autonomic neuropathy at rest and during sympathetic stimulation.* Diabetologia 1982; 23:19-23.

11 – CERQUEIRA-GOMES M, ROCHA-GONÇALVES F, FARIA DB. *Análise de decisão em clínica. Selecção e interpretação de testes diagnósticos.* Rev Port Cardiol 1986: 4:255-70.

12 – CHASE PH, GLASGOW AM. *Juvenile diabetes mellitus and serum lipid and lipoprotein levels.* Am J Dis Child 1976; 130-1113-17.

13 – CHIPPS DR, KRAEGEN EW, ZELENKA GS, MCNAMARA ME, CHISHOLM DJ. *Cardiac beat to beat variation: age related changes in the normal population and abnormalities in diabetics.* Aust N Z J Med 1981; 11:614-20.

14 – COLLINS KJ, DORE C, EXTON-SMITH AN, FOX RH, MACDONALD IC, WOODWARD PM. *Accidental hypothermia and impaired temperature homeostasis in the elderly.* Br Med J 1977; 1:353-56.

15 – COLLINS KJ, JAMES MH, OLIVER DJ. *Functional changes in autonomic nervous responses with ageing.* Age Ageing 1980; 9:17-24.

16 – CRYER PE, SILVERBERG AB, SANTIAGO JV, SHAH SD. *Plasma catecholamines in diabetes. The syndromes of hypoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotention.* Am J Med 1978; 64:407-18.

17 – DEJGAARD A, HILSTED J, CHRISTENSEN NJ. *Noradrenaline and isoproterenol kinetics in diabetic patients with and without autonomic neuropathy.* Diabetologia 1986; 19:773-77.

18 – DUNCAN G, JOHNSON RH, LAMBIE DG, WHITESIDE EA. *Evidence of vagal neuropathy in chronic alcoholics.* Lancet 1980; 2:1053-57.

19 – DYRBERG T, BENN J, CHRISTIANSEN JS, HILSTED J, NERUP J. *Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests.* Diabetologia 1981; 20:190-94.

20 – ECKEL RH, MCLEAN E, ALBERS JJ, CHEUNG MC, BIERMAN EL. *Plasma lipids and microangiopathy in insulin-dependent Diabetes Mellitus.* Diabetes Care 1981; 4:447-53.

21 – EICHHORST H. *Beiträge zur pathologie der nerven und muskeln.* Archiv Pathol Anat Physiol Klin Med. *In: Diabetes and heart disease.* JARRETT RJ, Ed. Amsterdam: Elsevier, 1984; 99-132.

22 – ENGELMAN K, SJOERDSMA A. *A new test for pheochromocytoma. Pressor responsiveness to tyramine.* JAMA 1964; 189:81-86.

23 – EWING DJ. *Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy.* Clin Sci Mol Med 1978; 55:321-27.

24 – EWING DJ. *Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy.* Br Med J 1982; 285:916-18.

25 – EWING DJ. *Cardiac autonomic neuropathy: In: Diabetes and heart disease.* JARRETT RJ Ed. Amsterdam: Elsevier, 1984; 99-132.

26 – EWING DJ, BELLAVERE F, ESPI F, MCKIBBEN BM, BUCHANAN KD, RIEMERSMA RA, CLARKE BF. *Correlation of cardiovascular and neuroendocrine tests of autonomic function in diabetes.* Metabolism 1986; 35:349-53.

27 – EWING DJ, BORSEY DQ, BELLAVERE F, CLARKE BF. *Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of RR interval variation.* Diabetologia 1981; 21:18-24.

28 – EWING DJ, BORSEY DQ, TRAVIS P, BELLAVERE F, NEILSON JMM, CLARKE BF. *Abnormalities of ambulatory 24 hour heart rate in diabetes mellitus.* Diabetes 1983; 32:102-05.

29 – EWING DJ, CAMPBELL IW, BURT AA, CLARKE BF. *Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy.* Lancet 1973; 15:1354-56.

30 – EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF. *Mortality in diabetic autonomic neuropathy.* Lancet 1976; 1:601-03.

31 – EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF. *Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications.* Ann Intern Med 1980; 92:308-11.

32 – EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF. *The natural history of diabetic autonomic neuropathy.* Quarterly J Med 1980; 49:95-108.

33 – EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF. *Heart rate changes in diabetes mellitus.* Lancet 1981; 1:183-86.

34 – EWING DJ, CAMPBELL IW, MURRAY A, NEILSON JMM, CLARKE BF. *Immediate heart rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes.* Br Med J 1978; 1:145-47.

35 – EWING DJ, CLARKE BF. *Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis.* Clin Endocrinol Met 1986; 15:855-88.

36 – EWING DJ, CLARKE BF. *Diabetic autonomic neuropathy; present insights and future prospects.* Diabetes Care 1986; 9:648-65.

37 – EWING DJ, HUME L, CAMPBELL IW, MURRAY A, NEILSON JMM CLARKE BF. *Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing.* J Appl Physiol 1980; 49:809-14.

38 – EWING DJ, IRVING JB, KERR F, WILDSMITH JAN, CLARKE BF. *Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function.* Clin Sci Mol Med 1974; 46:295-06.

39 – EWING DJ, MARTYN CN, YOUNG RJ, CLARKE BF. *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes.* Diabetes Care 1985; 8:491-98.

40 – EWING DJ, NEILSON JMM, TRAVIS P. *New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms.* Br Heart J 1984; 42:396-02.

41 – FRAZER DM, CAMPBELL IW, EWING DJ, MURRAY A, NEILSON JMM, CLARKE BF. *Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus.* Diabetes 1977; 26:546-50.

42 – GOODMAN and GILMAN'S. *The pharmacologial basis of therapeutics.* GILMAN AG, GOODMAN LS, RALL TW, MURRAD F, Eds. New York, MacMillan Publishing Company. 1985; 66-222.

43 – GRUBECK-LOEBENSTEIN B, VIERHAPPER H, WALDHÄUSL W, KORN A, GRAF M, PANZER S. *Adrenergic mechanisms and blood pressure regulation in diabetes mellitus.* Klin Wochenshr 1982; 60:823-28.

44 – GUNDERSEN HJC, NEUBAUER B. *A long term diabetic autonomic nervous abnormality. Reduced variations in resting heart rate measured by a simple and sensitive method.* Diabetologia 1977; 13:137-40.

45 – HEISTAD DD, ABBOUD FM, ECKSTEIN JW. *Vasoconstrictor response to simulated diving in man.* J Appl Physiol 1968; 25:542-49.

46 – HILSTED J, JENSEN SB. *A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics.* Acta Med Scand 1979; 205:385-87.

47 – HILSTED J. *Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: Cardiovascular hormonal and metabolic studies.* Diabetes 1982; 31:730-37.

48 – HILSTED J, GALBO H, CHRISTENSEN NJ. *Impaired cardiovascular responses to graded exercise in diabetic autonomic neuropathy.* Diabetes 1979; 28:313-19.

49 – HILSTED J, GALBO H, CHRISTENSEN NJ, PARVING H-H, BENN J. *Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy.* Diabetologia 1982; 22:318-23.

50 – HOELDTKE RD, CILMI KM. *Norepinephrine secretion and producton in diabetic autonomic neuropathy.* J Clin Endocrinol Metab 1984; 59:246-52.

51 – HOELDKE RD, O'DORISIO TM, BODEN G. *Treatment of autonomic neuropathy with a somatostatin analogue SMS-201-995.* Lancet 1986; 2:602-05.

52 – HULPER B, WILLMS B. *Investigations of autonomic diabetic neuropathy of the cardiovascular system.* In: GRIES FA, FREUND HJ, RABE F, and BERGER H, Eds. *Aspects of autonomic neuropathy in diabetes.* Stuttgart: Thieme Verlag, 1980, 77-80.

53 – HUME L, EWING DJ, CAMPBELL IW, REUBEN SR, CLARKE BF. *Heart rate response to sustained handgrip: comparison of the effects of cardiac autonomic blockade and diabetic autonomic neuropathy.* Clin Sci 1979; 56:287-91.

54 – IBRAHIM MM. *Localization of lesion in patients with idiopathic orthostatic hypotension.* Br Heart J 1975; 37:868-72.

55 – JOHNSON RH, SPALDING JMK. *Disorders of the autonomic nervous system.* Oxford Blackwell, 1974.

56 – JOSE AD, COLLISON D. *The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man.* Cardiovasc Res 1970; 4:160-67.

57 – KANATSUKA A, OSEGAWA M, AN T, SUSUKI T, HASHIMOTO N, MAKINO H. *Augmented gastrin responses in diabetic patients with vagal neuropathy.* Diabetologia 1984; 26:449-52.

58 – KENNEDY F, BOLLI G, CRYER P, GERICH J. *Pancreatic polypeptide and epinephrine responses to insulin-induced hypoglycaemia predict. The development of overt autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus.* Poster 258, EASD Meeting Abstracts, Rome 1986.

59 – KONTOS HA, RICHARDSON DW, NORWELL JE. *Norepinephrine deplection in idiopatic orthostatic hypotension.* Ann Int Med 1975; 82:336-41.

60 – KRARUP T, SCHWARTZ TW, HILSTED J, MADSBAD S, VERLAEGE O, SESTOFT C. *Impaired response of pancreatic polypeptide to hypoglycaemia: an early sign of autonomic neuropathy in diabetics.* Br Med J 1979; 2:1544-46.

61 – LEDESMA RL, PINAL HR, FRATI AC. *Hipotensión ortostática como manifestación inicial de diabetes mellitus.* Rev Med Imss (Méx.) 1983; 21:497-99.

62 – LEON DF, SHAVER JA, LEONARD JJ. *Reflex heart rate control in man.* Am Heart J 1970; 80:729-39.

63 – LEVENSTONE SA, SHAH SD, CRYER PE. *Cholinergic stimulation of norepinephrine release in man. Evidence of a sympathetic postganglionic axonal lesion in diabetic adrenergic neuropathy.* J Clin Invest 1979; 64:374-80.

64 – LLOYD-MOSTYN RH, WATKINS PJ. *Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy.* Br Med J 1975; 3:15-17.

65 – LLOYD-MOSTYN RH, WATKINS PJ. *Total cardiac denervation in diabetic autonomic neuropathy.* Diabetes 1976; 25:748-51.

66 – LOW PA, WALSH JC, HUANG CY, MCLEOD JG. *The sympathetic nervous in diabetic neuropathy – a clinical and pathological study.* Brain 1975; 98:341-56.

67 – MACKAY JD, PAGE MM, CAMBRIDGE J, WATKINS PJ. *Diabetic autonomic neuropathy. The diagnostic value of heart rate monitoring.* Diabetologia 1980; 18:471-78.

68 – MOORE MV, JEFFCOATE WJ, MACDONALD IA. *Improvement in diabetic autonomic neuropathy induced by captopril.* Poster 351. EASD Annual Meeting Abstracts. Rome, 1986,

69 – MORLEY JE. *Impotence.* Am J Med 1986; 80:897-05.

70 – MOSKOWITZ MA. *Diseases of the autonomic nervous system.* Clin Endocr Metab 1977; 6:745-68.

71 – MULLER SM, MULLER TM, ERTEL PJ. *Sympathetic and vascular dysfunction in early experimental juvenile diabetes mellitus.* Am J Physiol 1982; 243:139-44.

72 – NIKKILÄ EA, KEKKI M. *olasma triglyceride transport kinetics in diabetes mellitus.* Metabolism 1973; 22:1-22.

73 – PARREIRA B, GOUVEIA AC. *Detecção precoce da neurapatia diabética vegetativa a nível do coração.* Rev Port Clin Terap 1980; 5:149-56.

74 – POLÓNIA J. *Comunicação pessoal.*

75 – PFEIFER MA, COOK DL, BRODSKY J, TICE D, REENAN A, SWEDINE S, HALTER JB, PORTE D. *Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic men.* Diabetes 1982; 31:339-45.

76 – PFEIFER MA, WEINBERG CR, COOK DL, REENAN A, HALTER JB, ENSINCK JW, PORTE Jr D. *Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. Diabetes Care 1984; 7:447-53.*

77 – ROCHA-GONÇALVES F, CORREIA SANTOS J, VAN-ZELLER P, CERQUEIRA-GOMES M. *Estudos vectocardiográficos em 143 casos com estenose mitral pura. I – Comparação do electrocardiograma e do vectocardiograma no diagnóstico de hipertrofia ventricular direita.* O Médico 1974; 73:475-81.

78 – RODRIGUES EM, EWING DJ. *Immediate heart rate response to lying down: simple test for cardiac parasympathetic damage in diabetics.* Br Med J 1983; 287:800.

79 – RUNDLES RW. *Diabetic neuropathy: a general review with report of 125 cases.* Medicine 1945; 24:111-60.

80 – SALCEDO I, SILVA JL, SANTOS JA. *Diagnóstico da neuropatia autonómica (AN) diabética pela medição electrocardiográfica da frequência cardíaca (intervalo R-R) na posição de decúbito e após supinação.* J do Médico 1979; 99:505-07.

81 – SHARPEY-SCHAFER EP, TAYLOR PJ. *Absent circulatory reflexes in diabetic neuritis.* Lancet 1960; 1:559-62.

82 – SILVA L. *Considerações práticas sobre a influência da neuropatia autónoma no estudo cardiológico do diabético.* J do Médico 1980; 103:324-32.

83 – SMITH HS, SLEIGHT P, PICKERING GW. *Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity.* Circulation Res 1969; 24:109-21.

84 – SMITH SA. *Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range.* Br Med J 1982; 285:1599-01.

85 – SMITH SA. *Diagnostic value of the Valsalva ratio reduction in diabetic autonomic neuropathy: use of an age-related normal range.* Diabetic Medicine 1984; 1:295-97.

86 – SMITH SE, SMITH SA, BROW PB. *Cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetic retinopathy.* Diabetologia 1981; 21:525-28.

87 – SUNDKVIST G. *Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy.* Diabetes Care 1981; 4:529-34.

88 – SUNDKVIST G, LILJA B. *Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: a follow-up study.* Diabetes Care 1985; 2:129-33.

89 – SUNDKVIST G, LILJA B, ALMER L-O. *Abnormal diastolic pressure and heart rate reactions to tilting in diabetes mellitus.* Diabetologia 1980; 19:433-38.

90 – The St Thoma's Diabetic Study Group. *Failure of improved glycaemic control to reverse diabetic autonomic neuropathy.* Diabetic Medicine 1986; 3:330-34.

91 – TOHMEH JF, SHAH SD, CRYER RE. *The pathogenesis of hyperadrenergic postural hypotension in diabetic patients.* Am J Med 1979; 67:772-78.

92 – WHEELER T, WATKINS PJ. *Cardiac denervation in diabetes.* Br Med J 1973; 4:584-86.

4. **Lesão do Sistema Nervoso Autónomo e Aparelho Génito-Urinário** (Bexiga)

4.1—**INTRODUÇÃO**

A incidência da disfunção vesical neurogénica (DVN), não é fácil de determinar pela história clínica e pelo exame objectivo, a não ser em fases já muito avançadas e até acompanhadas de outras complicações, porque evolui de modo insidioso (1) e é pobre em sintomas e sinais nas fases iniciais. Os estudos sobre este tema não são numerosos e, os existentes, são caracterizados por pequeno número de casos seleccionados segundo determinados critérios, por exemplo, incidindo apenas sobre diabéticos ID (1).

A definição de DVN, que é variável de autor para autor, também tem sido um factor impeditivo para a comparação dos resultados registados na literatura (1); uns menosprezam a urina residual como índice (2, 3), outros indicam um volume urinário residual de 90 cc quando não perfilham valores ainda mais elevados, como 500 cc, 600 cc e acima de 1000 cc, como característicos de DVN (1, 4, 5); a capacidade da bexiga também foi sugerida como critério e assim a existência de DVN foi considerada presente quando a capacidade vesical ultrapassava os 400 cc, os 500 cc, os 600 cc ou, simplesmente, quando se «encontrava muito aumentada» (2, 4, 5, 6).

Para outros autores os critérios foram totalmente diferentes: para uns, a simultaneidade de neuropatia periférica foi considerada importante para o diagnóstico de DVN (4) e, para outros, a atenção deveria incidir sobre a demonstração de um colo da bexiga não obstruído (3).

Também é necessário ter presente que nem só a diabetes mellitus é causa de bexiga aumentada de volume com retenção urinária e com dificuldades no esvaziamento, porque é possível

a ocorrência de obstruções mecânicas e funcionais do colo da bexiga. A hipertrofia da próstata, a coexistência na Mulher de bexiga «descida» e cistocelo após cirurgia na zona da grande bacia, nas doenças cerebrovasculares, e as retenções urinárias iatrogénicas, provocadas por anticolinérgicos, anti-histamínicos ou anti-depressivos, são causas possíveis a excluir (1); como o doente diabético, especialmente o de idade mais avançada, é frequentemente polimedicado (7), é necessária toda a atenção no relacionamento da DVN com retenção urinária e lesão do SNA uma vez que, pode tratar-se de um caso de retenção urinária de origem medicamentosa.

Há 30 ou 40 anos, a incidência de doenças urinárias no diabético era tão baixa como 0,4% a 1%, porque o seu diagnóstico era feito com base na história clínica (1); o interesse crescente sobre os problemas da bexiga no diabético, apoiado em meios auxiliares de diagnóstico, tiveram influência no «aumento» da incidência da disfunção vesical para números tão elevados como 37% a 50% (8); mas as diferentes definições de DVN, os métodos de investigação usados e diferenças nos critérios de selecção foram os responsáveis por grandes discrepâncias de valores que variaram de 26% a 87% (1).

Em doentes tratados com insulina, dois estudos revelaram incidências entre 43% e 44% (1, 3), mas quando a investigação considerou um grupo ID com idades entre 20 e 50 anos, a presença de DVN variou entre 34% e 63% (1, 8); em diabéticos mais idosos, tratados com antidiabéticos orais e/ou dieta, a incidência de DVN foi de 25% sendo de 66% a frequência de anormalidades de esvaziamento da bexiga (3) o que faz pensar que a lesão do SNA não será a causa mais frequente destas alterações, nos diabéticos mais velhos. MACKAY e col. (9) registaram uma incidência de DVN em 1,7% dos casos estudados e BEYLOT e col. (10) encontraram a mesma complicação, definida por um índice RU superior ao normal (com base em dados ultrassonográficos), em 15% dos diabéticos seleccionados. Entre nós, SILVA (11) estudou 81 diabéticos (ID e NID) e verificou que 48.4% tinham resíduo urinário (avaliado por ultrassonografia) de 80 cc ou superior.

Alguns autores têm estudado as relações do índice RU com duração da doença diabética e chegaram à conclusão de que a incidência de RU aumentava com o tempo de evolução nos ID, mas

não nos NID (10). A associação com neuropatia periférica também foi investigada e verificou-se que, embora a incidência de RU fosse maior nos diabéticos com neuropatia diabética periférica (8 casos em 9), também pode estar presente em doentes sem esta forma de neuropatia (10); a relação entre RU superior ao normal e bacteriúria (12) também foi descrita, particularmente no sexo masculino (10), mas nem sempre foi positiva (3).

A ligação entre RU e outras manifestações de lesão do SNA só foi observada em relação à impotência e à diminuição da motilidade pupilar e não foram encontradas diferenças significativas na variação da frequência cardíaca entre diabéticos com e sem RU (10); em alguns casos de DVN não existem sinais de lesão do SNA cardiovascular (10). Provavelmente, uma das razões porque não existem mais estudos sobre a DVN, deve-se ao facto de os meios de diagnóstico usados até então serem invasivos, demorados e dispendiosos e com riscos para o doente. Quer a urografia intravenosa quer a medição de volume residual de urina por algaliação, são métodos não aconselháveis para este estudo.

Mais recentemente desenvolveram-se testes urodinâmicos para estudar a pressão vesical, o fluxo urinário, a electromiografia esfincteriana e a cisto-uretrografia mas, alguns destes meios de diagnóstico apesar de modernos, têm todos ou alguns dos inconvenientes já apontados.

O estudo do fluxo urinário (13) requer um aparelho que regista o volume de urina que passa na uretra, por unidade de tempo. As curvas de fluxo registadas pelo aparelho referem-se ao tempo de fluxo, ao ritmo de fluxo máximo, ao tempo de fluxo máximo e ao volume emitido. A média do ritmo de fluxo é dada pelo volume emitido dividido pelo tempo de fluxo; o ritmo de fluxo depende da idade do doente, do sexo e do volume emitido (14). O ritmo de fluxo máximo diminui com a idade e é maior no sexo feminino. Este método é simples, não invasivo, pode dar informações, por exemplo, sobre a evolução da DVN mas não permite quantificar o resíduo urinário quando presente. Em diabéticos têm sido observados dois padrões de fluxo urinário: fluxo baixo e duração prolongada, associado a volume residual de urina aumentado e fluxo interrompido com emissão de pequenas quantidades de urina (15).

O estudo do perfil da pressão uretral (16) corresponde ao registo gráfico da pressão ao longo da uretra desde a junção vesico-uretral até ao meato urinário. A técnica foi utilizada e desenvolvida por BROWN e WICKHAM (17). Este estudo implica a introdução de um cateter por via uretral até à bexiga; a pressão uretral máxima diminui com a idade; o inconveniente desta técnica reside no facto de necessitar de cateterização uretral (17). Na diabetes mellitus não têm sido encontradas alterações do perfil da pressão uretral devidas a lesão do SNA (15).

A cistometria (18) é o método pelo qual a relação pressão-volume da bexiga e a vontade de urinar são medidas e é usada como um teste clínico da função do músculo detrusor (15). A cistometria implica o registo da pressão intravesical à medida que a bexiga vai sendo distendida continuamente com água ou com um gáz; a água é instilada e o gáz é introduzido até o doente sentir um forte desejo de urinar, a que vai corresponder a capacidade cistométrica máxima. Antes de se atingir a capacidade cistométrica máxima regista-se a primeira sensação de plenitude vesical (a capacidade cistométrica máxima é habitualmente igual a 400 ou 500 cc enquanto a primeira sensação de plenitude ocorre cerca dos 150 a 200 cc.).

A electromiografia (EMG) esfincteriana (19) tem sido utilizada para avaliar a função da musculatura perineal, incluindo a do músculo estriado peri-uretral e da parte estriada do esfincter rectal; quando surge desnervação na musculatura perineal, há que ponderar o seu valor como indicador diagnóstico porque é possível ocorrer em idades mais avançadas. O envolvimento dos nervos vergonhosos, que é raro na diabetes mellitus, pode ser melhor estudado com outros tipos de testes electrofisiológicos que medem a velocidade de condução naqueles nervos (15).

Alguns testes electrofisiológicos inicialmente usados em animais de experiência e depois aplicados no Homem baseiam-se na medição do tempo de latência ou de trânsito que medeia entre a estimulação eléctrica do colo da bexiga e a resposta ao nível do esfincter anal, via neurónios motores vergonhosos (15); para avaliar as alterações da inervação sensorial, tem sido utilizada a cistometria durante o sono, simultaneamente com o estudo electroencefalográfico. No indivíduo normal, a distensão da bexiga dá origem ao despertar ou a dessincronização dos ritmos cere-

brais; no diabético com neuropatia não existe qualquer efeito da distensão vesical ou contracção reflexa do músculo detrusor (15); este autor considera que a diabetes mellitus afecta inicialmente os axónios sensoriais da bexiga sem lesar os nervos vergonhosos; depois segue-se a arreflexia do detrusor que é evidenciada por cistometria, com o consequente aumento do volume do resíduo urinário (15).

A cisto-uretrografia de esvaziamento é uma técnica radiológica dinâmica mas que implica distensão da bexiga com meio de contraste, introduzido por via retrógrada, seguida de esvaziamento com colheita de imagens radiográficas antes, durante e após a micção; por este método são apreciados o tamanho e a forma da bexiga, o refluxo vesico-ureteral e a presença ou não de obstrução, particularmente ao nível dos esfincteres externo ou interno e uretra (20). O tamanho e a forma da bexiga também podem ser determinados por urografia intravenosa bem como o resíduo urinário, avaliado na cistografia pós-micção.

Tem sido preocupação dominante a preparação de outros métodos de estudo da DVN, que sejam fáceis de executar, reprodutíveis, não invasivos e que permitam a quantificação do resíduo urinário.

O estudo da bexiga por ultrassonografia (21, 22), veio preencher uma lacuna quanto ao rastreio de retenção urinária em diabéticos, por ser um método simples, não invasivo e sem os inconvenientes de alguns dos anteriormente mencionados.

BEYLOT e col. (10) consideraram que o volume residual só era significativo para um índice RU superior a 30, visto que no grupo testemunha não foi encontrado nenhum indivíduo com índice RU superior a este valor e o resíduo de urina era um achado permanente, confirmado por urografia intravenosa, apenas para índice RU acima daquele valor.

4.2—**RESULTADOS**

4.2.1—**Valores normais do índice RU**

Foram determinados os padrões de normalidade do índice RU em 40 indivíduos normais não diabéticos, (20 do sexo mas-

culino e 20 do sexo feminino), que não apresentavam qualquer queixa do aparelho génito-urinário nem hipertrofia da próstata (figura 4.1).

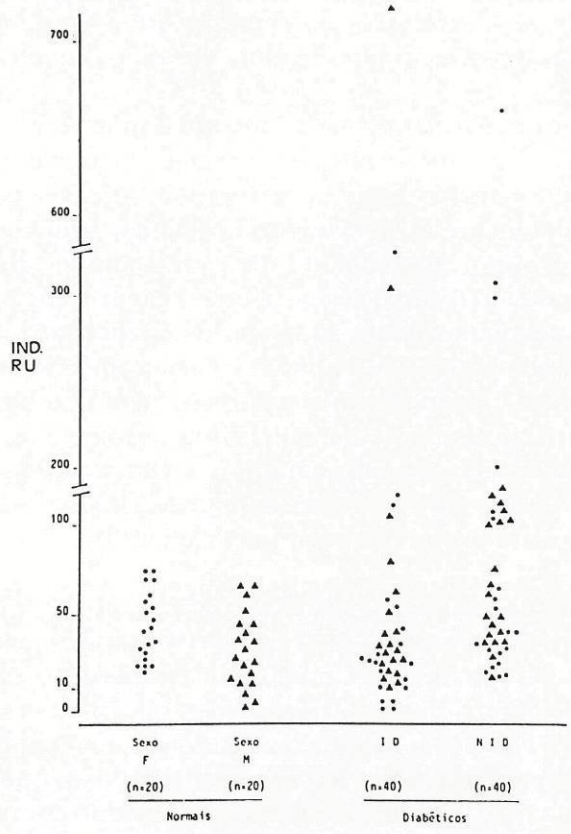


FIG. 4.1—**Índice RU (normais e diabéticos)**

Sexo masculino (idade 42,7 ± 14,6 anos; 11 a 60 anos); o valor médio de RU foi de 32,7 ± 20,9; consideram-se valores normais os que não ultrapassam o valor da média mais 2 desvios-padrão (32,7 + 41,8 = 74,5).

Sexo feminino (idade 40,8 ± 15,5; 17 a 72 anos); o valor médio de RU foi de 44,7 ± 18,0; são considerados valores normais os que não ultrapassam o valor da média mais 2 desvios-padrão (44,7 + 36,0 = 80,7).

4.2.2—**Reprodutibilidade do método para determinação do índice RU (coeficiente de variação).**

O estudo foi realizado em 8 indivíduos normais, não diabéticos, sendo 4 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, com idades compreendidas entre 15 e 66 anos; o estudo ultrassonográfico da bexiga, para determinação do índice RU, foi repetido com um intervalo de 7 dias (fig. 4.2); o coeficiente de variação foi de 30%.

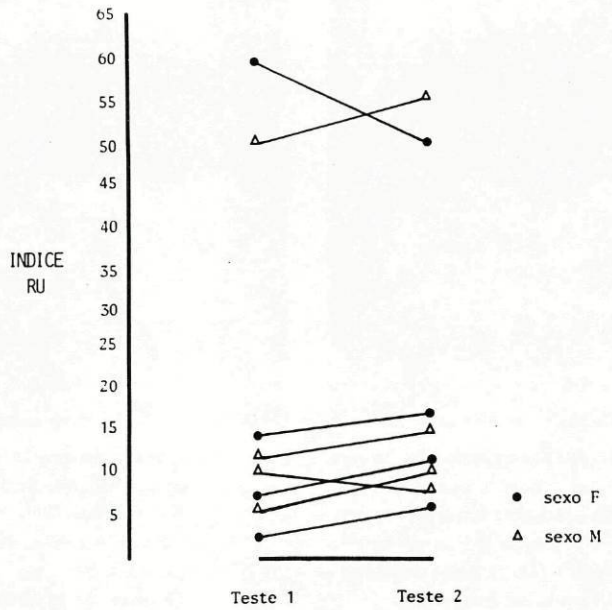


FIG. 4.2—**Reprodutibilidade do método para determinação do índice RU**

4.2.3—**Características da população estudada quanto ao índice RU** (Tabela 4.1)

TABELA 4.1—**Valores de RU nos 4 grupos estudados (NID e ID; sexos masculino e feminino).**

	NID (n=40)	ID (n=40)	M (n=40)	F (n=40)
RU	92,0 ± 114,4	72,8 ± 134,6	77,5 ± 120,0	85,1 ± 130,8

4.2.4—**Incidência de índice RU superior ao normal**

Nos 80 doentes diabéticos a incidência de índice RU superior ao normal foi de 23,8% (19 casos) dos quais 3 casos era ID e 7 casos NID, do sexo masculino, 3 casos ID e 6 casos NID, do sexo feminino (Figuras 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 e 4.8).

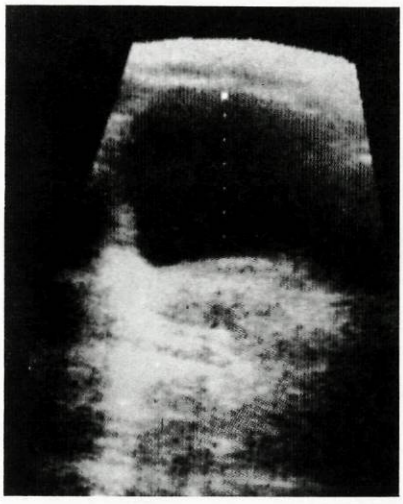


FIG. 4.3—**Ultrassonografia da bexiga, após micção, para medição do diâmetro antero-posterior —7,6 cm (A.B.S. sexo M, diabético ID, 51 anos de idade e 15 anos de evolução).**

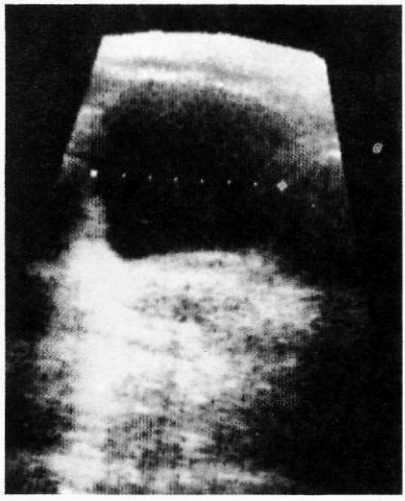


FIG. 4.4—**Ultrassonografia da bexiga, após micção, para medição do diâmetro transversal— 8,0 cm (A.B.S. sexo M, diabético ID, 51 anos de idade e 15 anos de evolução).**

O índice RU do doente referido nas figuras 4.3, 4.4 e 4.5 é de 462,1; o índice RU do doente a que se referem as figuras 4.6, 4.7 e 4.8 é igual a 82,0.

4.2.5—**Resultados dos parâmetros estudados em diabéticos com índice RU normal e índice RU superior ao normal (tipo de diabetes e sexo).**

Observaram-se diferenças significativas, nos grupos dos ID e no grupo de diabéticos do sexo feminino (Tabela 4.2).

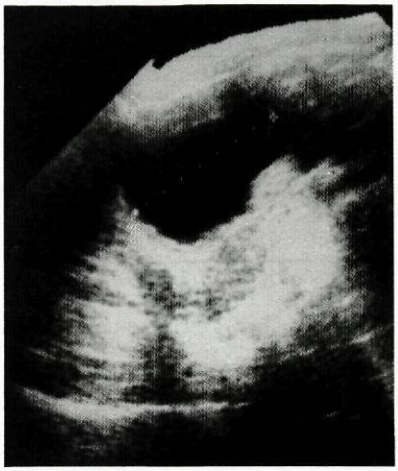


FIG. 4.5—**Ultrassonografia da bexiga, após micção, para medição do diâmetro longitudinal—7,6 cm (A.B.S. sexo M, diabético ID, 51 anos de idade e 15 anos de evolução).**



FIG. 4.6—**Ultrassonografia da bexiga, após micção, para medição do diâmetro antero-posterior —5,4 cm (M.C.S.M.R., sexo F, diabético ID, 42 anos de idade e 20 anos de evolução).**

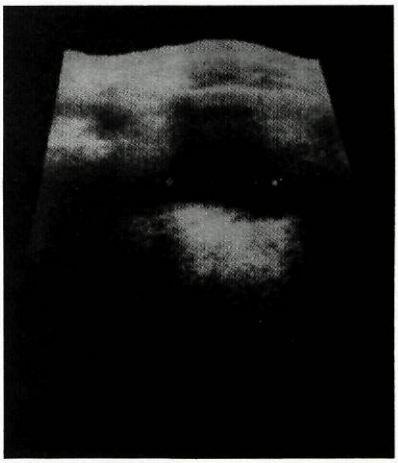


FIG. 4.7—**Ultrassonografia da bexiga, após micção, para medição do diâmetro transversal—4,9 cm (M.C.S.M.R., sexo F, diabético ID, 42 anos de idade e 20 anos de evolução).**

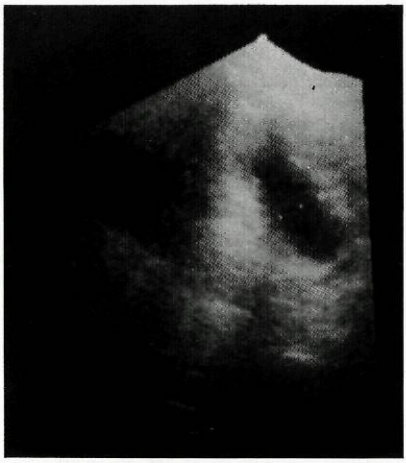


FIG. 4.8—**Ultrassonografia da bexiga, após micção, para medição do diâmetro longitudinal—3,1 cm (M.C.S.M.R., sexo F, diabético ID, 42 anos de idade e 20 anos de evolução).**

TABELA 4.2—**Parâmetros estudados em diabéticos com RU normal RU superior ao normal.**

		Idade (anos)	Tempo de evolução (anos)	Glicemia jejum (mg/100 ml)	Glicemia 2 h após almoço (mg/100 ml)	HbA1c %	Lesão do SNA cardiovascular			CT (mg/100 ml)	TG (mg/100 ml)	HDL (mg/100 ml)
							«Score» S	«Score» PS	«Score» Total			
NID (n=40)	RU > (n=13)	53,8± 9,8	9,6±6,2	166,0±42,1	195,1± 92,3	9,5±1,3	1,3±1,1	2,3±1,9	3,6±2,0	243,7±62,7	154,5±64,0	49,4±14,2
	RU N (n=27)	55,9± 8,6	7,5±5,2	145,5±66,8	232,2±122,8	9,9±2,5	1,1±1,0	1,6±1,6	2,7±1,8	244,2±60,8	184,0±96,5	42,0±12,1
	valor de p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ID (n=40)	RU > (n=6)	45,7±18,0	18,3±7,1	231,7±51,9	229,1± 74,7	11,4±1,9	2,5±1,6	5,0±1,1	7,5±2,0	274,2±80,6	245,3±86,4	47,3±24,8
	RU N (n=34)	39,5±14,4	12,0±8,3	213,8±86,6	261,7±105,3	11,4±2,5	0,9±0,9	1,8±1,6	2,7±2,0	205,2±47,8	136,7±78,5	51,1±17,5
	valor de p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p<0,002	p<0,00004	∞	p<0,006	p<0,004	n.s.
Masculino (n=40)	RU > (n=10)	51,2±14,0	10,2±8,2	182,9±53,9	222,9±101,1	10,0±1,4	1,4±1,1	2,9±2,2	4,3±2,8	246,0±66,6	176,3±70,1	48,8±18,4
	RU N (n=30)	48,6±14,5	9,5±8,0	202,8±78,4	241,0±105,3	10,7±3,1	0,9±0,9	2,1±1,6	2,9±2,1	213,4±45,4	144,5±83,0	47,3±16,1
	valor de p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Feminino (n=40)	RU > (n=9)	51,2±12,5	14,8±6,4	191,1±57,0	186,9± 67,7	10,5±2,0	2,0±1,6	3,4±2,0	5,4±2,6	261,4±72,9	190,9±96,9	48,7±17,5
	RU N (n=31)	45,0±14,7	10,6±6,8	208,4±79,4	256,1±122,0	10,8±1,9	1,2±1,0	1,4±1,6	2,5±1,7	231,2±65,8	169,8±94,9	46,9±16,0
	valor de p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p<0,05	p<0,002	p<0,0003	n.s.	n.s.	n.s.

>—superior ao normal

4.2.6—**Estudo comparativo da frequência de sintomas e de sinais de lesão do SNA em diabéticos com índice RU superior ao normal e com índice RU normal** (Tabela 4.3).

TABELA 4.3—**Comparação entre os diabéticos com índice RU superior ao normal e com índice RU normal, tendo em conta a frequência de sintomas e sinais de lesão do SNA.**

	S. Digestivos	Alt. Sudação	S. Urinários	Hipotensão Ortostática	Impotência	Ejaculação Retrógrada
RU > (n=19)	9 (47,4%)	10 (52,6%)	3 (15,8%)	6 (31,6%)	6 (60%) (n=10)	3 (30%) (n=10)
RU Normal (n=61)	14 (23,0%)	14 (23,0%)	2 (3,3%)	13 (21,3%)	4 (13,3%) (n=30)	4 (13,3%) (n=30)
Valor de p (χ^2)	p<0,05	p<0,025	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.

>—superior ao normal

Nos diabéticos com índice RU superior ao normal a frequência de sintomas de lesão do SNA foi superior à do grupo com índice RU normal, sendo a diferença significativa apenas para os sintomas digestivos, urinários e alterações da sudação.

4.2.7—**Índice RU e grau de lesão do SNA cardiovascular.**

Nos 19 casos portadores de índice RU superior ao normal estudou-se a incidência dos diferentes graus de lesão do SNA cardiovascular cujos resultados foram os seguintes:

Normal—1 caso (5,3%); NID, do sexo masculino.

Precoce—6 casos (31,6%); todos NID, sendo 3 do sexo masculino e 3 do sexo feminino.

Nítida —9 casos (47,3%); 3 ID, sendo 2 do sexo masculino e 1 do sexo feminino e 6 NID, sendo 3 do sexo masculino e 3 do sexo feminino.

Grave —3 casos (15,8%); todos ID, sendo 2 do sexo feminino e 1 do sexo masculino.

Verificou-se, portanto, que em 94,7% dos casos a existência de um índice RU superior ao normal estava associada a lesão do SNA cardiovascular, com os casos mais graves no grupo dos ID e os casos normais e de lesão precoce nos NID.

4.2.8—**Índice RU, polineuropatia simétrica distal e infecção do tracto urinário** (Tabela 4.4).

TABELA 4.4—**Incidência de polineuropatia simétrica distal e infecção urinária em diabéticos com RU normal ou superior ao normal.**

	Polineuropatia simétrica distal	**Infecção do tracto urinário**
RU > (n=19)	13 (68,4%)	2 (10,5%)
RU N (n=61)	19 (31,1%)	5 (8,2%)
Valor de p (χ^2)	p<0,009	n.s.

>—superior ao normal

A identificação dos agentes bacterianos em causa revelou os seguintes resultados:

Proteus —2 casos (1 ID, sexo masculino e 1 NID, sexo feminino).

Escherichia Coli—5 casos (1 NID, sexo masculino; 2 ID e 2 NID, sexo feminino).

4.2.9—**Correlações entre índice RU e outros parâmetros estudados.**

No grupo de 80 diabéticos observaram-se correlações significativas (p<0,05) entre índice RU e «score» PS e «score» Total e ainda com HbA1c e glicemia pós-prandial.

No grupo NID, sexo masculino (n=20) verificou-se correlação signifitiva (p<0,05) entre índice RU e colesterol total.

No grupo NID, sexo feminino (n=20) verificaram-se correlações significativas (p<0,05) entre índice RU e «score» PS e «score» total.

No grupo ID, sexo masculino (n=20), observaram-se correlações significativas (p<0,05) entre índice RU e «score» PS e «score» total e ainda com triglicerídeos.

No grupo ID, sexo feminino (n=20), verificaram-se correlações significativas (p<0,05) entre índice RU e «score» S, «score» PS e «score» total e ainda com triglicerídeos e colesterol total.

4.2.10—**Influência da idade e do tempo de evolução da diabetes mellitus no índice RU (coeficientes direccionais de Sewall-Wright).**

Nos grupos estudados verificou-se maior influência do tempo de evolução quando comparado com a idade (Tabela 4.5).

TABELA 4.5—**Influência da idade e do tempo de evolução no índice RU.**

	NID M	**NID** F	**ID** M	**ID** F
Idade	—0,272	0,085	—0,280	0,0002
Tempo de evolução	0,149	0,118	0,268	0,265

4.3—**COMENTÁRIOS**

A DVN é de instalação lenta e habitualmente assintomática (15), podendo acontecer o facto de indivíduos com grandes volumes residuais de urina não apresentarem qualquer sintoma o que, à partida, pode condicionar o diagnóstico tardio desta complicação; esta pode facilitar infecções urinárias (23); dar origem a hidro-ureteronefrose contribuindo para a insuficiência renal (10) e prejudicar a informação que se pretende dos testes que medem a glicosúria e a cetonúria, ainda muito usados entre nós (24), embora se assista à opção pelos testes de glicemia capilar que tem, como é óbvio, maior interesse na avaliação do grau de equilíbrio glicémico (25).

A presença de globo vesical é um sinal de indiscutível valor mas julgamos ser próprio das situações mais graves de disfunção vesical no diabético; nos 19 casos da nossa casuística apenas um deles apresentava globo vesical proeminente no exame clínico (índice RU=733).

Os testes que se têm usado para estudar a DVN, alguns dos quais ainda se utilizam, empregam técnicas invasivas que, além de dolorosas, podem conter riscos. Referimo-nos à algaliação e posterior medição do resíduo urinário, a qual pode dar origem a infecções (10), e à pielografia intravenosa, causa possível de reacções alérgicas ao produto de contraste (22) e de insuficiência renal, particularmente em doentes diabéticos (26).

O método ultrassonográfico para estudo do índice RU é, de facto, simples de executar, cómodo para o doente e não comporta qualquer risco. Possui boa reprodutibilidade pois, conforme se pode ver na figura 4.2, todos os RU normais sofreram pequenas variações quando se repetiu o exame com intervalo de uma semana.

A incidência de índice RU superior ao normal e que pode traduzir lesão do SNA da bexiga, após exclusão dos indivíduos com hipertrofia da próstata, foi de 23,8% no nosso estudo a qual é superior à verificada por BEYLOT e col. (10) e inferior à de MACKAY e col. (9); esta disparidade pode estar relacionada não só com a definição de DVN mas também com o método utilizado para medir o índice RU; os critérios de MACKAY e col. (9) são dos mais restritivos porque só consideram DVN na presença de bexiga distendida, palpável e indolor, o que só é observado em doentes com resíduo urinário muito elevado .

Nos 80 diabéticos estudados, os valores de índice RU não apresentavam diferenças significativas quando se compararam os ID com os NID e os diabéticos de sexo masculino com os do sexo feminino (Tabela 4.1).

Quando se compararam os diferentes parâmetros estudados (idade, tempo de evolução da diabetes, glicemias, HbA1c, «scores» S, PS e total e CT, TG e HDL) nos grupos NID e ID, sexo masculino e sexo feminino, tendo em consideração os diabéticos com índice RU superior ao normal e normal, verificaram-se diferenças significativas quanto aos «scores» S e PS e total, ao colesterol total e aos triglicerídeos, no grupo dos ID; verificaram-se também diferenças significativas, no sexo feminino, nos «scores» S, PS e total.

A frequência de sintomas e sinais sugestivos de lesão do SNA foi sempre superior no grupo com índice RU superior ao normal

o que pode sugerir que é uma associação previsível, a de DVN com manifestações clínicas de lesão do SNA não só a nível génito-urinário mas também de outros aparelhos.

A existência de 18 casos, em 19 diabéticos com índice RU superior ao normal, com lesão do SNA cardiovascular, dos quais 12 com lesão nítida e grave, é sugestiva quanto a uma possível associação no contexto de uma lesão do SNA mais difusa e mais grave ao nível cardiovascular.

Nos diabéticos com índice RU superior ao normal foi significativa a elevada incidência de neuropatia simétrica distal (68,4%) o que está de acordo com observações de outros investigadores, nomeadamente BEYLOT e col. (10); embora a incidência de infecção urinária fosse maior no grupo com índice RU superior ao normal, esta diferença não era significativa quando se comparava com o grupo com índice RU normal o que faz pensar ou que a existência de índice RU superior ao normal não é só por si facilitador de infecções urinárias ou os doentes seleccionados não eram portadores de infecção em virtude dos cuidados que temos, habitualmente, no rastreio e tratamento destas situações; SAWERS e col. (22 a) concluiram no seu estudo que as anormalidades dos testes cardiovasculares eram mais frequentes nos diabéticos com bacteriúria e que a mulher diabética, portadora de lesão do SNA cardiovascular, parece possuir maior risco para infecções urinárias. A falta de correlação significativa também fora referida por FRIMODT-MOLLER (3); nos 7 casos de infecção urinária, 5 pertenciam ao sexo feminino e 4 ao grupo NID, sendo o agente bacteriano mais frequente a Escherichi Coli; a maior incidência no sexo feminino já fora referida por outros autores (3, 27).

As correlações significativas observadas, entre índice RU e «score» PS e «score» total no grupo de 80 diabéticos, nos NID sexo feminino e nos ID, sugerem que a lesão do SNA cardiovascular, quando presente, pode ser acompanhada de manifestações de lesão do SNA da bexiga o que pode conferir um valor importante às anormalidades dos testes que avaliam os reflexos cardiovasculares. Isto é, em termos clínicos, a existência de testes cardiovasculares compatíveis com lesão do SNA deve implicar o rastreio de manifestações desta lesão a nível de outos órgãos alvo, nomeadamente a bexiga; a não existência destas correlações no grupo NID, do sexo masculino, leva-nos a admitir a exclusão

deste grupo da interpretação proposta anteriormente e referente aos reflexos cardiovasculares.

As correlações entre índice RU e os parâmetros de equilíbrio glicémico como a HbA1c e a glicemia pós-prandial, observadas no grupo dos 80 diabéticos, sugere a possível influência da hiperglicemia na etiopatogenia da DVN.

A presença de correlações significativas entre índice RU e colesterol total e triglicerídeos, quer individualmente quer associados, poderá ser sugestivo da influência de vários factores, dado que na base das alterações lipídicas pode estar envolvida uma etiologia multifactorial como a idade, o grau de obesidade quando existe, o tipo de alimentação, o grau de desequilíbrio metabólico e o grau de deficiência de insulina, que podem estar presentes em alguns dos grupos estudados; pensamos no entanto, que na base dessas correlações o contributo maior deve estar relacionado com o desequilíbrio metabólico.

Tem sido mencionada a relação entre tempo de evolução da diabetes mellitus e a incidência de índice RU superior ao normal (28) nos diabéticos ID e não nos NID (10); a ausência de correlação verificada no nosso estudo contraria aquela observação de BEYLOT e col. (3).

No entanto, estudados os coeficientes direccionais de SEWALL-WRIGHT, no grupo dos ID, verificou-se a existência de uma influência mais forte do tempo de evolução do que da idade (RU—idade:—0,27; RU—tempo de evolução: 0,09).

4.4—BIBLIOGRAFIA

1 – ANDERSEN JT, BRADLEY WE. *The uretheral closure pressure profile.* Br J Urol 1969; 48:341-45.

2 – BARTLEY O, BROLIN I, FAGERBERG SE, WILHELMSEN L. *Neurogenic disorders of the bladder in diabetes mellitus: a clinical roentgenological investigation.* Acta Med Scand 1966; 180:187-98.

3 – BEYLOT M, MARION D, NOEL E. *Ultrasonographic determination of residual urine in diabetic subjects: Relationship to neuropathy and urinary tract infection.* Diabetes Care 1982; 5:501-05.

4 – BRADLEY WE. *Cystometry and sphincter electromyography.* Mayo Clin Proc 1976; 51:329-35.

5 – BRADLEY WE. *Diagnosis of bladder dysfunction in diabetes mellitus.* Ann Intern Med 1980; 92 (part 2):323-26.

6 – BRADLEY WE, TIMM GW, SCOTT FB. *Cystometry I. Introduction.* Urology 1975; 5:424-27.

7 – BROWN M, WICKHAM JEA. *The urethral pressure profile.* Br J Urol 1969; 41:211-17.

8 – BUCK AC, REED PI, SIDDING IK, CHISHOLM GD, FRASER TR. *Bladder dysfunction and neuropathy in diabetes.* Diabetologia 1976; 12:251-58.

9 – CARAMALLI S, BOCCHINO G, CRAVETTO A, MORONE G. *Neuropatia autonomica: un elemento di rischio per il paziente diabetico.* Giorn Ital Diabetol 2, 165, 1982. In: Gentile S et al. Min Med 1984; 75:967-74.

10 – ELLENBERG M. *Diabetic neurogenic vesical dysfunction.* Arch Inter Med 1966; 117:348-54.

11 – ELLENBERG M, WEBER H. *The incipient asymptomatic diabetic bladder.* Diabetes 1976; 16:331-35.

12 – FAERMAN I, MALER M, JADZINSKY M. *Asymptomatic neurogenic bladder in juvenile diabetics.* Diabetologia 1971; 7:168-72.

13 – FRIMODT-MOLLER C. *Diabetic cystopathy: a review of the urodynamic and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellitus.* Dan Med Bull 1978; 25:49-60.

14 – FRIMODT-MOLLER C. *Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders.* Ann Intern Med 1980; 92:318-21.

15 – GENTILE S, BRONZINO P, PERSICO M. *La neuropatia diabetica. III. Neuropatia autonoma. Apparato genitourinario.* Min Med 1984; 75:967-74.

16 – HOLMES TH. *Ultrasonic studies of bladder.* J Urol 1967; 97:648-92.

17 – MACKAY JD, PAGE MMcB, CAMBRIDGE J, WATKINS PJ. *Diabetic autonomic neuropathy. The diagnosis value of heart rate monitoring.* Diabetologia 1980; 18:471-78.

18 – MEDINA JL, GUERRA MF, GOUVEIA MC. *Reflexões e conselhos práticos sobre a diabetes mellitus na terceira idade.* O Médico 1986; 115:622-30.

19 – PILLAY VKG, ROBBINS PC, SCHWARTZ FD, KARK RM. *Acute renal failure following intravenous urography in patients with long-standing diabetes mellitus and azotemia.* Radiology 1970; 95:633-36.

20 – PITERS K, LAPIN S, BESSMAN AN. *Ultrasonography in the detection of residual urine.* Diabetes 1979; 28:320-23.

21 – RIBEIRO M, SOARES P, GUERRA MF, MEDINA JL. *Autovigilância dos doentes diabéticos. Estudo comparativo de duas tiras-teste para avaliação da glicemia capilar.* O Médico 1986; 115:58-61.

22 – SARTORI F, MAESTRI P. *Polineuropatia sensoriale e cistopieliti asintomatiche. Soc Ital Diabetologia VII Congr Naz, Ferrara, 1978 (comunicazione). In: Gentile S, et al.* Min Med 1984; 75:967-74.

22 a) SAWERS JS, TODD NA, KELLETT MA, MILES RS, ALLAN PL, EWING DJ, CLARKE BF. *Bacteriuria and autonomic nerve function in diabetic women.* Diabetes Care 1986;9:460-64.

23 – SHOUKRY I, SUSSETT JG, ELHILALI MM, DUTARTRE D. *Role of uroflowmetry in assessment of lower urinary tract obstruction in adult males.* Br J Urol 1975; 47:559-66.

24 – SILVA JP. *; europathic uro-genital complications of diabetes. Poster 398. 22nd Annual Meeting of EASD, Rome 1986.*

25 – SOARES P, RIBEIRO M, GUERRA F, MEDINA JL. *Auto-vigilância da glicosúra por diabéticos. Avaliação de novo teste.* O Médico 1984; 111:846-51.

26 – SUSSETT JG, PICKER P, KRETZ M, JOREST R. *Critical evaluation of uroflowmeters and analysis of normal curves.* J Urol 1973; 109:874-78.

27 – VEDLSGAARD R. *Studies on urinary infection in diabetics. I. Bacteriuria in patients with diabetes mellitus and in control subjects.* Acta Med Scand 1966; 179:173-82.

5. **Lesão do Sistema Nervoso Autónomo e Aparelho Digestivo** (Esófago)

5.1—**INTRODUÇÃO**

Tem sido descrita na diabetes mellitus a existência de disfunção motora a nível do esófago, caracterizada por ausência ou diminuição de ondas peristálticas primárias, presença de contracções espontâneas frequentes (10, 11, 22), diminuição da amplitude das contracções, elevada incidência de ondas peristálticas terciárias (12, 15) e uma diminuição da pressão, em repouso, no esfíncter esofágico inferior (12). Como a inervação do esófago está dependente do nervo vago, a presença de disfunção motora pode sugerir lesão do SNA (10, 19).

Embora seja elevada a incidência de disfunção esofágica regista-se um número menor de diabéticos que apresentam sintomas compatíveis com esta alteração funcional; no estudo de HOLLIS e col. (10), 56% dos diabéticos apresentavam motilidade esofágica anormal, enquanto no de CHANNER e col. (4) estava presente em 61% dos doentes. A frequência de sintomas eventualmente relacionados com disfunção esofágica, neste último trabalho, era de 30% para a sensação de queimor retroesternal, 10% para a regurgitação e 20% para a dor epigástrica, não se registando nenhum caso de disfagia ou odinofagia.

O silêncio que muitas vezes acompanha a disfunção motora do esófago em diabéticos foi demonstrado por MANDELSTAM e col. (12) pois, em 14 diabéticos estudados três apresentavam sintomas sugestivos de disfunção esofágica e 12 eram portadores de alterações cine-radiográficas.

SIEBER (17) realizou um estudo semelhante utilizando a cineradiografia e a manometria e verificou que, em 20 diabéticos com neuropatia, 40% tinham sintomas esofágicos, 55% apresentavam alterações cine-radiográficas e em 66% demonstrou-se a presença de anormalidades na manometria.

Embora alguns autores (3) chamem a atenção para a complementaridade da manometria e da medição do trânsito esofágico com radionuclídeos, BLACKWELL e col. (2) referem uma concordância de 84% entre os resultados obtidos pelos dois métodos.

Os métodos disponíveis até há algum tempo para estudo da disfunção esofágica, eram a cine-radiografia e a manometria. Como métodos de rastreio têm inconvenientes que devem ser considerados; a cine-radiografia além de ter uma sensibilidade de 30% (5), é um método incómodo para o doente e expõe-no a elevada intensidade de radiação (1, 4, 16); a manometria é um exame demorado, invasivo, mas de elevada sensibilidade (4, 5).

Mais recentemente, foi possível dispôr de uma técnica através da qual é possível quantificar o tempo de trânsito da água (TTA) através do esófago, por radionuclídeos (8, 20); este método, que possui também uma grande sensibilidade (5, 16) é simples e pouco demorado na sua execução, não é invasivo e expõe o doente a uma dose de radiação menor do que a cine-radiografia (4, 8, 16). A medição do trânsito esofágico é mais sensível do que a manometria, na detecção de disfunção esofágica (3).

5.2—**RESULTADOS**

5.2.1—**Valores normais do TTA**

O estudo foi realizado numa população considerada normal, não diabética, sem queixas digestivas, sendo 8 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 17 e os 63 anos (fig. 5.1).

$$\text{TTA (sexo masculino)} = 9{,}8 \pm 2{,}0 \text{ segundos}$$

$$\text{TTA (sexo feminino)} = 10{,}9 \pm 2{,}8 \text{ segundos}$$

Foi considerado como limite superior do normal o valor da média mais 2 desvios-padrão:

$$\text{sexo masculino} = 13{,}8 \text{ segundos}$$

$$\text{sexo feminino} = 16{,}5 \text{ segundos}$$

TTA (valor médio para os dois sexos) = 15,2 segundos.

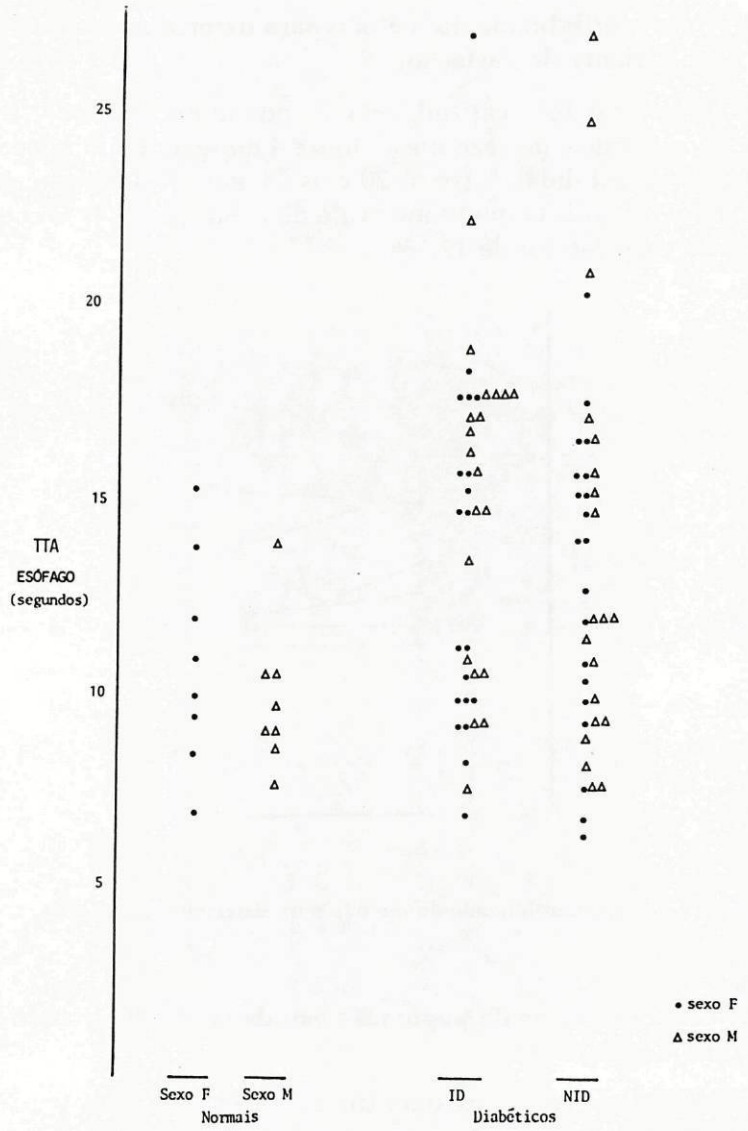


FIG. 5.1—**Tempo de trânsito de água (TTA) no esófago (normais e diabéticos).**

As figuras 5.2 e 5.3 referem-se a um doente diabético NID, sexo M, de 60 anos de idade e 6 anos de evolução com TTA normal (11,5 segundos).

5.2.2—**Reprodutibilidade do método para determinação de TTA (coeficiente de variação)**

Este estudo foi realizado em 7 indivíduos normais, não diabéticos, sendo 3 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 20 e os 63 anos. A determinação do TTA foi repetida com um intervalo de 7 dias (fig. 5.4). O coeficiente de variação foi de 12,1%.

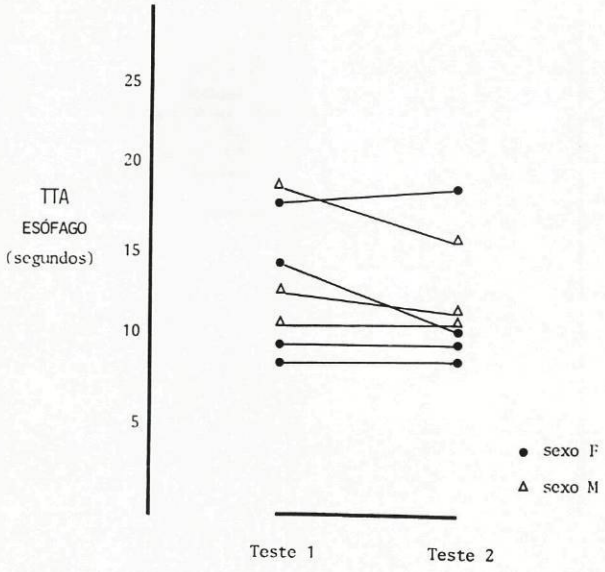


FIG. 5.4—**Reprodutibilidade do método para determinação do TTA.**

5.2.3—**Características da população estudada (n=80) quanto ao TTA (segundos).**

Diabéticos NID, sexo masculino: TTA = 14,8 ± 6,1

Diabéticos NID, sexo feminino: TTA = 14,9 ± 4,4

Diabéticos ID, sexo masculino: TTA = 14,9 ± 4,2

Diabéticos ID, sexo feminino: TTA = 14,0 ± 5,5

Não há diferenças significativas entre os quatro grupos.

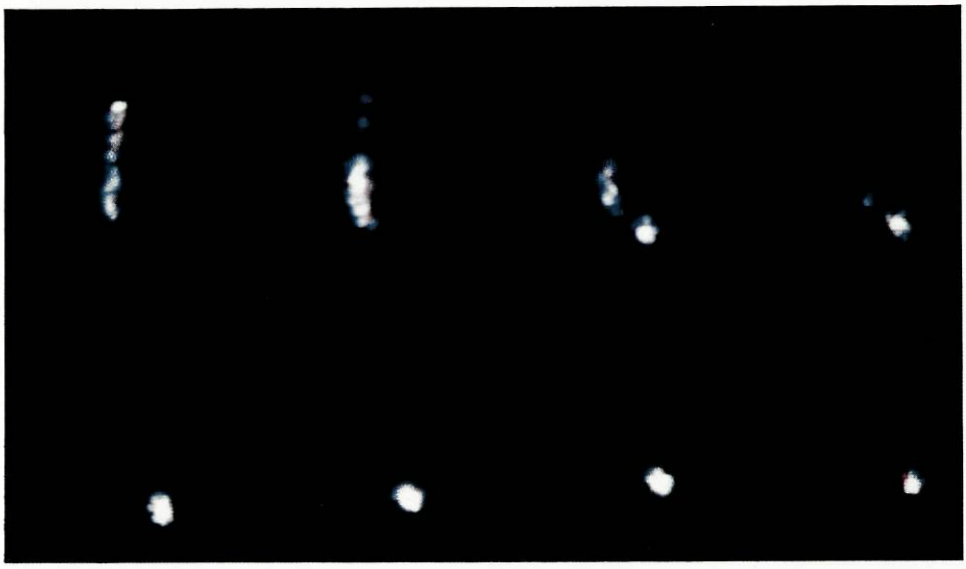


FIG. 5.2—**Imagens seriadas do trânsito esofágico, de 2 em 2 segundos (P.A.C., sexo M, 60 anos, diabético NID).**

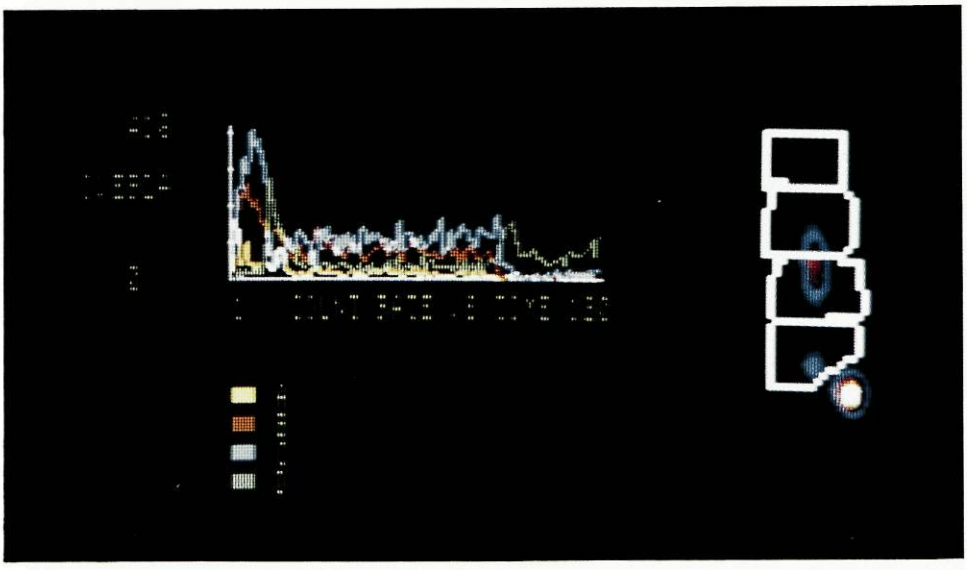


FIG. 5.3—**Curvas tempo-actividade representativas da passagem do radionuclídeo no esófago, dividido em 4 regiões de interesse (P.A.C., sexo M, 60 anos, diabético NID).**

5.2.4—**Incidência de TTA superior ao normal (superior a 15,2 segundos).**

Nos 80 diabéticos, 34 (42,5%) apresentavam TTA superior ao normal (18,4 ± 3,5 segundos, com valores que variaram entre 15,5 e 31,5 segundos); no grupo ID o número de diabéticos com TTA elevado era de 19 (47,5%) e no grupo NID era de 15 casos (37,5%); no sexo masculino havia 18 casos (45%) e no feminino 16 (40%) (Fig. 5.1).

Em nenhum caso foi verificada a existência de refluxo gastro-esofágico.

As figuras 5.5 e 5.6 referem-se a um diabético ID, de 27 anos de idade e 11 anos de evolução (M.S.P.A.) que apresentava um TTA igual a 17,5 segundos.

5.2.5—**TTA e sintomas digestivos.**

Dos 34 diabéticos com TTA aumentado, apenas 13 (38,2%) apresentavam queixas que podiam sugerir disfunção esofágica: 2 casos (15,4%) com disfagia; 7 casos (53,8%) com sensação de queimor retroesternal e 4 (30,4%) com dor epigástrica. Nos 2 grupos (TTA normal e superior ao normal) não se verificaram diferenças significativas entre doentes com e sem sintomas digestivos (tabela 5.1).

TABELA 5.1—**TTA e sintomas digestivos**

	SINTOMAS DIGESTIVOS	
	A Presentes	**B Ausentes**
TTA> (n=34)	13 (38,2%)	21 (61,8%)
TTA N (n=46)	11 (23,9%)	35 (76,1%)

Valor de p (χ^2)—A/B n.s.
>—superior ao normal

5.2.6—**Correlações entre os TTA das diferentes áreas de interesse do esófago e os «scores» simpático, parassimpático e total.**

Nos 80 diabéticos estudados só eram significativas as seguintes correlações:

2.ª área de interesse e «score» simpático—$p<0,05$

3.ª área de interesse e «score» parassimpático—$p<0,01$

4.ª área de interesse e «score» total—$p<0,05$

Não se encontraram correlações significativas nos seguintes grupos: ID, sexos feminino e masculino; NID, com o «score» parassimpático (no sexo feminino) e com o «score» simpático (no sexo masculino).

As correlações significativas verificadas nos diferentes grupos eram as seguintes: no grupo NID, sexo feminino, 2.ª área de interesse e «score» simpático ($p<0,01$); no grupo NID, sexo masculino, 3.ª área de interesse com o «score» parassimpático ($p<0,01$).

5.2.7—**TTA e sinais de antiperistaltismo.**

Quando comparamos os dois grupos, TTA normal e superior ao normal, não se verificaram diferenças significativas quanto à presença e à ausência de sinais de antiperistaltismo (Tabela 5.2).

TABELA 5.2—**TTA e antiperistaltismo**

	SINAIS DE ANTIPERISTALTISMO	
	A **Presentes**	**B** **Ausentes**
TTA> (n=34)	9 (26,5%)	25 (73,5%)
TTA N (n=46)	7 (15,2%)	39 (84,8%)

Valor de p (χ^2)—A/B n.s.
>—superior ao normal

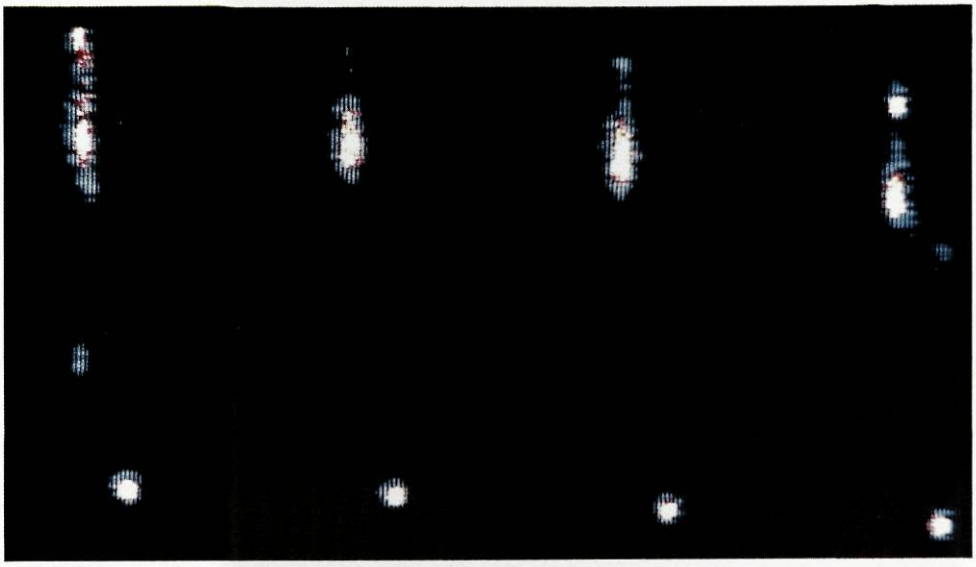


FIG. 5.5—**Imagens seriadas de trânsito esofágico, de 2 em 2 segundos (M.S.P.A., sexo M, 27 anos, diabético ID).**

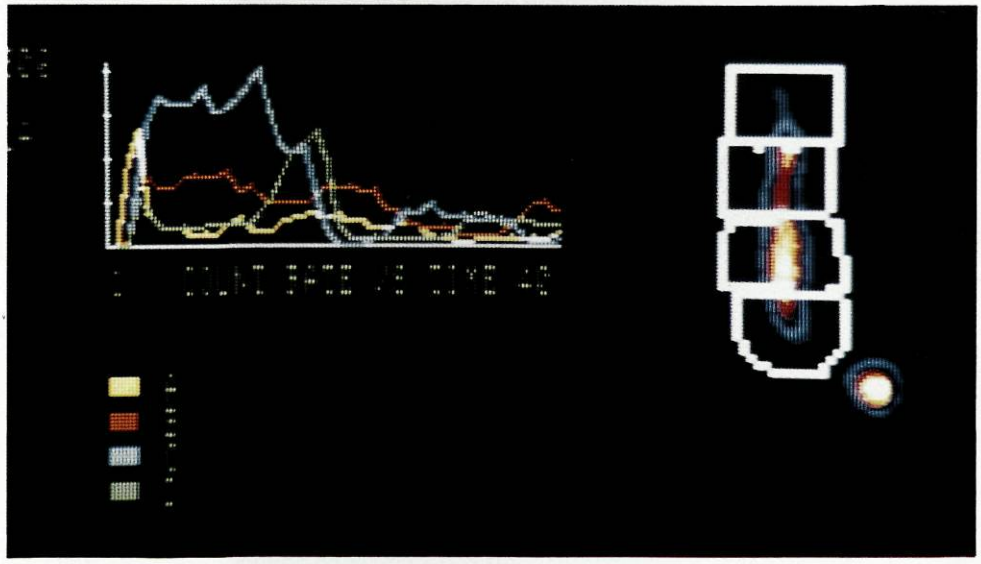


FIG. 5.6—**Curvas tempo-actividade representativas da passagem do radionuclídeo no esófago, dividido em 4 regiões de interesse (M.S.P.A., sexo M, 27 anos, diabético ID).**

5.2.8—**TTA e grau de lesão do SNA cardiovascular.**

Constatou-se que a incidência de casos com grau de lesão mais grave (nítida e grave) era significativamente superior no grupo com TTA superior ao normal (Tabela 5.3).

TABELA 5.3—**TTA e grau de lesão do SNA cardiovascular**

	GRAU DE LESÃO DO SNA CV			
	A Normal	**B Precoce**	**C Nítida**	**D Grave**
TTA> (n=34)	6 (17,6%)	10 (29,4%)	14 (41,2%)	4 (11,8%)
TTA N (n=46)	17 (37 %)	25 (54,3%)	4 (8,7%)	0

Valor de p (χ^2)—A/BCD n.s.; AB/CD p<0,001
>—superior ao normal

5.2.9—**TTA e polineuropatia simétrica distal.**

Nos diabéticos com TTA superior ao normal constatou-se uma incidência significativamente maior de neuropatia simétrica distal em relação aos doentes com TTA normal (Tabela 5.4).

TABELA 5.4—**TTA e neuropatia simétrica distal**

	NEUROPATIA SIMÉTRICA DISTAL	
	A Presente	**B Ausente**
TTA> (n=34)	21 (61,8%)	13 (38,2%)
TTA N (n=46)	11 (23,9%)	35 (76,1%)

Valor de p (χ^2)—A/B p<0,002
>—superior ao normal

5.2.10—**TTA e índice RU.**

Verificou-se uma incidência, significativamente mais elevada, de índice RU superior ao normal nos doentes com TTA anormalmente elevado (Tabela 5.5).

TABELA 5.5—**TTA e índice RU**

	ÍNDICE RU	
	A Superior ao normal	**B Normal**
TTA> (n=34)	13 (38,2%)	21 (61,8%)
TTA N (n=46)	8 (17,4%)	38 (82,6%)

Valor de p (χ^2)—A/B $p<0,05$
>—superior ao normal

5.2.11—**TTA e retinopatia diabética**

A frequência de RD nos 80 diabéticos, tendo em consideração a classificação adoptada, era a seguinte: Não-proliferativa (NP), nível 0, 37 casos (46,2%); Não-proliferativa (NP), níveis 1 ou 2, 27 casos (33,8%); Pré-proliferativa (PP), 12 casos (15%) e Proliferativa (P), 4 casos (5%).

Conforme se pode ver na tabela 5.6 constataram-se diferenças significativas quando se comparou o grupo com TTA normal com o grupo com TTA superior ao normal.

TABELA 5.6—**TTA e retinopatia diabética**

	RETINOPATIA DIABÉTICA			
	A **NP Nível 0**	B **NP Níveis 1 e 2**	C **PP**	D **P**
TTA> (n=34)	10 (29,4%)	13 (38,2%)	8 (23,5%)	3 (8,8%)
TTA N (n=46)	27 (58,7%)	14 (30,4%)	4 (8,7%)	1 (2,2%)

Valor de p (χ^2)—A/BCD $p<0,02$; AB/CD $p<0,004$
>—superior ao normal

5.2.12—**Correlações entre TTA e outros parâmetros estudados.**

Nos 80 diabéticos estudados verificaram-se correlações significativas entre TTA e: retinopatia diabética ($p<0,05$), polineuropatia simétrica distal ($p<0,01$), «score» simpático ($p<0,01$), «score»parassimpático ($p<0,01$) e «score» total ($p<0,01$).

No grupo NID, sexo masculino, as correlações observadas eram as seguintes: com o «score» simpático ($p<0,05$), «score» parassimpático ($p<0,05$) e «score» total ($p<0,05$).

No grupo NID, sexo feminino, foram observadas as seguintes correlações significativas: com a glicemia 2 horas após almoço ($p<0,05$), HbA1c ($p<0,05$), triglicerídeos ($p<0,05$), colesterol das HDL ($p<0,05$) e «score» total ($p<0,05$).

No grupo ID, sexo masculino, havia uma correlação negativa com a HbA1c, e correlações positivas com a neuropatia periférica ($p<0,05$), «score» simpático ($p<0,05$), «score» parassimpático ($p<0,05$) e «score» total ($p<0,05$).

No grupo ID, sexo feminino, só havia uma correlação com a retinopatia diabética ($p<0,05$).

5.2.13—**Influência da idade e do tempo de evolução no TTA (coeficientes direccionais de Sewall-Wright).**

Ao analisar a tabela 5.7 verifica-se que a idade dos doentes tem maior influência no TTA do que o tempo de evolução da diabetes.

TABELA 5.7—**Influência da idade e do tempo de evolução no TTA**

	NID	NID	ID	ID
	M	F	M	F
Idade	0,398	0,275	0,492	0,160
Tempo de evolução	—0,099	0,031	0,173	—0,12

5.3—**COMENTÁRIOS**

O esófago tem sido o segmento do tubo digestivo do diabético menos estudado mas, ultimamente, tem-se verificado maior interesse pelas repercussões esofágicas da lesão do SNA (4, 10, 21);

foram subestimadas ou desconhecidas durante muito tempo (7) e, actualmente, são reconhecidas, juntamente com as alterações verificadas no restante tubo digestivo, como factores que podem influenciar o equilíbrio metabólico do diabético bem como a evolução da doença e o prognóstico (10).

A facilidade de acesso ao estudo do trânsito esofágico por radionuclídeos, que é um método simples na sua execução e interpretação, não invasivo, com valor quantitativo e com boa sensibilidade e não expõe o doente a elevada dose de radiação, tem sido um excelente auxiliar da investigação.

Verificou-se uma elevada incidência de TTA superior ao normal, o que tem sido apontado por outros autores (4, 21), sendo de notar também a latência clínica com que se apresenta em alguns diabéticos o que pode corresponder a uma fase inicial de disfunção (7); a incidência de TTA aumentado, é superior no grupo ID conforme também foi referido por FELDMAN e col. (7) sendo de registar uma pequena diferença entre os dois sexos, que não vimos referida na literatura.

Tem sido anotada, por alguns autores, a possibilidade de refluxo gastroesofágico (12, 18) mas não encontramos nenhum caso no nosso estudo, o qual incluiu a pesquisa em todos os doentes.

Embora a frequência de sintomas digestivos, atribuíveis a disfunção do esófago, seja tida como baixa (21) verificamos que 38,2% dos diabéticos com TTA superior ao normal, apresentavam sintomas que eram referidos, por ordem decrescente de frequência, como sensação de queimor retro-esternal, dor epigástrica e disfagia; no grupo com TTA normal, a frequência daqueles sintomas era mais baixa (23,9%) o que leva a admitir que, apesar de ser referida a elevada sensibilidade do método, não é suficiente para detectar todas as situações que, a nível de esófago, sejam traduzidas por aquela sintomatologia; também é verdade que o estudo do trânsito esofágico por radionuclídeos pode fazer prova da existência de disfunção assintomática em diabéticos (4, 21) o que, no nosso estudo, atingiu uma incidência de 61,8%; a propósito, lembramos a importância do recurso ao estudo radiológico do esófago nos casos que apresentam disfagia para se excluir a presença de lesão orgânica (16) e do diagnóstico diferencial da dor torácica, excluindo a causa cardíaca (5, 6, 14).

Estudamos as relações entre os TTA das diferentes áreas de interesse em que se dividiu o esófago, segundo a metodologia de CHANNER e col. (4) e os «scores» simpático, parassimpático e total. Nos 80 diabéticos, essas correlações são significativas entre a 2.ª área (que pretende corresponder parcialmente ao corpo do esófago) e o «score» simpático, e a 3.ª área (que corresponderia ao esfincter esofágico inferior) com o «score» parassimpático e o «score» total. Este tipo de correlação, que não vimos investigado por outros autores, não é de estranhar se atendermos à inervação do esófago; o corpo esofágico tem uma porção proximal constituída por músculo estriado e uma parte distal de musculatura lisa (13); a parte proximal é inervada por filetes nervosos com origem nos núcleos vagais e a parte distal recebe os seus nervos reguladores dos sistemas simpático e parassimpático (13). A correlação verificada entre a 2.ª área e o «score» simpático pode sugerir que a componente reguladora simpática é mais importante nesta zona do corpo do esófago.

O esfincter esofágico inferior não é uma entidade anatómica mas sim funcional e a sua fisiologia e fisiopatologia estão por esclarecer em muitos aspectos (13); no entanto, CHANNER e col. (4) justificam a relação entre TTA e lesão do SNA porque o esófago distal é inervado por este sistema; além disso, conhecem-se mecanismos reguladores nervosos da actividade contráctil intrínseca de origem miogénica a este nível, que podem ser reflexos vagais e que são inibidos pela atropina (13); a correlação verificada com o «score» parassimpático e com «score» total, sugerem a importância do sistema nervoso parassimpático na inervação desta zona esofágica.

Quando estudamos estas correlações nos 4 grupos verificamos que só eram significativas nos diabéticos do sexo feminino, do grupo NID (2.ª área de interesse e «score» simpático) e nos diabéticos do sexo masculino, do grupo NID (3.ª área de interesse e «score» parassimpático).

No estudo do TTA por radionuclídeos, realizado em doentes portadores de incoordenação da actividade motora esofágica (3), tem sido referidos sinais compatíveis com antiperistaltismo; no nosso estudo, embora 2 do grupo de 10 indivíduos normais os tenham apresentado, 9 diabéticos (26,5%) do grupo de 34 com TTA elevado e 7 diabéticos (15,2%) com TTA normal tinham sinais de

antiperistaltismo; parece-nos que não é sinal específico da repercussão da lesão do SNA sobre o esófago.

Nos diabéticos com TTA aumentado, 82,4% apresentavam sinais de lesão do SNA cardiovascular, avaliada pela bateria de 5 testes já referidos, sendo 29,4% com grau de lesão precoce, com grau de lesão nítida 41,2% e 11,8% com grau de lesão grave; nos diabéticos com TTA normal, 63% apresentavam sinais de lesão do SNA cardiovascular, com grau de lesão precoce em 54,3% e nítida em 8,7%; estes dados sugerem que a lesão do SNA cardiovascular pode ser mais precoce do que a esofágica ou então, o que parece mais provável, os testes de avaliação da lesão cardiovascular tem uma sensibilidade maior do que a medição de TTA esofágica por radionuclídeos. Não encontramos na literatura referência pormenorizada a este tipo de associação, embora alguns autores a tenham referido na generalidade (4).

Vários estudos têm demonstrado a existência de uma relação entre neuropatia periférica e motilidade esofágica anormal (10, 11); HOLLIS e col. (10) referem a existência de disfunção motora do esófago em 80% dos diabéticos portadores de neuropatia periférica; no nosso estudo a incidência é inferior pois só encontramos TTA elevado em 61,8% dos casos de neuropatia simétrica distal ($n=32$). As diferenças entre os diabéticos com e sem neuropatia simétrica distal, tendo em vista a existência de TTA elevado, são muito significativas ($p<0,001$). Esta diferença pode ser devida ao método de estudo usado por HOLLIS e col. (10), o qual foi a manometria, pois que enquanto no estudo do TTA apenas avaliamos o tempo de esvaziamento, aqueles autores incluem na disfunção esofágica as alterações da peristalse, a repetição de contracções e as contracções espontâneas. Neste caso, a relação entre neuropatia simétrica distal e TTA elevado pode ser explicada pela associação frequente entre a primeira e a lesão do SNA que são expressões diferentes das complicações nervosas periféricas da diabetes mellitus.

A lesão do SNA, quando estabelecida, pode incidir sobre vários órgãos e, por isso, interessou-nos saber o que se passava a nível da bexiga (através do cálculo do índice RU), nos diabéticos com TTA superior ao normal; verificamos que 38,2% destes doentes tinham um índice RU aumentado, favorável à existência de disfunção vesical neurogénica e 17,4% dos diabéticos com TTA

normal eram portadores de índice RU anormalmente elevado. Este facto pode significar que a lesão do esófago pode estabelecer-se, na maior parte dos casos, mais precocemente do que a da bexiga pois que 61,8% dos doentes com TTA elevado tem índice RU normal ou o método de rastreio de TTA por radionuclídeos tem uma maior sensibilidade do que a ultrassonografia, razão que nos parece ser a mais provável.

A associação entre TTA e retinopatia diabética (RD) foi referida por CHANNER e col. (4); neste estudo 90% dos diabéticos, com lesão do SNA, sofriam de microangiopatia retiniana; no nosso caso, 70,6% dos doentes diabéticos com TTA elevado eram portadores de retinopatia diabética o que só acontecia em 41,3% dos doentes com TTA normal; todas as formas de retinopatia (não proliferativa, pré-proliferativa e proliferativa) tinham uma incidência maior no grupo de diabéticos com TTA aumentado. Esta associação com RD, que é referida como comum por CHANNER e col. (4), e que também é muito elevada no nosso estudo, sugere influências comuns na sua etiopatogenia.

Nos 80 diabéticos verificaram-se correlações significativas entre TTA e outras manifestações de lesão do SNA, nomeadamente, a nível cardiovascular («score» S, PS e total); este tipo de correlação estava presente também nos grupos NID e ID, mas apenas nos diabéticos do sexo masculino; no grupo NID, do sexo feminino, também havia uma correlação positiva com o «score» total.

As correlações com a retinopatia e a neuropatia simétrica distal (ND) também eram significativas no grupo de 80 diabéticos; no grupo ID, do sexo masculino a correlação era significativa com a neuropatia simétrica distal e no grupo ID, do sexo feminino, só havia uma correlação significativa com a retinopatia diabética.

Estas correlações sugerem uma influência importante do sexo nas correlações entre TTA e lesão do SNA cardiovascular, enquanto que para a RD e para a ND é sugestiva a influência do tipo de diabetes.

Apenas no grupo NID, do sexo feminino, verificaram-se correlações significativas com alguns parâmetros de equilíbrio metabólico, como a glicemia pós-prandial e HbA1c, os triglicerídeos e o colesterol das HDL; este facto, que acontece num grupo de diabéticos (NID) cuja média de idades é mais elevada do que

a dos ID, cujo tempo de evolução é mais curto, o valor das glicemias é mais baixo bem como o da HbA1c, mas que apresentam valores mais elevados de colesterol total e de triglicerídeos e, mais baixos de colesterol das HDL faz-nos admitir as dificuldades de interpretação sobre a influência dos diferentes parâmetros metabólicos que estudamos, sobre a disfunção esofágica. Curiosamente, encontramos uma correlação negativa entre TTA e HbA1c, nos ID, do sexo masculino. Esta disparidade de resultados leva-nos a pensar em factores etiopatogénicos ainda mal conhecidos que podem estar relacionados com a doença diabética, com os parâmetros de equilíbrio metabólico que utilizamos e até com o órgão alvo estudado.

Curiosamente, ao estudarmos a relação entre idade dos doentes e tempo de evolução da diabetes pela aplicação dos coeficientes de SEWALL-WRIGHT, verificamos uma maior influência da idade do que do tempo de evolução, em todos os grupos; este facto não é referido por alguns autores como CHANNER e col. (4) e WESTIN e col. (21); não foi encontrada tal associação nos trabalhos de BLACKWELL e col. (1, 2) mas é afirmada por HOLLIS e col. (9, 10) e CHOBANIAN e col. (5).

5.4—BIBLIOGRAFIA

1 – BLACKWELL JN, HANNAN WJ, ADAM RD, HEADING RC. *A radionuclide technique for assessing oesophageal function.* Nucl Med Comm 1982; 3:291-96.

2 – BLACKWELL JN, HANNAH WJ, ADAM RD, HEADING RC. *Radionuclide transit studies in the detection of oesophageal dysmotility.* Gut 1983; 24:421-26.

3 – CAESTECKER JS, BLACKWELL JN, ADAM RD, HANNAN WJ, BROWN J, HEADING RC. *Clinical value of radionuclide oesophageal transit measurement.* Gut 1986; 27:659-66.

4 – CHANNER KS, JACKSON PC, O'BRIEN I, CORRAL RJM, COLES DR, DAVIES ER, VIRGEE JP. *Oesophageal function in diabetes mellitus and its association with autonomic neuropathy.* Diabetic Medicine 1985; 2:378-82.

5 – CHOBANIAN SJ, BENJAMIN SB, CURTIS DJ, CATTAN EL. *Systematic esopahageal evaluation of patients with noncardiac chest pain.* Arch Intern Med 1986; 146:1505-508.

6 – DE MEESTER TR, O'SULLIVAN GC, BERMUDEZ G. *Esophageal function in patients with angina type chest pain and normal coronary angiograms.* Ann Surg 1982; 196:488-97.

7 – FELDMAN M, SCHILLER IR. *Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus.* Ann Intern Med 1983; 98:378-84.

8 – FISHER RS, MALMUD LS, APPLEGATE G, ROCK E, LORBER SH. *Effect of bolus composition on esophageal transit: concise communication.* J Nucl Med 1982; 23:878-82.

9 – HOLLIS JB, CASTELL DO. *Esophageal function in elderly men – a new look at "presbyesophagus".* Ann Intern Med 1974; 80:371-74.

10 – HOLLIS JB, CASTELL DO, BRADDOM RL. *Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy.* Gastroenterology 1977; 73:1098-102.

11 – HORGAN JH, DOYLE JS. *A comparative study of esophageal motility in diabetics with neuropathy.* Chest 1971; 60:170-74.

12 – MANDELSTAM P, SIEGEL CI, LIEBER A, SIEGEL M. *The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy – gastroenteropathy.* Gastroenterology 1969; 56:1-12.

13 – OLIVEIRA FJ. *Disfagias.* Ed Merck Sharp & Dhome – Coimbra 1985.

14 – PATTERSON DR. *Diffuse esophageal spasm in patients with undiagnosed chest pain.* J Clin Gastroenterol 1982; 4:415-17.

15 – POPE II CE. *The esophagus* In: SLEISENGER MH, FORDTRAN JS. *Gastrointestinal disease.* Vol I. Philadelphia WB Saunders, 1978; 495-512.

16 – RUSSELL COH, HILL LD, HOLMES III ER, HULL DA, GANNON R, POPPE II CE. *Radionuclide transit: a sensitive screening test for esophageal dysfunction.* Gastroenterology 1981; 80:887-92.

17 – SILBER W. *Diabetes and oesophageal dysfunction.* Br Med J 1969; 3:688-90.

18 – STEWART IM, HOSKING DJ, PRESTON BJ, ATKINSON M. *Oesophageal motor changes in diabetes mellitus.* Thorax 1976; 31:278-83.

19 – TEXTER EC Jr, DANOVITCH SH, KUHL WL. *Physiologic studies of autonomic nervous system dysfunction accompanying diabetes mellitus.* Am J Dig Dis 1962; 7:530-43.

20 – TOLIN RD, MALMUD LS, REILLEY J, FISHER RS. *Esophageal scintigraphy to quantitate transit.* Gastroenterology 1979; 76:1402-08.

21 – WESTIN L, LILJA B, SUNDKVIST G. *Oesophageal scintigraphy in patients with diabetes mellitus.* Scand J Gastroent 1986; 21:1200-04.

22 – VIX VA. Esophageal motility in diabetes mellitus. Radiology 1979; 92:363-64.

6. Resumo e Conclusões

A lesão do SNA, apesar de ser a componente menos estudada das neuropatias da diabetes mellitus, tem sido nos últimos anos motivo de muita atenção por parte dos investigadores que tomaram consciência da sua elevada frequência e da gravidade das sequelas clínicas a que pode dar origem. Além das repercussões, principalmente, sobre os sistemas cardiovascular, génito-urinário e digestivo, as quais podem contribuir no mínimo para uma pior qualidade de vida do diabético, tem sido descrita mais recentemente uma elevada taxa de mortalidade nos diabéticos portadores de lesão sintomática do SNA.

Conhecidos estes factos, que fazem do doente diabético com lesão do SNA um indivíduo potencialmente em risco de morte súbita, julgámos obrigatória a avaliação de todos os diabéticos para rastreio desta lesão.

Nem sempre é fácil fazer o diagnóstico clínico de lesão do SNA sem recorrer a exames auxiliares. A sintomatologia é, frequentemente, vaga e de difícil reconhecimento e pode ser confundida com um estado «normal» como acontece com a obstipação, por exemplo. Perante esta dificuldade impõe-se a obrigatoriedade de cumprir um protocolo que leve o médico a inquirir sobre sintomas sugestivos de lesão do SNA, cuja incidência é muito elevada conforme verificamos pelos resultados obtidos nos 5 testes de EWING.

No nosso estudo, os sintomas mais frequentes foram a impotência, as alterações da sudação e os que sugeriam hipotensão ortostática.

A impotência quando sintoma único estava sempre associada a testes alterados.

Os sintomas compatíveis com hipotensão ortostática não tinham correspondência com o teste HO positivo; os diabéticos

com teste HO positivo eram sintomáticos e portadores de lesão do SNA de grau grave.

Os doentes que apresentavam apenas alterações da sudação tinham testes EXI e RP anormais.

Os sintomas digestivos (gastroparesia, peristalse lenta ou diarreia), quando isolados, estavam associados a um teste EXI anormal; num caso com diarreia, o teste HO era o único anormal, o que levanta a hipótese de outras causas de hipotensão ortostática no diabético, além da lesão do SNA.

Os sintomas urinários e a ejaculação retrógrada, nunca estiveram presentes isoladamente; tal facto sugere o seu aparecimento mais tardio em relação a outros sintomas já descritos ou a dificuldades de reconhecimento por parte do doente.

Nos diabéticos que apresentavam sintomas dos mais frequentes como as alterações da sudação e/ou a impotência e/ou sugestivos de hipotensão ortostática, os testes que avaliam reflexos cardiovasculares tinham comportamento diferente consoante se tratava do grupo ID ou NID; nos ID constatamos o predomínio de grau de lesão nítida «definite» ou grave e nos NID nem todos apresentavam testes anormais o que pode favorecer a hipótese de que haverá outras causas a considerar para aqueles sintomas, em indivíduos mais idosos.

Em diabéticos assintomáticos, em relação à lesão do SNA, pode haver testes anormais e, no nosso estudo, os graus de lesão com maior incidência foram a precoce e a nítida; as alterações dos testes podem estar presentes em estado inicial da evolução da diabetes e podem preceder até uma lesão do SNA sintomática. Esta é uma razão pela qual aconselhamos o uso destes testes para rastreio de lesão do SNA cardiovascular.

No grupo de diabéticos em que estavam presentes sintomas de lesão do SNA, verificamos maior incidência de testes anormais, particularmente, HO e RP, quando comparados com o grupo assintomático. Quer dizer que a expressão sintomática da doença pode significar lesão do SNA mais grave.

A selecção e interpretação dos 5 testes de EWING são aspectos importantes a considerar. No momento actual ainda não é possível definir um «Gold Standard» para a lesão do SNA em diabéticos. No nosso estudo definimos doença igual a sintomas sugestivos de lesão do SNA. Nestas circunstâncias, todos os cálculos relativos

a «sensibilidade» e «especificidade» dos testes são baseados naquela premissa. Pela análise individual de cada teste concluimos que nenhum deles é satisfatório quanto à «sensibilidade».

A «sensibilidade» aproximou-se dos 90%, quando se empregaram grupos de 3 testes (MP+RP+EXI; RP+HO+EXI; VA+RP+EXI).

Em algumas combinações de 4 testes (MP+RP+VA+EXI; MP+RP+HO+EXI; RP+VA+HO+EXI) a «sensibilidade» foi superior a 90%.

A «sensibilidade» atingiu o valor de 94,2% quando se empregaram os 5 testes mas a «especificidade» continuou a ser muito baixa, o que confirma o que se sabe, isto é, quando os diferentes testes usados não dão informação independente a combinação de testes pouco ou nada aumenta a «sensibilidade» e a «especificidade» diminui.

Dado o afastamento de valores de «sensibilidade» e de «especificidade» calculamos o «performance score» ou índice de eficácia o qual é maior para o teste HO e para os conjuntos MP+VA, MP+RP+HO e MP+VA+HO.

Embora EWING não considere a idade e o sexo como parâmetros que podem influenciar estes testes, nós confirmámo-lo para a idade no grupo NID e comprovámos a influência do sexo em relação ao teste EXI; verificámos que no sexo feminino o esforço voluntário máximo é menor do que no sexo masculino e que a subida da tensão arterial é proporcional ao valor do esforço voluntário máximo; feita a correcção atendendo a este dado, verificamos uma redução do número de indivíduos considerados portadores de lesão grave e um aumento do número de diabéticos considerados normais.

Quanto à história natural da lesão do SNA cardiovascular verificamos, ao fim de um ano de evolução, estabilidade do grau de lesão na maior parte dos casos em que se fez esse estudo e um agravamento em alguns; não constatamos regressão para o normal.

Quer na população testemunha quer nos diabéticos em que se fez o doseamento plasmático de noradrenalina os testes VA, EXI e FRI, suscitaram um significativo aumento dos níveis plasmáticos de noradrenalina; porém os níveis plasmáticos de NA quer basais quer após os testes referidos bem como os seus

aumentos absolutos foram significativamente superiores no grupo normal do que no grupo de doentes diabéticos.

Acresce que as diferenças nos níveis de NA entre normais e diabéticos, foram clara e marcadamente ampliadas quando se consideraram os diabéticos com grau mais grave de lesão do SNA cardiovascular, avaliada pelos 5 testes. Neste estudo concluímos também que os valores de NA plasmática encontrados, basais e após os testes VA, EXI e FRI são concordantes com os resultados dos testes de avaliação da lesão do SNA cardiovascular. Provavelmente e com base nestes resultados, as variações de NA plasmática observadas devem estar relacionadas com lesão dos terminais nervosos simpáticos, traduzida, predominantemente, numa redução da quantidade da reserva mobilizável de NA do que num estado de resposta neuronal diminuída à estimulação nervosa.

A existência de uma diferença significativa ($p<0,05$) entre os normais e os diabéticos com «score» simpático zero, quanto ao delta de variação de NA no teste FRI, sugere que o envolvimento do sistema nervoso simpático poderá já existir quando ainda não é detectável por testes clínicos; este facto pode sugerir-nos que o envolvimento mais precoce do PS em relação ao do S, pode ser mais aparente do que real dado que os testes que se baseiam nas variações da frequência cardíaca têm maior sensibilidade do que aqueles que se apoiam nas alterações da tensão arterial.

Também verificámos uma estreita concordância entre a gravidade da lesão do SNA avaliada pelos testes clínicos e pelos neuro-humorais; nesta medida, observamos uma redução progressiva da actividade adrenérgica basal e da sua reactividade a estímulos provocativos à medida que se consideram estadios progressivamente mais avançados de lesão do SNA, caracterizada pelos testes de EWING.

A idade apresentava uma correlação significativa com o «score» PS, no grupo de 80 doentes e nos diabéticos ID; nos NID, do sexo masculino verificou-se essa correlação com o «score» total o que está de acordo com resultados obtidos quando se determinam os coeficientes direccionais de SEWALL-WRIGHT, os quais apontavam para uma influência mais marcante da idade versus tempo de evolução, nos resultados dos testes realizados em diabéticos NID.

O tempo de evolução da doença tinha uma correlação significativa com o «score» PS, o «score» total e os sintomas sugestivos de lesão do SNA, não só no grupo dos 80 doentes mas também no dos ID; nos NID não se verificou esta correlação. Este achado é mais um favorável ao diferente comportamento das duas populações, ID e NID, provavelmente relacionado com a heterogeneidade da doença diabética nos dois grupos.

As correlações verificadas entre os sintomas sugestivos de lesão do SNA e os «scores» S, PS e total são a favor de que, quando há sintomas de disfunção do SNA coexiste uma elevada prevalência de anormalidades dos testes que se baseiam nos reflexos cardiovasculares; este facto permite admitir a possibilidade dos sinais de lesão do SNA cardiovascular, quando presentes, poderem significar também envolvimento de todo o SNA.

A correlação entre sintomas e triglicerídeos pode significar indirectamente a relação entre disfunção do SNA e desequilíbrio metabólico, uma vez que a hipertrigliceridemia é um achado frequente em diabéticos descompensados; este facto só foi encontrado em diabéticos ID, que têm valores significativamente mais elevados de glicemia e hemoglobina A1c, o que prova maior desequilíbrio metabólico neste grupo. No caso dos NID a correlação entre sintomas e glicemia pós-prandial atribui a este parâmetro um valor importante a ter em conta, até como índice de prognóstico.

O «score» S apresentou correlações significativas com o «score» total, em todos os grupos, o que se deve à sua contribuição para o «score» total relativo a lesão do SNA cardiovascular. Mas as correlações com o «score» PS, podem ser indicativas de concomitância dos dois tipos de lesão. As correlações com os parâmetros lipídicos (CT e TG), no grupo ID apenas, pode sugerir a associação entre lesão do sistema nervoso simpático e desequilíbrio metabólico, o que se verificou também em relação ao «score» PS.

A correlação do «score» PS com a frequência do pulso radial, no grupo ID, pode sugerir a influência da lesão do PS sobre a frequência cardíaca que se manifesta nestes casos por taquicardia, devida ao predomínio simpático relativo que se estabelece. Porém, esta constatação não exclui um envolvimento simultâneo do PS e do S; outrossim poderá resultar apenas do reconhecido predo-

mínio do papel frenador do PS no controlo da frequência cardíaca em repouso.

As correlações verificadas entre «score» total e os «scores» simpático e parassimpático, a idade, o tempo de evolução, os sintomas de lesão do SNA, o pulso radial e os parâmetros lipídicos são consequência das correlações existentes nos diferentes grupos estudados.

Não se verificou em qualquer grupo uma correlação entre os «scores» S, PS ou total e os parâmetros de equilíbrio glicémico o que nos leva a pensar que os métodos que usámos avaliam o grau de equilíbrio glicémico num período de tempo relativamente curto em relação ao que é necessário para que estas complicações se estabeleçam.

Não se verificou também qualquer correlação entre colesterol das HDL e os outros parâmetros estudados.

A lesão do SNA no diabético pode incidir também sobre o aparelho génito-urinário sendo as principais manifestações a disfunção eréctil do pénis, a ejaculação retrógrada e a disfunção vesical neurogénica que se acompanha mais tarde ou mais cedo por aumento do volume residual da urina. Se a disfunção eréctil e a ejaculação retrógrada são causa de perturbação para o diabético, não o é menos a DVN que predispõe à infecção urinária, pode agravar uma insuficiência renal já existente e, no caso de ser uma forma grave, pode constituir uma contra-indicação para o transplante renal.

A impotência pode ser uma queixa precoce durante a evolução da diabetes e corresponder desde o seu aparecimento a lesão do SNA. Recomenda-se, no entanto, fazer o diagnóstico diferencial com outras causas como a psicogénica e a vascular.

A prevalência da DVN era mal conhecida pois, muitos doentes diabéticos são assintomáticos e só começam a apresentar sintomas quando a forma de DVN é muito avançada; dado que os métodos disponíveis durante muito tempo, como a urografia intravenosa e a medição do volume residual de urina por algaliação, eram invasivos, incómodos e com riscos para o doente não era lícito utilizá-los como método de rastreio.

A ultrassonografia, método isento de risco, permite o rastreio de formas iniciais de retenção urinária por DVN no diabético e

deste modo é possível estudar com mais facilidade a incidência desta complicação.

Quando avaliada pelo índice RU, determinado por ultrassonografia da bexiga, a DVN tem uma incidência de 23,8%, sendo portanto das manifestações de lesão do SNA estudadas por nós a que tem menor expressão clínica, o que pode significar que é a de instalação mais tardia ou então, o método de estudo que utilizámos não nos permite o rastreio mais precoce.

Os diabéticos com índice RU superior ao normal apresentam uma incidência significativamente mais elevada não só de sintomas urinários, mas também digestivos e de alterações da sudação.

Em 94,7% dos casos com índice RU anormalmente elevado constatou-se a existência de lesão do SNA cardiovascular estando os casos de lesão mais grave no grupo ID.

Os diabéticos com índice RU com valores acima do normal apresentam neuropatia simétrica distal cuja incidência é significativamente superior à que observámos nos doentes com RU normal; quanto à infecção urinária não se verificou diferença significativa entre os dois grupos, com RU aumentado e com RU normal, sendo os agentes identificados do grupo Proteus e Escherichia Coli, com predomínio no sexo feminino.

Constatámos correlações significativas entre o índice RU e o «score» PS e «score» total quando estudámos os 80 diabéticos em geral e, depois, quando o fizemos para os ID e para os NID, apenas do sexo feminino.

Com o «score» S só observámos correlação significativa com os ID do sexo feminino.

A presença de uma correlação entre índice RU e HbAlc e glicose pós-prandial, no grupo dos 80 doentes diabéticos, leva-nos a pensar na associação etiopatogénica com o desequilíbrio glicémico; em termos de prognóstico julgamos útil encarar estes dois parâmetros como aqueles sobre os quais devem incidir todos os esforços no sentido da sua normalização.

Não verificamos nenhuma correlação significativa entre os parâmetros glicémico e a lesão do SNA cardiovascular e o TTA; admitimos que, nestas situações, a hiperglicemia possa desempenhar um papel etiopatogénico de valor, mas outros autores não observaram este tipo de correlação. Observámos também correlações significativas entre o índice RU e os triglicerídeos e coles-

terol total (nos ID), do sexo feminino e nos NID, do sexo masculino; estes tipos de correlações poderão traduzir provavelmente desequilíbrio metabólico e as suas repercussões no metabolismo dos lipídeos.

O tempo de evolução da doença diabética tem maior influência do que a idade do doente, no índice RU, o que pode significar que o tempo de evolução é uma determinante importante a ter em conta.

A lesão do SNA do diabético também pode envolver o aparelho digestivo; o segmento menos estudado tem sido o esófago o que se deve, possivelmente, ao facto da disfunção esofágica ser algumas vezes assintomática e aos métodos invasivos disponíveis que podem eventualmente ser prejudiciais para o doente, como a manometria e a cine-radiografia. Mais recentemente, o estudo do tempo de trânsito esofágico da água (TTA) por uma técnica baseada em radionuclídeos, que não tem os inconvenientes das anteriormente citadas, tem facilitado a investigação sobre as repercussões esofágicas da lesão do SNA em diabéticos.

Os 80 diabéticos estudados, quando separados em 4 grupos de 20 doentes e de acordo com o tipo de diabetes e o sexo, não apresentavam diferenças significativas no que dizia respeito ao TTA.

A incidência de TTA acima do normal foi de 42,5% não se tendo verificado nenhum caso com sinais a favor de refluxo gastro-esofágico.

A frequência de sintomas digestivos nos casos de TTA acima do normal e que podiam sugerir disfunção esofágica foi de 38,2%; destes, 15,4% queixavam-se de disfagia, 53,8% de queimor retro-esternal e 30,8% de dor epigástrica.

Os sinais compatíveis com antiperistaltismo, embora tendo uma frequência ligeiramente superior no grupo com TTA elevado, não são de considerar como sinais favoráveis à presença de lesão do SNA.

A relação entre TTA e grau de lesão do SNA cardiovascular, revelou diferenças significativas, nos diabéticos com TTA acima do normal, entre o grupo normal-lesão precoce e o grupo com lesões nítida-grave; os grupos de lesão nítida e grave apresentavam uma incidência maior nos diabéticos com TTA anormalmente elevado do que nos doentes com TTA normal.

Quando se estudou no conjunto de 80 diabéticos as correlações entre TTA das diferentes áreas de interesse e os «scores» S, PS e total obtivemos resultados sugestivos de que a componente do sistema nervoso simpático pode ter maior influência na zona do corpo esofágico e que o sistema nervoso parassimpático pode desempenhar um papel regulador mais importante na parte distal do esófago.

Os resultados que encontrámos ao estudarmos as diferenças de incidência de outras complicações, como disfunção vesical neurogénica, a neuropatia simétrica distal e a retinopatia, nos doentes com e sem TTA elevado revelam que: a neuropatia simétrica distal tem uma incidência significativamente maior nos diabéticos com disfunção esofágica; a incidência da retinopatia diabética também é superior nos casos com TTA elevado, assim como a disfunção vesical neurogénica; no entanto, assinale-se que 57,8% dos diabéticos com TTA elevado têm RU normal; este facto leva-nos a admitir que a repercussão da lesão do SNA sobre a bexiga, definida pelo índice RU é, na maior parte dos casos, de instalação mais tardia do que a disfunção esofágica ou então o estudo do TTA por radionuclídeos é um método mais sensível do que a determinação do índice RU, por ultrassonografia.

Ao contrário da maior parte das complicações crónicas da diabetes, a disfunção esofágica sofre maior influência da idade do que do tempo de evolução o que implica que a sua presença não seja, exclusivamente, sinónimo de lesão do SNA do esófago; este diagnóstico tem que entrar em linha de conta, particularmente, em diabéticos idosos com sintomas e sinais clínicos de lesão do SNA com incidência noutros aparelhos do organismo.

Verificaram-se as seguintes correlações entre TTA elevado e: lesão do SNA cardiovascular, tendo sido significativas no total dos diabéticos estudados e ainda nos ID e NID do sexo masculino e NID do sexo feminino; neuropatia simétrica distal, no grupo de 80 diabéticos e ID, do sexo masculino; com alguns parâmetros metabólicos, como glicemia 2 horas após o almoço, HbA1c, triglicerídeos e colesterol das HDL, apenas no grupo dos NID, do sexo masculino. Não existe correlação significativa com o índice RU.

Como consequência do nosso trabalho queremos adiantar uma proposta de estudo simplificado sobre a abordagem de um doente diabético tendo como objectivo o rastreio de lesão do SNA.

A sintomatologia, quando presente, depende do compromisso dos nervos vago ou do simpático e da função dos órgãos ou sistemas por eles enervados. Os problemas criados ao diabético por este tipo de lesão são extremamente incómodos, interferem com a sua qualidade de vida, podem desencadear ou agravar complicações pré-existentes e por isso, podem estar associados a mau prognóstico.

Importa portanto, quando se estuda um diabético, não descurar a investigação sobre a existência ou não de sintomas e/ou sinais de lesão do SNA e submeter todos os diabéticos, desde o momento do diagnóstico, a testes simples, não invasivos e sensíveis que permitam o rastreio de lesão do SNA, ainda em fase precoce.

O clínico não pode ignorar que alguns sintomas, sugestivos de lesão do SNA, podem não ser referidos pelo doente voluntária ou involuntariamente, ou porque não lhe atribui importância ou porque se envergonha de o mencionar; a este propósito ocorre-nos lembrar que a obstipação, por ser tão frequente, pode ser considerado um estado normal, assim como a sudação excessiva ao nível da face e parte superior do tórax durante uma refeição e a existência de disfunção eréctil do pénis pode ser omitida por pudor.

Nesta perspectiva aconselha-se um interrogatório e exame clínico o mais exaustivo possível sobre sintomas e sinais referentes aos aparelhos lesados, não deixando evidentemente de pensar no diagnóstico diferencial com outros quadros clínicos que se manifestem do mesmo modo.

Quanto ao aparelho cardiovascular interessa procurar a existência de taquicardia que pode ser fixa, isto é, não se altera com o exercício ou, se isso acontecer, a variação é muito pequena; também é aconselhável a investigação de hipotensão postural e de sinais electrocardiográficos de enfarte silencioso. Dado que verificámos anormalidades, na bateria dos 5 testes cardiovasculares, em diabéticos assintomáticos e comprovámos, quase sempre, correlação positiva com outras manifestações de lesão do SNA noutros territórios, nomeadamente digestivo e génito-urinário, recomendamos a sua realização em todos os diabéticos; a facilidade de execução, a sensibilidade e o índice de eficácia, o curto dispêndio de tempo com a sua realização e o baixo custo

justificam a sua extensão a todos os doentes portadores de diabetes mellitus.

A lesão do SNA do aparelho génito-urinário pode apresentar várias manifestações clínicas desde a impotência, a ejaculação retrógrada ou a disfunção vesical neurogénica; a impotência traduz-se por disfunção eréctil do peńis e a disfunção vesical neurogénica por atonia da bexiga. O doente pode referir micções repetidas ou uma micção matinal de maior volume permanecendo com a sensação de bexiga cheia e de peso no hipogastro (em casos extremos pode palpar-se globo vesical); para confirmação pode realizar-se uma fluxometria ou uma ecografia da bexiga pós-miccional que é um método que permite quantificar o volume residual.

As repercussões da lesão do SNA no aparelho digestivo podem exteriorizar-se com maior ou menor intensidade. As disfunções motoras do esófago, apesar de frequentes no diabético, raramente se acompanham de sintomas ou sinais; a disfagia é dos sintomas mais frequentes mas pode manifestar-se por regurgitações ou dor retro-esternal, sendo possível a confusão com dor anginosa; neste caso o estudo do tempo de trânsito do esófago, com radionuclídeos, é de considerar pois é rápido, isento de riscos, sensível e, por isso, importante para o rastreio.

A gastroparesia pode apresentar-se, clinicamente, de modo pouco evidente como sensação de «digestões demoradas», às vezes traduzidas por enfartamento pós-prandial que, em situações mais graves, pode acompanhar-se de vómitos com os inconvenientes conhecidos, nomeadamente, a contribuição para a hipoglicemia; o estudo radiológico pode confirmar a atonia do estômago podendo o tempo de esvaziamento gástrico ser estudado, também, por meio de radionuclídeos cuja técnica é mais complexa do que a do esófago.

A obstipação, quando presente, não é motivo de referência especial pelo doente até porque não o molesta grandemente.

A diarreia, felizmente mais rara do que a obstipação é, regra geral, motivo de queixa imediata porque é incómoda, interfere com o descanso por ser de predomínio nocturno e, não rara vezes, está associada a incontinência.

É frequente o agravamento da atonia intestinal em diabéticos submetidos a cirurgia, particularmente, após simpaticectomia

obrigando a cuidados redobrados na instituição da alimentação por via oral que só deverá ser retomada quando se re-iniciarem movimentos peristálticos intestinais.

Alguns dos aspectos do nosso estudo também merecem realce particular. A partir da bateria de 5 testes de EWING foi possível estabelecer um «score» total da lesão do SNA cardiovascular, com separação nítida entre normais e patológicos e, dentro destes, classificá-los de acordo com o grau de lesão.

Estes testes permitem o rastreio fácil de uma anormalidade da inervação autónoma cardiovascular; em alguns casos, a presença desta lesão é concomitante com repercussão na bexiga e no esófago o que nos permite pelo menos a advertência e o conselho para se estudar um doente com testes cardiovasculares anormais no sentido de se avaliar a presença de lesão do SNA mais difusa.

Por outro lado também é útil referir a importância destes 5 testes, quando num estado pré-clínico, a sua anormalidade pode evocar a responsabilidade de lesão do SNA perante uma manifestação clínica extra-cardíaca, como por exemplo, a impotência.

O diagnóstico de lesão do SNA é fundamental em termos de prognóstico pois permite catalogar os diabéticos seus portadores como doentes potencialmente em risco de complicações gravíssimas. Não podemos ignorar que a mortalidade, nestes casos, pode ultrapassar os 50% ao fim de 3 a 5 anos de evolução com testes anormais e com sintomas de lesão do SNA, conforme foi referido por EWING.

Embora não seja ainda conhecida uma intervenção terapêutica eficaz para a reversão deste tipo de lesão, a prevenção de complicações é necessária; é o caso das paragens cardio-respiratórias, mais frequentes durante anestesias ou quando há infecções respiratórias o que permite admitir que da parte destes doentes haja uma sensibilidade diminuida à hipoxia.

Estes factos justificam uma particular atenção em relação a toda a prescrição que interfira com os reflexos cardiovasculares e respiratórios; é obrigatória uma grande prudência na prescrição de medicamentos depressores respiratórios ou de vasodilatadores.

A identificação da existência de uma DVN é fundamental até porque é possível diminuir o grau de retenção urinária com manobras de pressão sobre a bexiga no momento da micção.

A presença de disfunção motora do esófago poderá chamar a atenção para o aparelho digestivo; estudos futuros permitir-nos-ão saber se a sua existência é acompanhada de atraso no esvaziamento do estômago, com as implicações que esta anomalia pode trazer ao diabético, nomeadamente, no que concerne às crises hipoglicémicas resultantes da gastroparesia.

As anomalias verificadas na contra-regulação da glicose, em diabéticos com lesão do SNA, são responsáveis pela falta ou diminuição da percepção da hipoglicemia e pela deficiente resposta das hormonas respectivas durante a fase hipoglicémica; nos diabéticos, com lesão do SNA, é de ponderar a utilização dos sistemas de infusão contínua de insulina pelo facto de existir eventual dificuldade na identificação das crises hipoglicémicas por falta ou atenuação de sintomas característicos e ainda pela gravidade das mesmas devido a deficiente resposta das hormonas de contra-regulação.

Nem sempre foi demonstrada qualquer correlação entre as complicações tardias que estudámos e os parâmetros indicadores de equilíbrio metabólico que escolhemos; sabemos que na maior parte dos casos as consequências do desequilíbrio metabólico só se manifestam, clinicamente, quando a evolução da doença é longa. Este desfasamento temporal entre complicações sub-clínicas e clínicas e o tempo que é necessário ao seu desenvolvimento, poderá explicar a razão porque nem sempre se observaram correlações entre glicemias e/ou HbAlc e complicações tardias; quer isto dizer, que os parâmetros disponíveis para avaliar o equilíbrio glicémico traduzem variações em períodos curtos de tempo em contraste com o que é necessário, regra geral, para a instalação das complicações.

Este trabalho de índole clínica, permitiu a investigação pormenorizada de todos os doentes diabéticos seleccionados tendo como objectivo um estudo mais profundo sobre a lesão do SNA. Temos a certeza de que está incompleto o que nos estimula a continuar esta linha de investigação, que adivinhamos longa e recheada de interrogações não só sobre a etiopatogenia mas também sobre a possibilidade de intervenção terapêutica; ficamos com a certeza de termos contribuído para minimizar o sofrimento de alguns dos nossos doentes. Aguardamos com esperança novos progressos na

prevenção das complicações tardias e no tratamento das mesmas quando já estabelecidas.

O apoio recebido de outros Departamentos personificado pelo entusiasmo contagiante dos Colegas que nos têm honrado com a sua colaboração permite-nos continuar a lutar, confiantes, por uma vida melhor para o Diabético.

7. Summary and Conclusions

Lesions of the autonomic nervous system (ANS), in spite of the fact that they are the least-studied neurophaties in diabetes mellitus, have attracted the attention of researchers over the last few years because of their high prevalence and the seriousness of the clinical sequelae that may ensue. In addition to their effect on the cardiovascular, urogenital and digestive systems mainly, that may contribute at least to a worsening quality of life, there is a high mortality rate in diabetics with symptomatic ANS lesions, as reported recently.

As all these factors indicate that the diabetic with an autonomic neuropathy is potentially at risk for sudden death, we feel it is essential that all diabetics be screened for such lesions.

It is not always easy to make a clinical diagnosis of an ANS lesion without resorting to complementary examinations. The symptomatology is frequently vague and difficult to recognize, and may often be confused with «normal» conditions such as constipation. On examination, the physician must thus follow a protocol that covers those symptoms suggestive of ANS lesions, as their incidence is high, as shown by the results obtained with the five EWING tests.

In our study, the most frequent symptoms were impotence, sweating abnormalities, and those suggestive of postural hypotension. Impotence, as an isolated symptom, was always associated to abnormal cardiovascular reflex tests. The symptoms compatible with postural hypotension did not correspond to a positive HO test; the diabetics who presented a positive HO test were carriers of a severe symptomatic autonomic neuropathy. The patients who presented sweating abnormalities only, had abnormal EXIs and RPs.

When the only symptoms were digestive in nature (gastroparesia, slow peristalsis or diarrhea), these were associated with an

abnormal EXI. In one case, this was accompanied by an abnormal HO, and suggests that other causes of postural hypotension, other than ANS lesions, may be involved.

Urinary and retrograde ejaculation symptoms were never present on their own, and suggests that these may appear later than others already described, or that the patient may have difficulty in recognizing them.

When the most frequent symptoms were sweating abnormalities and/or impotence and/or other suggestive of postural hypotension, the cardiovascular reflex tests behaved differently according to whether the patients were insulin-dependent (ID) or not (NID). In ID diabetics there was a predominance of definite or severe lesions whereas not all NID diabetics presented abnormal tests which favours the hypothesis that there may be other causes involved, particularly in elderly patients.

Asymptomatic diabetics may also have abnormal tests. In our study, we most often found early and definite lesions; abnormal tests may appear at the onset of diabetes and may even precede an asymptomatic lesion. This is one of the reasons we suggest that these tests be used for the screening of cardiovascular ANS lesions.

In those patients who presented symptoms of an autonomic neuropathy, we noted the prevalence of abnormal tests, particularly HO and RP, as compared to the asymptomatic group. In other words, the symptomatic expression of the disease may indicate the presence of a more severe lesion.

The selection and interpretation of the 5 EWING tests are important, although it is not yet possible to define a gold standard for the ANS lesion in the diabetic. In our study, we defined disease as being equal to symptoms suggestive of such a lesion. Thus, we based all our calculations for sensitivity and specificity of the tests on that assumption. The individual analysis of each test led us to conclude tht none is satisfactory as regards sensitivity.

We did, however, obtain 90% sensitivity when we applied three groups of tests (MP+RP+EXI; RP+HO+EXI; VA+RP+EXI). Sensitivity was greater than 90% with certain combinations of four tests (MP+RP+VA+EXI; MP+RP+HO+EXI; RP+VA+HO+EXI), and reached 94.20% when all five tests were applied,

although specificity continued low. This confirms the well-known fact that when individual tests do not furnish independent information, sensitivity increases little or not at all with the combination of tests and specificity decreases.

Given the diferences in the sensitivity and specificity values, we preferred to define a performance score or accuracy index. The HO test and the MP+VA, MP+RP+HO and MP+RP+VA+HO combinations presented the highest performance scores.

Although EWING does not consider age and sex as parameters that may influence the tests, we confirmed this for age, but not for sex in the NID group, as regards the EXI. We noted that in women, the maximum voluntary effort is lesser than in men, and the rise in blood pressure is proportional to the degree of maximum voluntary effort. When we corrected the results in view of this, we noted a decrease in the number of diabetic with severe lesions and an increase in those considered to be normal.

As regards the natural history of the cardiovascular lesion, we noted that after a year of evolution, there was a stabilization of the lesions in the majority of cases studied, and worsening in some. There was no normalization.

There was a significant increase of plasma nor-adrenalin both in the control group and in those diabetics in which this was assessed after VA, EXI and cold tests. The plasma NA values, both basal and after the afore-mentioned tests, as well as their absolute increase, were significantly greater in controls than in diabetics. The differences in NA values between controls and diabetics were clearly and markedly greater when controls were compared to diabetics with a more severe cardiovascular lesion, as assessed by the the five tests. In this study, the afore-mentioned plasma NA values were in agreement with the results of the tests used for assessing the cardiovascular autonomic neuropathy. It is probable that the variations we noted are related to the lesion of the sympathetic nerve terminals, as predominantily expressed by a decrease of the mobilized NA reserve rather than by a decreased neuronal response to nervous stimuli.

The significant ($p<0.05$) difference observed between normal controls and diabetics with a sympathetic score of zero, as regards the NA variation delta in the cold test, suggest that the sympathetic nervous system may already be involved although this cannot be

detected by the clinical tests. This also suggests that the earlier involvement of PS in relation to S is more apparent than real, as those tests that are based on heart-rate variations are more sensitive that those that are based on alterations of the blood pressure.

We also noted that there was a close correlation between the result of the clinical and the neuro-humoral tests used to assess the seriousness of the ANS lesion, inasmuch as there was a progressive decline in basal adrenergic activity and its reaction to stimuli with each progressively more advanced stage of the lesion as characterized by the EWING tests.

Age showed a significant correlation with the PS score in the 80 diabetic patients and in the ID diabetics. As regards the NID diabetics, this correlated with the total score, which is in agreement with the results obtained with the SEWALL-WRIGHT directional coefficients that point to a more marked influence of age versus length of evolution, in the results of tests performed on these patients.

The length of evolution also showed a significant correlation with the PS score, with the total score and with the symptoms suggestive of an autonomic neuropathy, not only with the 80 diabetic patients, but also with ID diabetics. There was no such correlation with the NID diabetics. This finding is comparable to the different behaviour of the two populations (ID and NID) and is probably related to the heterogenecity of the disease in both groups.

The correlations we observed between the symptoms suggestive of an ANS lesion and the S, PS and total scores, favour the hypothesis that, when there are symptoms of ANS dysfunction, there is an accompanying high prevalence of abnormal cardiovascular tests. This fact leads us to advance that the signs of an autonomic cardiovascular neuropathy, when present, may indicate that the entire ANS is also involved.

The correlation between the symptoms and the triglycerides may indirectly indicate that there is a relation between ANS dysfunction and metabolic imbalance, as hypertrigliceridemia is a frequent finding in uncontrolled diabetics. This factor was only found in ID diabetics who had significantly higher glycemia and haemoglobin A1c levels, indicative of the greater metabolic

imbalance in these patients. In the case of NID diabetics, the correlation between symptoms and post-prandial glycemia highlights the non-negligeable importance of this parameter, particularly in view of its role as a prognostic indicator.

The S score showed significant correlations with the total score in all groups which is due to its contribution to the total score for cardiovascular lesions. However, the correlations with the PS score may be indicative of two concommitant types of lesions. The correlations with the lipidic (CT and TG) parameters, in the ID group only, may suggest that there is a relationship between ANS lesions and the metabolic imbalance, as also noted in relation to the PS score.

The correlation of the PS score with the radial pulse rate, in the ID group, may suggest that the the PS lesion influences the heart rate, that in these cases usually presents as a taquicardia because of the relative prevailing sympathetic response that sets in. This fact does not, however, exclude a simultaneous PS and S involvement; it could be a result only of the well-known prevalence of the braking role of PS in controlling the heart rate at rest.

The correlations observed between the total and the sympathetic and parasympathetic scores and age, length of evolution, symptoms of autonomic neuropathy, the radial pulse, and the lipidic parameters, are a consequence of existing correlations in the different groups studied.

As there was no correlation, in any group, between the S, PS or total scores and the glycemic balance parameters, we believe that the methods we used assessed the degree of glycemia over too short a period for these complications to become evident.

There was also no correlation between HDL cholesterol and the other parameters studied.

In the diabetic, an autonomic neuropathy may also affect the urogenital system so that the patient may present erectile failure, retrograde ejaculation and a neurogenic bladder accompanied sooner or later by an increased residual volume of urine. If erectile failure and retrograde ejaculation are an inconvenience for the diabetic, so is the neurogenic bladder that predisposes him to urinary infection and in turn may aggravate an existing renal failure and in severe cases, present a contra-indication for renal transplant.

Impotence may be an early complaint and correspond, from its onset, to an ANS lesion. We recommend, however, that a differential diagnosis be made for organic and psychological causes.

Litlle used do be known about the prevalence of a neurogenic bladder in diabetics, as many of these were asymptomatic and only presented symptoms when this had reached an advanced stage. As many of the tests available at the time, such as intravenous urography and the measurement of the volume of residual urine by catheter, were invasive, uncomfortable, and involved a certain degree of risk to the patient, these were not used for routine screening.

The advent of the risk-free ultrasonography now enables us to screen for initial forms of urinary retention, due to a neurogenic bladder, in the diabetic and thus makes it possible for us to more easily study the incidence of this complication.

Neurogenic bladder has shown to have a 23.8% incidence when this is assessed by the RU index following ultrasonography of the bladder. As this manifestion of an ANS lesion has the least clinical expression, this may mean that it appears later during the evolution of the disease or that the methods currently used for determining its presence do not detect it early enough.

Diabetics with an RU index greater than normal have a significantly higher incidence not only of urinary symptoms, but also those of digestive and sweating abnormalities. 94.7% of all cases with abnormally high RU indexes also present a cardiovascular lesion, the most severe being found in the ID group.

Diabetics with higher than normal RU indexes present distal symmetric neuropathies whose incidence is significantly greater than that noted in patients with normal RUs. There was no significant difference between both groups as regards urinary infection; the strains identified were Proteus and E. coli, and were predominant in women.

There were significant correlations between the RU index and the PS and total scores for the 80 diabetics as a whole, and for female ID and NID diabetics. As regards the S score, there only was a significant correlation with female ID patients.

The presence of a correlation between the RU index and HbA1c and post-prandial glycemia in the 80 patients, leads us

to consider an ethiopathogenic association with glycemic imbalance. From a prognostic point of view, we believe it would be useful to make all efforts to normalize these parameters. We did not note any significant correlation between glycemia and cardiovascular lesions and the transit time of water (WTT) test. It is also possible here that hyperglicemia plays an important ethiopathogenic role although others authors have not noted this correlation. There also were significant correlations between the RU index and triglycerides (in ID patients) and with total cholesterol in female ID and male NID patients. These kind of correlations are probably indicative of a metabolic imbalance and its repercussion on lipidic metabolism.

As the length of evolution of the disease has an important effect on the RU index, this may mean that this is an important factor to take into account.

A diabetic autonomic neuropathy may also involve the digestive system. Here, the least-studied segment is the oesophagus, possibly because oesophageal dysfunction is usually asymptomatic and as invasive tests such as manometry and cineradiography can be harmful, these are not routinely used. Today, the study of the time it takes radioactive water to pass through the oesophagus (WTT test) presents none of the inconveniences of the earlier tests and has made it easier to investigate the repercussion of the ANS lesions on the oesophagus.

There were no significant differences in the WTT of the 80 diabetics studied, when these were divided into four groups, according to sex and to type of disease.

There was a 42.5% incidence of higher than normal WTT values but no case with signs of a gastro-oesophageal reflux. There was a 38.2% frequency of digestive symptoms in patients with above normal WTTs, suggestive of an oesophageal dysfunction; of these, 15.4% complained of dysphagia, 53.8% complained of retro-sternal burning, and 30,8% complained of epigastric pain.

As regards the signs of antiperistaltism, although slightly more frequent in the group with high WTTs, these are not considered indicative of an ANS lesion.

The relation between WTT and the degree of the cardiovascular lesion was significantly different when we compared

diabetics with above normal WTTs in the normal/early-lesion group and the definite/severe-lesion group.

In the definite/severe-lesion group, there was a greater incidence in patients with abnormally high WTTs than in those with normal WTTs.

When we studied the correlations between the WTT in the different areas of interest and the S, PS and total scores, for the 80 diabetics as a whole, we obtained results that suggested that the sympathetic nervous system component had a greater influence on the corpus of the oesophagus, and that the parasympathetic nervous system was more involved at the distal end.

The results of the varying incidence of other complications, such as the neurogenic bladder, distal symmetric neuropathy and retinopathy, in patients both with and without high WTTs, showed that: distal symmetrical neuropathy is significantly more frequent in diabetics with an oesophageal dysfunction; the incidence of diabetic retinopathy and that of neurogenic bladder were significantly higher in patients with high WTTs. As 57.8% of patients with high WTTs had a normal RU, we suggest that the repercussion of the ANS lesion on the bladder, as defined by the RU index, appears later than oesophageal dysfunction in most cases. Either that, or the radioactive WTT test is more sensitive than the ultrasound RU index.

Contrary to most chronic diabetic complications, age, rather than length of evolution, has a greater effect on oesophageal dysfunction, and this implies that its presence is not exclusively synonymous with an ANS lesion of the oesophagus. This diagnosis must be taken into account, especially when assessing elderly diabetics presenting signs and symptoms of an autonomous neuropathy in other systems.

There were other correlations between high WTTs and: the cardiovascular lesions (significant for all diabetics as a whole, for male ID and NID patients and female NID patients); distal symmetric neurophaties (in the 80 diabetics as a whole and in male ID patients); some metabolic parameters such 2 hour post-prandial glycemia, HbA1c, triglycerides and HDL cholesterol (in male NID patients only). There was no significant correlation with the RU index.

As a result of this work, we would like to propose a simplified guideline for how to approach the diabetic patient with a view to screening for ANS lesions.

The symptoms, when present, depend on the involvement of the sympathetic or vagus nerves, and on the functioning of the organs or systems innervated by these. The problems these create for the diabetic are extremely inconvenient, they interfere with the quality of life, may cause or aggravate pre-existing complications, and are thus associated with a poor prognosis.

When examining a diabetic, it is important therefore not to neglect the search for the presence, or lack of, signs and symptoms of an autonomic neuropathy. From the moment the diabetes is diagnosed, all patients should be subjected to simple, non-invasive tests, to screen for early lesions.

The physician must be aware that some symptoms may not be mentioned by the patient, either because he pays little attention to them or because he is too embarassed. We would like to point out that constipation, because of its frequency, may be considered to be normal. The same applies to heavy sweating of the face and the chest during a meal. A prudish patient may not mention erectile failure.

The questionnaire and the clinical examination must be as complete as possible, regarding those signs and symptoms of the damaged systems, without or course forgetting the differential diagnosis between this entity and others that may present in the same manner.

Regarding the cardiovascular system, the physician must be on the lookout for a taquicardia that may be established (i.e., it does not alter with exercise or if it does, varies only very slightly), for postural hypotension, and electrocardiographic signs of a painless myocardial infarct. As we observed abnormalities in the battery of the five cardiovascular tests, in asymptomatic diabetics, and as we showed that there was a positive correlation between these and signs of lesions in other areas, mainly the digestive and urogenital systems, we recommend that these tests be performed on all patients. They are easy to perform, sensitive and effective; the little time required and their low cost justify their extension in all patients with diabetes mellitus.

Lesions of the urogenital system have various clinical manifestations, from impotence, to retrogade ejaculation, to neurogenic bladder. Impotence presents as erectile failure and neurogenic bladder as decreased tone that may be accompanied by urinary infections, may aggravate pre-existing renal failure, and be a contraindication for renal transplantation. The patient may mention an increased need to urinate or a large early morning micturation followed by a feeling of fullness and a heavy weight in the hypogastrium (in extreme cases, the bladder is palpable). This can be confirmed by uroflowmetry or post-mictional echography of the bladder, a method that enables us to quantify the volume of residual urine.

The repercussion of autonomic neuropathy on the digestive system may be more or less apparent. Motor dysfunctions of the oesophagus, although common in the diabetic, are rare symptomatic. Dysphagia is one of the most frequent, and may present as regurgitations or retro-sternal pain, that may be confused with angina. In this case, a study of the time of transit of radioactive water should be considered; it is rapid, risk-free, sensitive, and important to screening.

Gastroparesia may have little clinical expression. The patient usually complains of «delayed digestion», sometimes appearing as post-prandial fullness that in severe cases, is accompanied by vomiting and other undesirable effects such as its contribution to hypoglicemia. An X-ray of the stomach may confirm the loss of tone; gastric emptying may also be studied with radioactive techniques although the latter are more complicated than those used in the oesophagus.

When present, the patient rarely mentions constipation as this does not bother him overmuch. Diarrhea, fortunately is rarer, and the patient generally complains immediately; it is inconvenient, interferes with his rest as it usually occurs at night, and is quite frequently associated to incontinence.

Loss of intestinal tonus is frequently worsened in diabetics who undergo surgery, particulary sympathicectomies. This requires special care as reintroducing food by mouth should only be done after peristalsis had returned.

Certain aspects of this study are worthy of particular note. On the basis of a battery of five EWING tests, we were able to

determine a total score for the cardiovascular ANS lesion. that clearly separates the normal and the pathological situations, and for the latter, classifies them according to degree of severity.

These tests enabled us to easily screen for autonomous cardiovascular abnormalities. As in some cases, the presence of such a lesion was concomitant with a lesion in the bladder and the oesophagus, we draw your attention to the wisdom of carefully studying patients who have abnormal tests in order to determine whether the neuropathy is more diffuse or not.

On the other hand, these tests are most useful when, in a pre--clinical stage, abnormal values may indicate that the lesion is responsible for extra-cardiac clinical manifestations, such as impotence.

The diagnosis of an ANS lesion is of utmost importance to the prognosis, as it enables the physician to tell whether his patient is potentially at high risk for serious complications. We cannot ignore that the mortality rate in these cases may be higher 50% after a three or five years' evolution, in patients with abnormal values and symptoms of autonomous neuropathy.

Although there is no therapeutic intervention yet that enables us to reverse such a lesion, it is necessary to prevent complications, most especially cardio-respiratory failure that is more frequent during respiratory infections or when the patient is undergoing anaesthesia, which leads us to advance that these patients may be less sensitive to hypoxia. All these factors justify particular attention when prescribing any medication that may interfere with the cardiovascular and respiratory reflexes, particularly respiratory depressors or vasodilators.

The presence of a neurogenic bladder may lead to urinary infections and aggravate a pre-existing renal failure. It is essential that these cases be indentified as it is possible to decrease the amount of urinary retention by pressing on the bladder during micturation.

An oesophageal motor dysfunction may draw the physicians's attention to the digestive system, however, further studies are necessary to determine whether its presence is accompanied by delays in gastric emptying, with the accompanying complications to the diabetic such as bouts of hypoglicemia resulting from gastroparesia.

Some diabetics with ANS lesions present abnormalities of glucose contra-regulation and as the characteristic symptoms are either greatly reduced, or even absent, they are not always aware of their hypoglicemia and the poor response of the respective hormones to this state. Given the serious implications of such, it would be wise to consider the use of a system for the continuous infusion of insulin in these patients.

We were not always able to show a correlation between the late complications that we studied and the parameters we selected to determine metabolic balance. We do know, however, that in the majority of cases, the consequences of metabolic imbalance only become clinically manifest when the disease have evolved for time. This time gap between the sub-clinical and the clinical manifestation of the complications, and the time necessary for them to develop, may explain why we noted no correlation between levels of glicemia and/or HbA1c and late complications. In other words, the parameters we have for assessing the glycemic balance indicate that there are variations over short periods, as opposed to that time that, as a rule, is necessary for the complications to set in.

This clinical study enabled us to make a detailed investigation of the diabetic patients selected for an indepth study of autonomous neuropathy. We are aware that our study is incomplete and that a great deal of further research is necessary if we are to answer the myriad of questions regarding the ethiopathogenesis and the therapeutic management of ANS disease. We are certain, however, that we have contributed to minimize the suffering of some of our patients.

It is with hope that we await further developments in the prevention of late complications and in the treatment of those that are already established.

Composto e impresso nas Oficinas GRÁFICOS REUNIDOS, LDA.—Porto

Dep. Legal 17 384/87 200 ex.—JULHO/1987

ERRATA

				onde se lê:	*deve ler-se:*
Pág.	31,	linha	13	na segundo	*no segundo*
»	41,	»	13	descrito	*descritos*
»	107,	»	13	era	*eram*
»	149,	»	1	o lasma	*plasma*
»	162,	»	1	normal RU	*normal e RU*
»	164,	»	27	signifitiva	*significativa*
»	167,	»	27	Escherichi	*Escherichia*
»	167,	»	37	outos	*outros*
»	170,	»	15	europathic	*neuropathic*
»	210,	»	4	that those	*than those*