

NEUROPATIA AUTÔNOMA DO DIABETE MELITO:
ESTUDO DOS TESTES CARDIOVASCULARES E DA SATURAÇÃO
ARTERIAL DE OXIGÊNIO DURANTE A NOITE

Autora:
Cristina Rolim Neumann

Orientadora:
Professora Helena Schmid

Co-Orientador:
Professor Denis Martinez

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de
Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, novembro de 1992

L-3207

- A Guilherme, Talita e Loiva
- A Roberto (in memoriam)

AGRADECIMENTOS

Um trabalho científico é sempre fruto do trabalho de muitos. Este estudo foi realizado graças à dedicação e ao esforço das seguintes pessoas:

- Professora Helena Schmid, minha orientadora, pelo precioso auxílio na execução de todas as etapas deste trabalho, pelo constante entusiasmo, pela paciência e, sobretudo, pela amizade.
- Professor Denis Martinez, além da orientação da parte de oximetria, pelo gentil empréstimo do oxímetro do Laboratório do Sono do Pavilhão Pereira Filho.
- Mestrandos de Clínica Médica Beatriz Dagord Shaan, Leandro Branchtein, Maria Cristina Mattos, Sandra Silveiro, Rogério Friedmann, acadêmicos de Medicina Raul Panzer e Ricardo Reis, pelo auxílio inestimável na coleta e análise de dados e na seleção de pacientes.
- Matemático Marco Giacomini pelo auxílio na análise estatística.
- Colegas e amigos que se submeteram aos testes cardiovasculares e oximetria na qualidade de controles.

- Pacientes portadores de Diabete que se submeteram aos testes cardiovasculares e oximetria.

- Professores e Colegas do curso de Pós-graduação em Clínica Médica, que contribuíram para o meu crescimento tecnológico e filosófico, e que dia a dia constroem uma nova Universidade.

A todos meus sinceros agradecimentos.

INDICE:

| | |
|---|----|
| 1. Sumário..... | 10 |
| 2. Summary..... | 14 |
| 3. Introdução..... | 17 |
| 1. Neuropatia Autônoma..... | 18 |
| 1.1. Aspectos históricos, conceituais e morfologia..... | 18 |
| 1.2. Aspectos fisiopatológicos..... | 20 |
| 1.3. Aspectos clínicos..... | 25 |
| 1.4. Aspectos diagnósticos..... | 28 |
| 1.5. Aspectos prognósticos..... | 41 |
| 2. Neuropatia Autônoma e Controle Ventilatório..... | 43 |
| 2.1. Controle ventilatório..... | 43 |
| 2.2. Reflexos respiratórios em diabéticos..... | 50 |
| 2.3. Controle respiratório durante o sono..... | 52 |
| 2.4. Ventilação durante o sono em diabéticos..... | 57 |
| 4. Objetivos..... | 61 |
| 5. Parte 1. Testes Cardiovasculares | |
| 1. Pacientes, Materiais e Métodos..... | 64 |
| 1.1. Indivíduos..... | 64 |
| 1.2. Protocolo de avaliação de neuropatia autônoma..... | 65 |
| 1.3. Avaliação dos resultados nos pacientes portadores de diabete..... | 71 |
| 1.4. Análise Estatística..... | 71 |
| 2. Resultados..... | 75 |
| 2.1 Indivíduos Normais..... | 75 |

| | |
|---|-----|
| 2.1.1. Resposta da pressão arterial ao ortostatismo..... | 75 |
| 2.1.2. Resposta pressão arterial à punho-pressão..... | 79 |
| 2.1.3. Resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo... | 79 |
| 2.1.4. Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda..... | 82 |
| 2.1.5 Resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva..... | 84 |
| 2.1.6. Avaliação Conjunta dos Testes..... | 85 |
| 2.2. Indivíduos portadores de diabetes mérito..... | 87 |
| 2.2.1. Resposta da pressão arterial ao ortostatismo..... | 87 |
| 2.2.2. Resposta pressão arterial à punho-pressão..... | 89 |
| 2.2.3. Resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo... | 89 |
| 2.2.4. Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda..... | 92 |
| 2.2.5. Resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva..... | 92 |
| 2.2.6. Relação entre a presença de sintomas de neuropatia autônoma e sensitiva e a resposta aos teste cardiovasculares..... | 95 |
| 2.2.7 Análise conjunta das respostas..... | 102 |
| 2.2.8 Relação entre a presença e grau de neuropatia autonômica e a duração do diabetes mérito..... | 104 |
| 2.2.9. Relação entre a presença e grau de neuropatia autônoma e a presença de retinopatia e nefropatia..... | 108 |
| 6. Parte 2. Saturação Arterial de Oxigênio Durante a Noite | |
| 1. Pacientes, Materiais e Métodos..... | 113 |
| 1.1. Indivíduos..... | 113 |

| | |
|---|-----|
| 1.2. Materiais e Métodos..... | 118 |
| 1.3. Análise Estatística..... | 122 |
| 2. Resultados..... | 124 |
| 2.1. Características clínicas..... | 124 |
| 2.2. Oximetria..... | 125 |
| 2.2.1. Tempo de monitorização da SaO ₂ | 125 |
| 2.2.1. SaO ₂ inicial..... | 126 |
| 2.2.2. SaO ₂ mínima observada..... | 128 |
| 2.2.3. Índice de episódios de desaturação..... | 128 |
| 2.2.4. Duração dos episódios de desaturação..... | 131 |
| 2.3. Relação entre o controle metabólico e os resultados da oximetria..... | 131 |
| 2.4 Aspectos clínicos dos pacientes com piores resultados na oximetria..... | 135 |
| 7. Discussão..... | 138 |
| 8. Referências Bibliográficas..... | 152 |
| 9. Anexos..... | 168 |

1. SUMÁRIO

Os objetivos do presente estudo foram avaliar: 1) a resposta normal aos testes cardiovasculares autonômicos descritos por Ewing; 2) a possibilidade de correlação da resposta aos testes com a duração do diabetes e sintomas de neuropatia autonômica; 3) a possibilidade de alterações ventilatórias nos pacientes portadores de disautonomia grave.

Inicialmente foram padronizados os testes cardiovasculares descritos por Ewing em 97 indivíduos normais e comparados com os resultados obtidos em 143 indivíduos portadores de Diabete Mérito (43 insulino dependentes e 100 não insulino dependentes). Dentre os 143 diabéticos foram selecionados 12 pacientes com disautonomia definida os quais foram comparados com 8 indivíduos normais quanto a saturação arterial de oxigênio avaliada durante uma noite de observação em seu domicílio utilizando um oxímetro de pulso.

A padronização dos testes mostrou que 1) não há influência do sexo na resposta; 2) a idade influencia a resposta dos testes de frequência cardíaca; 3) os limites inferiores da normalidade utilizando o percentil 3 foram: para a arritmia sinusal respiratória: 13 bpm para indivíduos entre 18 e 29 anos, e 6 bpm para aqueles acima de 30 anos; para a manobra de Valsalva: 1.21; para a resposta da

frequência cardíaca ao ortostatismo: 1.06; para a resposta pressórica ao esforço isométrico sustentado: 10mmHg; e para a variação da pressão sistólica ao ortostatismo - 20 mmHg.

Em diabéticos observou-se que o acometimento neurológico é maior sobre o sistema parassimpático e geralmente o simpático é poupado até as fases tardias da evolução. A presença e a gravidade da neuropatia autonômica correlacionou-se com o tempo de evolução do diabetes ($r = 0.51$ $p < 0.001$ para diabetes Insulino dependente; $r = 0.26$ $p < 0.01$ para diabetes não insulino dependente) e com a presença e gravidade da retinopatia ($r = 0.57$ $p < 0.001$) e da nefropatia diabética ($X^2 = 87.9$ $p < 0.0001$). Houve correlação entre a presença de sintomas e o resultado dos testes autonômicos a qual permitiu a construção de um indicador clínico para o diagnóstico de neuropatia autonômica. Este indicador clínico permite identificar com uma acurácia de 79 %, valor preditivo positivo de 81% e valor preditivo negativo de 72%. a presença de neuropatia autonômica definida utilizando os sintomas parestesias, diarreia e vômito.

Na oximetria observou-se que: a saturação inicial de oxigênio e o número de episódios de dessaturação foi semelhante em normais e diabéticos, mas os diabéticos mostraram níveis mínimos de saturação menores; maior número de episódios com saturação abaixo de 90%; maior duração média destes episódios. Estes achados sugerem que diabéticos portadores de neuropatia autônoma apresentam deficiente

controle da função ventilatória quando comparados com indivíduos normais.

2. SUMMARY

The aims of this study were to evaluate: 1) normal responses to Ewing's cardiovascular autonomic tests; 2) the possibility that in diabetics the response to cardiovascular autonomic tests might be correlated with duration of diabetes, presence of other chronic complications and symptoms of autonomic neuropathy; 3) the possibility that severe autonomic defects in diabetes might be related to ventilatory defects.

Initially the cardiovascular tests described by Ewing were standardized in 97 healthy subjects: the results were compared with diabetes patients (143 subjects). Twelve patients were chosen from this group (because they had severe autonomic dysfunction) to evaluate oxygen desaturation while asleep at home. The control of this part of the study was a group of 8 healthy subjects.

The standardization of the tests showed: 1a) men and women does not differ in their responses; 1b) the response to cardiovascular tests decrease with aging; 1c) using the third percentile the minimal normal levels were: for heart rate response to deep breathing, 13 beats per minute (for people between 18 and 29 years of age) and 6 beats per minute (for people over 30 years old); for the heart rate response to the Valsalva maneuver, 1.21; for the heart rate response to standing up, 1.06; for the blood

pressure response to sustained handgrip, 10 mmHg and for the blood pressure response to standing up , - 20 mmHg.

The parasympathetic function was first compromised in diabetics that presented with cardiovascular nervous system damage. The sympathetic function was compromised later. The severity of autonomic neuropathy was correlated with the duration of diabetes and with severity of retinopathy and nefropathy. A correlation between the presence of symptom and the results of autonomic tests is also observed. A clinical indicator for the diagnosis of autonomic neuropathy using the symptoms of paresthesias, sweating and diarrhea was proposed. The method offers the possibility to identify the presence of autonomic dysfunction with 81% of positive predictive value, 72% of negative predictive value and 79% of accuracy.

The initial oximetric study, when the individuals were not sleeping, had the same results for health subjects and diabetics with autonomic neuropathy. During the night, diabetic patients had the same number of desaturation episodes but those episodes are more prolonged, and on several occasions were under 90%. These results might suggest that there is a defect in the ventilatory control function of diabetics with autonomic neuropathy.

3. INTRODUÇÃO

A motivação para este estudo surgiu na rotina de atendimento do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde tivemos a oportunidade de acompanhar pacientes diabéticos com sinais e sintomas de neuropatia autonômica cuja confirmação diagnóstica, pela inespecificidade, era difícil com os métodos disponíveis. Alguns destes pacientes, pela gravidade da sintomatologia e sinais inequívocos de denervação como hipotensão postural, preocupavam pela possibilidade de morte súbita.

Com o intuito de oferecer certo grau de certeza no diagnóstico desta condição em nosso meio, bem como melhor esclarecer os sintomas e sinais que estão relacionados aos distúrbios autonômicos iniciou-se estudos nesta linha.

Neste trabalho o assunto é introduzido através de uma revisão da literatura sobre o conceito, fisiopatologia e métodos diagnósticos da neuropatia autônoma. Além disso, como se pretendeu esclarecer a possibilidade de hipoxemia noturna associada a disautonomia sintomática também é apresentada uma revisão sobre os mecanismos de controle da ventilação.

1. NEUROPATIA AUTONOMA

1.1 Aspectos Históricos, Conceituais e Morfologia

Neuropatia diabética é um termo que descreve uma desordem demonstrável, ou clinica ou laboratorialmente, que ocorre em pacientes portadores de diabete sem outras causas de neuropatia (San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy, 1988). As desordens neuropáticas incluem manifestações somáticas e/ou do sistema nervoso autônomo. Este sistema é usualmente lembrado como relacionado à inervação eferente do músculo liso das vísceras ocas e arteríolas, e também de certos tecidos endócrinos e exócrinos, mas fibras sensitivas viscerais aferentes igualmente o compõe (Hillarp, 1959). Devido a isto, a neuropatia autônoma (ou autonômica) diabética engloba distúrbios motores, sensitivos e reflexos particularmente dos sistema cardiovascular, gastrointestinal e urogenital, bem como um comprometimento dos controles termorregulador, vasomotor, contra-regulador da secreção endócrina, mudanças dos reflexos pupilares, e anormalidades do controle da respiração.

A síndrome diabética foi descrita há 3500 anos, mas as desordens neurológicas à ela associadas foram pela primeira vez citadas em 1798 por John Rollo no livro *Cases of Diabetes Mellitus*. A relação causal entre diabete

mélito e doença neurológica, no entanto, só foi estabelecida em 1846 no estudo pioneiro de Marchal de Calvi. Mesmo assim, sómente um século após (Rundles,1945) surge na literatura uma descrição detalhada de neuropatia diabética, na qual é descrita a correlação existente entre a neuropatia periférica e autonômica, e entre a neuropatia e a retinopatia diabética. No mesmo estudo também foi observado que a mortalidade dos pacientes com sintomas de neuropatia autônoma está aumentada em relação aos demais. Estudando uma coorte de 4400 pacientes no período de 1947 até 1978, Pirart (1978), descreveu associação entre o surgimento dos vários tipos de complicações, e ressaltou a morbidade e mortalidade relacionada às complicações tardias do diabete mérito. Desde então inúmeros estudos surgiram na literatura, os quais contribuíram para o esclarecimento dos aspectos morfológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e prognósticos das neuropatias. Alguns destes estudos estão apresentados a seguir.

Várias alterações morfológicas associadas à neuropatia autonômica tem sido descritas. Em nervos esplâncnicos elas correspondem a: redução na densidade das fibras mielinizadas, desmielinização segmentar e degeneração axonal (Low, 1978). Perda de fibras também foram observadas no nervo vago (Kristensson, 1971; Low, 1978), nervos esofágicos (Smith, 1974) e nos nervos da parede da bexiga (Faerman, 1973); alterações inflamatórias nos gânglios

autonômicos também foram descritas (Duchen, 1980); assim como espessamento dos capilares do endoneuro (Bradley 1990).

1.2 Aspectos Fisiopatológicos

Já do ponto de vista fisiopatológico existem várias estudos, principalmente utilizando nervos periféricos, com resultados diversos e de difícil interpretação. Uma das teorias mais aceitas, por conseguir englobar a maior parte das observações até o momento, está resumida nas figuras 1 e 2, e será apresentada a seguir.

A hiperglicemia é a anormalidade metabólica mais óbvia no diabetes. Desta forma é razoável suspeitar que a hiperglicemia esteja envolvida na gênese das complicações crônicas desta síndrome. Em estudos realizados em animais já foi demonstrado correlação entre hiperglicemia e complicações microvasculares que podem ser prevenidas ou revertidas com insulina (Engerman, 1977; Maurer, 1975), de modo que é possível pressupor que processo semelhante esteja ocorrendo à nível de sistema nervoso. A hiperglicemia atuaria através de dois mecanismos: um metabólicos e outro vascular (Clements, 1979; Sidenius, 1982; Low, 1987; Greene, 1985).

No nervo a entrada de glicose não é dependente de insulina, de modo que o Diabetes provoca hiperglicemia endoneural (Greene, 1979). Esta hiperglicemia ativa as enzimas aldose redutase e sorbitol desidrogenase, substrato dependentes, levando a um aumento da produção de sorbitol, um

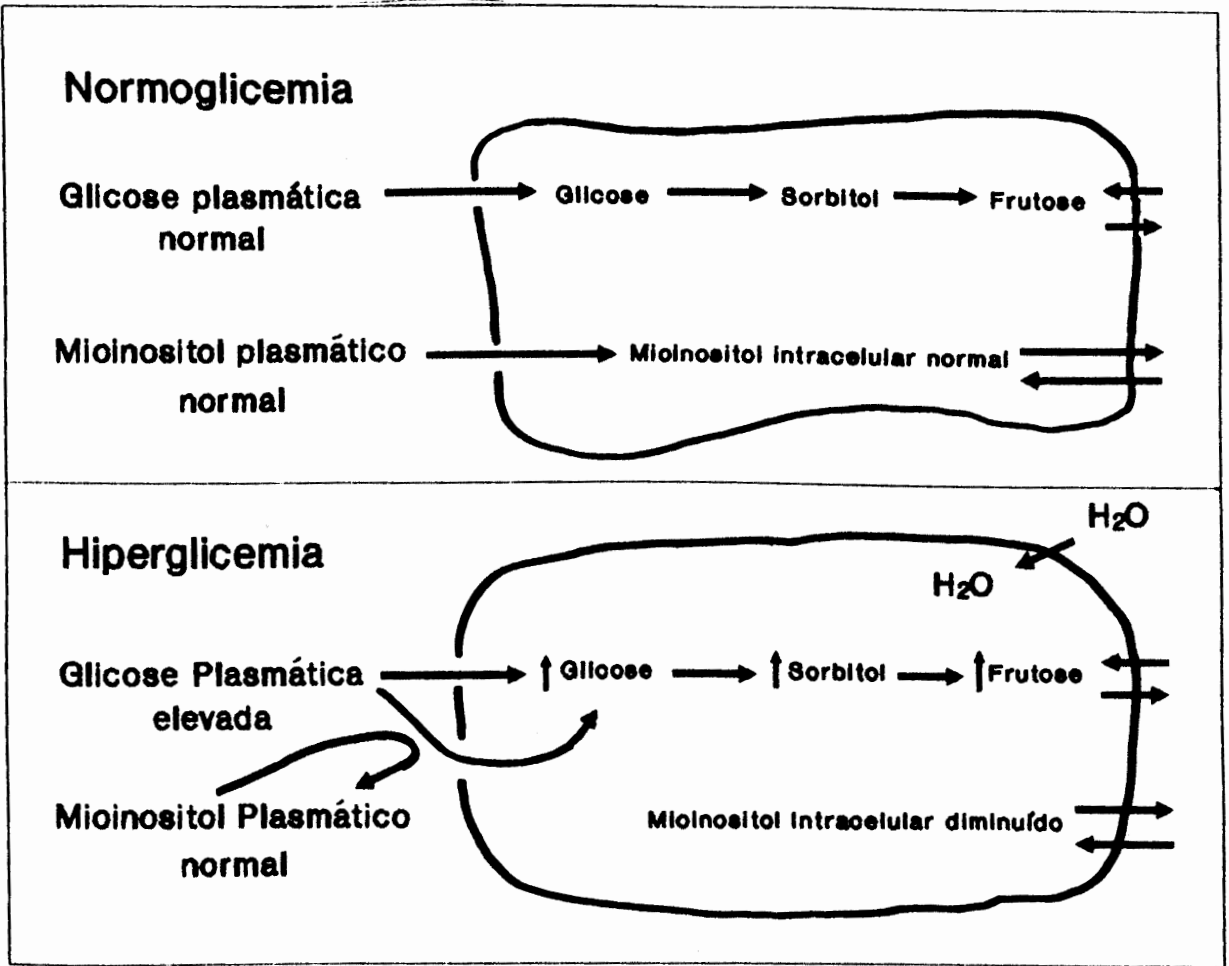


Figura 1: Mecanismo metabólico da gênese das complicações do diabetes (adaptado de Olefsky, 1988).

polihidroxil álcool (poliol) que pode também ser convertido a frutose (figura 1). O sorbitol difunde-se pobremente através da membrana celular e provoca um aumento da osmolaridade levando a um influxo de água, edema de células de Schwann, anóxia e desmielinização (Gabbay, 1973). Consistente com isto um aumento do conteúdo de sorbitol tem sido observado em tecido nervoso de ratos diabéticos o qual

é reversível com insulina (Gabbay, 1966). Entretanto, não existem evidências de que o edema da célula de Schwann realmente ocorra, embora expansão do endoneuro devido a um aumento do conteúdo de água já tenha sido encontrado (Jakobsen, 1978). O aspecto mais importante, entretanto, do acúmulo do sorbitol é a sua propriedade de provocar uma diminuição do transporte ativo do Mio-inositol através da diminuição da atividade da ATPase NA-K. O transporte do Mio-inositol é também reduzido competitivamente pelo aumento da entrada de glicose para a célula. O maior papel do mio-inositol intracelular é a incorporação reversível aos fosfoinositídeos. Estes são ligados a importantes mecanismos de regulação intracelular que envolvem mobilização do cálcio, ativação da proteína C quinase, e ativação do metabolismo das prostaglandinas via IP3 e Diacilglicerol (Greene, 1985). A redução da atividade da proteína C Quinase reduz, por sua vez, a atividade da ATPase NA-K a qual contribui para a anormalidade aguda da condução nervosa (Finegold, 1983). A correção dos níveis de Mio-inositol obtida com inibidores da aldose redutase melhora a condução nervosa (Greene, 1985).

A hiperglicemia pode gerar alterações nas propriedades reológicas do sangue que levam a um aumento da resistência vascular endoneural e redução do fluxo sanguíneo (Tuck, 1984). O possível efeito da hiperglicemia em induzir anormalidades na hemodinâmica nervosa é especulativo mas de crucial importância. A hipóxia endoneural resultante poderia

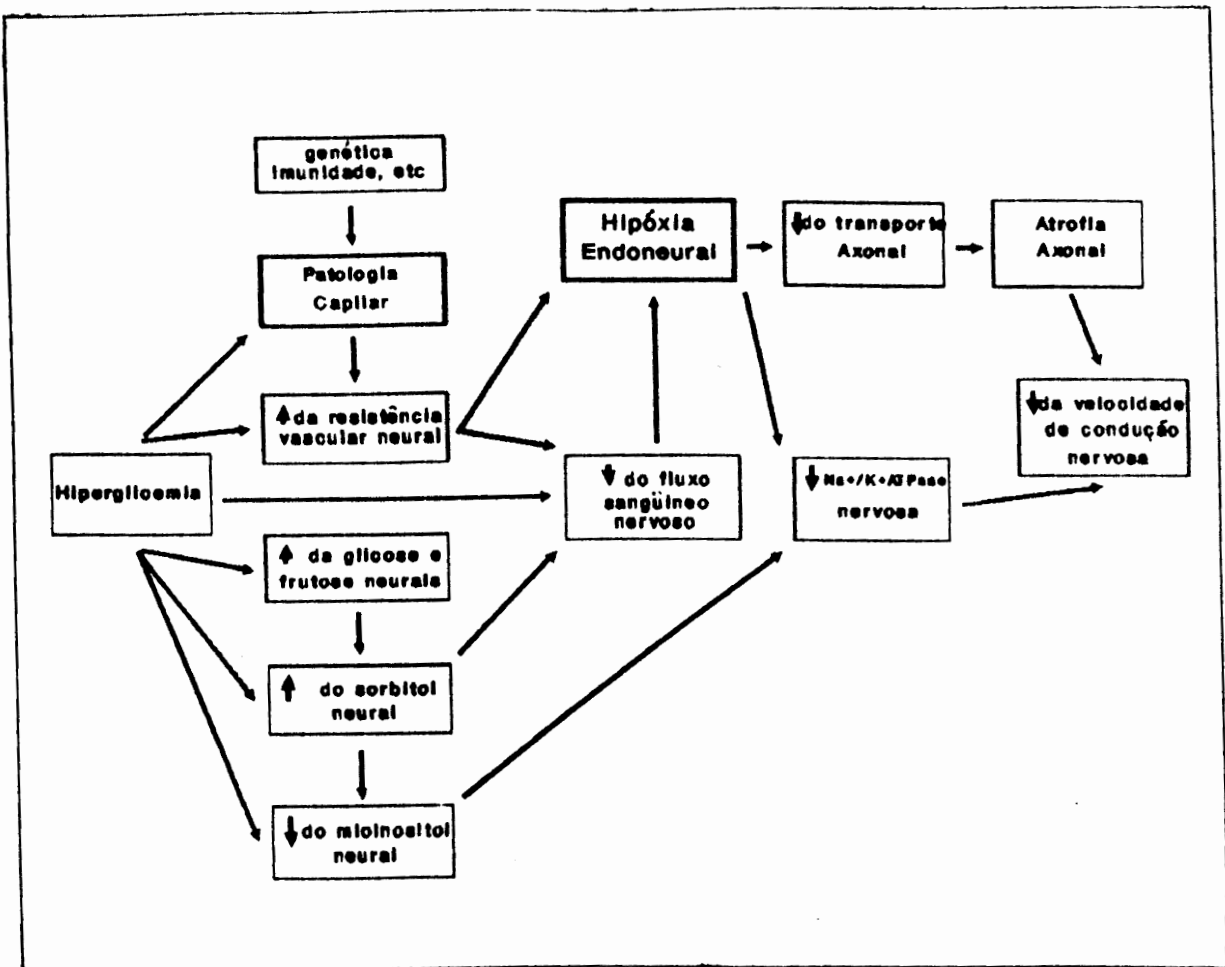


Figura 2: Patogênese sugerida para a neuropatia autônoma (adaptado de Low, 1987).

alterar o transporte axonal de proteínas estruturais e diminuir a atividade da ATPase Na-K. Ambos mecanismos são postulados para a redução da velocidade de condução e atrofia axonal. Uma vez estabelecida a hipóxia e a redução do conteúdo de mio-inositol no axônio estabelece-se um círculo vicioso que leva a progressivo comprometimento de função e lesão neuronal. A correção da hipóxia reduz as anormalidades de condução e estruturais observadas no diabetes experimental (Low, 1987). Malik, 1990, observou que pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica,

submetidos a hipóxia crônica, desenvolvem neuropatia periférica. O diagrama desta hipótese é mostrado na figura 2.

Outro mecanismo que pode ligar a hiperglicemia às complicações crônicas é a formação de proteínas glicosiladas não enzimaticamente in vivo. A glicosilação de proteínas é dependente do nível glicêmico e pode alterar a função das mesmas (Liang, 1986; Cerami, 1976; Schnider, 1981). A glicosilação das membranas celulares parece ser responsável pelo encurtamento da vida do eritrócito (Petersen, 1977). A glicosilação da membrana, pode também reduzir a capacidade de adaptação de forma dos eritrócitos, resultando em uma tendência à obstrução de capilares a qual está provavelmente conectada à isquemia periférica do diabete (Schmid-Shonbein, 1978; McMillan, 1978).

Analisados em conjunto, todos estes achados levam à conclusão de que a hiperglicemia está diretamente relacionada ao surgimento da neuropatia. Uma predisposição genética pode também estar envolvida, visto que anticorpos anti-medula adrenal, gânglios simpáticos e nervo Vago foram encontrados em membros não diabéticos de famílias de diabéticos com neuropatia autônoma. Em alguns destes indivíduos (sem diabete) foi diagnosticada disautonomia subclínica (Brow, 1991).

1.3 Aspectos Clínicos

É difícil avaliar a real incidência de neuropatia autônoma diabética porque os sintomas iniciais são vagos e inespecíficos e frequentemente não são reconhecidos pelo paciente e pelo médico. Além disto, as técnicas de diagnóstico muitas vezes diferem entre os serviços. Nas últimas décadas, a padronização de testes não invasivos de função autonômica, notadamente a cardiovascular, tem contribuído para aumentar a capacidade do clínico em diagnosticar esta complicação. Como consequência do uso sistematizado dos testes tem se observado uma prevalência entre 17 e 71% de anormalidades em testes autonômicos em diabéticos não selecionados (Ewing, 1987; Kennedy, 1989). A grande variabilidade pode ser explicada pelos diferentes critérios de inclusão e tipos de testes empregados (Tabela I).

A neuropatia autônoma pode ser responsável por sintomas que afetam quase todos os sistemas. Nos estudos disponíveis na literatura a prevalência destes sintomas tem sido aferida somente nas populações de diabéticos previamente testadas para neuropatia (Martin, 1953; Fernandez-Castaner, 1985; Ewing, 1980) o que pode superestimar a prevalência de sintomas.

No sistema cardiovascular a perda do controle simpático pode levar à hipotensão postural; manifestada por tonturas, distúrbios visuais ou síncope. Hipotensão postural

Tabela I - Prevalência de testes autonômicos anormais em diabéticos. (1) Variação da frequência cardíaca (FC) durante a manobra de Valsalva; (2) Variação da pressão arterial (PA) diastólica durante o exercício isométrico sustentado (Punho-pressão); (3) Variação da pressão arterial ao assumir a posição supina; (4) Variação da frequência cardíaca durante a respiração; (5) Variação da frequência cardíaca ao assumir a posição supina.

| Autor | N. de diabéticos | Critério de seleção | Teste Examinado | Percentual de anormais |
|--------------------|------------------|--|--|------------------------|
| Sharpey-Shafer | 337 | Pacientes consecutivos de uma clínica | Valsalva ¹ | 20% |
| Ewing | 124 | Seleção randomizada (25 - 54 anos) | Handgrip ² | 18% |
| Bhatia | 100 | Seleção randomizada | Valsalva ¹ | 24% |
| Canal | 105 | Pacientes consecutivos insulino-dependentes (15 - 55 anos) | Valsalva ¹ PA no ortostatismo ³ Punho-pressão ² | 36% 19% 4% |
| Hilsted | 126 | Seleção randomizada insulino-dependentes (25 - 45 anos) | Respiração ⁴ | 40% |
| Hulper | 92 | Insulino-dependentes consecutivos | Handgrip ² | 17% |
| Dyrberg | 75 | Insulino-dependentes consecutivos (30 a 50 anos) | Respiração ⁴ Valsalva ¹ Fc no ortostatismo ⁵ | 27% 17% 0% |
| Chippis | 60 | Seleção randomizada | Respiração ⁴ | 25 - 30% |
| Beylot | 117 | Diabéticos hospitalizados consecutivos | PA no ortostatismo ³ FC no ortostatismo ⁵ Respiração ⁴ | 8% 8% 20% |
| Fernandez-Castaner | 214 | Pacientes ambulatoriais (menos de 70 anos) | Respiração ⁴ Valsalva ¹ FC no ortostatismo ⁵ Punho-pressão ² PA no ortostatismo ³ | 37% |
| Kennedy | 417 | Pacientes consecutivos de um serviço de neurologia | Respiração ⁴ Valsalva ¹ | 71% 66% |
| Kruter | 48 | Pacientes consecutivos de um serviço de neurologia | Valsalva ¹ | 27% |

pode ser encontrada em até 30% dos pacientes portadores de neuropatia autônoma (Ewing, 1980).

No sistema gastrointestinal os sintomas são observados freqüentemente (em 15% na série de Rundles, 1945; e até em 76% na de Feldman, 1983) muitas vezes de forma intermitente. Os sintomas mais comumente relatados são: disfagia, pirose (devido a disfunção do esôfago), vômitos, anorexia, plenitude abdominal, hipoglicemias frequentes (devido à atonia gástrica), diarréia (em alguns casos provocada por estase intestinal que leva à excessiva proliferação bacteriana; estas bactérias na porção inicial do delgado podem desconjugar os sais biliares acarretando má-absorção e esteatorréia - Feldman, 1983), constipação (o sintoma mais freqüente nas duas séries citadas), incontinência esfinteriana (associada a perda do controle do esfícter anal).

As anormalidades do sistema urogenital estão entre as mais freqüentes e precoces. A impotência pode afetar de 35 a 75% dos diabéticos, dependendo dos critérios de seleção (McCulloch, 1980; 1984; Rubin, 1958; Schoffling, 1963; Elleberg, 1971). É dito que a neuropatia autônoma é responsável pela maior parte dos casos de impotência, mas devido a natureza multifatorial deste problema, a real incidência de impotência de causa neuropática não é conhecida. A disfunção sexual feminina parece ser menos freqüente e importante (Tyrer, 1983). Bexiga neurogênica

associada a infecções urinárias de repetição, retenção urinária, tem sido relatada (Frimodt-Moller, 1980).

Distúrbios da sudorese são classicamente descritos como sudorese excessiva em face e porção superior do tronco e perda da sudorese em membros inferiores, porém outras combinações tem sido observadas, bem como excessiva sudorese durante a alimentação - sudorese gustatória (Low, 1987). Estas anormalidades correlacionam-se com os testes cardiovasculares e com o limiar de sensibilidade cutânea (Kennedy, 1984).

Diminuição da resposta autonômica (mediada por glucagon e monoaminas) à hipoglicemia (Campbel, 1977; Gerich, 1973; Maher, 1977; Bolli, 1983; Havel, 1991) bem como dos sintomas adrenérgicos (White, 1983; Sussman, 1963) também tem sido atribuída ao comprometimento autonômico. Mais recentemente, a insuficiente resposta contrareguladora parece estar mais relacionada à um distúrbio funcional causado por episódios freqüentes de hipoglicemia levando à um círculo vicioso, e menos à uma lesão autonômica como na neuropatia autônoma clássica (Cryer, 1992).

1.3. Aspectos Diagnósticos

Tem sido observada correlação entre os sintomas e os sinais neurofisiológicos de disfunção autonômica. No estudo de Kennedy (1989), entretanto, 71% dos pacientes com sinais definidos de disfunção autonômica não revelavam sintomas e nenhum sintoma teve valor preditivo

para neuropatia autonômica, diagnosticada pelos testes cardiovasculares; de modo que o autor recomenda que o diagnóstico seja baseado na demonstração de anormalidades nos reflexos do sistema nervoso autônomo. Os testes cardiovasculares, utilizados no diabetes desde os anos 60, são simples, não invasivos, de baixo custo e permitem o estadiamento da neuropatia (Shappey-Slaffer, 1960; Wheeler, 1973; Ewing, 1985). Estes testes ganharam popularidade na prática clínica e em pesquisas de complicações crônicas do diabetes. A seguir descreveremos os testes cardiovasculares mais utilizados na literatura quanto a fisiologia e respostas à drogas.

1.3.1. Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda

Durante a respiração profunda se observa uma variação da frequência cardíaca (aumenta durante a inspiração e reduz durante o início da fase expiratória - figura 3) conhecida como arritmia sinusal.

Estudos em animais e humanos determinaram que esta resposta depende fundamentalmente do controle parassimpático, já que é bloqueada por atropina e não por propanolol (Katona, 1975; Rothschild, 1987, Kollai, 1990).

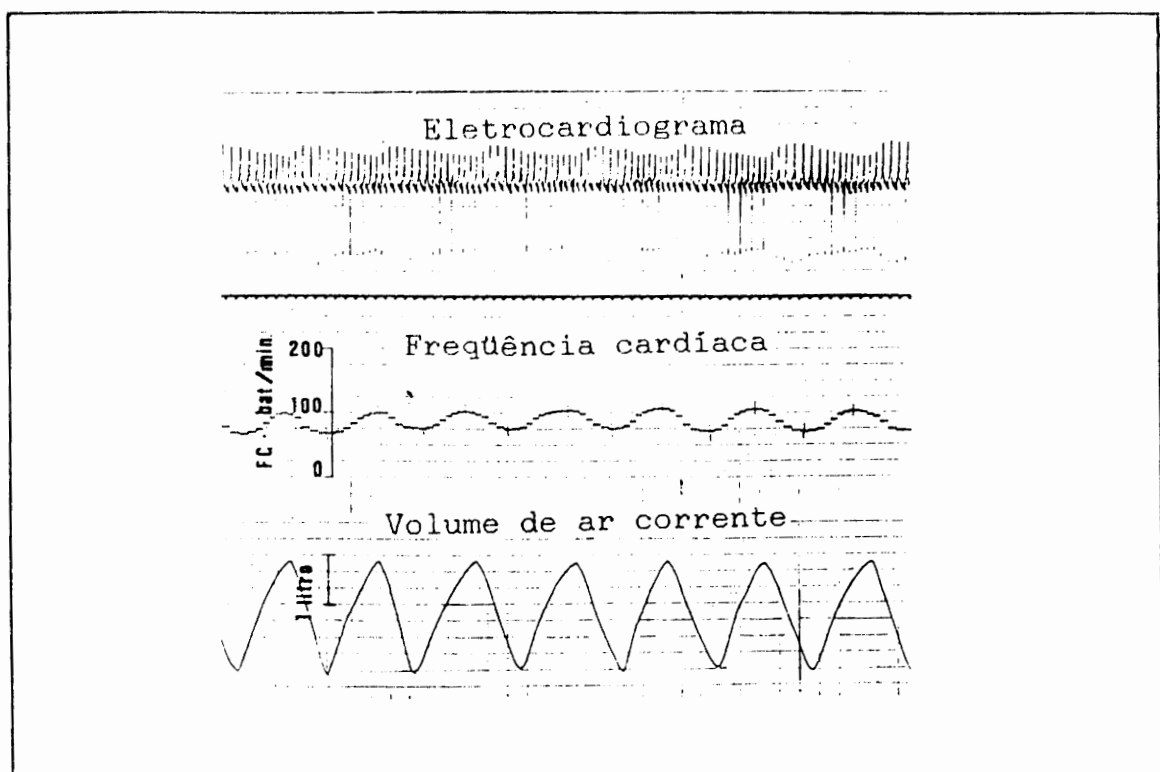


Figura 3: Variação da frequência cardíaca durante a respiração em um indivíduo normal (adaptado de Manço, 1991)

A influência do tônus simpático e parassimpático, frequência e volume ventilatório neste reflexo foi estudada por Kollai, 1990, em 29 adultos conscientes. Estes indivíduos foram estudados em duas ocasiões: na primeira foi avaliada a arritmia sinusal sob diferentes frequências respiratórias com e sem o bloqueio simpático por propranolol; na segunda, a arritmia sinusal foi avaliada, pedindo-se aos indivíduos que mantivessem uma frequência e volume ventilatório pré-determinados, em

condições basais, após bloqueio do parassimpático com atropina e após bloqueio do simpático e parassimpático, com propranolol e atropina. Uma vez bloqueados o simpático com propranolol, o controle parassimpático foi medido pela fração de perda da resposta cronotrópica durante a respiração profunda observada após o completo bloqueio com atropina em relação a resposta basal. Foi demonstrado que o tônus parassimpático não é igual a zero durante a inspiração. A variação da frequência cardíaca é maior quando o ciclo respiratório é mais lento e a resposta se mantém mesmo após o bloqueio do simpático. Existe uma correlação ($r = 0.93$) entre a magnitude da arritmia sinusal e a duração do ciclo respiratório, volume corrente e controle parassimpático .

Com relação à frequência respiratória a magnitude da resposta cronotrópica é máxima em torno de seis movimentos por minuto (Kennedy, 1989; Gallo, 1989).

Existem 5 formas de expressar o resultado deste teste, comumente encontradas na literatura: desvio-padrão (Bennett, 1977), diferença entre a máxima e a mínima frequências cardíacas, que é a forma mais freqüentemente empregada (Wheeler, 1973; Ewing, 1985; Dyrberg, 1981, entre outros), diferença entre o maior e o menor intervalo RR (Murray, 1975, Katona, 1975, Kollai, 1990) ; análise dos vetores resultantes das variações do RR durante a respiração (Shumer, 1988), e regressão entre as variações espectrais da frequência cardíaca e a respiração (Bernardi, 1989). Não há

consenso sobre a melhor forma de expressar os resultados, de modo que cada serviço deve padronizar a sua técnica (Ewing, 1990).

A técnica é sujeita a um coeficiente de variação significativo, aproximadamente 24% (Shumer, 1988); por isto, muitos pesquisadores sugerem que os resultados sejam expressos na forma de média de resposta em vários ciclos respiratórios (Ewing, 1990). O coeficiente de variação parece elevado nos indivíduos com respostas amplas e menos naqueles com respostas baixas ou anormais, sendo que uma vez anormal o teste se mantém anormal ou limítrofe em 97% das repetições (Mackay, 1980). Em aproximadamente 29% das pessoas normais e 17% dos diabéticos a maior resposta é obtida no primeiro ciclo respiratório (Ewing 1990), o que levou Ryder (1990) a sugerir o uso do valor obtido na primeira manobra. Estas diferenças podem ser devidas à diferentes volumes expiratórios. A posição em que o exame é executado, sentado ou em decúbito dorsal embora afete a resposta pressórica à respiração profunda não parece interferir na resposta cronotrópica (Wieling, 1990). Este teste está anormal em diabéticos com sintomas de neuropatia autônoma (Ewing, 1985; Kennedy, 1989; Wheeler, 1973) e também sem sintomas (Sundkivist, 1981, Murray, 1975) e nas fases iniciais da doença (neuropatia subclínica - Pfeifer, 1984; Lehtinen, 1989), correlacionando-se com a duração do diabete (Dyrberg, 1981).

1.3.2. Resposta da Frequência Cardíaca à Manobra de Valsalva

Em 1704, Valsalva idealizou uma forma de expelir o pus do ouvido médio, em pacientes portadores de otite média, através da expiração forçada contra a boca e o nariz fechados. Muito mais tarde, verificou-se que as mudanças de pressão intratorácica durante esta manobra provocavam reflexos cardiovasculares que se mostraram úteis na semiologia do aparelho cardiovascular (Nishimura, 1986).

Na pesquisa deste reflexo usualmente solicita-se ao indivíduo que sopra em uma cânula conectada à um manômetro anaeróide até uma pressão de 40 mmHg por 15 a 30 segundos. É desejável que haja um pequeno pertuito na cânula permitindo um contínuo vazamento de ar impedindo que a pressão do manômetro seja mantida sómente pela musculatura da boca. A perfeita realização da manobra é verificada através da observação de pletora facial, turgência jugular e contração dos músculos abdominais.

A resposta normal é usualmente dividida em 4 fases (figura 4). Na Fase 1 há um transitório aumento na pressão sistêmica com o início do esforço, refletindo um aumento da pressão intratorácica. Na fase 2 há uma gradual diminuição da pressão de pulso e do volume de ejeção devido à diminuição do retorno venoso. Estas alterações percebidas pelos barorreceptores levam a taquicardia e vasoconstrição. Com o alívio do esforço (fase 3), há uma queda transitória de pressão que resulta do represamento do sangue no leito pulmonar expandido, devido à abrupta queda

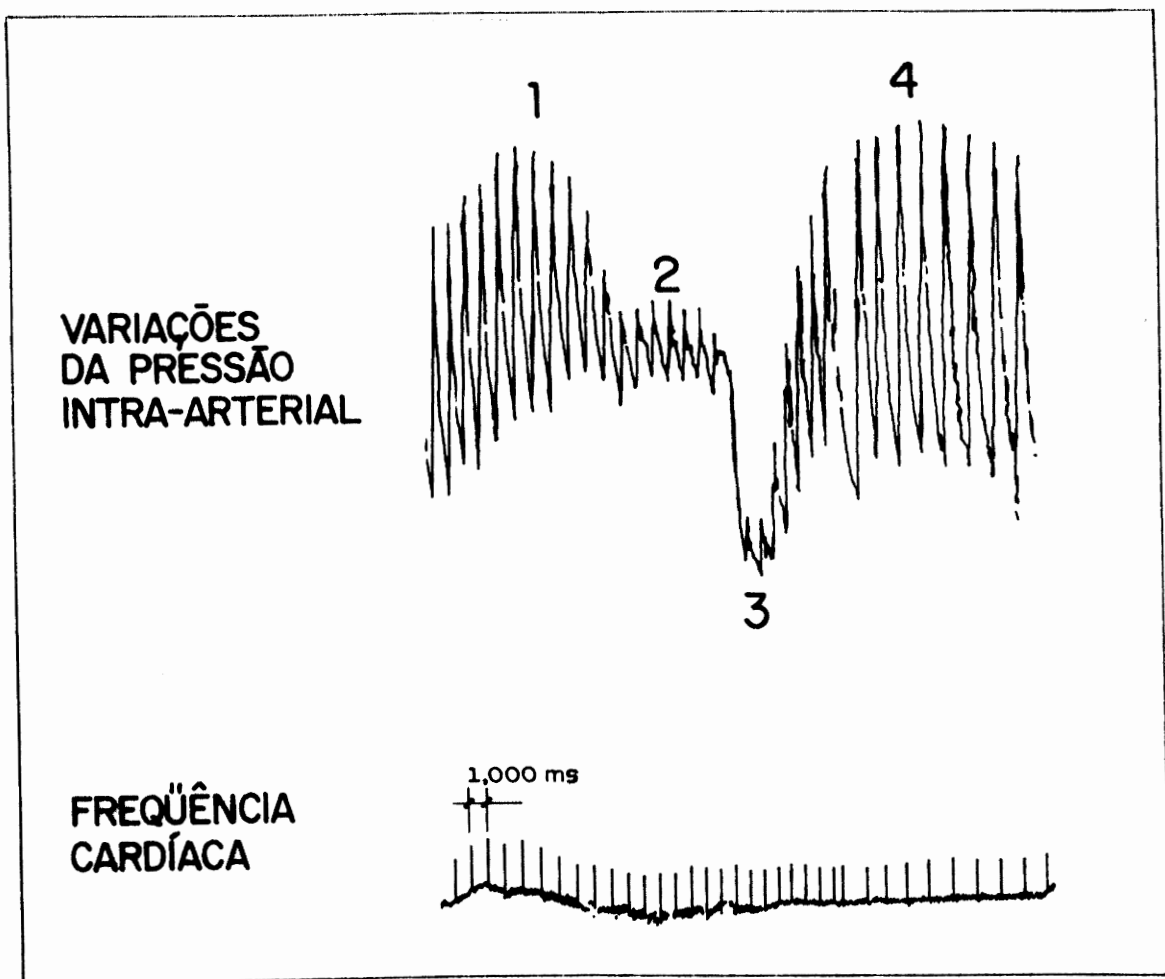


Figura 4: Registro intra-arterial das variações de pressão e frequência cardíacas observadas durante a manobra de Valsalva. Os números indicados correspondem às fases da manobra descritas no texto (adaptado de Nishimura, 1986).

da pressão intratorácica; seguido de um rebote de pressão a níveis superiores aos do início da manobra, ao que corresponde um período de redução da frequência cardíaca (fase 4). O reflexo depende, portanto, inicialmente do aumento da pressão intratorácica e posteriormente da resposta autonômica à queda de pressão arterial percebida pelos barorreceptores.

Na resposta à manobra de Valsalva estão envolvidos tanto o sistema simpático (a resposta é marcadamente reduzida pelo beta bloqueio - Lloyd-Mostyn, 1975) como o parassimpático (resposta reduzida, em menor proporção, por atropina - Rothschild, 1987). A resposta da frequência cardíaca a respiração é significativamente reduzida com menores doses de atropina do que as necessária para provocar redução da resposta à manobra de Valsalva sugerindo que a primeira seja mais útil para o diagnóstico de anormalidades mais sutis do controle parassimpático, enquanto que a segunda afere melhor a gravidade do dano (Rothschild, 1987).

Quando somente as variações de pulso são registradas, a resposta à manobra de Valsalva é usualmente expressa através de um índice construído com o quociente entre o maior intervalo RR na fase 4, e o menor intervalo RR, na fase 2 ou 3. A resposta a este teste tem uma distribuição assimétrica (Levin, 1966; Ewing, 1985) e sofre influência dos seguintes fatores: idade (Levin, 1966; Ewing, 1985; Kennedy, 1989), posição (maior resposta na posição sentado do que em decúbito dorsal - Harkel, 1990), pressão intratorácica (Korner, 1976). Um período de repouso prévio ao início dos testes de 5 a 10 minutos torna a resposta da frequência cardíaca mais ampla do que a que é provocada após um repouso de 1 minuto. Um repouso mais longo (20 minutos) não altera a característica da resposta (Wielieng, 1990). O

coeficiente de variação deste teste situa-se entre 5% e 18% (Levin, 1966; Schumer, 1988).

A manobra de Valsalva pode estar anormal nos diabéticos (Nathanielsz, 1967; Lloyd-Mostyn, 1975; Ewing, 1985; Kennedy, 1989), mesmo nas fases iniciais da doença (Dryberg, 1981; Pfeifer, 1984), correlacionando-se com outras complicações (Kruter, 1982).

1.3.3. Respostas hemodinâmicas à mudança de decúbito

Quando um indivíduo assume a posição ereta ativamente ou é passivamente inclinado com a cabeça em posição para cima (do inglês "tilting"), há a redistribuição gravitacional do volume sanguíneo que tende a se acumular nos membros inferiores e território esplâncnico, resultando em decréscimo do retorno venoso sistêmico para o coração e conseqüente redução do débito cardíaco e queda da pressão arterial.

As respostas da frequência cardíaca e da pressão durante o levantar ativo e passivo (70 graus) são mostradas na figura 5 (Borst, 1982).

A resposta inicial difere fundamentalmente no movimento ativo e passivo. No movimento ativo há uma aceleração imediata provavelmente decorrente da contração de grupos musculares pois assemelha-se a obtida na contração voluntária (figura 5). O aumento secundário da frequência cardíaca entre o 5 e 12 segundo após o levantar e a redução desta entre o 12 e 20 segundos são aparentemente

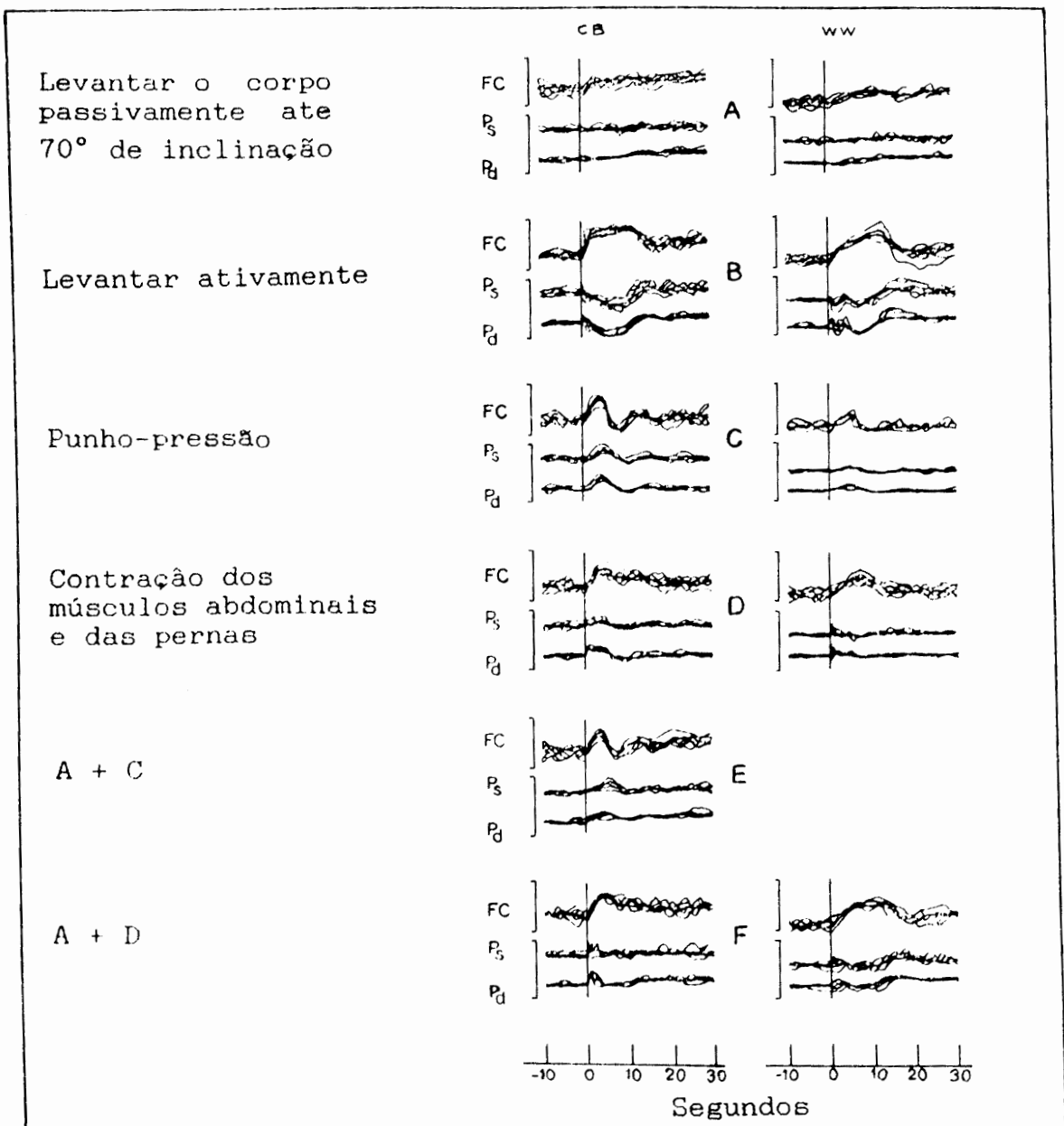


Figura 5: Resposta da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) às manobras de levantar passivamente (A), ativamente (B), Pulso-pressão (C), contração dos músculos abdominais e das pernas (D), e combinações destes (E e F); em 2 indivíduos. As várias linhas correspondem à repetições em um mesmo indivíduo. Ps: pressão sistólica; Pd: pressão diastólica. (Adaptado de Borst, 1982).

associados com a queda, recuperação e posterior rebote da pressão arterial resultante da manobra. Esta resposta cronotrópica é bloqueada por atropina mas não por propranolol, sendo, portanto, principalmente controlada pelo parassimpático (Ewing, 1980).

Em contraste, o levantar passivo induz um gradual aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. A resposta da frequência cardíaca ao teste postural passivo apresenta uma redução durante o uso de propranolol sugerindo a existência de um controle simpático neste reflexo (Lloyd-Mostyn, 1975).

A resposta pressórica, nas duas manobras, é mediada pelo simpático e envolve a liberação de norepinefrina dos neurônios pós-ganglionares do simpático e aumento na resistência vascular periférica (Cryer, 1980). Os pacientes diabéticos com neuropatia autônoma exibem uma reduzida liberação de catecolaminas durante o ortostatismo (Hilsted, 1982), e uma sensibilidade aumentada às catecolaminas infundidas devido a denervação crônica (Hilsted, 1987). Outros pacientes, entretanto, demonstram hipotensão postural com resposta catecolaminérgica normal ou aumentada, neste caso (denominado hipotensão postural hiperadrenérgica) a causa mais provável é contração do intravascular ou redução da massa de eritrócitos e não neuropatia autônoma (Cryer, 1980; Hilsted, 1982).

A resposta pressórica à mudança de decúbito apresenta grande variabilidade (Ewing, 1985). Esta resposta

não é influenciada pelo treinamento físico (Borst, 1982), mas sim pela idade (Ewing, 1985).

1.3.4. Resposta pressórica ao esforço isométrico sustentado (punho-pressão)

A contração muscular provoca uma resposta na pressão arterial sistêmica e na frequência cardíaca (figura 5) semelhante à mudança de decúbito (Borst, 1982). No teste da punho-pressão (do inglês "Handgrip") utiliza-se um dinamômetro manual. Quando se sustenta um esforço de 30% em relação ao máximo, por até 5 minutos, ocorre um aumento da pressão arterial. Este reflexo é atribuído, em parte, a um aumento do débito cardíaco dependente de um aumento da frequência cardíaca; e em parte por vasoconstricção periférica mediada por receptores adrenérgicos (Freyschuss, 1970). Ewing, 1973, observou que indivíduos diabéticos apresentavam uma menor elevação da pressão diastólica e semelhante aumento da pressão sistólica e da frequência cardíaca quando comparados com normais.

A resposta é expressa usualmente através da variação obtida na pressão diastólica. Este reflexo, que apresenta grande variabilidade (Ewing, 1985) está alterado nos pacientes com diabete e neuropatia, correlacionando-se com outros testes autonômicos (Ewing, 1985). No estudo de Ewing (1985), observou-se uma fraca correlação inversa da resposta com a idade sómente no grupo das mulheres.

1.3.5. Classificação da Neuropatia Autônoma

Vários estudos sugerem que a lesão autonômica não está simplesmente presente ou ausente, ao contrário, ela representa um espectro do mínimo ao máximo acometimento.

Lloyd-Mostyn (1975) mostrou que a função cardíaca parassimpática pode estar afetada sem acometimento da inervação simpática mas não o contrário. Wieling (1983) observou que as lesões do simpático ocorrem em diabéticos com doença de longa duração e extensa manifestação de comprometimento vagal. Estes achados tem sido confirmados por outros pesquisadores (Ewing, 1985; Sundkvist, 1981).

Baseado nas observações acima e na fisiologia dos testes cardiovasculares, Ewing (1985), propôs uma classificação da neuropatia autônoma, utilizando os cinco testes descritos. Os pacientes seriam classificados conforme o número de testes anormais: a neuropatia autônoma estaria ausente quando os cinco testes estivessem normais, incipiente quando somente um teste de frequência cardíaca estivesse anormal (frequentemente o teste da respiração); definida quando 2 ou 3 testes estivessem anormais (geralmente todos de frequência cardíaca) e grave quando 4 a 5 testes estivessem anormais e assim houvesse envolvimento do simpático. Reservou ainda a denominação de neuropatia atípica para aqueles casos em que a seqüência de acometimento se mostrasse diferente da usual.

1.4. Aspectos Prognósticos

A presença de sintomas de neuropatia autônoma (exceto impotência sexual) associada a testes cardiovasculares anormais tem implicações prognósticas. Em uma coorte de 73 pacientes (33 sem e 40 com neuropatia autônoma) a sobrevida dos pacientes com neuropatia autônoma foi 56% em 2.5 anos e 44% em 5 anos enquanto que a sobrevida do grupo com testes cardiovasculares normais e ausência de sintomas (exceto impotência sexual) foi comparável a da população não diabética pareada para sexo e idade, aproximadamente 85% em 2.5 anos e 82% em 5 anos (Ewing, 1980). Neste estudo estágios mais graves de neuropatia autônoma foram associados à maior mortalidade. De forma semelhante, Navarro (1990) seguiu um grupo de 232 pacientes (152 dos quais com neuropatia) e observou as taxas cumulativas de mortalidade por um período de até 7 anos. A mortalidade calculada no grupo de neuropatas foi 17% até 2.5 anos, 33% até 5 anos, e 40% em 7 anos; nos indivíduos sem neuropatia as taxas foram 4,6, 4,6 e 13,8% respectivamente. Uma das causas de mortalidade no grupo de diabéticos com neuropatia autônoma foi morte súbita, responsável por 20% dos óbitos no grupo de Ewing e 10% no grupo de Navarro.

A alta incidência de morte súbita em pacientes portadores de neuropatia autônoma, descrita também por outros autores (Page, 1978; Srnivansan, 1978), deve estar relacionada a distúrbios do ritmo cardíaco e/ou do controle respiratório (Ewing, 1986).

Estudos procurando esclarecer estas possibilidades são encontrados na literatura. Em relação à primeira, ou seja, a possibilidade de arritmias cardíacas, Ewing, 1983, observou que diabéticos não apresentam maior prevalência de arritmias quando monitorizados com ECG por 24 horas e comparados com indivíduos normais. Entretanto, dois estudos relataram que diabéticos com disautonomia tem um prolongamento de intervalo QTc quando comparados com indivíduos sem neuropatia (Belavere, 1988; Kahn, 1987). O prolongamento do intervalo QTc tem sido associado a um risco aumentado de arritmias ventriculares (Jackman, 1984).

Com relação à existência de um distúrbio respiratório vários autores (Page, 1978; Garcia-Bunel, 1978, Pont, 1978; Srinivasan, 1978; Kageyama, 1985) relataram casos de parada cardio-respiratória em pacientes diabéticos jovens com neuropatia autônoma durante infecções torácicas ou em recuperação pós-anestésica, sendo que em alguns relatos a parada respiratória precedeu a cardíaca de forma evidente (Page, 1978).

Para a compreensão sobre o mecanismo pelo qual a neuropatia autônoma interfere na respiração, é necessário uma revisão dos aspectos fisiológicos do controle respiratório, que desenvolveremos a seguir.

2. NEUROPATIA AUTONOMA E CONTROLE RESPIRATORIO

2.1. Controle Ventilatório

O sistema respiratório é o responsável pela manutenção da PaO₂ (pressão parcial de oxigênio) sanguínea constante nas mais variadas condições metabólicas, tais como stress e exercício físico. No exercício extenuante, por exemplo, a PaO₂ mantém-se constante apesar de um aumento de 10 vezes no consumo de oxigênio. A correspondência entre o volume ventilatório e as necessidades de captação de oxigênio e eliminação de CO₂ (dióxido de carbono) resultam da responsividade de 3 sistemas receptores bem caracterizados que interagem para regular a respiração: 1) receptores das vias aéreas e parênquima pulmonar; 2) os quimiorreceptores periféricos localizados nos corpúsculos carotídeos; 3) os quimiorreceptores centrais localizados na face ventral do bulbo. Os impulsos nervosos provenientes destes receptores são integrados e modulados na medula com impulsos provenientes de centros mais altos do cérebro. Uma descrição sucinta sobre os mecanismos pelos quais os estímulos são captados e transmitidos pelos receptores é apresentada a seguir.

2.1.1 Receptores das Vias Aéreas e Intrapulmonares

As vias aéreas tem intensa inervação autônoma. A inervação autônoma pulmonar é suprida pelo componente simpático adrenérgico, parassimpático colinérgico

e por um sistema não adrenérgico e não colinérgico cujos neurotransmissores são polipeptídeos. Anatomicamente, a inervação pulmonar é suprida pelo nervo Vago e por fibras do quarto e quinto gânglios simpáticos superiores (Barnes, 1986).

A via eferente se transmite via nervo Vago através de 3 tipos de receptores: receptores de estiramento (de lenta e de rápida adaptação), os de irritação, e as fibras C. Os receptores de estiramento são responsáveis pelo reflexo de Hering-Breuer o qual inibe a atividade inspiratória e a descarga vagal tônica quando o pulmão é submetido a altos volumes. Eles também levam a um reflexo de broncodilatação por inibir o tônus vagal. Os receptores de irritação são excitados principalmente por estímulos mecânicos e provocam broncoconstrição por aumento do tônus parassimpático. As fibra C, não mielinizadas (ao contrário das demais), são silentes durante a ventilação eupnéica e não parecem participar do controle normal da respiração. Elas são, entretanto, sensíveis à estímulos patológicos tais como edema pulmonar intersticial, embolia e pneumonia e podem ter um papel importante na determinação do padrão respiratório nestas doenças (Martinez, 1992; Barnes, 1986).

A via eferente colinérgica é responsável por broncoconstrição e pela manutenção do tônus brônquico. Isto pode ser demonstrado através da broncodilatação induzida pelo bloqueio parassimpático (Douglas, 1979; De Troyer, 1979) em indivíduos normais.

Não existem evidências de um tônus simpático de repouso em vias aéreas de indivíduos normais (Barnes, 1986; Zaid, 1966; Tattersfield, 1973). O papel fisiológico da inervação simpática pulmonar provavelmente está em atuar de forma inibitória quando o tônus brônquico parassimpático está aumentado. A pequena influência da inervação simpática pode ser observada através do pequeno número de receptores adrenérgicos presentes no pulmão (Pack, 1984). Indivíduos submetidos a simpatectomia cervical para controle da sudorese apresentam pequena diminuição dos volumes pulmonares em relação aos controles pré-operatório e esta diferença pode estar associada principalmente à perda da excursão diafragmática pela lesão frênica e não por uma possível diminuição do tonus broncodilatador simpático (Molho, 1982).

2.1.2 Quimiorreceptores Periféricos

Os receptores periféricos são mais conhecidos do que os centrais e, provavelmente, mais sofisticados. Estão localizados nos corpúsculos aórticos e carotídeos. São constituídos por células glomosas, células lamelares, nervos e vasos. A inervação é suprida pelo nervo do seio carotídeo e um ramo do simpático cervical superior. O nervo do seio carotídeo é composto por fibras eferentes autonômicas do glossofaríngeo, barorreceptoras carotídeas e quimiorreceptoras eferentes (Cherniack, 1982).

Os receptores periféricos detectam em frações de segundos, o nível de PaO₂, PaCO₂ e H⁺ do sangue arterial e transformam, por um processo desconhecido, estes níveis em descargas de frequência. Sua atividade pode ser modulada por neurotransmissores, por variações do fluxo sanguíneo, por temperatura, e possivelmente por ação direta de axônios autonômicos eferentes. A sensibilidade à O₂ e CO₂ pode ser mediada por receptores diversos mas que se interrelacionam. Desta forma, a resposta à hipóxia é grandemente diminuída em presença de hipocapnia, e a resposta à hipercapnia é reduzida por hiperóxia (Cherniack, 1982).

A função dos receptores carotídeos pode ser influenciada pela inervação simpática e pelas fibras centrifugas do nervo sinusal. A estimulação simpática aumenta a ventilação ao mesmo tempo que reduz o fluxo sanguíneo no corpo carotídeo. É possível, que a resposta ventilatória esteja relacionada à variações metabólicas locais, secundária à vasoconstrição e/ou a ação direta dos neurônios simpáticos sobre as células dos receptores. O corpo carotídeo tem um alto consumo de O₂ e a vasoconstrição pode causar isquemia, levando à hipóxia local a qual determinaria o aumento reflexo da ventilação (Bruce, 1987).

A estimulação dos axônios aferentes do nervo sinusal tem ação inibitória sobre as descargas dos quimiorreceptores carotídeos produzindo vasodilatação local.

Novamente, as alterações perfusionais podem ter um papel na inibição da atividade dos quimiorreceptores (Cherniack, 1982).

Em humanos, o bloqueio dos nervos vagos e glossofaríngeo com xilocaina, provoca uma diminuição da resposta à hipercapnia presumivelmente por comprometimento da via aferente (Guz, 1966).

2.1.3. Quimiorreceptores Centrais

Algumas evidências sugerem a existência de quimiorreceptores centrais na superfície do bulbo já que tem sido verificado que mesmo anulando-se os quimiorreceptores periféricos por denervação dos corpos carotídeos, persistem as respostas ventilatórias ao CO₂.

Embora tanto o CO₂ quanto o H⁺ sejam capazes de produzir mudanças na ventilação, vários experimentos indicam que a face ventral do bulbo é sensível apenas à concentração de H⁺. A resposta aos níveis de CO₂ ocorreria de uma forma indireta. Esta região do sistema nervoso é rica em anidrase carbônica que cataliza a reação de CO₂ e água gerando ácido carbônico. A queda do pH produziria a resposta ventilatória. Se banharmos a face ventral do bulbo com uma solução tamponada com bicarbonato, impedindo a acidose, a resposta ao CO₂ desaparece (Bledsoe, 1981).

Além disso, segundo revisão realizada por Martinez, 1982, certas substâncias tem efeito excitatório

sobre a ventilação quando instiladas na superfície ventral do bulbo, tais como acetilcolina e nicotina. Outras não tem nenhum efeito sobre esta área, tais como a adrenalina, noradrenalina e serotonina. Outras ainda, provocam depressão ventilatórias, como os anestésicos locais, pentobarbital e vários outros neurotransmissores inibitórios como as encefalinas e o GABA (ácido gama-aminobutírico). O resfriamento do tecido nervoso, à este nível, provoca depressão da ventilação.

Sabe-se hoje que os integradores não são estruturas diferenciadas, os antigamente chamados centros respiratórios, mas sim, grupos de neurônios que tem atividade em fase com a ventilação, concentrados em regiões do tronco cerebral. Reconhece-se hoje a existência de pelo menos tres grupos de neurônios respiratórios na ponte, seis outros grupos no bulbo e, mais recentemente, investiga-se a existência de grupos de neurônios medulares capazes de gerar ritmo respiratório (Long,1983).

Acredita-se que o ritmo respiratório seja gerado no bulbo uma vez que transecções bulbares altas não impedem a continuação de uma respiração rítmica e que a destruição da porção inferior do bulbo (área denominada nó vital) faz cessar a ventilação. Extensas redes neuronais existem entre os núcleos pontinos e os principais grupos de neurônios respiratórios bulbares. O conhecimento destas ligações e o fato de que a estimulação elétrica dos núcleos

pontinos pode provocar o término prematuro do ciclo respiratório em andamento (trocando inspiração para expiração ou vice-versa), reforçam a hipótese de que a função dos neurônios respiratórios pontinos é de moduladores finos do ritmo gerado à nível bulbar (Long,1982).

As estruturas mais altas do sistema nervoso central como o mesencéfalo, diencéfalo, cerebelo e cérebro, tem importância no controle da ventilação do ponto de vista do sistema voluntário. O mesencéfalo e o diencéfalo participam das mudanças provocadas na ventilação pelo ciclo sono-vigília, as reações de raiva e medo e a regulação da temperatura corporal (Cherniack, 1981).

Os efetores do sistema de controle da ventilação são os músculos que recebem estímulos em fase com a ins ou expiração. Sua atividade gera mudanças de volumes pulmonares ou contribui para estabilizar a parede torácica e as vias aéreas.

Os músculos das vias aéreas superiores representam uma categoria importante de auxiliares da ventilação. Sua ativação coordenada mantém a permeabilidade de certos segmentos das vias aéreas. As vias aéreas, na maior parte de sua extensão, são protegidas de colapso durante a inspiração por estruturas ósseas e cartilaginosas. Na faringe, porém, são os músculos abdutores que impedem o colapso inspiratório. Em situações de redução do tônus

muscular por doença neuromuscular ou fisiologicamente induzida pelo sono podem criar-se condições para o surgimento de obstruções da faringe durante a inspiração por ineficácia dos músculos abdutores (Martinez, 1992).

Considerando-se a grande participação do sistema nervoso autônomo na transmissão de informações entre os receptores e órgãos efetores responsáveis pela ventilação seria de se esperar que em condições de denervação autonômica ocorram distúrbios no controle da ventilação.

2.2. Reflexos respiratórios em diabéticos

A integridade dos quimiorreceptores centrais e periféricos é tem sido avaliada através da resposta à hipercapnia (centrais e periféricos) e a hipóxia (periféricos). O estudo dos quimiorreceptores em pacientes diabéticos mostra resultados controversos.

Williams (1984), estudando a resposta à hipóxia, hipercapnia e exercício em 52 diabéticos e 65 controles observou redução da resposta à hipercapnia ou à hipóxia em 17 (33%), e a ambas em 5 (10%) dos diabéticos. No grupo controle, somente 1 indivíduo teve resposta anormal à um estímulo. A prevalência de neuropatia autônoma neste experimento foi 25%. As respostas ventilatórias não se correlacionaram com a presença de neuropatia.

Em 10 diabéticos com neuropatia autônoma, Homma (1981), observou uma redução da resposta ventilatória

à hipercapnia progressiva com hiperóxia quando comparados com 10 controles não diabéticos e sem pneumopatia.

Calverley (1982), estudou a resposta à hipóxia transitória durante o exercício em diabéticos sem neuropatia (n=12), com neuropatia ausente mas testes cardiovasculares limítrofes (n=4) e com neuropatia definida ou grave sintomática (n=6), classificados conforme a resposta aos testes cardiovasculares. A resposta à hipóxia foi semelhante nos 3 grupos, mas nos pacientes com neuropatia grave se observou uma menor resposta cronotrópica à hipóxia.

A resposta ventilatória à hipóxia e a hipercapnia foram examinadas separadamente em 3 grupos de indivíduos: 17 normais, 11 diabéticos sem neuropatia e 11 diabéticos com neuropatia (3 ou 4 testes cardiovasculares anormais). Não foram demonstradas diferenças nas respostas ventilatórias para qualquer grupo (Soller, 1982).

Já nas vias aéreas, muitas anormalidades tem sido descritas. A inalação de histamina (que estimula os receptores de irritação e fibra C) provoca uma hiperresposta brônquica em diabéticos com neuropatia, que pode estar associada a uma hipersensibilidade de denervação talvez mediada pela via não adrenergica e não colinérgica (Rhind, 1987).

O limiar para tosse induzida por ácido cítrico está aumentado em diabéticos com neuropatia (Vianna,

1988; O'Donnel, 1988) sugerindo diminuição dos mecanismos de defesa brônquicos na neuropatia diabética.

O tônus brônquico está diminuído em indivíduos diabéticos com neuropatia autônoma (Bertherat, 1991; Douglas, 1981; Fonseca, 1989). Isto provavelmente pode ser atribuído ao precoce comprometimento do parassimpático na neuropatia autônoma. Este fato pode explicar a baixa prevalência de asma entre estes pacientes (Laser, 1987). O papel da disfunção do sistema simpático sobre o pulmão do diabético não é conhecido.

É interessante notar a ausência de relatos de avaliação de função dos músculos respiratórios em diabéticos.

2.3. Controle respiratório durante o sono

O estudo do padrão respiratório e da saturação arterial durante o sono fornece informações sobre a mecânica respiratória e controle autonômico da respiração. O sono altera o controle da ventilação em todas as suas etapas. Os sensores tem sua atividade reduzida, os integradores deixam de receber e controlar os impulsos aferentes e os neurônios efetores são bloqueados em sua atividade, principalmente em sono REM. As estruturas altas do SNC tem importante papel na maioria dos reflexos de defesa. A tosse, por exemplo, só ocorre quando o estímulo nas vias aéreas é suficiente para causar um despertar (Martinez, 1992).

E importante entender-se o sono para a compreensão do mecanismo das alterações que ele provoca no controle respiratório. O sono do adulto é claramente dividido em 4 estágios de sono não-REM (do inglês "rapid eyes movement") nos quais há um progressivo decréscimo da frequência e aumento da amplitude das ondas do eletroencefalograma; e 2 estágios de sono REM caracterizado por baixa voltagem e frequências mistas das ondas do eletroencefalograma que lembram o estado vigil. O sono REM é associado com perda do tônus muscular (REM tônico), embora atividade muscular fásica e movimentos oculares ocorram (REM fásico). O sono REM caracteriza-se pela ocorrência de sonhos e de instabilidade do sistema nervoso autônomo, tais como variações na respiração, circulação e regulação térmica (Baker, 1985).

A resposta ventilatória à hipercapnia hiperóxia e a hipocapnia estão reduzidas durante o sono REM, o que pode refletir mudanças nas funções integrativa do sistema nervoso central, ou redução da função dos órgãos efetores: músculos intercostais e diafragma. Em animais, a resposta à hipóxia que está essencialmente inalterada durante todos os estágios do sono, deve ser importante na recuperação da apnéia e da hipoventilação que ocorrem durante o estágio REM do sono. Este julgamento é sustentado por duas observações: (1) a inalação de oxigênio à 100% imediatamente antes do início de apnéias durante o sono REM em cães pode prolongar a duração das mesmas, e (2) após a

denervação dos quimiorreceptores da carótida e arco aórtico em gatos ocorre uma grande flutuação da PaO₂ arterial durante o sono REM (Phillipson, 1978).

Em humanos, entretanto, a resposta à hipercapnia e à hipóxia parecem estar reduzidas durante o sono REM e não REM em mulheres e em homens comparativamente à vigília. Da mesma forma, ambas respostas estão mais deprimidas durante o sono REM do que durante o não REM (Martinez, 1984).

A resposta ao estímulo dos receptores de estiramento (Reflexo de Hering-Breuer) está diminuída na fase de sono REM mas permanece normal no não-REM (Farber, 1976).

Durante o sono REM pode ser observada uma redução do volume de ar corrente da ordem de 37%, do volume minuto (em 26%), da taxa de fluxo inspiratório, do "drive" inspiratório; há redução da saturação de oxigênio arterial e aumento da PaCO₂ (Douglas, 1982; Millmann, 1988; Fletcher, 1983).

A ventilação alveolar também está diminuída durante o sono não-REM. Isto é indicado por constantes elevações na PaCO₂ arterial e venosa, variando de 2 a 8 mmHg. Reduções recíprocas ocorrem na PaCO₂ de 3 a 10 mmHg. Pelo fato da hemoglobina de indivíduos normais estar na porção achatada da curva de dissociação da hemoglobina, a saturação arterial da oxihemoglobina (SaO₂) geralmente diminui em menos de 2%. Estas alterações ocorrem apesar do

fato de se haver relatado, em geral, que o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono diminuem na ordem de 10% durante o sono (Shepard, 1985).

Alterações do tônus muscular são vistas durante o sono. Durante o sono não REM, há relaxamento da musculatura esquelética mas não do diafragma e músculos intercostais. Os músculos intercostais, na verdade, tem sua atividade fásica aumentada provavelmente devido à variações posturais. Durante o sono REM, entretanto, há inibição pos-sináptica dos motoneurônios causando a chamada "paralisia REM", que envolve os músculos intercostais e acessórios, forçando o diafragma à aumentar sua atividade fásica. Assim é predominante durante o sono REM alterações musculares que interferem na ventilação (Martinez, 1984).

A musculatura das vias aéreas superiores é importante para a manutenção da permeabilidade destas vias. Estes músculos mostram o mesmo padrão observado em outros grupos musculares, isto é, leve redução de atividade no sono não REM e profunda redução de atividade durante o sono REM. Isto pode ser responsável pelo aumento da resistência da via aérea observado durante o sono (Strohl, 1986).

Os estágios do sono REM e não-REM significam distintos estágios de organização, função e controle neurofisiológico e não uma progressão constante entre o estado de sono e vigília (Philipson, 1978).

Em geral, o estado acordado é mantido por uma descarga tônica a partir de neurônios monoaminérgicos da

substância reticular ascendente do troncocerebral e mesencéfalo. O início do sono não-REM provavelmente envolve a retirada passiva deste estímulo tônico associada a ativa inibição do sistema de vigília a partir do tronco cerebral.

O fato de que apnéias pós-hiperventilação ocorrem durante o sono mas não durante a vigília, indica a existência de um estímulo não químico para a ventilação. A vigília pode atuar aumentando a sensibilidade e alterando os limiares do sistema de controle metabólico, independentemente de todos os estímulos sensitivos para a ventilação. O efeito da hipocapnia (a qual remove o estímulo do CO₂) associada a hiperóxia (que remove o estímulo do O₂) e somados ao bloqueio vagal (a qual remove a influência de todos os outros receptores) é provocar uma clara redução da ventilação durante o sono não REM mas não durante a vigília e o sono REM. Assim, há um mecanismo garantindo a ventilação durante a vigília e sono REM que não está presente durante o sono não REM (Martinez, 1984).

Por outro lado, o sono REM parece ser controlado por descargas colinérgicas de neurônios da formação reticular pontina, das quais procedem as descargas cerebrais ascendentes responsáveis pelos achados eletroencefalográficos, instabilidade autonômica, movimentos oculares rápidos e descargas descendentes que inibem o tônus muscular (Phillipson, 1978).

Durante o sono não REM, o controle da ventilação é provavelmente dependente do sistema de controle

metabólico ou automático e sómente minimamente perturbado pelo comportamento ou sistema voluntário de controle. No sono REM o eletroencefalograma indica atividade cortical, a qual pode representar influência das estruturas altas do sistema nervoso central sobre a respiração durante este estágio (Orem, 1986).

Um pequeno número de apnéias, hipoventilação, e respiração periódica é freqüentemente observado em indivíduos normais. As apnéias tem, geralmente, duração inferior à 20 segundos e ocorrem em uma freqüência menor do que 5 por hora de sono. Elas geralmente produzem discretas reduções na SaO₂, ocorrem com freqüência máxima durante o sono REM e os estágios 1 e 2 do sono não REM e raramente são observadas nos estágios 3 e 4 do sono não REM. Aumento da idade, sexo masculino, obesidade e uma história de roncos são fatores de risco para um aumento da freqüência de episódios de apnéia (Shepard, 1985).

2.4. Ventilação durante o sono em diabéticos

Ao analisar os estudos em que foi avaliada a possibilidade de uma maior prevalência de apnéia do sono nos pacientes diabéticos portadores de neuropatia autônoma, verifica-se que o número de pacientes estudados é pequeno e os resultados são contraditórios.

Rees, 1981, estudou a dinâmica do sono em dois grupos de 8 pacientes diabéticos, um grupo com neuropatia autônoma e outro sem, comparáveis quanto a idade,

sexo e duração do diabetes. Em três homens portadores de neuropatia foi observado um número elevado de episódios de apnéia durante a noite. Nestes indivíduos foram observadas apnéias centrais e obstrutivas, assim distribuídas: o primeiro, 8 centrais e 30 obstrutivas; o segundo, 27 centrais e 0 obstrutivas; e o terceiro, 70 centrais e 3 obstrutivas. Os demais indivíduos portadores de neuropatia foram semelhantes aos controles.

Catterall, 1984, usando o mesmo desenho experimental (dois grupos de 8 indivíduos diabéticos com e sem neuropatia autônoma), não observou diferença entre os grupos no que tange ao menor nível de saturação arterial de oxigênio, número de episódios de apnéia, duração média dos episódios de apnéia e duração média do maior episódio de apnéia observado.

Guilleminault, 1981, relatou quatro pacientes com neuropatia autônoma dos quais dois apresentavam apnéias obstrutivas com a frequência de 9 e 11 episódios por hora e com dessaturação de 81 e 77% respectivamente; e um que apresentava 6 episódios de apnéia central por hora com dessaturação a 84%.

Assim, vários estudos descritos parecem indicar que exista uma disfunção respiratória em indivíduos diabéticos a qual poderia estar associada à neuropatia autônoma e contribuir para a alta incidência de morte súbita

nestes indivíduos. Com o intuito de melhor esclarecer estas possibilidades decidimos avaliar a saturação arterial de oxigênio em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica sintomática. Como o estudo da saturação arterial durante o sono fornece informações sobre o controle autonômico da respiração o estudo foi realizado durante a noite, ou seja o período de sono usual dos indivíduos.

4. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo estão divididos em duas etapas. Em um primeiro momento desejamos padronizar os testes cardiovasculares em uma população de indivíduos normais, e estudar uma população de indivíduos diabéticos com o intuito de definir em nosso meio: 1) critérios de normalidade, 2) variabilidade, 3) seqüência de anormalidade dos testes, 5) relação do grau de neuropatia autonômica e a presença de sintomas, tentando construir um indicador clínico para a presença de neuropatia autônoma, 4) estabelecer uma correlação entre neuropatia autônoma e o tipo, duração do diabete, e presença de outras complicações crônicas. Esta primeira etapa, visava conhecer a população de diabéticos e desenvolver tecnologia à ser utilizada em estudos seguintes.

Posteriormente, pressupondo que o comprometimento neurológico significativo pelo diabete leva a uma anormalidade do controle autonômico da respiração predispondo à períodos de hipoxemia, nos interessamos em observar a oxigenação sanguínea em diabéticos com neuropatia autônoma. Imaginamos que este déficit, se presente, seria mais facilmente evidenciado em um momento particularmente suscetível, como por exemplo durante o sono. Desta forma, procuramos avaliar a possibilidade de uma repercussão clínica para os distúrbios encontrados no controle nervoso

autônomo pulmonar. Assim, estudamos de forma transversal a saturação de oxigênio em indivíduos diabéticos portadores de neuropatia definida e grave, sintomática, a fim de verificar se estes pacientes apresentavam diferente oxigenação durante a noite quando comparados com indivíduos normais; pareados quanto à idade, sexo e peso corporal.

Por motivos didáticos o material e métodos e os resultados destas duas etapas serão apresentados em dois capítulos separados:

I. Padronização dos testes cardiovasculares em indivíduos normais e avaliação da relação de testes cardiovasculares anormais e sintomas em pacientes diabéticos.

II. Saturação de oxigênio arterial noturna em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica grave.

5. TESTES CARDIOVASCULARES

5.1. PACIENTES, MATERIAIS E METODOS

1. Pacientes, Materiais e Métodos

1.1 Indivíduos

Foram constituídos dois grupos de indivíduos: I) normais e II) pacientes portadores de diabetes mérito.

Noventa e sete indivíduos sãos, sem história de doença aguda ou crônica, sem uso de drogas, com glicose plasmática normal (40 mulheres e 57 homens com idades variando entre 18 e 67 anos; média = 35.9 +/- 14.5 anos) constituíram o grupo de indivíduos normais.

O grupo com diabetes mérito (DM) foi formado por 143 pacientes que, durante o estudo, não fizeram uso de drogas além das necessárias ao controle metabólico do diabetes. Este grupo foi constituído por 86 homens e 57 mulheres cuja idade variou de 16 a 71 anos (média: 47.06 +/- 13.14). Quanto à forma clínica do diabetes mérito, 43 pacientes apresentavam-se com a insulino dependente (DMID) e 100 pacientes com a não-insulino-dependente (DMNID). Estes pacientes foram avaliados para a presença de retinopatia, através da oftalmoscopia, e de nefropatia, através da dosagem de proteinúria de 24 horas e creatinina sérica. A retinopatia foi diagnosticada quando estavam presentes microaneurismas, hemorragias punctiformes ou em chama de vela, associados ou não a exudatos duros ou algodinosos. Quando se observou a presença de neovascularizações ou havia sinais de pan-fotocoagulação a retinopatia, além de

presente, foi classificada como proliferativa. A nefropatia foi diagnosticada quando se observou excreção de proteínas em urina de 24 horas acima de 500 mg, na ausência de infecção urinária.

As características gerais dos grupos estudados estão apresentadas na Tabela II.

1.2 Protocolo da Avaliação da Neuropatia Autônoma

Ambos os grupos foram submetidos a testes cardiovasculares nos quais foram avaliadas as respostas de frequência cardíaca e respostas de pressão arterial à diferentes manobras. A variação de frequência cardíaca foi monitorizada por eletrocardiograma e a variação da pressão arterial com esfigmomanômetro aneróide. Os testes foram realizados e quantificados conforme descrição a seguir:

1.2.1 Índice de Valsalva: En decúbito dorsal, o indivíduo sopra até 40 mmHg, por 15 segundos, em uma cânula de borracha rígida circular acoplada a um manômetro aneróide. Esta cânula permite um constante vazamento de ar, o que evita que a pressão seja mantida somente pela musculatura da boca. Durante o teste, a correta execução da manobra é verificada através do desenvolvimento de pletora facial e turgência jugular. Observando o registro eletrocardiográfico, o quociente entre o maior intervalo RR após a manobra e o menor intervalo RR durante a manobra é denominado índice de Valsalva.

TABELA II: Descrição da Amostra

| | Controles | IDDM | NIDDM |
|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Número Total(%) | 97 (100) | 43 (100) | 100 (100) |
| Idade (anos) | 35.9 + 14.5 | 31.2 + 9.9 | 54.0 + 8.0 |
| Média + DP * | 18 - 67 ** | 16 - 50 ** | 30 - 71 ** |
| Duração do DM | | 8.7 + 6.0 | 8.2 + 6.8 |
| (anos) Média + DP * | | 0.6 - 23 ** | 0.3 - 30 ** |
| Homens (%) | 57 (58.8) | 23 (53.5) | 63 (63.0) |
| Mulheres (%) | 40 (41.2) | 20 (46.5) | 37 (37.0) |
| Tratamento | | | |
| Insulina (%) | | 43 (100) | 35 (35.0) |
| Sulfoniluréia (%) | | | 37 (37.0) |
| Sulfoniluréia + | | | |
| Insulina (%) | | | 4 (4.0) |
| Dieta (%) | | | 25 (25.0) |
| Complicações Crônicas do DM: | | | |
| Retinopatia: Número (%) | | 39 (100) | 84 (100) |
| Ausente | | 20 (51.3) | 48 (57.1) |
| De Base | | 13 (33.3) | 31 (36.9) |
| Proliferativa | | 6 (15.4) | 6 (5.0) |
| Nefropatia: Número (%) | | 42 (100) | 100 (100) |
| Ausente | | 31 (73.8) | 74 (74.0) |
| Presente | | 11 (26.2) | 26 (26.0) |
| Neuropatia Autônoma: Número (%) | | 43 (100) | 100 (100) |
| Ausente | | 20 (46.5) | 48 (48.0) |
| Incipiente | | 8 (18.6) | 22 (22.0) |
| Definida | | 8 (18.6) | 23 (23.0) |
| Grave | | 7 (16.3) | 7 (7.0) |

* DP: desvio padrão da média

** Os números representam os valores mínimo e máximo encontrados na amostra.

1.2.2. Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda: Em decúbito dorsal, o indivíduo respira profundamente a uma frequência de 6 ciclos por minuto. Para garantir esta frequência o examinador orienta o início e o término de cada movimento, determinando aproximadamente 5 segundos para cada inspiração e 5 segundos para cada expiração. Avaliou-se a diferença entre a menor e a maior frequência cardíaca durante 3 ciclos consecutivos, efetuando-se uma média.

1.2.3. Resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo: O indivíduo é convidado a assumir a posição supina a partir do decúbito dorsal. Determina-se o quociente entre o maior intervalo RR no registro eletrocardiográfico (geralmente em torno do 30 batimento) e o menor intervalo RR (geralmente em torno do 15 batimento).

1.2.4. Resposta da pressão arterial ao ortostatismo: O resultado corresponde a variação na pressão arterial sistólica em decúbito dorsal e um minuto após assumir a posição supina.

2.5. Resposta da pressão arterial diastólica à contração manual isométrica sustentada (Punho-pressão): Sentado, o indivíduo mantém por 3 minutos 30% da contração voluntária máxima em um dinamômetro manual. Observa-se a variação máxima da pressão arterial diastólica no basal e a cada minuto durante o esforço.

Seis indivíduos normais repetiram os testes cardiovasculares de 3 a 8 vezes em 3 dias e horários diferentes a fim de aferir o coeficiente de variação do método. Os pacientes portadores de diabete mérito foram submetidos a um questionário padronizado de sintomas de neuropatia autônoma e periférica, que está apresentado a seguir.

Questionário de sintomas de neuropatia autônoma e sensitiva

1. Ao levantar, você eventualmente sente tonturas, fraqueza, borramento de visão ou desmaia? (sim) (não)
2. Sintomas gastrointestinais
 - a. Você tem vômitos habituais? (sim) (não)
 - b. Costuma ter diarreia? (sim) (não)
 - c. Quando tem diarreia, às vezes perde o controle esfinteriano (evacua sem controlar-se)? (sim) (não)
 - d. Você tem dificuldade para engolir? (sim) (não)
 - e. Costuma ter a sensação que o abdômen está muito cheio (plenitude gástrica)? (sim) (não)
3. Sintomas Gênitó-urinários:
 - a. Você tem infecção urinária (cistite) de repetição frequentemente (acima de duas vezes por ano)? (sim) (não)
 - b. Alguma vez teve que colocar sonda na bexiga por não conseguir urinar? (sim) (não)
 - c. Você tem impotência sexual (completa ou parcial)? (sim) (não)
 - d. Durante a relação sexual, você já teve prazer (orgasmo) sem a eliminação de líquido pela uretra (ejaculação retrógrada)? (sim) (não)
4. Distúrbios sudoromotores:
 - a. Você suava excessivamente em alguma área do corpo (não considerar reações hipoglicêmicas)? (sim) (não)
 - b. Você tem áreas do corpo onde não há sudorese? (sim) (não)
 - c. Você tem sudorese durante a alimentação? (sim) (não)

5. Alguma vez você entrou em coma hipoglicêmico sem ter sintomas prévios de hipoglicemia (sudorese, palpitação, sensação de fome)? (sim) (não)

6. Sintomas sensitivos:

a. Você tem dormência em membros superiores ou inferiores? (sim) (não)

b. Você tem hipersensibilidade dolorosa em membros inferiores? (sim) (não)

1.3. Avaliação dos Resultados nos Pacientes Portadores de Diabete

Para classificar os indivíduos quanto a possibilidade de denervação autonômica usou-se como critério de normalidade os valores obtidos nos controles. Nos indivíduos portadores de diabete, quando houve testes com resultado anormal a neuropatia autonômica foi classificada conforme o número de testes alterados: ausente (todos os testes normais), incipiente (1 teste anormal), definida (2 a 3 testes anormais) e grave (4 a 5 testes anormais). Nos pacientes portadores de neuropatia autonômica foi avaliada a possibilidade de associação com a) tempo de evolução do diabete; b) presença de nefro e retinopatia ; e c) sintomas de neuropatia autonômica e sensitiva.

Pressupondo que uma maior gravidade da neuropatia esteja relacionada com maior duração do diabete, para definir o(s) teste(s) que se altera(m) mais precocemente avaliou-se a relação entre o resultado de cada teste com o número total de testes anormais.

1.4. Análise Estatística

Com relação aos controles avaliou-se o papel da idade e sexo na resposta aos testes, através da regressão linear simples, e análise de variância para idade (dividindo-se a amostra em 3 faixas etárias: 18 a 29, 30 a 49 e 50 a 67 anos) e teste "t" de Student para sexo. Para cada teste estudou-se a forma de distribuição dos resultados

na amostra através da confecção de histogramas. O limite mínimo da normalidade foi estabelecido segundo 3 critérios: o menor valor encontrado; média menos 2 desvios-padrão (os valores em que a distribuição não foi normal sofreram uma transformação matemática para a normalidade); e o terceiro percentil. Com o intuito de escolher o melhor critério observou-se o método pelo qual o percentual de indivíduos normais nos quais pelo menos um teste estava alterado estava próximo de 2.5%, que é a margem usual para o erro alfa .

A relação entre a neuropatia autônoma e outros achados foi avaliada através de : a) correlação de Spearman - para o tempo de evolução do diabete, e estágios de retinopatia (ausente, de fundo e proliferativa); Qui-quadrado - presença de nefropatia diabética ; e c) Regressão Logística - para sintomas de neuropatia autônoma e sensitiva. Para se comparar os grupos com diferentes graus de neuropatia quanto aos resultados obtidos em cada teste utilizou-se a análise de variância; os testes nos quais a distribuição dos resultados não foi gaussiana foram matematicamente normalizados antes do emprego deste teste estatístico. Apesar da distribuição normal ou próxima do normal ter sido obtida pelo processo de transformação de dados, em 3 casos (teste de Valsalva, variação da frequência cardíaca no ortostatismo e variação da pressão arterial no ortostatismo) a análise de variância paramétrica não pode ser aplicada por não haver homocedasticidades de variâncias e desta forma optamos por análise de variância não-

paramétrica (Kruska-Wallis), sem prévia transformação de dados.

O nível de significância considerado foi de 5%. O material foi analisado com o auxílio dos pacotes estatísticos Abstat 4.08, Anderson-Bell Co 1984; e SPSS-PC este último sómente para a regressão logística e análise de variância não-paramétrica.

5. TESTES CARDIOVASCULARES

5.2. RESULTADOS

2. Resultados

2.1. Indivíduos Normais

Os resultados obtidos em indivíduos normais, bem como os limites inferiores da normalidade segundo os três critérios empregados, são mostrados na Tabela III; e os coeficientes de variação para cada teste estão apresentados na Tabela IV. Dos 97 indivíduos estudados, 73 foram submetidos aos 5 testes, 2 à 4 testes, 19 à 3 testes e 3 somente a 1 teste.

2.1.1. Resposta da Pressão Arterial ao Ortostatismo

A distribuição dos valores encontrados na amostra, representados na Figura 6B, aproximou-se da forma gauseana. Quando a distribuição foi relacionada a idade dos pacientes (Figura 6A), observou-se uma correlação negativa e fraca ($r = -0.24$, $p < 0.05$). Não houve correlação dos resultados obtidos com o sexo do indivíduo.

Nestes indivíduos a média menos 2 desvios padrões foi de -17 mmHg (critério 1), os resultados variaram -25 a 20 mmHg (critério 2), e o valor correspondente ao terceiro percentil foi de -20 mmHg (critério 3). O número de indivíduos que apresentaram testes com valores inferiores aos valores encontrados nos critérios 1, 2 e 3 foram respectivamente 2, 0 e 1.

O coeficiente de variação do teste foi de 246,52% (Tabela IV). Repetindo o teste, no entanto, nenhum indivíduo respondeu fora dos padrões de normalidade.

Tabela III: Resultado dos testes cardiovasculares em normais e limites mínimos da normalidade para cada critério considerado. (1) desvio padrão; (2) Pressão arterial (mmHg); (3) frequência cardíaca (bpm); (4) Percentil 3.

| Testes: | Critério de Normalidade | | |
|-----------------------------|-------------------------|----------------|-------------------|
| | Média-2DP | Menor Resposta | P. 3 ⁴ |
| Variação da PA ² | | | |
| Punho-pressão | 13 | 10 | 10 |
| Ortostatismo | -17 | -25 | -20 |
| Variação da FC ³ | | | |
| Ortostatismo | 1.06 | 1.06 | 1.06 |
| Respiração: | | | |
| 18 - 29 anos | 16 | 13 | 13 |
| 30 - 69 anos | 8 | 6 | 6 |
| Valsalva | 1.16 | 1.20 | 1.21 |

Tabela IV : Coeficiente de Variação dos Testes Cardiovasculares. Relacionados para cada indivíduo o coeficiente de variação percentual(%) obtido em 3 a 8 repetições, e o coeficiente de variação geral para cada teste. (1) Pressão Arterial.

| Individuo | Coeficiente de Variação (%) | | | | |
|-----------|-----------------------------|-------------------------|----------|------------|---------|
| | Punho-P. | PA ¹ Ortost. | Valsalva | Respiração | Ortost. |
| 1 | 0 | 229.1 | 3.00 | 11.08 | 9.10 |
| 2 | 25.53 | 826.6 | 9.94 | 10.90 | 4.16 |
| 3 | 54.71 | 39.1 | 10.36 | 26.44 | 8.98 |
| 4 | 28.28 | 104.6 | 10.38 | 34.40 | 7.47 |
| 5 | 30.62 | 200.0 | 6.37 | 17.14 | 9.28 |
| 6 | 15.25 | 81.6 | 4.43 | 2.32 | 11.51 |
| Media (%) | 30.88 | 246.5 | 7.41 | 17.05 | 8.42 |
| SD | 14.56 | 292.24 | 3.24 | 13.03 | 2.45 |

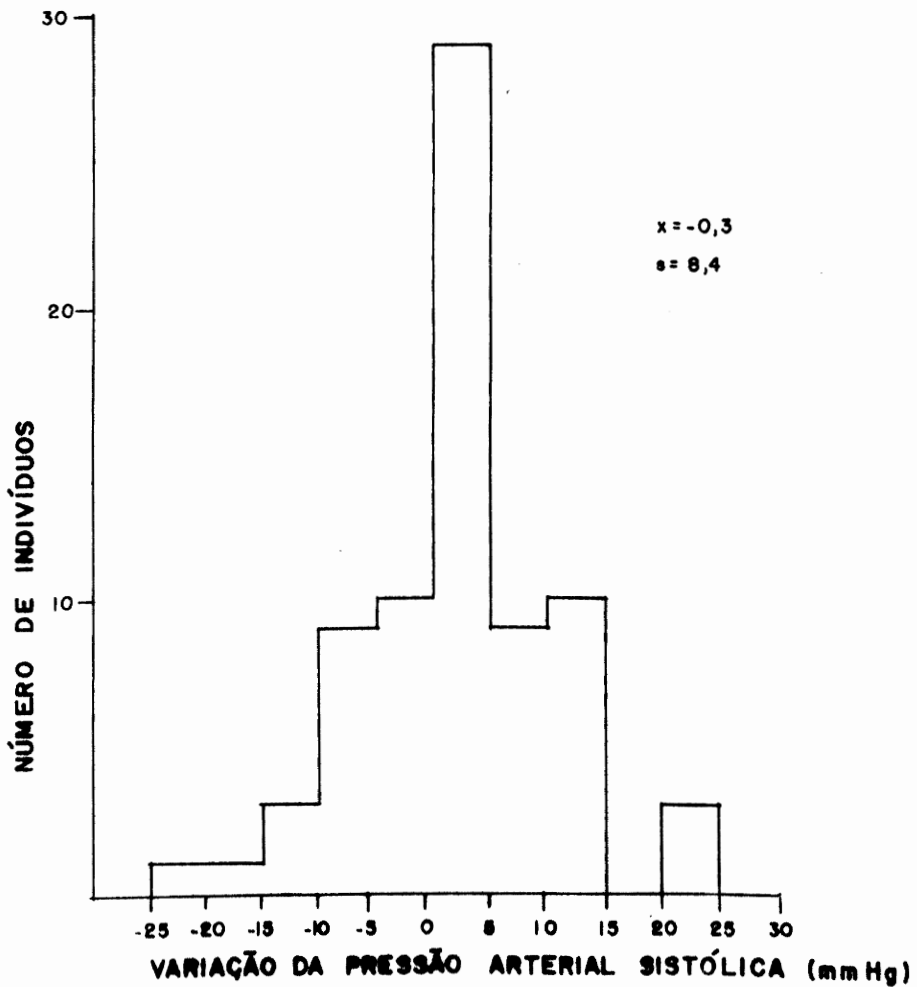
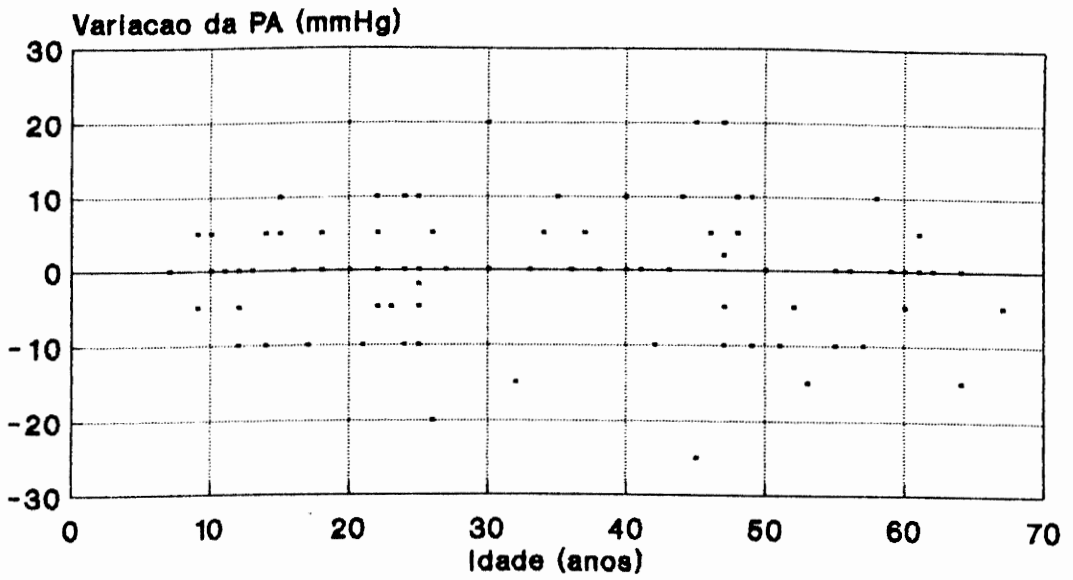


Figura 6: Respostas da pressão arterial sistólica ao ortostatismo em indivíduos normais: (A) distribuição conforme a idade; (B) distribuição dos valores encontrados na amostra.

2.1.2. Resposta ao Exercício Isométrico Sustentado (Punho-Pressão)

A distribuição dos valores encontrados na amostra, representada na Figura 7B, aproxima-se da forma normal. Quando a distribuição foi relacionada à idade (Figura 7A) não se observou correlação ($r = - 0.14$ NS), nem tampouco quando os resultados obtidos foram relacionados com o sexo dos indivíduos.

Nestes indivíduos a média menos dois desvios padrões foi igual a 13 mmHg, as respostas variaram de 10 a 55 mmHg e o percentil 3 para este teste foi igual a 10 mmHg. O número de indivíduos normais com valores inferiores aos critérios 1, 2 e 3 foram 3, 0 e 0, respectivamente.

O coeficiente de variação para este teste foi de 30.88 % (Tabela IV).

2.1.3. Resposta da Freqüência Cardíaca ao Ortostatismo

A distribuição dos valores obtidos na amostra, apresentada na Figura 8B, é grosseiramente assimétrica. A normalização da curva foi obtida através da transformação dos dados convertendo cada valor obtido ao inverso do quadrado do mesmo, isto é:

$$\text{Valor convertido} = 1 / \text{ortostatismo}^2$$

Houve uma correlação regular e negativa da resposta da freqüência cardíaca ao ortostatismo com relação à idade ($r = - 0.34$, $p < 0.01$). Observando esta distribuição (Figura 8A), vemos que até 29 anos existem resposta de maior

r = - 0.14 (NS)
n = 75

Variacao da Pressao Diastolica (mmHg)

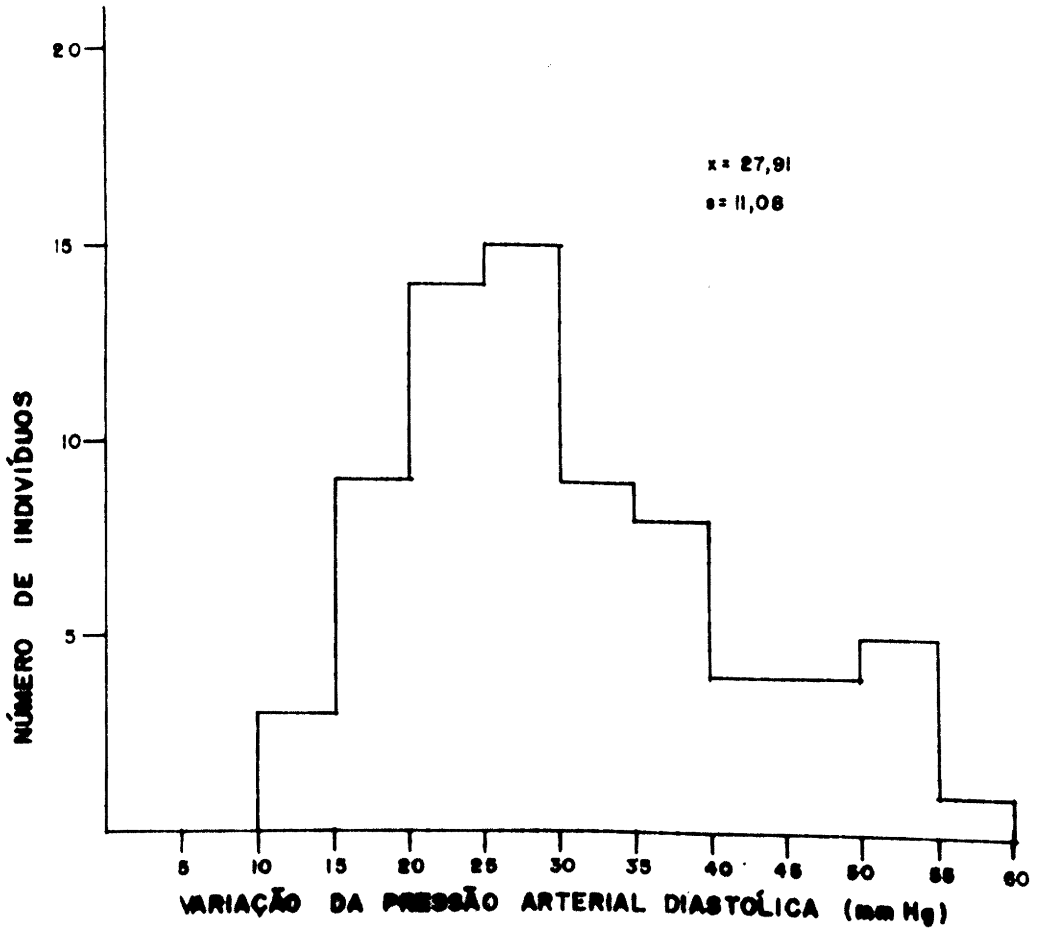
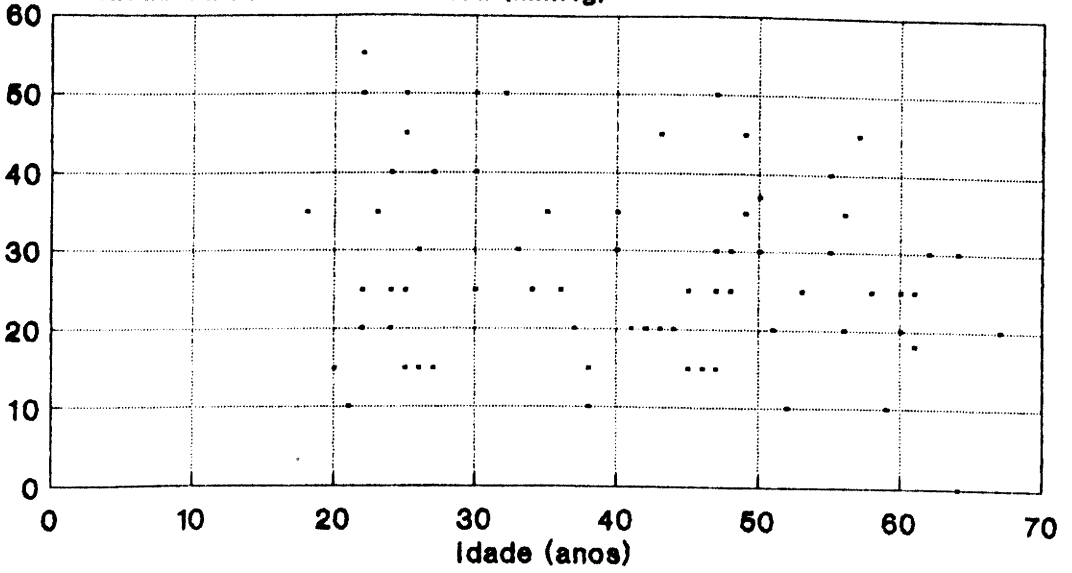


Figura 7: Respostas da pressao arterial diastolica ao exercicio isometrico sustentado (Punho-pressao) em individuos normais: (A) distribuicao conforme a idade; (B) distribuicao dos valores encontrados na amostra.

$r = -0.34$ $p = 0.01$
 $n = 93$

Índice de Ortostatismo

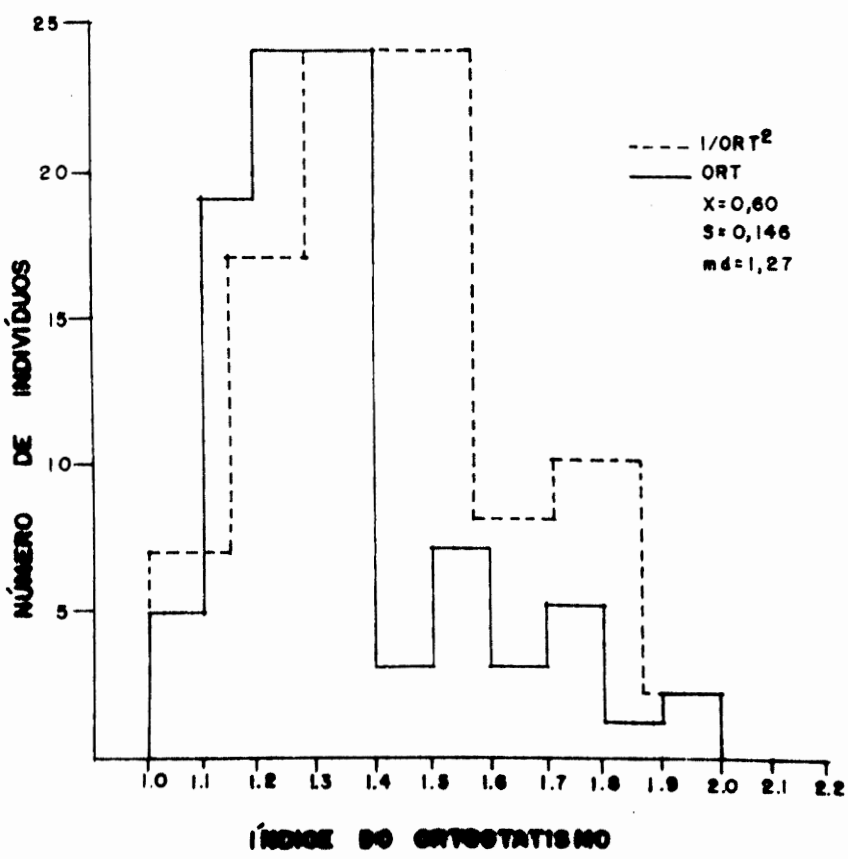
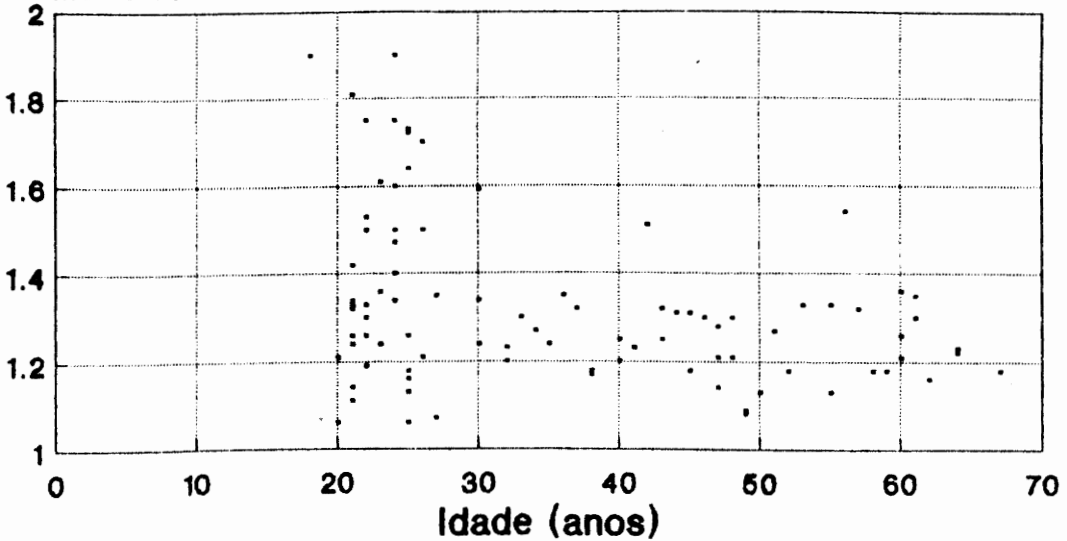


Figura 8: Respostas da frequência cardíaca ao ortostatismo em indivíduos normais: (A) distribuição conforme a idade; (B) distribuição dos valores encontrados na amostra.

magnitude. Mesmo assim, muitos indivíduos normais de até 29 anos apresentam respostas na faixa de 1.06 a 1.3. Desta forma não parece adequado estabelecer um critério diagnóstico diferenciado para esta faixa. Estatisticamente, não se observou diferença significativa na análise de variância feita após a divisão da amostra em tres grupos: 18 a 29 anos, 30 a 49 anos e 50 a 67 anos. Não houve correlação dos resultados obtidos com o sexo do indivíduo.

O limite de normalidade estabelecido foi igual a 1.06 para os tres critérios utilizados. Para nenhum indivíduo normal obtivemos valores inferiores a este.

O coeficiente de variação deste teste foi de 8.42% (Tabela IV).

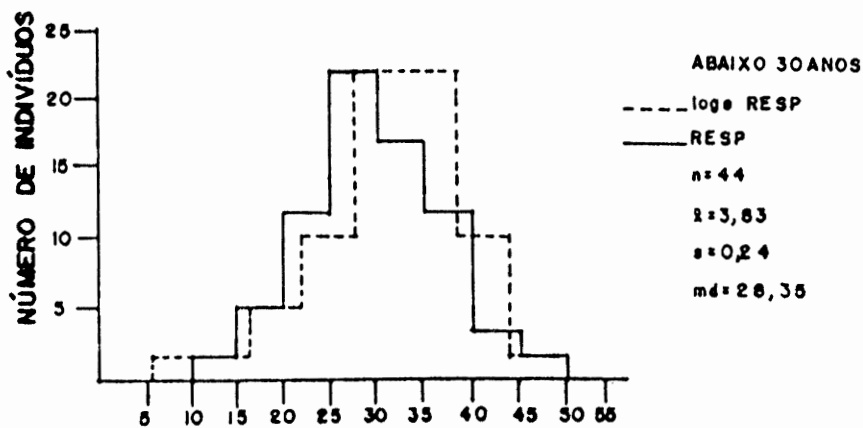
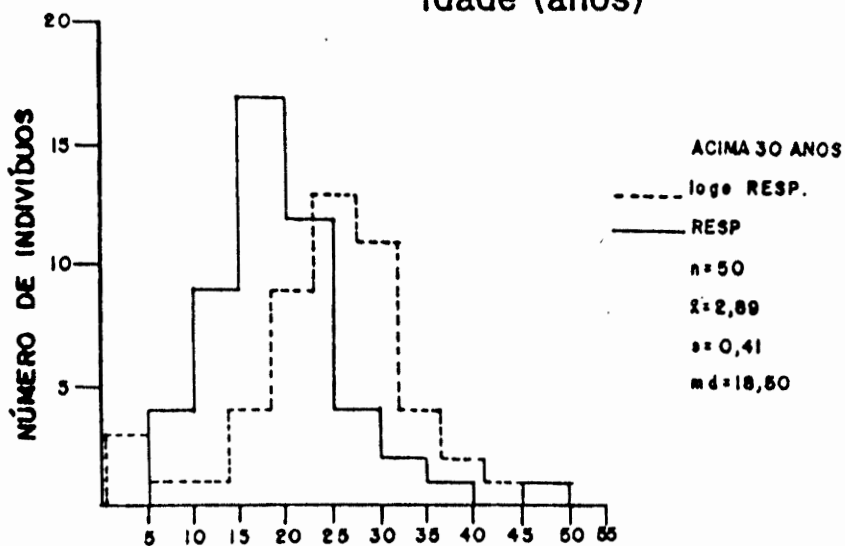
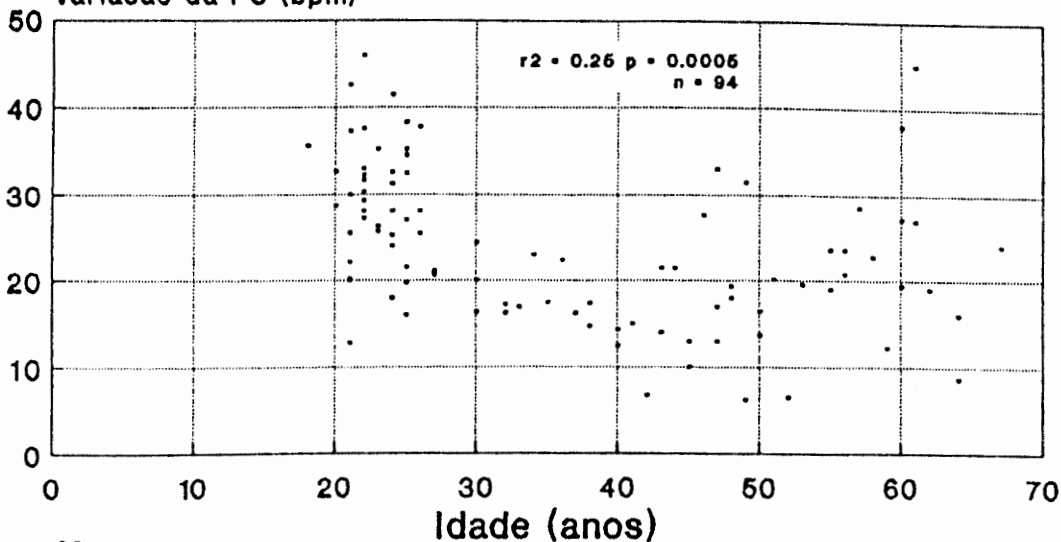
1.4. Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda

A distribuição dos valores obtidos na amostra, apresentada na Figura 9B, é assimétrica. A normalização dos dados foi obtida através da conversão ao logaritmo natural dos resultados obtidos, isto é:

Valor convertido = log Natural respiração

Houve uma correlação quadrática e negativa da resposta da frequência cardíaca à respiração com relação à idade ($r = -0.25$, $p < 0.001$). Observando esta distribuição (Figura 9A), vemos que até 29 anos encontramos respostas de maior magnitude, sendo que todos os indivíduos, exceto 1, tem resposta acima de 15 batimentos por minuto (bpm) e 77% da

Variação da FC (bpm)



△ FREQUÊNCIA CARDÍACA NA RESPIRAÇÃO PROFUNDA

Figura 9: Respostas da frequência cardíaca à respiração profunda em indivíduos normais: (A) distribuição conforme a idade; (B1) distribuição dos valores encontrados na amostra em indivíduos com idades entre 18 e 29 anos; (B2) distribuição dos valores encontrados na amostra em indivíduos com idades entre 30 e 67 anos.

com idade superior a 30 anos vemos que 19% tem respostas menores do que 15 bpm e somente 38% tem respostas superiores a 25 bpm. Desta forma, parece adequado estabelecer um critério diagnóstico diferenciado para esta faixa. Estatisticamente, se observou diferença significativa na análise de variância feita após a divisão da amostra em três grupos: 18 a 29 anos, 30 a 49 anos e 50 a 67 anos. O grupo de indivíduos com idade inferior a 30 anos diferenciando-se dos demais (ANOVA $F_{calc} = 21.19$, $p < 0.01$). Não houve correlação dos resultados obtidos com o sexo do indivíduo.

Nestes indivíduos a média menos 2 desvios padrões foi de 16 bpm para a faixa etária menor do que 30 anos e 8 bpm para os indivíduos com idade maior ou igual a 30 anos (critério 1), as menores respostas obtidas foram 13 bpm no grupo com menos do que 30 anos e 6 bpm nos demais (critério 2), e o valor correspondente ao terceiro percentil foi de 13 bpm no grupo com menos de 30 anos e 6 bpm nos demais (critério 3). O número de indivíduos que apresentaram testes com valores inferiores aos valores 1,2 e 3 foram respectivamente 4, 0 e 0.

O coeficiente de variação deste teste foi de 17.05% (Tabela IV).

2.1.5. Resposta da Frequência Cardíaca à Manobra de Valsalva

A distribuição dos valores obtidos na amostra, apresentada na Figura 10B, é grosseiramente

assimétrica. A normalização dos dados foi conseguida através da utilização do inverso de cada resultado obtido, isto é:

$$\text{Valor convertido} = 1 / \text{valsalva}$$

Quando a distribuição foi relacionada à idade (Figura 10A) não se observou correlação ($r = 0.01$, NS). Também não houve correlação dos resultados obtidos com o sexo do indivíduo.

Nestes indivíduos a média menos dois desvios padrões foi igual a 1.16 (critério 1), as respostas variaram de 1.20 a 3.28 (critério 2) e o percentil 3 para este teste foi 1.21 (critério 3). O número de indivíduos normais com valores inferiores aos critérios 1, 2 e 3 foram 0, 0 e 2, respectivamente.

O coeficiente de variação para este teste foi de 7.41% (Tabela IV).

2.1.6. Avaliação Conjunta dos Testes

Os valores correspondentes ao limite mínimo do normal para cada teste conforme cada critério empregado são mostrados na Tabela III.

Admitindo que nos 24 indivíduos em que a bateria de testes não foi completada os teste não executados sejam normais, analisaremos a probabilidade de um indivíduo normal ter resposta anormal aos teste conforme cada critério. Quando consideramos o menor valor observado na amostra encontramos, conforme o esperado, que 0% dos indivíduos tem um ou mais testes anormais. Usando o critério

Índice de Valsalva

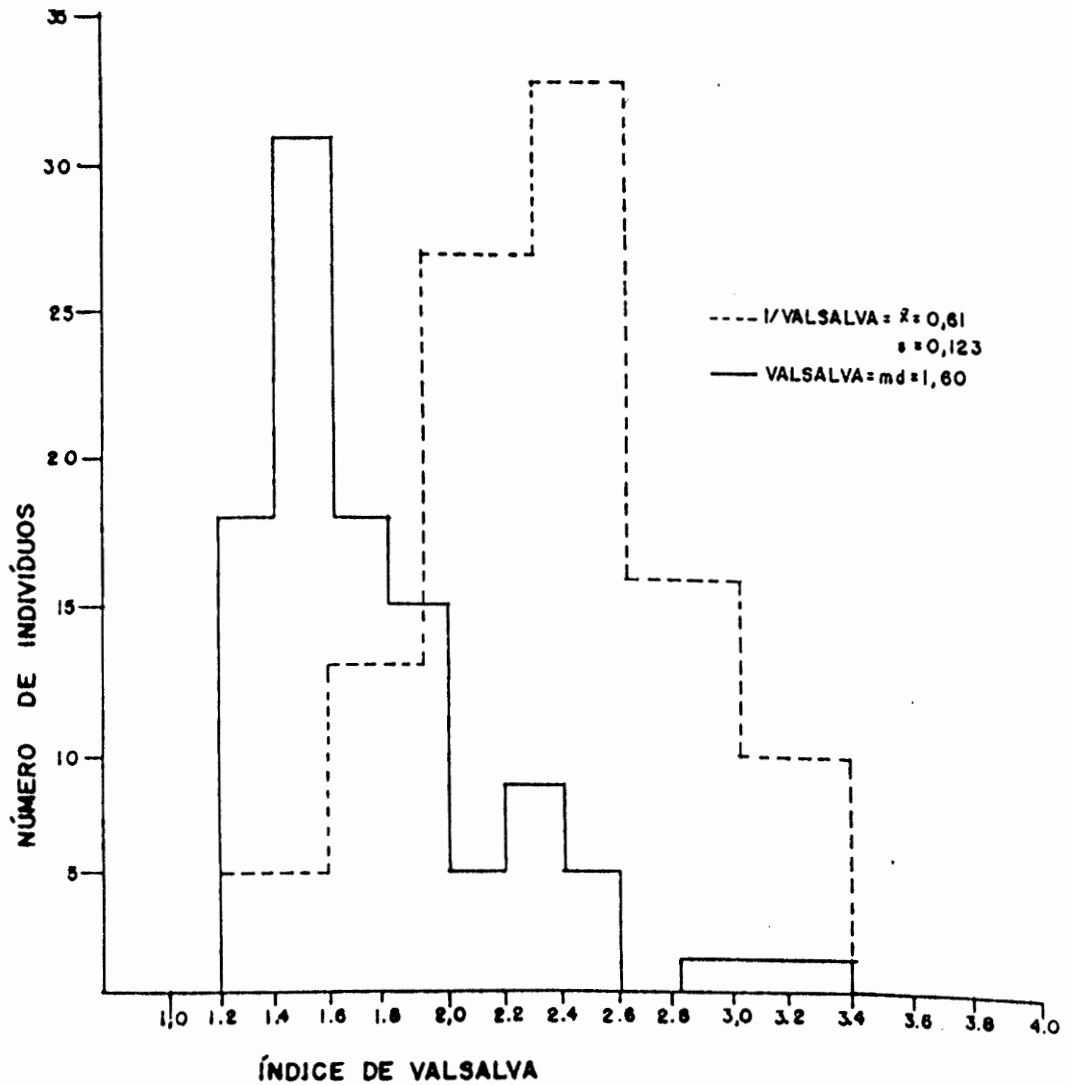
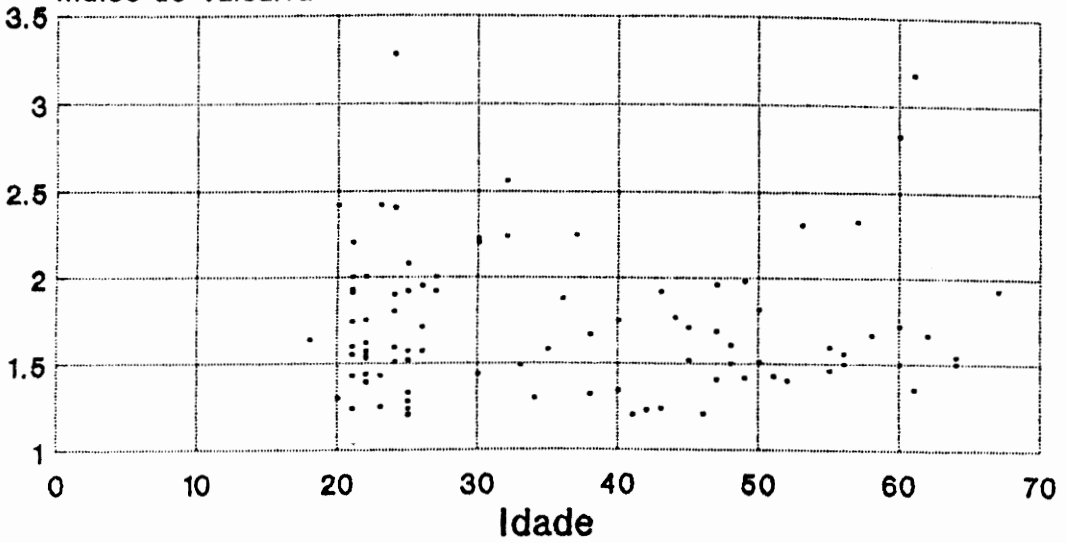


Figura 10: Respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva em indivíduos normais: (A) distribuição conforme a idade; (B) distribuição dos valores encontrados na amostra.

de 2 desvios padrão abaixo da média temos que 8 indivíduos tem 1 teste alterado e 1 tem 2 testes alterados, perfazendo um total de 9.3% de pessoas normais que foram julgadas denervadas por este critério. Usando o critério do percentil 3 obtivemos 3 indivíduos com 1 teste anormal e 0 com 2 testes, isto é 3.1% da população.

2.2. Indivíduos Portadores de Diabetes Mélico

Conforme já delineado, os indivíduos portadores de Diabetes foram divididos em quatro grupos conforme a classificação de neuropatia autônoma baseada na resposta aos testes cardiovasculares : neuropatia ausente - todos os testes normais; neuropatia incipiente - 1 teste anormal; neuropatia definida - 2 ou 3 testes anormais; e neuropatia grave 4 ou 5 testes anormais. Para caracterização das respostas foi utilizado o critério do percentil 3.

2.2.1. Resposta da Pressão Arterial ao Ortostatismo

A média das respostas em cada grupo de pacientes é mostrada na Figura 11, e Tabela V. As médias obtidas no grupo de indivíduos hígidos são também apresentadas para comparação. Como pode ser observado, a média das respostas de pressão arterial ao ortostatismo nos pacientes com neuropatia incipiente não difere apreciavelmente da média obtida nos indivíduos sem neuropatia e normais. Nos pacientes portadores de neuropatia

Tabela V: Média dos resultados dos testes cardiovasculares em normais e em diabéticos sem neuropatia e com neuropatia autonômica em vários graus. (1) resultado apresentado como média +/- desvio padrão; (2) PA = pressão arterial; (3) FC = frequência cardíaca; (4) os dados sofreram transformações: ortostatismo= 1/ortostatismo², respiração = LN respiração, Valsalva= 1/ Valsalva; (5) Excluídos pacientes com menos de 30 anos.

| Grupo | Teste cardiovascular ¹ | | | | |
|--------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------|----------|
| | Variação de PA ² | | Variação de FC ^{3,4} | | |
| | Ortostatismo | Punho-Pressão | Ortostatismo | Respiração ⁵ | Valsalva |
| Normais | -0.3±8.4 | 27.4±11.6 | 0.6±0.15 | 2.9±0.41 | 0.6±0.12 |
| Diabéticos: | | | | | |
| Sem Neurop. | -2.4±9.5 | 26.2±11.9 | 0.7±0.18 | 2.8±0.48 | 0.6±0.12 |
| Com Neurop.: | | | | | |
| Incipiente | -2.6±9.5 | 21.5±12.4 | 0.7±0.16 | 2.3±0.54 | 0.8±0.13 |
| Definida | -16.7±20.7 | 20.9±12.0 | 0.9±0.09 | 1.5±0.75 | 0.8±0.11 |
| Grave | -43.6±16,7 | 16.7±14.6 | 1.0±0.40 | 1.1±0.61 | 0.9±0.04 |

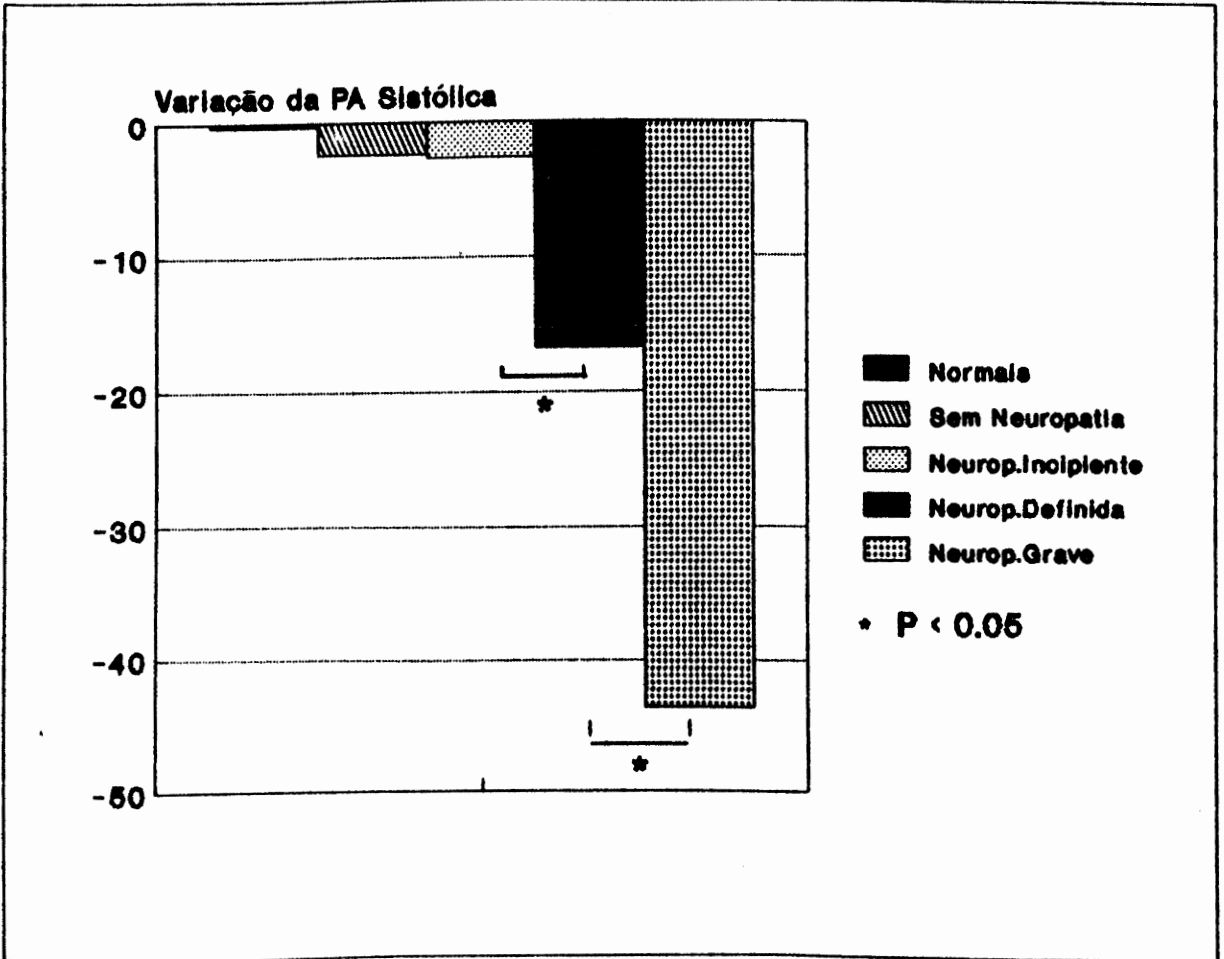


Figura 11: Valores médios para a resposta da pressão arterial (PA) sistólica ao ortostatismo para normais e diabéticos sem neuropatia e com neuropatia autônoma em vários graus.

definida esta média difere significativamente da média dos com neuropatia grave e incipiente (Kruskal-Wallis Qui-quadrado = 44.32, $p < 0.0001$)

2.2.2. Resposta da Pressão Arterial ao Exercício Isométrico Sustentado (Punho-Pressão)

A média das respostas em cada grupo de pacientes é mostrada na Figura 12, e Tabela V. As médias obtidas no grupo de indivíduos hígidos são também apresentadas para comparação. Como pode ser observado, existe uma redução progressiva na magnitude das respostas conforme a gravidade da neuropatia. A média dos resultados dos pacientes portadores de neuropatia grave difere significativamente sómente da média obtida nos com neuropatia incipiente.

2.2.3. Resposta da Freqüência Cardíaca ao Ortostatismo

A média das respostas em cada grupo de pacientes é mostrada na Figura 12, e Tabela V. As médias obtidas no grupo de indivíduos hígidos são também apresentadas para comparação. Como pode ser observado, existe uma redução progressiva na magnitude das respostas conforme a gravidade da neuropatia. A média dos resultados obtidos em pacientes sem neuropatia difere significativamente da obtida em portadores de neuropatia em qualquer grau. Entre os pacientes portadores de neuropatia a média das respostas foi significativamente diferente entre

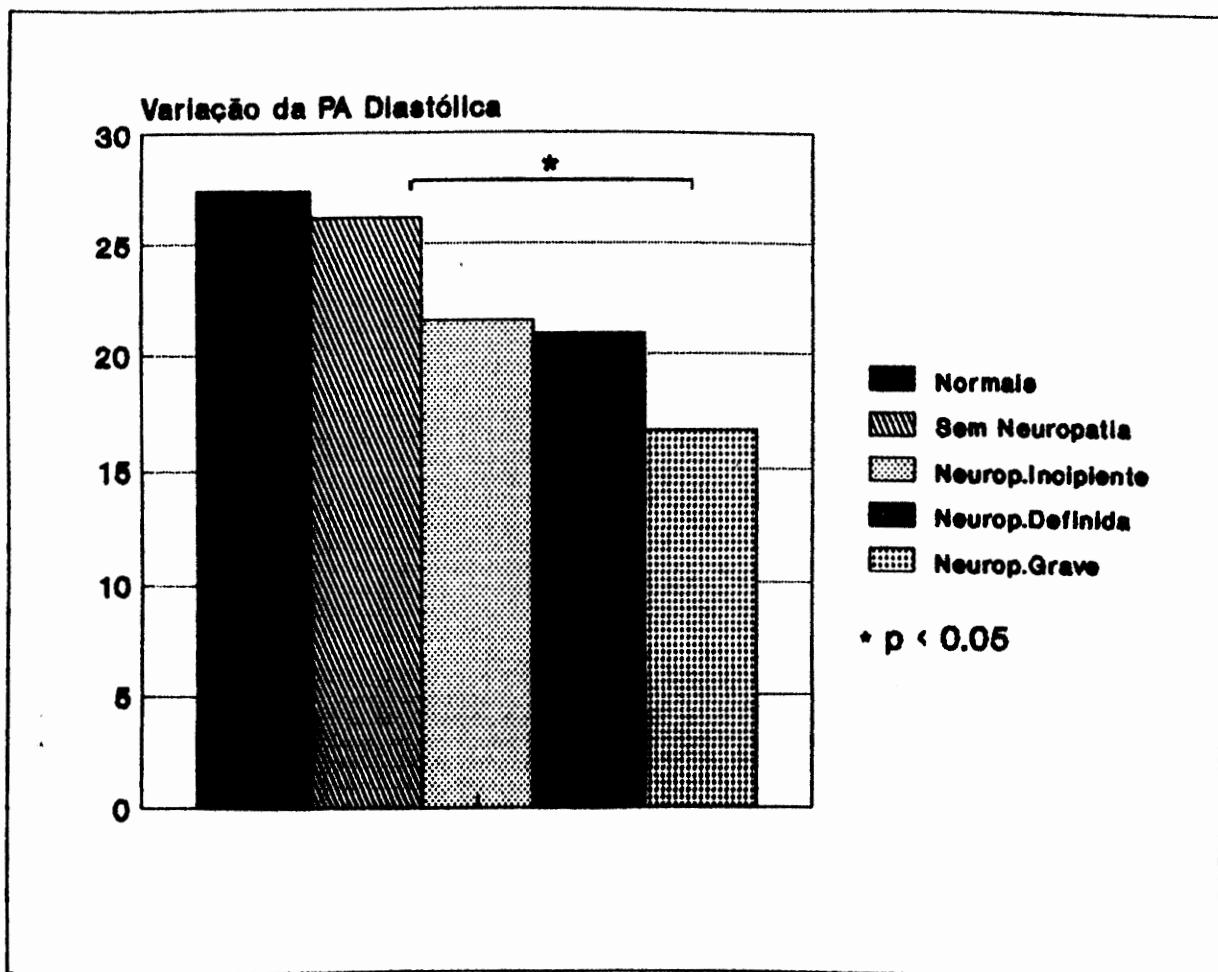


Figura 12: Valores médios para a resposta da pressão arterial (PA) diastólica ao exercício isométrico sustentado (Punho-pressão) para normais e diabéticos sem neuropatia e com neuropatia autônoma em vários graus.

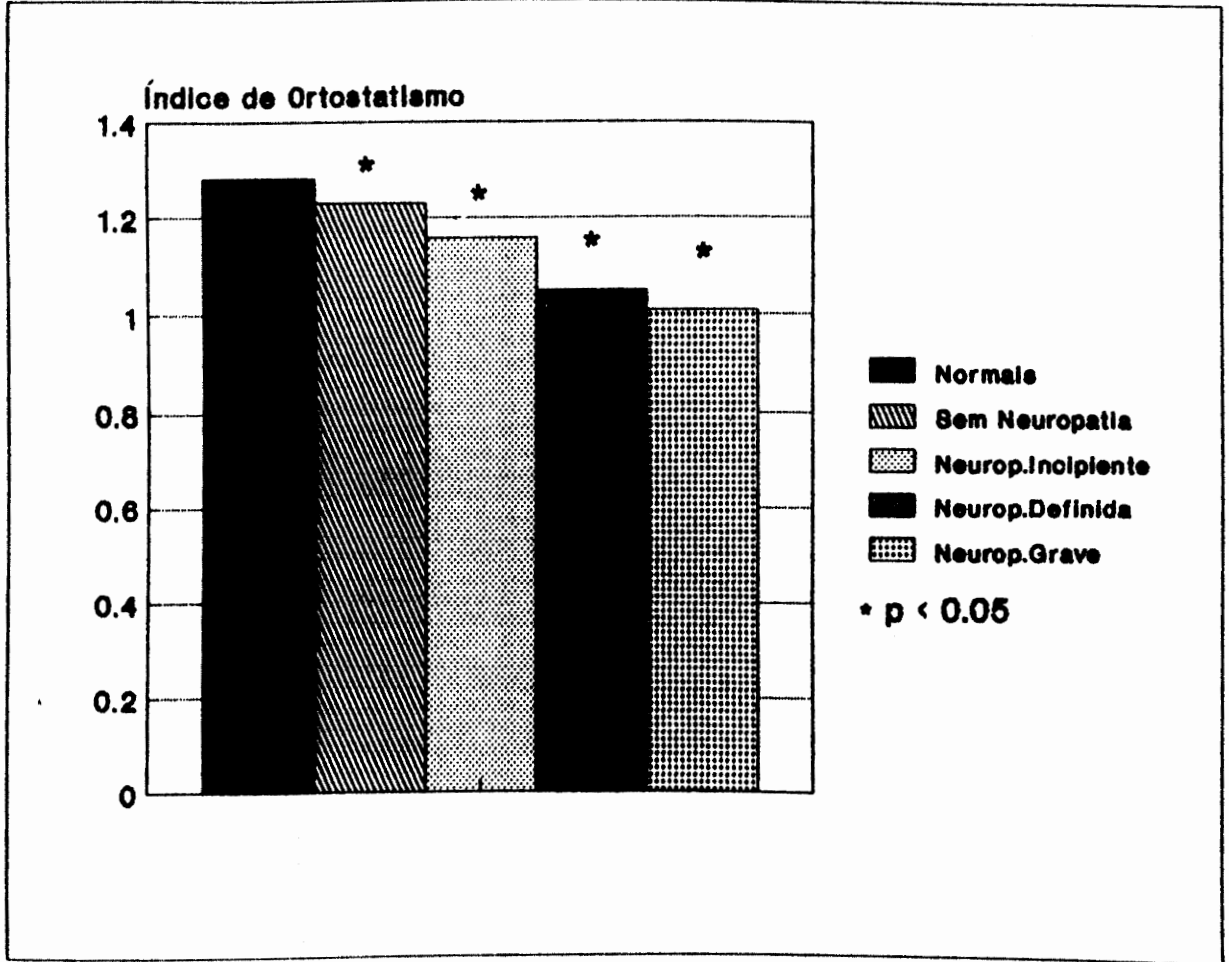


Figura 13: Valores médios para a resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo (índice de ortostatismo) para normais e diabéticos sem neuropatia e com neuropatia autônoma em vários graus.

todos os grupos (Kruska-Wallis Qui-quadrado = 66.11 p < 0.0001).

2.2.4. Resposta da Freqüência Cardíaca a Respiração Profunda

A média das respostas em cada grupo de pacientes é mostrada na Figura 14, e Tabela V. As médias obtidas no grupo de indivíduos hígidos são também apresentadas para comparação. Para esta análise foram eliminados, em todos os grupos, os pacientes com idade inferior a 30 anos, visto que a resposta nestes pacientes é maior do que nos pacientes de 30 anos ou mais. Como pode ser observado, existe uma redução progressiva na magnitude das respostas conforme a gravidade da neuropatia. A média das respostas dos pacientes sem neuropatia difere significativamente da obtida em portadores de neuropatia em qualquer grau. Também observou-se diferença significativa entre os resultados dos pacientes portadores de neuropatia incipiente e os com definida mas não entre os resultados dos indivíduos com neuropatia definida e os com neuropatia grave.

2.2.5. Resposta da Freqüência Cardíaca à Manobra de Valsalva

A média das respostas em cada grupo de pacientes é mostrada na Figura 15, e Tabela V. As médias obtidas no grupo de indivíduos hígidos são também apresentadas para comparação. Como pode ser observado, existe uma redução progressiva na magnitude das respostas

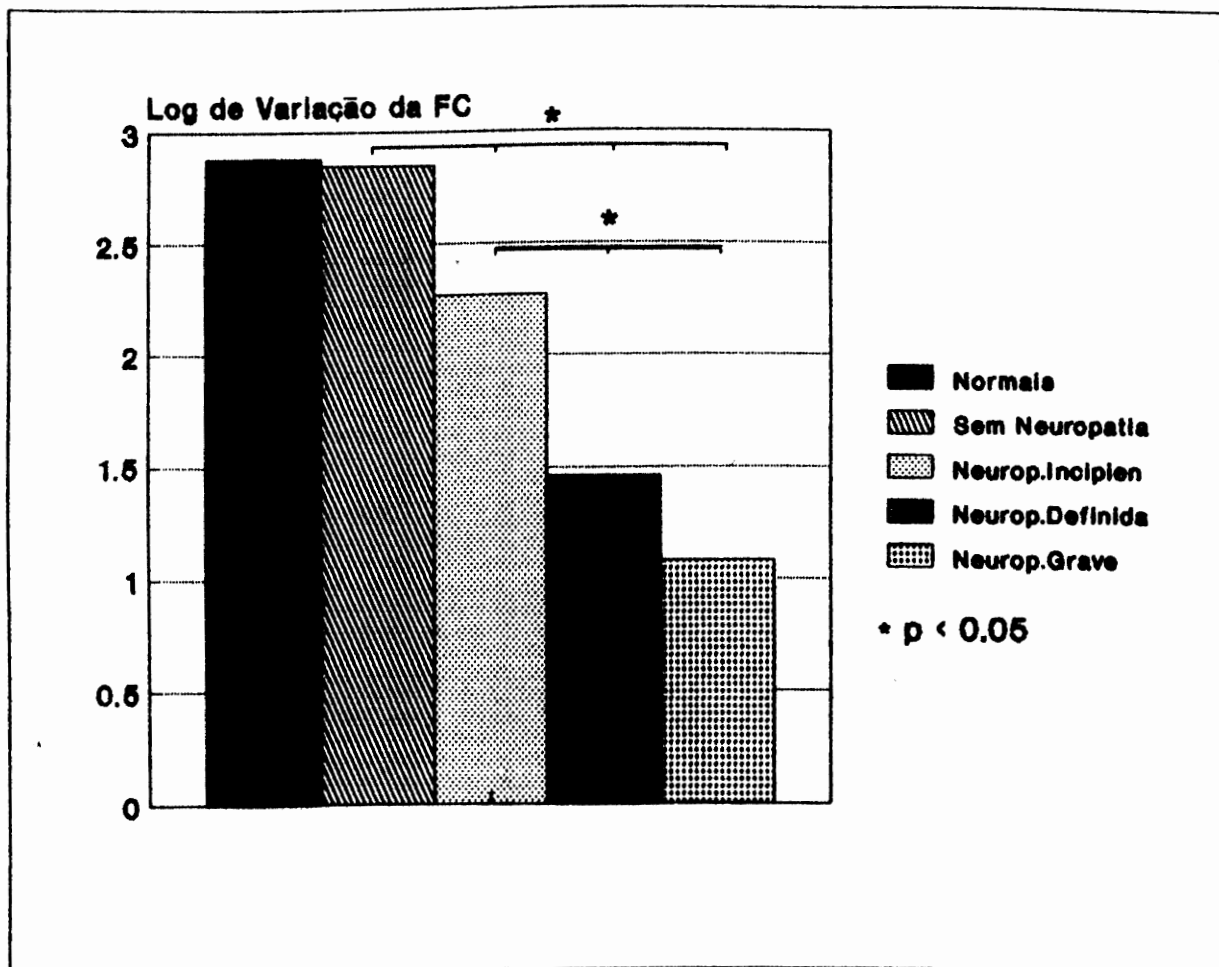


Figura 14: Valores médios para a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda (Log da variação da Frequência cardíaca-FC) para normais e diabéticos sem neuropatia e com neuropatia autônoma em vários graus.

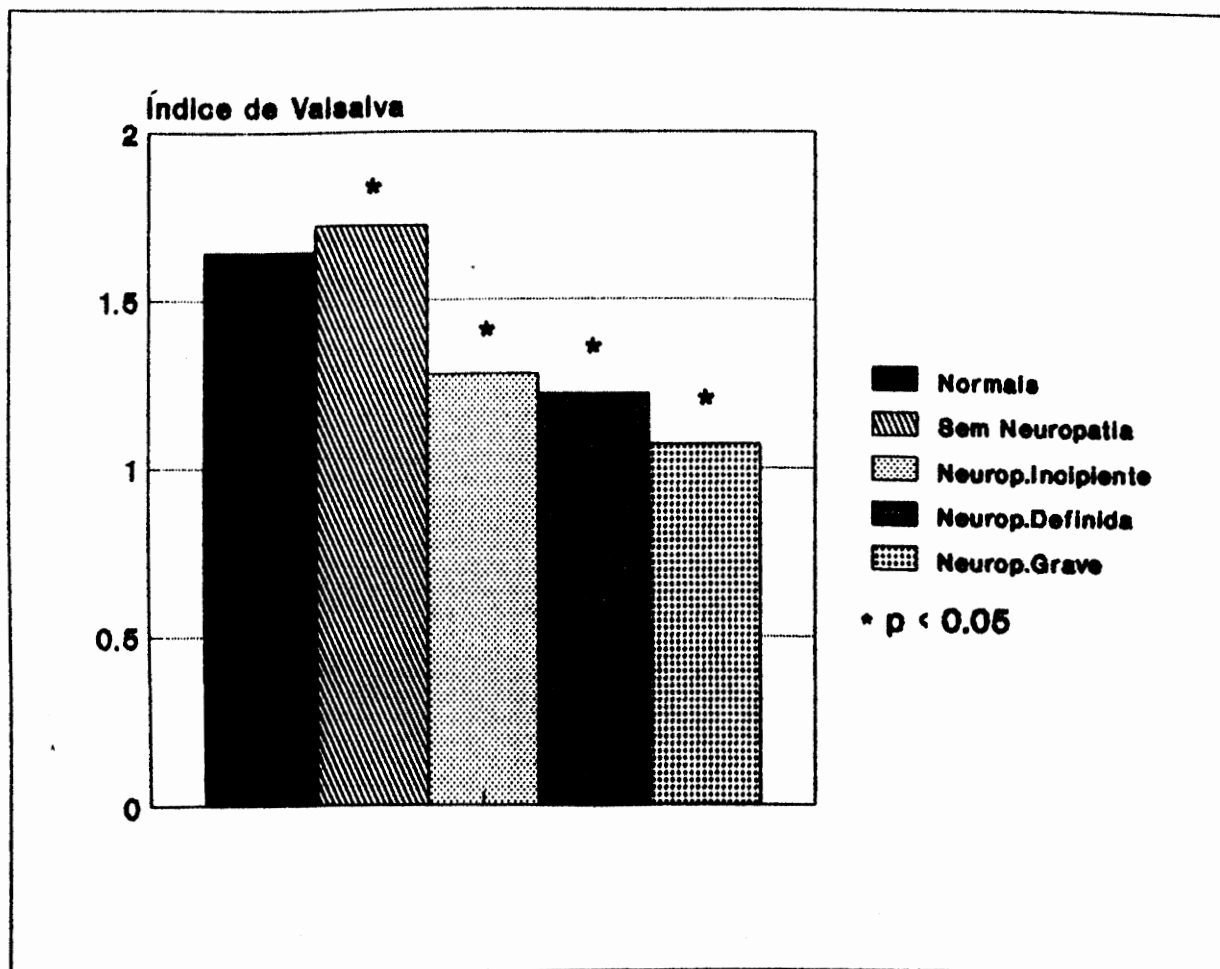


Figura 15: Valores médios para a resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva para normais e para diabéticos sem neuropatia e com neuropatia autônoma em vários graus.

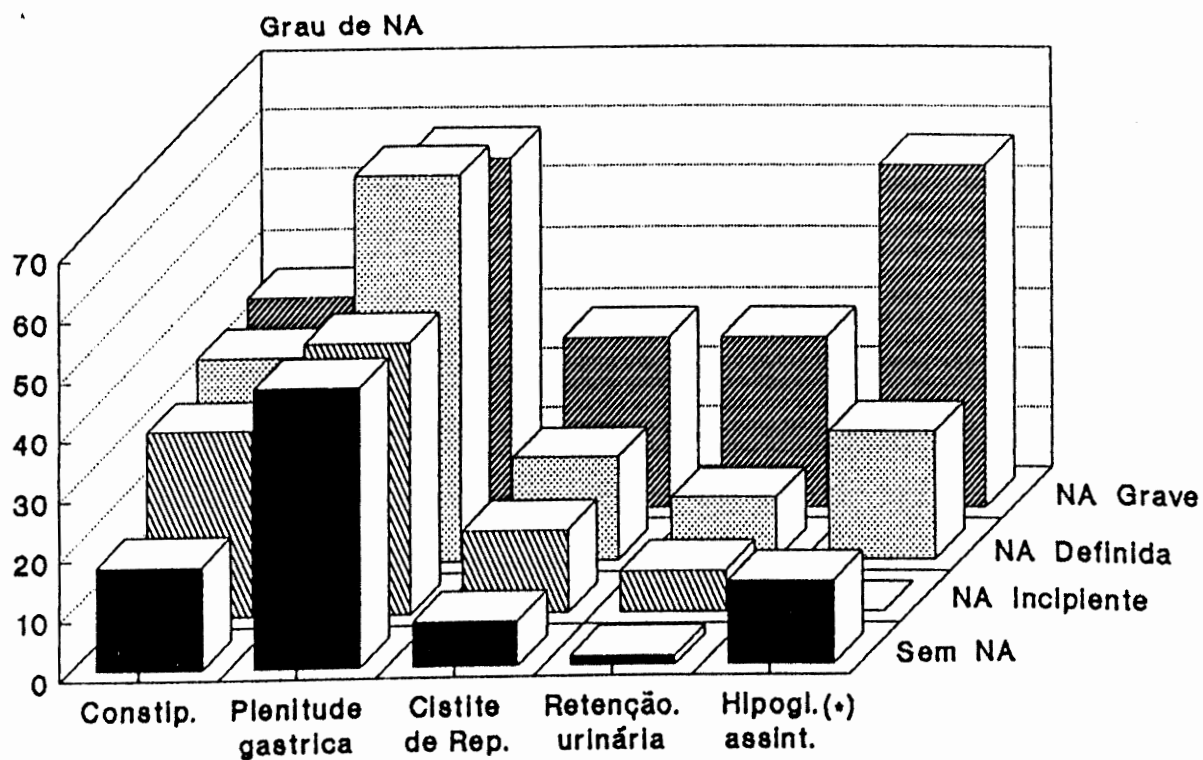
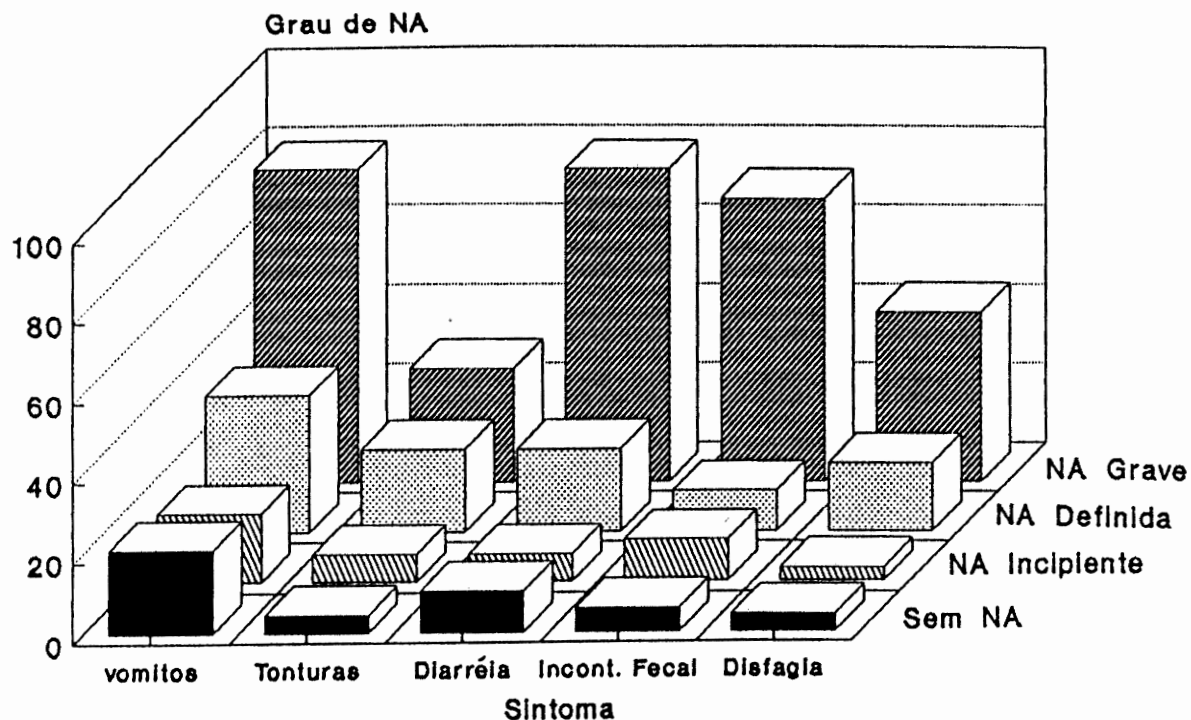
conforme a gravidade da neuropatia. A média das respostas dos pacientes sem neuropatia difere significativamente da obtida em portadores de neuropatia em qualquer grau, observando-se diferença significativa entre os resultados de todos os grupos de pacientes portadores de neuropatia autônoma.

2.2.6. Relação entre a Presença de Sintomas de Neuropatia Autônoma e Sensitiva e a Resposta aos Testes Cardiovasculares

No grupo de diabéticos estudado, o questionário de sintomas não foi preenchido total ou parcialmente em 11 pacientes, desta forma, esta análise utilizou 132 pacientes.

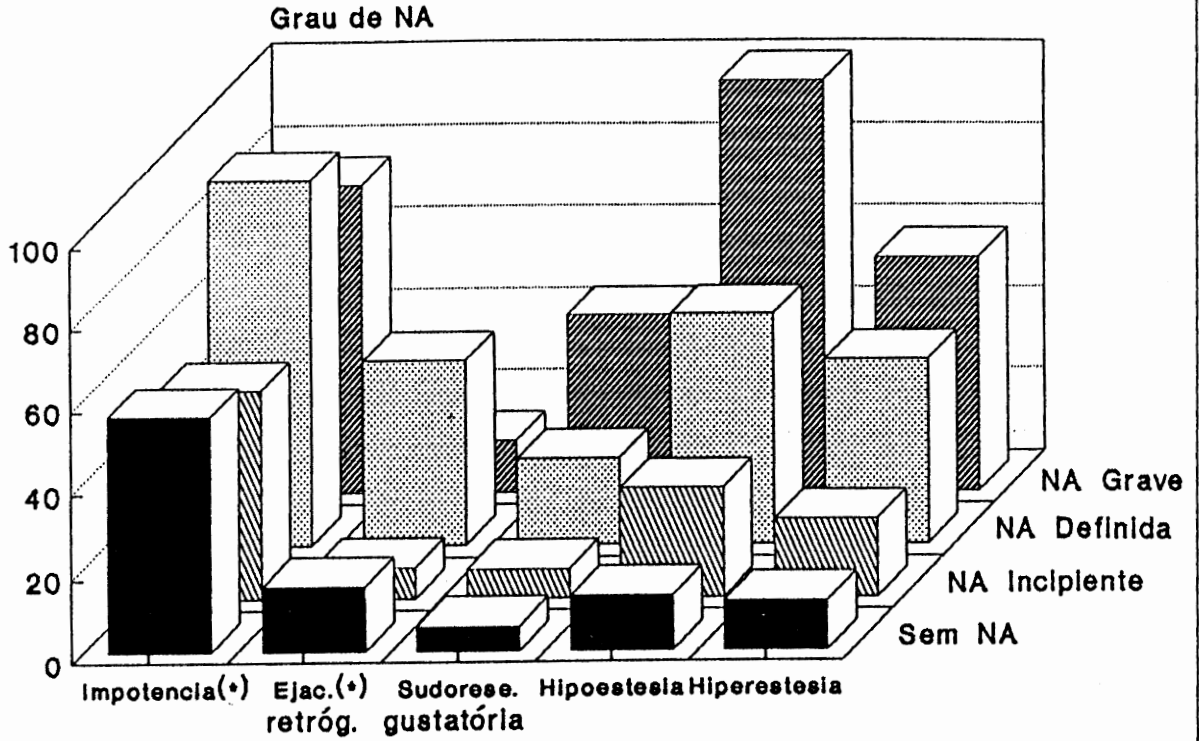
Inicialmente, calculamos a frequência de respostas positivas para cada sintoma em cada um dos grupos de pacientes estudados (sem neuropatia, neuropatia incipiente, definida e grave)- Tabela VI. Por este método, selecionamos para a execução do modelo de regressão logística as variáveis que aparentemente guardavam uma relação com a presença e gravidade da neuropatia autônoma. Foram excluídas as variáveis: impotência e ejaculação retrógrada porque além de estarem presentes somente nos homens o que reduziria o tamanho final da amostra, também não guardam uma clara relação com a gravidade da neuropatia. Foram então selecionados os seguintes sintomas (variáveis independentes) para análise: tonturas, diarreia, incontinência esfinteriana, constipação, sudorese

Prevalência de Sintomas Conforme o Grau de Neuropatia Autônoma (132 pacientes)



(*) Somente pesquisado em pac. sem drogas

Prevalência de Sintomas Conforme o Grau de Neuropatia Autônoma (132 pacientes)



(*) Sintoma somente pesquisado em Homens

Tabela VI: Prevalência de sintomas autonômicos conforme o grau de neuropatia autônoma. (1) percentual na categoria; (2) número de indivíduos com o sintoma/total na categoria; (3) sintoma pesquisado somente em parte da amostra; (4) sintoma pesquisado somente em homens; (5) sintoma pesquisado somente em indivíduos que usam drogas hipoglicemiantes.

| Sintoma: | Classificação da Neuropatia Autonômica | | | |
|-----------------------------------|--|---------------|----------------|----------------|
| | Ausente | Incipiente | Definida | Grave |
| Tontura | 21.5%(1) 14/65(2) | 14.8% 4/27 | 30.8% 8/26 | 76.8% 11/14 |
| Vômitos | 4.6% 3/65 | 3.7% 1/27 | 19.2% 5/26 | 28.6% 4/14 |
| Diarréia | 9.2% 6/65 | 7.4% 2/27 | 15.4% 4/26 | 78.6% 11/14 |
| Incontinência Fecal | 6.2% 4/65 | 11.1% 3/27 | 7.7% 2/26 | 71.4% 10/14 |
| Disfagia | 3.1% 2/65 | 3.7% 1/27 | 19.2% 5/27 | 42.9% 6/14 |
| Constipação | 16.9% 11/65 | 29.6% 8/27 | 30.8% 8/26 | 35.7% 5/14 |
| Plenitude (2) Gástrica | 47.8% 22/46 | 45.0% 9/20 | 54.5% 12/22 | 58.3% 7/12 |
| Cistite de Repetição | 7.7% 5/65 | 14.8% 4/27 | 15.4% 4/26 | 28.6% 4/14 |
| Retenção Urinária | 1.5% 1/65 | 7.4% 2/27 | 11.5% 3/26 | 28.6% 4/14 |
| Impotência (3) | 48.7% 18/37 | 50.0% 6/12 | 88.2% 15/17 | 75.0% 6/8 |
| Ejaculação (4) Retrógrada | 16.2% 6/37 | 7.7% 1/13 | 41.2% 4/17 | 12.5% 1/8 |
| Hipoglicemia (5) Assintomática | 14.0% 7/47 | 0.0% 0/22 | 21.4% 4/26 | 57.1% 8/14 |

Tabela VI: Prevalência de sintomas autonômicos conforme o grau de neuropatia autônoma (continuação).

| Sintoma: | Classificação da Neuropatia Autonômica | | | |
|--------------------------|--|------------|----------|--------|
| | Ausente | Incipiente | Definida | Grave |
| Sudorese | 3.1% | 7.4% | 19.2% | 42.9% |
| Gustatória | 2/65 | 2/27 | 5/26 | 6/14 |
| Parestesias | 13.8% | 25.9% | 53.8% | 100.0% |
| | 8/65 | 7/27 | 14/26 | 14/14 |
| Hiperestésias | 10.8% | 18.5% | 46.2% | 57.1% |
| | 7/65 | 5/27 | 12/26 | 8/14 |
| Sintomas Ausentes | 56.9% | 37.0% | 11.5% | 0.0% |
| | 37/65 | 10/27 | 3/26 | 14/14 |
| Número médio de Sintomas | 0.76 | 1.29 | 2.38 | 5.14 |

Tabela VII: Relação entre a presença de sintomas de neuropatia autônoma e o achado de dois ou mais testes cardiovasculares anormais.

| Sintoma | Coefficiente de regressão logística () | Erro Padrão | P | Razão de Chances | Limites de confiança para 95% |
|---------------------|---|-------------|---------|------------------|-------------------------------|
| Parestesias | 2.2491 | 0.4702 | <0.0001 | 9.5 | 3.8 - 23.8 |
| Sudorese Gustatória | 1.5073 | 0.7116 | 0.0341 | 4.5 | 1.1 - 18.2 |
| Diarréia | 1.2269 | 0.5962 | 0.0396 | 3.4 | 1.06 - 11 |
| Constante | -2.2241 | 0.3593 | <0.0001 | | |

gustatoria, hipoglicemia assintomática, parestesias em membros inferiores e hiperestésias cutâneas. Também foi incluído no modelo o tempo de diabetes devido a correlação encontrada com a presença de neuropatia. Na Tabela V observa-se o percentual de indivíduos que não apresentam nenhum sintoma, bem como o número médio de sintomas apresentados conforme o grau de neuropatia autonômica diagnosticado pelos testes cardiovasculares (aqui considerados somente os sintomas julgados mais importantes na análise já referida). Considerando que a fase incipiente da neuropatia autônoma é aparentemente pouco sintomática, pareceu-nos mais adequado definir através dos sintomas a neuropatia em fase definida e grave (variável dependente, sem neuropatia, ou com neuropatia incipiente = 0; neuropatia definida e grave = 1). Foi utilizado a técnica da seleção progressiva para identificar as variáveis de importância. Ao final do modelo (tabela VII) foram selecionadas as seguintes variáveis (em ordem de importância): parestesias em membros inferiores, sudorese gustatória, diarreia habitual. O modelo criado permite diagnosticar adequadamente a presença de neuropatia autônoma definida e grave (Qui-quadrado do modelo = 46.056, $p < 0.0001$) conforme a tabela a seguir, utilizando os três sintomas descritos:

| ----- | | | |
|----------------|----------------|----------------|-------------|
| Previsto | | | |
| | Sem Neuropatia | Com Neuropatia | % de acerto |
| ----- | | | |
| Observado: | | | |
| Sem Neuropatia | 75 | 17 | 81.52% |
| Com Neuropatia | 11 | 29 | 72.50% |
| | | | ----- |
| Total | | | 78.79% |
| ----- | | | |

Considerando que o modelo linear logaritmico obtido através da regressão logistica permite estimar o risco de doença através da equação:

1

$$\text{Probabilidade de doença} = \frac{e^{-(a + b_1x_1 + \dots + b_r x_r)}}{1 + e^{-(a + b_1x_1 + \dots + b_r x_r)}}$$

onde r indica o número de variáveis de regressão e a, b1...br são constantes obtidas através dos dados, e onde x1...xr são um conjunto de valores de uma determinada pessoa para as variáveis de regressão, calculamos as probabilidades de neuropatia para as múltiplas situações de presença destes sintomas. Estas probabilidades são apresentadas na Tabela VIII. Na tentativa de simplificação destes achados construímos um índice clínico no qual atribuímos os seguintes pontos para cada sintoma positivo: 50 para parestesias, 30 para sudorese gustatória e 25 para diarréia habitual. O somatório dos pesos de cada sintoma presente mostra a probabilidade aproximada da presença de neuropatia autônoma definida ou grave (Tabela VIII).

Tabela VIII: Probabilidade de presença de neuropatia autonômica definida e grave conforme a presença de sintomas. Apresentação do índice clínico de neuropatia.

| Sintomas Presentes | Probabilidade de Neuropatia definida e grave (%) * | Score do índice clínico (pontos) ** |
|--|--|-------------------------------------|
| Parestesias+sudorese gustatória+diarréia | 94.4 | 105 |
| Parestesias+sudorese gustatória | 82.2 | 80 |
| Parestesia+diarréia habitual | 77.8 | 75 |
| Diarréia habitual+sudorese gustatória | 62.5 | 55 |
| Parestesias | 50.6 | 50 |
| Sudorese gustatória | 32.8 | 30 |
| Diarréia habitual | 26.9 | 25 |
| 3 sintomas ausentes | 9.8 | 0 |

* Probabilidade na amostra : 30.3%

** índice clínico: parestesias = 50 pontos
 sudorese gustatória = 30 pontos
 diarréia habitual = 25 pontos

2.2.7. Análise Conjunta das Respostas

Na Tabela IX, encontramos as percentagens de pacientes com testes alterados conforme a classe de neuropatia autônoma em que se encontram. Nesta tabela verificamos que nos indivíduos com neuropatia incipiente os testes mais freqüentemente anormais são os de freqüência cardíaca (86 %), principalmente a resposta à manobra de Valsalva. Também se observa que a hipotensão postural surge na neuropatia definida (41,4 % dos pacientes) e está presente em todos os pacientes acometidos de neuropatia grave. A resposta da pressão arterial ao esforço isométrico sustentado mostra um baixo percentual de anormalidade, além disso, não observa um progressivo aumento deste percentual relacionado ao agravamento da neuropatia, como ocorreu para os outros testes. Estes achados sugerem que este teste apresenta a menor eficiência para o diagnóstico e estadiamento da neuropatia autônoma.

Tabela IX: Percentual de resultados anormais em cada teste conforme a classe da neuropatia autônoma. (1) percentual de resultados anormais; (2) frequência cardíaca; (3) pressão arterial.

| Testes: | Classificação da Neuropatia ¹ | | | | |
|-----------------------------|--|---------|------------|----------|-------|
| | Normais | Ausente | Incipiente | Definida | Grave |
| Variação de FC ² | | | | | |
| Respiração | 0 | 0 | 20.0 | 80.0 | 100.0 |
| Valsalva | 2.2 | 0 | 53.0 | 60.7 | 100.0 |
| Ortostatismo | 0 | 0 | 13.0 | 58.6 | 92.9 |
| Variação de PA ³ | | | | | |
| Ortostatismo | 1.4 | 0 | 0 | 41.4 | 100.0 |
| "Handgrip" | 0 | 0 | 13.0 | 6.9 | 15.4 |

2.8. Relação da presença e grau da neuropatia autonômica com a duração do diabetes mélico

Houve correlação direta entre o tempo de evolução do diabetes e a presença e gravidade da neuropatia autonômica nos pacientes com diabetes insulino dependente e não-insulino dependente. Esta correlação foi regular para os pacientes portadores de diabetes insulino dependente ($r(s) = 0.51$, $t_{calc} = 3.74$ e $p < 0.001$) e fraca para os pacientes portadores de diabetes não-insulino dependente ($r(s) = 0.26$, $t_{calc} = 2.67$ e $p < 0.01$). Nas Figuras 16 e 17, para pacientes portadores de diabetes insulino dependente e não-insulino dependente respectivamente, se observa a proporção de pacientes em cada estágio da neuropatia autônoma (ausente, incipiente, definida e grave) conforme o tempo de evolução do diabetes. Estes dados são também mostrados nas Tabelas X e XI, para cada tipo de diabetes. Para o diabetes insulino dependente, vemos que nos primeiros 5 anos da doença 26.7% dos pacientes apresentam neuropatia em fase incipiente; neuropatia definida, entretanto, só foi observada após 5 anos de doença. Disautonomia cardiovascular grave surge somente após 10 anos de doença, e passa então a ser a forma prevalente de neuropatia.

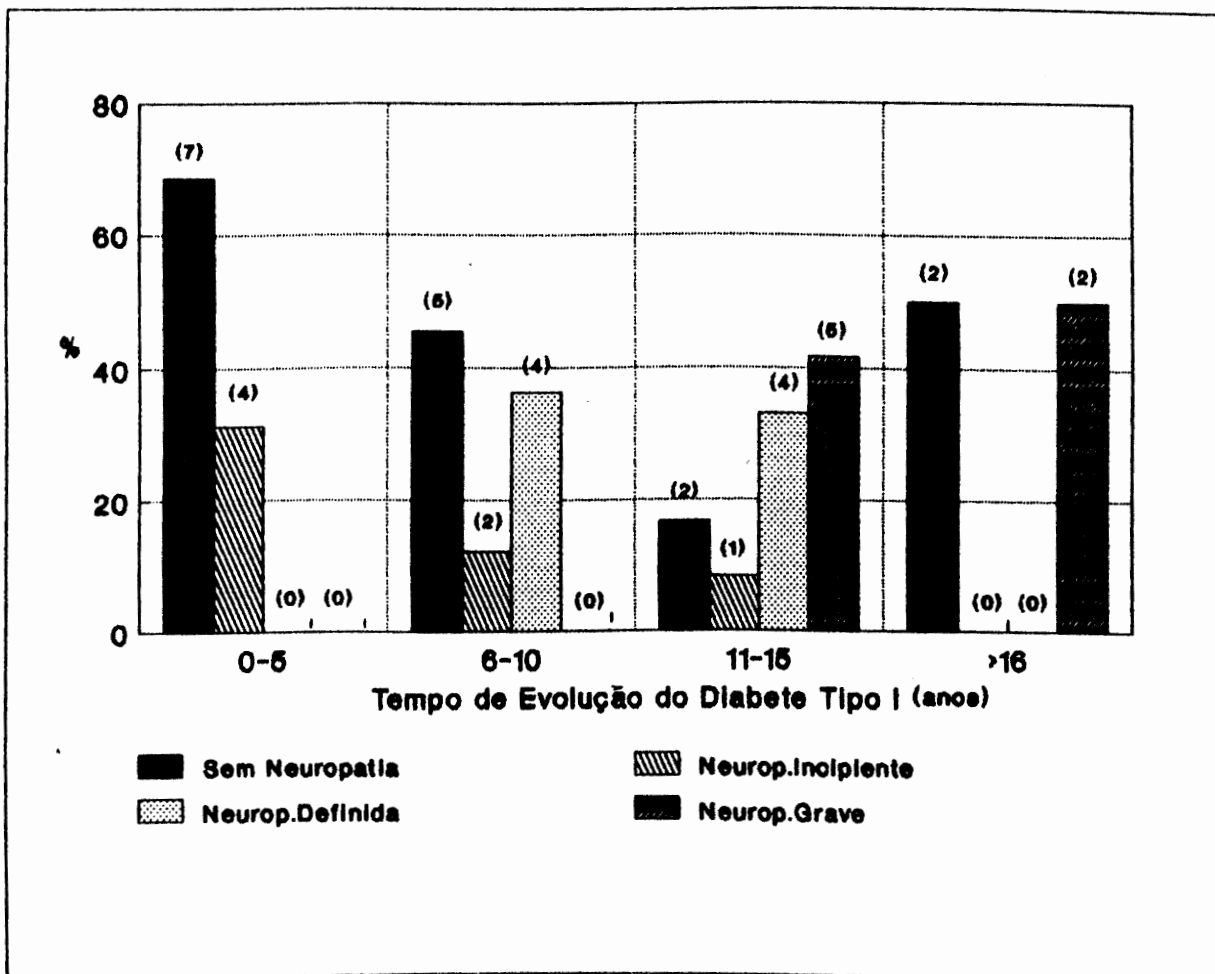


Figura 16: Tempo (anos) de evolução do diabete mélico insulino dependente para cada grau de neuropatia autônoma. Os números entre parênteses representam o número de indivíduos em cada grupo.

Tabela X: Prevalência de neuropatia autônômica conforme a gravidade (ausente, incipiente, definida e grave) e tempo de evolução (anos) do diabetes insulino dependente. Os números entre parenteses correspondem ao número de indivíduos em cada grupo.

| Tempo (anos) | Prevalência de Neuropatia (%) | | | |
|--------------|-------------------------------|------------|----------|----------|
| | Ausente | Incipiente | Definida | Grave |
| 0 --- 5 | 68.6 (11) | 31.4 (5) | 0.0 (0) | 0.0 (0) |
| 5 --- 10 | 45.4 (4) | 12.2 (2) | 36.4 (4) | 0.0 (0) |
| 10 --- 15 | 16.7 (2) | 8.3 (1) | 33.3 (1) | 41.7 (5) |
| 15 --- | 50.0 (2) | 0.0 (0) | 0.0 (0) | 50.0 (2) |
| Total | 46.5 (20) | 18.6 (8) | 18.6 (8) | 16.3 (7) |

Tabela XI: Prevalência de neuropatia autônômica conforme a gravidade (ausente, incipiente, definida e grave) e tempo de evolução (anos) do diabetes não-insulino dependente. Os números entre parenteses correspondem ao número de indivíduos em cada grupo.

| Tempo (anos) | Prevalência de Neuropatia (%) | | | |
|--------------|-------------------------------|------------|-----------|----------|
| | Ausente | Incipiente | Definida | Grave |
| 0 --- 5 | 53.1 (27) | 22.4 (11) | 20.4 (9) | 4.1 (2) |
| 5 --- 10 | 56.5 (13) | 17.4 (4) | 13.0 (3) | 13.0 (3) |
| 10 --- 15 | 37.5 (5) | 28.6 (4) | 36.7 (5) | 22.2 (2) |
| 15 --- 20 | 22.2 (2) | 22.2 (2) | 33.3 (3) | 22.2 (2) |
| 20 --- | 20.0 (1) | 20.0 (1) | 60.0 (3) | 0.0 (0) |
| Total | 48.0 (48) | 22.0 (20) | 23.0 (23) | 7.0 (7) |

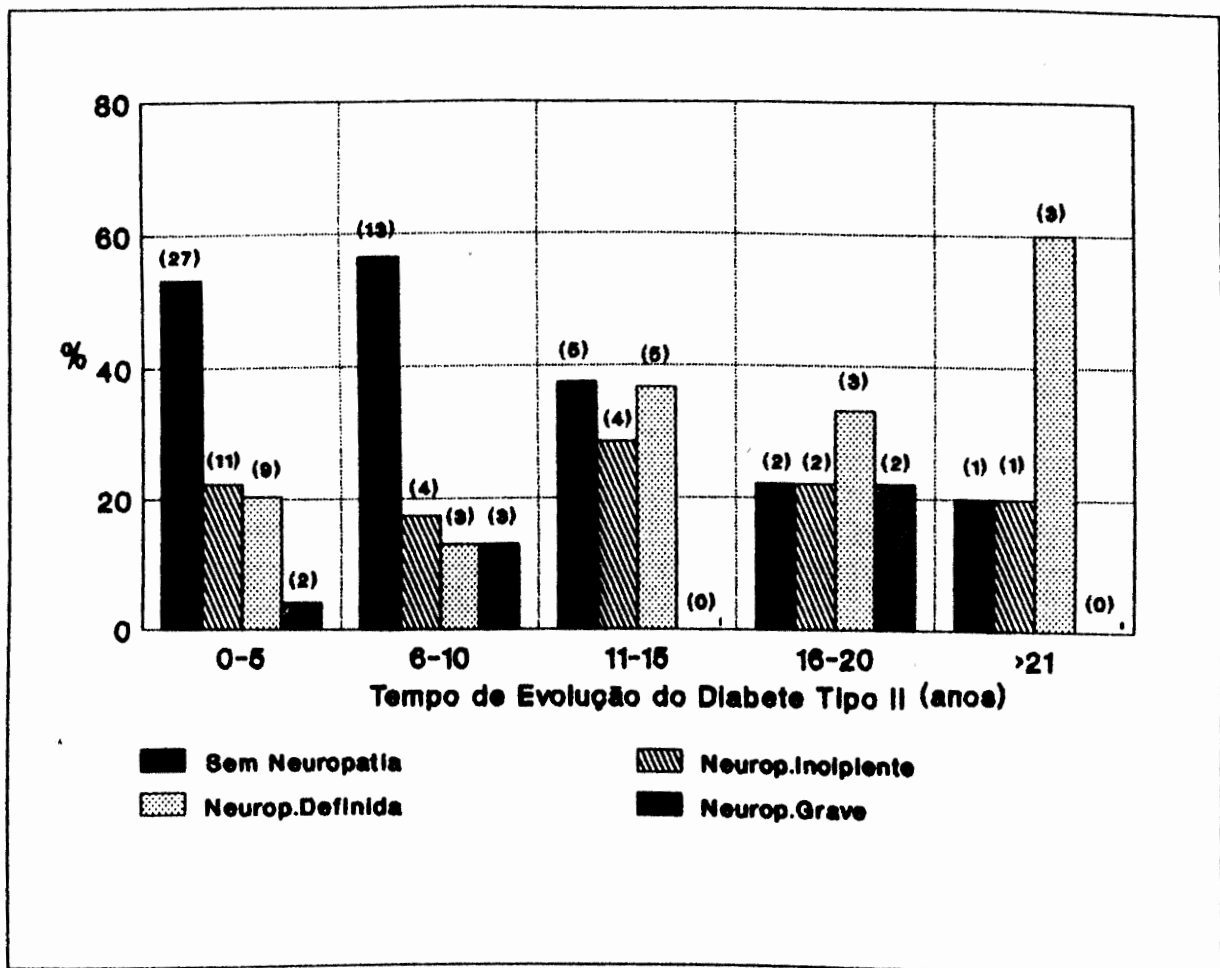


Figura 17: Tempo (anos) de evolução do diabetes melito não-insulino dependente para cada grau de neuropatia autônoma. Os números entre parênteses representam o número de indivíduos em cada grupo.

2.2.9. Relação Entre a Presença e o Grau de Neuropatia Autônoma com a Presença de Retinopatia e Nefropatia

A prevalência de neuropatia foi semelhante em ambos os grupos de pacientes (insulino dependente e não-insulino dependente), o mesmo acontecendo para a prevalência de retinopatia e nefropatia. Como o estudo não foi delineado para aferir prevalência de complicações (a amostra não foi colhida de forma sistemática) este achado não necessariamente reflete o que ocorre na população. Apresentaremos, no entanto, estes resultados, na tabela III, pois será estudada a relação entre a presença de neuropatia, nefropatia e retinopatia. Foi observado que há correlação entre a presença e a gravidade da neuropatia com a presença e gravidade da retinopatia, quer se examine isoladamente os dados obtidos para cada tipo de diabete quer se analise os grupos em conjunto. Estes achados, que foram significativos ($r_s = 0.57, p < 0.001$), são mostrados na Figura 18 e Tabela XII, para toda a amostra. Também observamos associação entre a presença neuropatia autônoma, considerada presente quando houve pelo menos um teste anormal, e o achado de nefropatia em fase clínica ($\chi^2 = 87.9, p < 0.0001$). Novamente obtivemos resultados semelhantes no grupo todo e estudando cada tipo de diabete em separado. Os dados para todo o grupo são mostrados na Figura 19 e Tabela XIII. Não foi possível analisar a correlação de nefropatia com os vários graus de neuropatia autônoma porque a baixa incidência da nefropatia

em nossa amostra tornou impraticável este tipo de análise estatística.

Tabela XII: Prevalência (em número de pacientes) de retinopatia de base e proliferativa conforme a presença e gravidade da neuropatia autônoma (Coeficiente de correlação de Spearman = 0.57 $p < 0.001$).

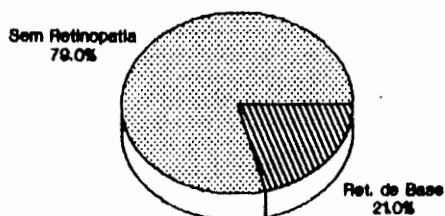
| | Retinopatia Diabética | | |
|----------------------|-----------------------|---------|---------------|
| | Ausente | De base | Proliferativa |
| Neuropatia Autônoma: | | | |
| Ausente | 49 | 13 | 0 |
| Incipiente | 14 | 9 | 1 |
| Definida | 6 | 16 | 6 |
| Grave | 1 | 5 | 5 |
| Total | 79 | 43 | 12 |

Tabela XIII: Prevalência (em número de pacientes) de nefropatia diabética em fase clínica conforme a presença de neuropatia autônoma (Qui-Quadrado = 87.9 $p < 0.0001$).

| | Nefropatia Diabética | |
|----------------------|----------------------|----------|
| | Ausente | Presente |
| Neuropatia Autônoma: | | |
| Ausente | 61 | 3 |
| Presente | 51 | 11 |
| Total | 112 | 14 |

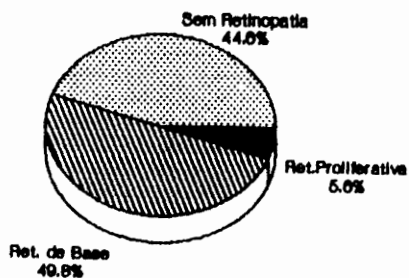
Neuropatia Ausente

(n = 62)



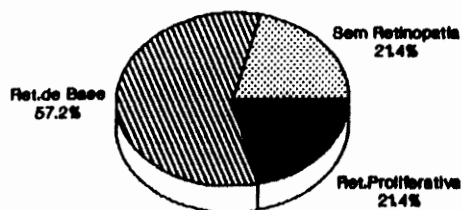
Neuropatia Incipiente

(n = 24)



Neuropatia Definida

(n = 28)



Neuropatia Grave

(n = 11)

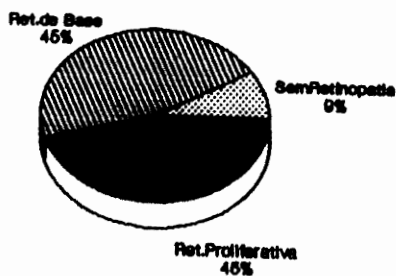


Figura 18: Prevalência e gravidade da retinopatia em relação à presença e grau de neuropatia autônoma.

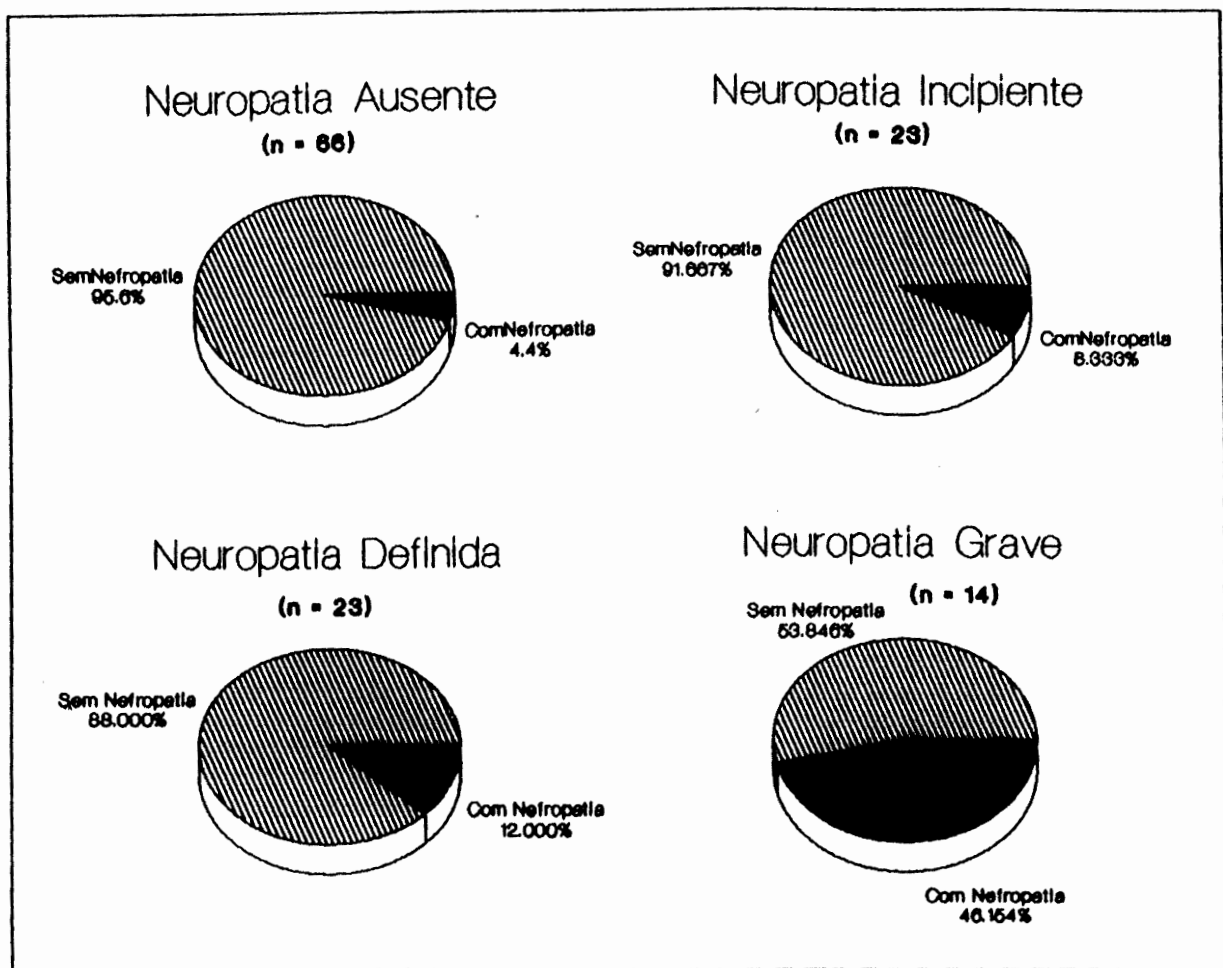


Figura 19: Prevalência de nefropatia em fase clinica em relação à presença e grau de neuropatia autônoma.

6. SATURAÇÃO ARTERIAL DE OXIGENIO DURANTE A NOITE

6.1. PACIENTES, MATERIAIS E METODOS

1. Indivíduos, Materiais e Métodos

1.1. Indivíduos

Foram constituídos dois grupos de estudo: 1) um grupo de 12 pacientes portadores de diabetes mérito, 5 com diabetes insulino dependente e 7 com diabetes não-insulino dependente, os quais eram portadores de neuropatia autônoma definida ou grave, classificados conforme o resultado dos testes cardiovasculares descritos no capítulo anterior (DM-NA); e 2) um grupo controle formado por 8 indivíduos normais (Normais), 3 homens e 5 mulheres, com idades que variaram de 29 a 70 anos (média = 43.2 +/- 16.8 anos). No grupo de pacientes portadores de diabetes havia 8 homens e 4 mulheres, tendo as idades variado de 27 a 59 anos (média = 47.7 +/- 12.2 anos). O tempo desde o diagnóstico da doença variou de 7 a 22 anos (média = 14.3 +/- 7.3 anos). Em ambos os grupos não havia história de doença respiratória ou cardiovascular, bem como uso de drogas exceto antidiabéticos (hipoglicemiantes orais - 1, e insulina - 11). Foram critérios de exclusão para ambos os grupos: anormalidades na gasometria, Rx de torax, espirometria (que denotassem a presença de insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva ou restritiva, ou insuficiência respiratória), arritmias cardíacas (pois impossibilitam a análise dos testes cardiovasculares); obesidade (pois está frequentemente associada com apnéia do sono), presença de

nefropatia em fase urêmica ou história de alcoolismo (causas adicionais de neuropatia periférica).

Conforme descrito acima todos os indivíduos quando incluídos no estudo foram submetidos a espirometria, Rx de tórax, gasometria e eletrocardiograma. Os pacientes portadores de diabete foram ainda triados para a presença de complicações crônicas (anamnese e exame clínico e neurológico, eletrocardiograma, dosagem de creatinina, proteinúria de 24 horas, fundo de olho), e examinados quanto ao controle metabólico (glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, glicosúria de 24 horas). As complicações crônicas foram assim descritas:

a) Retinopatia Diabética: presença de microaneurismas e/ou hemorragias puntiformes na retina associadas ou não a exsudatos duros ou algodonosos. Quando também estava presente neovascularização da retina a retinopatia foi caracterizada como proliferativa, caso contrário, foi considerada como retinopatia de base.

b) Nefropatia Diabética em Fase Clínica: presença de excreção urinária de proteínas igual ou superior a 500 mg/24 horas na ausência de infecção urinária.

c) Cardiopatia Isquêmica: presença de sintomas típicos de angina pectoris e/ou achados eletrocardiográficos característicos (corrente de lesão, zona inativa, isquemia).

d) Vasculopatia Periférica: presente quando havia redução dos pulsos periféricos ou história de cirurgia de

revascularização de membros inferiores, ou de amputação de membro inferior causada por insuficiência arterial.

e) Neuropatia Periférica: presença de parestesias ou hiperestesias em membros inferiores ou superiores.

As características dos indivíduos estudados em ambos os grupos são apresentadas na Tabela XIII. Os resultados nos testes autonômicos dos indivíduos diabéticos são apresentados na Tabela XIV.

Tabela XIII: Características gerais dos grupos estudados. (1) Os valores correspondem à média +/- desvio padrão. (2) controles sem diabetes (3) pacientes diabéticos portadores de neuropatia autônoma.

| | Normais ² | DM-NA ³ | P |
|--|----------------------|--------------------|-------|
| Número Total | 8 | 12 | |
| Idade (anos) ¹ | 34.2 ± 16.8 | 47.7 ± 12.0 | 0.949 |
| Índice de massa corporal (kg/m ²) ¹ | 24.3 ± 2.3 | 21.8 ± 2.9 | |
| Homem/Mulher | 3 / 5 | 8 / 4 | 0.396 |
| Tempo de evolução do diabetes (anos) ¹ | | 14.3 ± 7.3 | |
| IDDM/NIDDM (número) | | 5 / 7 | |
| Controle glicêmico: | | | |
| Glicemia (mg/dl) ¹ | | 232 ± 110.5 | |
| Hemoglobina glicosilada (%) ¹ | | 10.12 ± 2.88 | |
| Glicosúria de 24 horas (gr) ¹ | | 30.93 ± 36.1 | |
| Complicações crônicas: (número) | | | |
| Retinopatia Debase/Proliferativa | | 4 / 6 | |
| Nefropatia clínica | | 6 | |
| Cardiopatia Isquêmica | | 0 | |
| Vasculopatia periférica | | 1 | |
| Neuropatia Periférica | | 12 | |

Tabela XIV: Resultado dos testes autonômicos na amostra de pacientes portadores de diabete mérito e neuropatia autônoma. (1) N: corresponde ao número de cada paciente. (2) FC: frequência cardíaca. (3) PA: pressão arterial. (4) A manobra de Valsalva não foi realizada devido à presença de retinopatia proliferativa com sangramento recente.

| N ¹ | Variação da FC ² | | | Variação da PA ³ | | N ² de Testes Anormais |
|----------------|-----------------------------|----------|--------------|-----------------------------|----------|-----------------------------------|
| | Respiração | Valsalva | Ortostatismo | Ortostatismo | Handgrip | |
| 1 | 4 | 1.10 | 1.07 | - 30 | - 10 | 4 |
| 2 | 2 | 1.08 | 1.04 | - 20 | 0 | 4 |
| 3 | 0 | - 4 | 1.00 | - 70 | 10 | 3 |
| 4 | 1 | 1.01 | 1.00 | - 30 | 20 | 4 |
| 5 | 4 | 1.06 | 1.00 | - 50 | 0 | 5 |
| 6 | 0 | 1.06 | 1.00 | - 30 | 0 | 4 |
| 7 | 3 | 1.07 | 1.03 | 0 | 30 | 3 |
| 8 | 2 | 1.04 | 1.12 | - 30 | 10 | 3 |
| 9 | 0 | 1.12 | 1.00 | 0 | 15 | 3 |
| 10 | 1.2 | 1.19 | 1.00 | - 25 | 10 | 4 |
| 11 | 0 | 1.03 | 1.00 | - 45 | 20 | 4 |
| 12 | 4.2 | - 4 | 1.00 | - 30 | 5 | 4 |

1.2. Materiais e Métodos

1.2.1. Oximetria

Cada indivíduo foi submetido a oximetria realizada em seu domicílio durante uma noite, após um dia de atividades usuais. A oximetria foi executada com um Oxímetro de Pulso (OhmedaBiox, 3760 Pulse Oximeter), o qual foi acoplado a um dedo da mão do indivíduo no momento em que se recolhia ao leito. Este aparelho registra em uma fita termosensível a saturação da hemoglobina arterial (SaO₂) e a frequência cardíaca a cada 2 segundos. Os pacientes foram orientados a interromper o registro no momento em que acordassem ou quando houvesse necessidade de levantar durante a noite. A cópia de um segmento do registro de um paciente (número 1) está apresentada no Anexo 1. Com os dados obtidos foi possível calcular: 1) saturação no início do estudo, ainda no período de vigília; 2) mínima saturação observada durante a noite (dado fornecido pelo Oxímetro de pulso diretamente a cada 20 minutos de observação e ao final da observação); 3) número dos episódios nos quais a saturação de Oxigênio caiu abaixo de um nível considerado crítico, ou seja, 4% ou mais abaixo do nível inicial; 4) número e duração dos episódios nos quais a saturação de Hemoglobina caiu abaixo de 90% e de 85%; 5) tempo de duração da observação. Para tornar as comparações mais fidedignas,

os resultados são apresentados sempre em períodos ou episódios por hora de observação (índices).

A oximetria é um método de monitorização não invasiva da saturação arterial da hemoglobina análogo à espectrofotometria convencional na qual a orelha ou indicador funciona como cubeta para a medida do oxigênio sanguíneo. O equipamento emite dois comprimentos de onda: uma luz que mede a oxihemoglobina (HbO₂), e outra a hemoglobina reduzida (Hb). Desta forma a saturação da hemoglobina é dada pela seguinte equação:

$$\text{SaO}_2 \text{ Funcional} = \frac{\text{HbO}_2}{\text{HbO}_2 + \text{Hb}} \times 100\%$$

A saturação é dita funcional porque ignora as outras duas hemoglobinas que não contribuem para o transporte do oxigênio: a carboxihemoglobina e a metahemoglobina.

O oxímetro é conhecido desde 1935, os primeiros aparelhos utilizavam o lobo da orelha para medidas. Embora simples em sua concepção, a oximetria apresentava dois problemas de ordem prática que foram solucionados somente na metade dos anos setenta. Em primeiro lugar, no lobo da orelha existem muitas estruturas que absorvem luz (por exemplo: pele, cartilagem etc), o que obrigava a uma demorada calibração do aparelho a cada exame. Além disso, na circulação da orelha há uma mistura de sangue arterial e venoso. Para resolver este problema usava-se arterializar o fluxo sanguíneo do lobo da orelha aquecendo-o até 44°C, o

que não permitia uma avaliação continuada da saturação devido ao risco de queimaduras. Estes problemas persistiram até que um engenheiro que tentava desenvolver uma técnica de monitorização semi-invasiva do débito cardíaco através da injeção de corantes em veias periféricas e sua posterior medida em um oxímetro no lobo da orelha, observou a presença de pequenas pulsações nos dois tipos de ondas. A compreensão de que estas ondas referiam-se aos pulsos arteriais permitiu o desenvolvimento do oxímetro de pulso no qual é analisado sómente o componente pulsátil da absorbância da luz. Este pulso significa a saturação puramente arterial, além disto o uso do sinal pulsátil dispensa a calibração (Burki, 1983; Tremper, 1989).

Atualmente existem vários modelos de oxímetros de pulso que apresentam uma correlação com a saturação medida de forma direta da ordem de 0.85 a 0.93 (Ramanathan, 1987; Durand, 1986; Fletcher, 1989). A saturação obtida é, portanto, confiável embora esteja sujeita à interferências: a cor da pele - em indivíduos de pele negra a leitura pode ser impossível em até 18% dos indivíduos, mas quando é factível a leitura o erro é desprezível (Ries, 1989); quando a saturação é menor do que 60% o oxímetro tende a superestimar a medida (Rebuck, 1983); a presença de movimentos do sensor pode provocar leituras incorretas que normalmente se acompanham de mensagens de erro pelo aparelho (Barrington, 1988).

1.2.2. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma, foi obtido em repouso, com um aparelho marca Funbec, modelo 4-1cn.

1.2.3. Fundoscopia

A fundoscopia foi realizada 10 minutos após a dilatação pupilar com colírio de tropicamida à 0.5%, pela própria mestranda. Os pacientes nos quais a retinopatia foi diagnosticada, foram avaliados pelo oftalmologista para classificação e tratamento.

1.2.4. Medidas Laboratoriais

A determinação da creatinina sérica, proteinúria de 24 horas, glicose plasmática, hemoglobina glicosilada e glicosúria de 24 horas foram realizadas no laboratório de rotina do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A Hemoglobina Glicosilada foi determinada pelo método de cromatografia de coluna com resina de troca iônica, utilizando reagentes comerciais de LABTEST - Sistemas para diagnóstico. A glicose sérica e urinária foram medidas através do método da Glicose-hexoquinase, utilizando autoanalisador "Centrifug-Chem System". A creatinina sérica foi determinada pelo método de Jaffé (Bartels, 1972) e a proteinúria pelo método turbidométrico de Denis e Ayer (Schriever, 1965).

Análise Estatística

Os grupos foram comparados com relação a idade, sexo, índice de massa corporal através de teste T de Student para as variáveis contínuas (índice de massa corporal e idade) e Teste exato de Fisher para a categórica (sexo). Esta análise visou verificar se os grupos eram semelhantes quanto a estes parâmetros.

Como o pequeno número de pacientes não permitiu definir a forma de distribuição das variáveis em estudo, na comparação dos resultados da oximetria entre controles e diabéticos foi utilizado Teste de Mann-Whitney (Não Paramétrico). Na correlação entre controle glicêmico e dessaturação utilizou-se correlação de Spearman comparando-se somente os níveis de Hemoglobina Glicosilada com a menor Saturação de Oxigênio da Hemoglobina . O nível de significância considerado foi de 5%. Os testes foram feitos usando o programa estatístico Abstat 4.08, Anderson-Bell Co 1984.

6. SATURAÇÃO ARTERIAL DE OXIGENIO DURANTE A NOITE

6.2. RESULTADOS

2. Resultados

2.1. Características Clínicas

Para comparar os resultados da oximetria de pulso entre os dois grupos de pacientes e relacionar qualquer diferença à presença de neuropatia autônoma e/ou diabetes havia necessidade de afastar a possibilidade que as diferenças pudessem ser atribuídas a variações na idade, índice de massa corporal e proporção de cada sexo entre os dois grupos. Utilizando-se teste "T" de Student (idade, índice de massa corporal) e teste exato de Fisher (sexo) não houve diferenças quanto a idade, índice de massa corporal e proporção de cada sexo nas amostras estudadas (tabela XIII - apresentada nos Individuos, Materiais e Métodos).

2.2. Oximetria

2.2.1. Tempo de Monitorização da SaO₂

O período de observação foi semelhante nos dois grupos: 6.63 +/- 1.12 horas para o grupo controle e 7.67 +/- 1.3 para o grupo de pacientes portadores de diabetes (p = 0.12). Tabela XV.

Tabela XV: Duração da oximetria (horas/noite) em controles e em diabéticos portadores de neuropatia autônoma (DM-NA). (1) \bar{x} : média; (2) DP: desvio padrão; (3) p: probabilidade.

| N | Normais | DM-NA |
|-----------------|---------|-------|
| 1 | 6.9 | 8.4 |
| 2 | 5.6 | 6.4 |
| 3 | 5.9 | 8.5 |
| 4 | 7.7 | 7.6 |
| 5 | 4.8 | 6.6 |
| 6 | 7.2 | 8.5 |
| 7 | 7.0 | 7.5 |
| 8 | 8.1 | 5.8 |
| 9 | | 10.6 |
| 10 | | 7.4 |
| 11 | | 6.6 |
| 12 | | 8.2 |
| \bar{X}^1 | 6.6 | 7.7 |
| DP ² | 1.12 | 1.3 |
| p ³ | 0.12 | |

2.2.2. Saturação Inicial de O₂

Nos pacientes diabéticos a saturação inicial foi de 96.6 +/- 1.38%, e nos controles de 95.87 +/- 0.99%, valores que são estatisticamente semelhantes (Tabela XVI, Figura 20).

Tabela XVI: Saturação arterial de oxigênio (SaO₂) em indivíduos normais e em pacientes portadores de diabetes e neuropatia autonômica (DM-NA) no início da oximetria e menor valor registrado durante a observação. (1) \bar{x} : média; (2) DP: desvio padrão; (3) p: probabilidade.

| N | SaO ₂ Inicial (%) | | SaO ₂ Mínima (%) | |
|-----------------|------------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| | Normais | DM-NA | Normais | DM-NA |
| 1 | 95 | 98 | 88 | 67 |
| 2 | 95 | 95 | 86 | 82 |
| 3 | 96 | 98 | 86 | 90 |
| 4 | 97 | 95 | 89 | 82 |
| 5 | 97 | 98 | 92 | 87 |
| 6 | 95 | 97 | 90 | 90 |
| 7 | 97 | 96 | 87 | 85 |
| 8 | 95 | 96 | 91 | 70 |
| 9 | | 96 | | 77 |
| 10 | | 99 | | 87 |
| 11 | | 96 | | 83 |
| 12 | | 95 | | 84 |
| \bar{x}^1 | 95.9 | 95.6 | 88.6 | 82.0 |
| DP ² | 0.99 | 1.38 | 2.26 | 7.29 |
| p ³ | 0.26 | | 0.015 | |

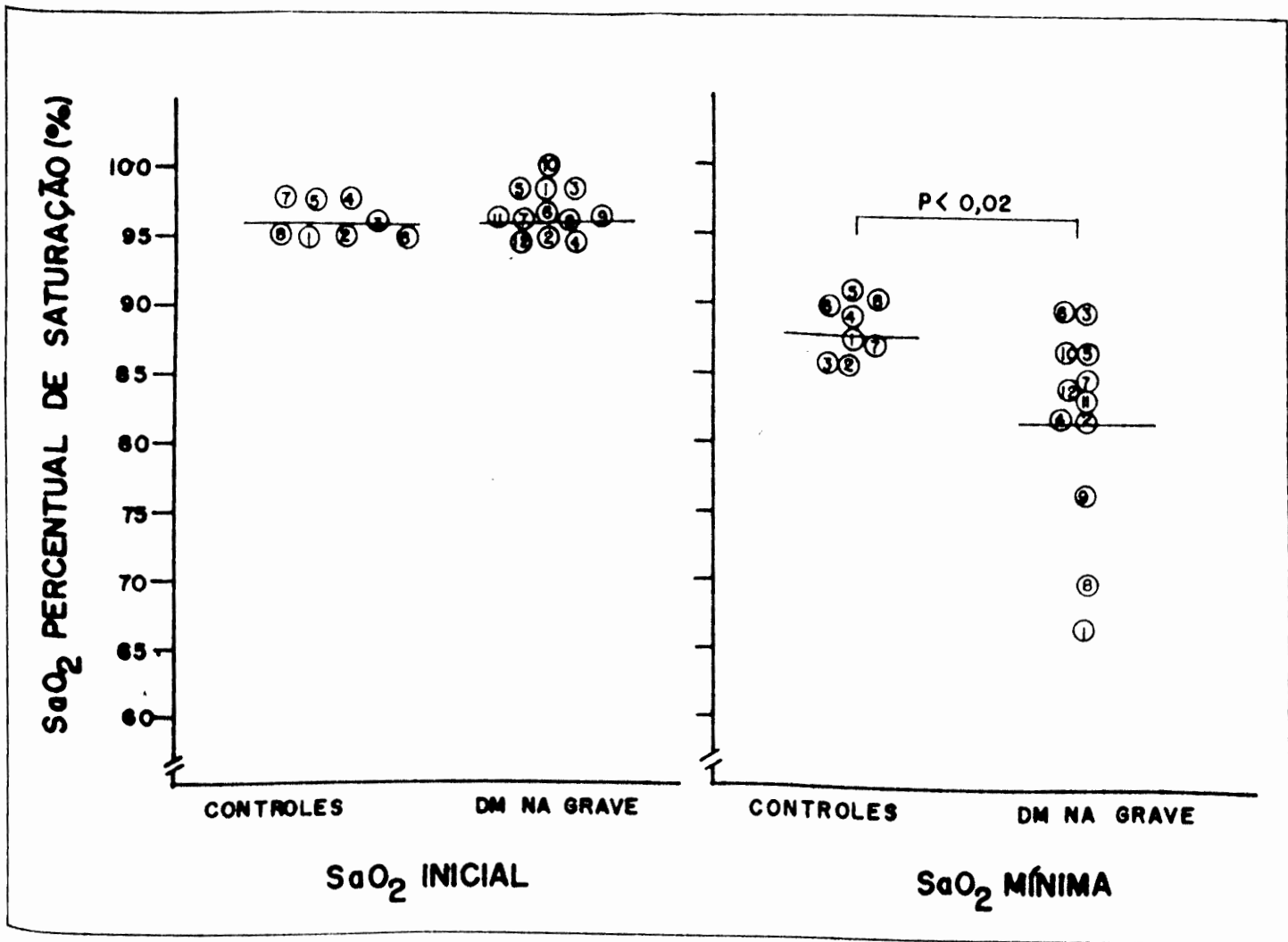


Figura 20: Percentual de saturação de oxigênio arterial (SaO₂) no início da observação (SaO₂ inicial) e no momento de maior dessaturação (SaO₂ mínima) em controles normais e em diabéticos com neuropatia.

2.2.3. Saturação de O₂ Mínima Observada

A saturação mínima observada durante a noite foi registrada pelo oxímetro a cada 20 minutos e ao final do registro. A SaO₂ mínima encontrada no grupo de pacientes diabéticos (82.0 +/- 7.29%) foi, em média, menor do que a observada em controles (88.6 +/- 2.26 p= 0.015). Estes dados são mostrados na Figura 20 e Tabela XVI.

2.2.4. Índice de Episódios de Dessaturação

Para evitar o efeito da diferença de tempo de observação, os resultados são expressos como índices por hora de sono. De forma hipotética, se um indivíduo é observado por 10 horas e durante este período tem 10 episódios de dessaturação, podemos dizer que tem um episódio por hora. Em um outro indivíduo, os mesmos 10 episódios de dessaturação durante um período de observação de 5 horas, representariam 2 episódios por hora.

O número de episódios de dessaturação por hora (índice de episódios de dessaturação) foi semelhante nos dois grupos 2.56 +/- 3.63 nos controles e 4.46 +/- 3.78 nos diabéticos (Tabela XVII, p= 0.4 Não significativo). Houve diferença significativa para o índice de episódios nos quais a saturação caiu abaixo de 90% (0.13 +/- 0.18 e 0.99 +/- 0.93 episódios de SaO₂ menor do que 90%/hora para controles e diabéticos respectivamente - p= 0.049). Quando se analisou o índice de episódios nos quais a saturação de

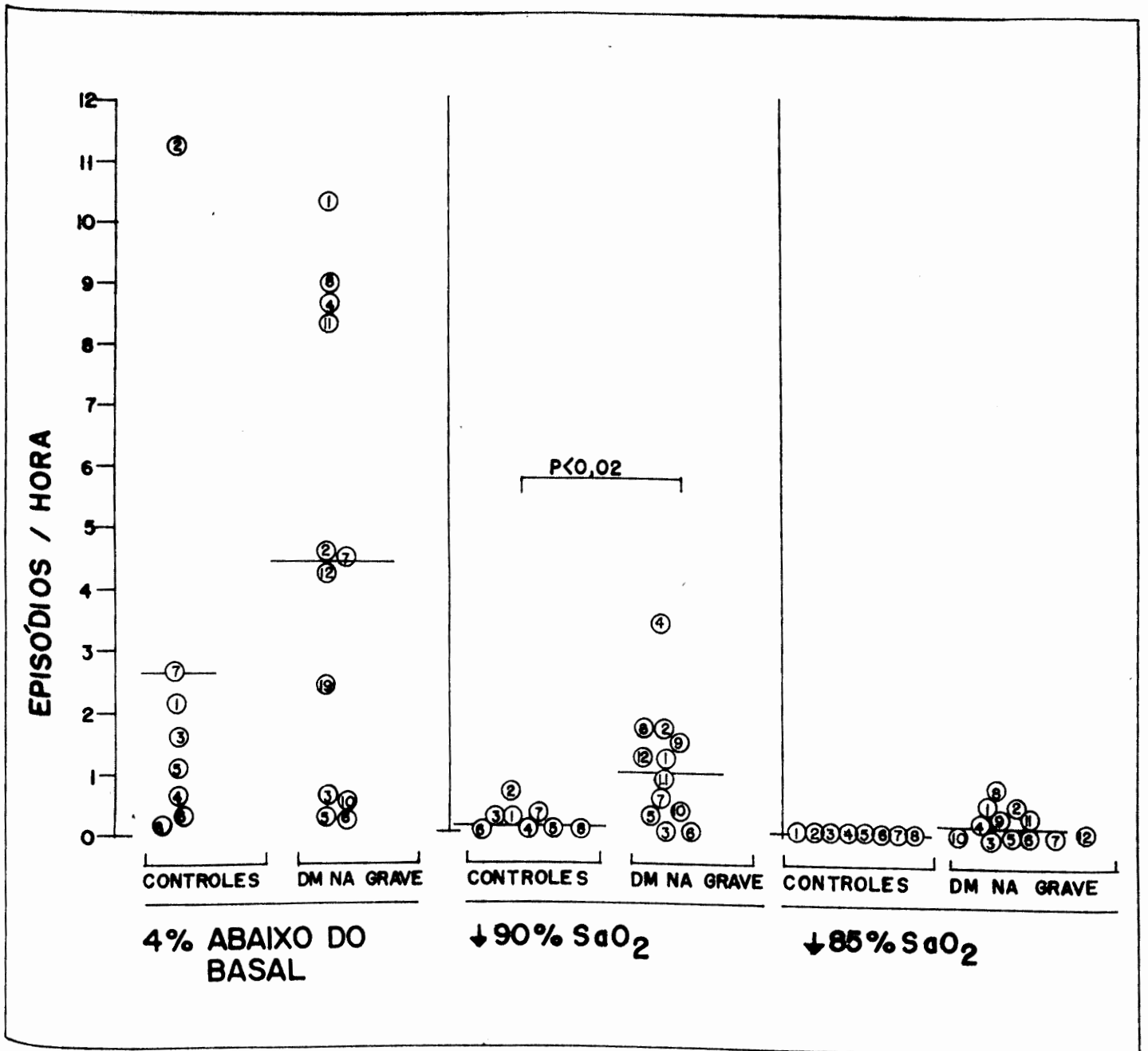


Figura 21: Número de episódios nos quais a saturação arterial de oxigênio esteve menor do que 4% apartir do basal, abaixo de 90% e abaixo de 85% em controles normais e diabéticos com neuropatia autônoma.

Tabela XVII: Índice de episódios (episódios/hora) onde foi observada queda da saturação arterial de oxigênio (SaO₂) maior do que 4% abaixo do nível basal: 1) total; 2) episódios com SaO₂ menor do que 90% e 3) episódios com SaO₂ menor do que 85%; em controles normais e diabéticos com neuropatia (DM-NA).

| N | Total ¹ | | SaO ₂ < 90% ² | | Sao2 < 85% ³ | |
|-----------|--------------------|-------|-------------------------------------|-------|-------------------------|-------|
| | Normais | DM-NA | Normais | DM-NA | Normais | DM-NA |
| 1 | 2.03 | 10.24 | 0.14 | 1.19 | 0.00 | 0.35 |
| 2 | 11.31 | 4.55 | 0.54 | 1.57 | 0.00 | 0.31 |
| 3 | 1.62 | 0.59 | 0.17 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 4 | 0.78 | 8.57 | 0.00 | 3.30 | 0.00 | 0.66 |
| 5 | 1.26 | 0.30 | 0.00 | 0.15 | 0.00 | 0.00 |
| 6 | 0.42 | 0.24 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 7 | 2.84 | 4.64 | 0.18 | 0.53 | 0.00 | 0.00 |
| 8 | 0.37 | 9.00 | 0.00 | 1.50 | 0.00 | 0.69 |
| 9 | | 2.44 | | 1.31 | | 0.28 |
| 10 | | 0.41 | | 0.41 | | 0.00 |
| 11 | | 8.31 | | 0.61 | | 0.15 |
| 12 | | 4.37 | | 1.21 | | 0.00 |
| \bar{X} | 2.57 | 4.46 | 0.13 | 0.99 | 0.00 | 0.20 |
| DP | 1.28 | 1.09 | 0.06 | 0.28 | 0.00 | 0.07 |
| P | 0.46 | | 0.019 | | | |

Oxigênio caiu a menos do que 85% observou-se que nos controles não houve nenhum episódio, o que ocorreu em 50% dos pacientes portadores de Diabete. (Figura 21, e Tabela XVII).

2.2.5. Duração dos episódios de Dessaturação

Os episódios de Dessaturação de Oxigênio duraram em média 7.17 ± 10.06 segundos por episódio para controles e 88.35 ± 228.7 segundos por episódio para diabéticos ($p = 0.049$). Quando somamos os períodos nos quais a saturação de oxigênio se manteve abaixo de 90% obtemos que os diabéticos permanecem 12.72 ± 6.81 minutos/6 horas abaixo deste nível, enquanto que o valor para controles foi 0.19 ± 0.05 minutos/6 horas ($p = 0.061$). Estes resultados estão reunidos na Tabela XVIII e Figuras 22 e 23.

2.3. Relação entre o Controle Metabólico e os Resultados da Oximetria

Não houve correlação significativa entre a hemoglobina glicosilada e a Saturação da Oxigênio Mínima ($r=0.33$; $p=0.29$). O poder desta observação é, no entanto, pequeno devido ao pequeno tamanho da amostra, já que, para se demonstrar um valor de $r = 0.30$ para um Beta de 10% e um alfa de 5% (bicaudal) o nosso N mínimo seria de 92 indivíduos (Browner, 1988).

Tabela XVIII: Média de duração dos episódios nos quais a saturação arterial de oxigênio (SaO₂) foi menor do que 90% e período total de SaO₂ menor que 90% durante a observação (ajustado para 6 horas), em controles normais e diabéticos com neuropatia autônoma. (1) x: média; (2) DP: desvio padrão; (3) p: probabilidade.

| N | Episódio médio (segundos) | | SaO ₂ < 90%(minutos/6horas) | |
|-----------------|---------------------------|--------|--|--------|
| | Normais | DM-NA | Normais | DM-NA |
| 1 | 6.0 | 19.2 | 0.84 | 2.29 |
| 2 | 15.3 | 811.2 | 0.83 | 127.32 |
| 3 | 28.0 | 0.0 | 0.05 | 0.0 |
| 4 | 0.0 | 10.4 | 0.0 | 3.42 |
| 5 | 0.0 | 48.0 | 0.0 | 0.72 |
| 6 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 7 | 8.0 | 10.7 | 0.11 | 0.48 |
| 8 | 0.0 | 22.2 | 0.0 | 3.48 |
| 9 | | 22.0 | | 2.88 |
| 10 | | 20.7 | | 0.84 |
| 11 | | 12.5 | | 0.78 |
| 12 | | 83.4 | | 10.14 |
| \bar{x}^1 | 7.2 | 88.4 | 0.19 | 12.72 |
| DP ² | 10.06 | 228.79 | 0.05 | 6.81 |
| p ³ | 0.049 | | 0.0061 | |

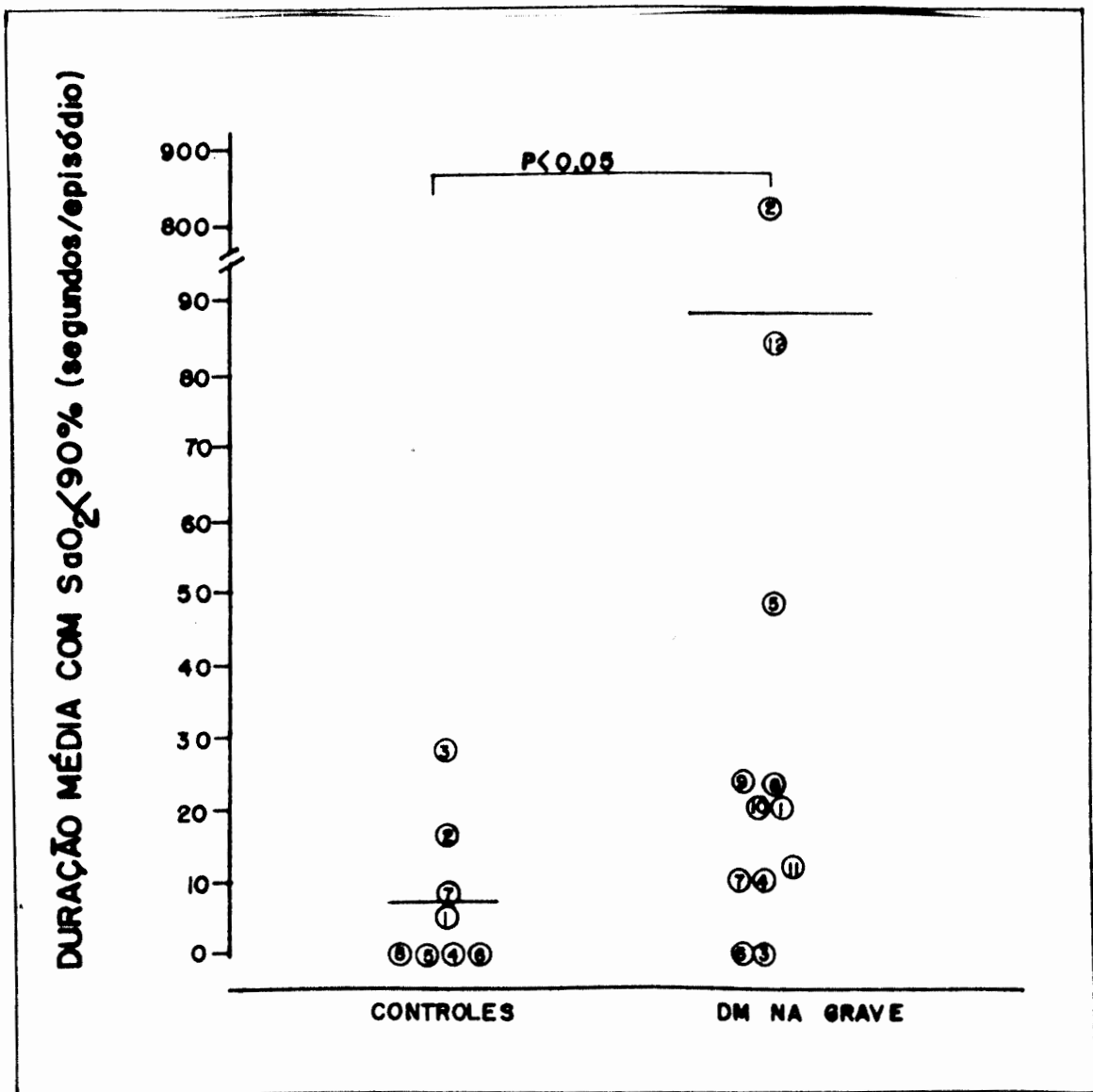


Figura 22: Duração média dos episódios em que a saturação arterial de oxigênio (SaO₂) esteve menor do que 90% em controles normais e em diabéticos portadores de neuropatia.

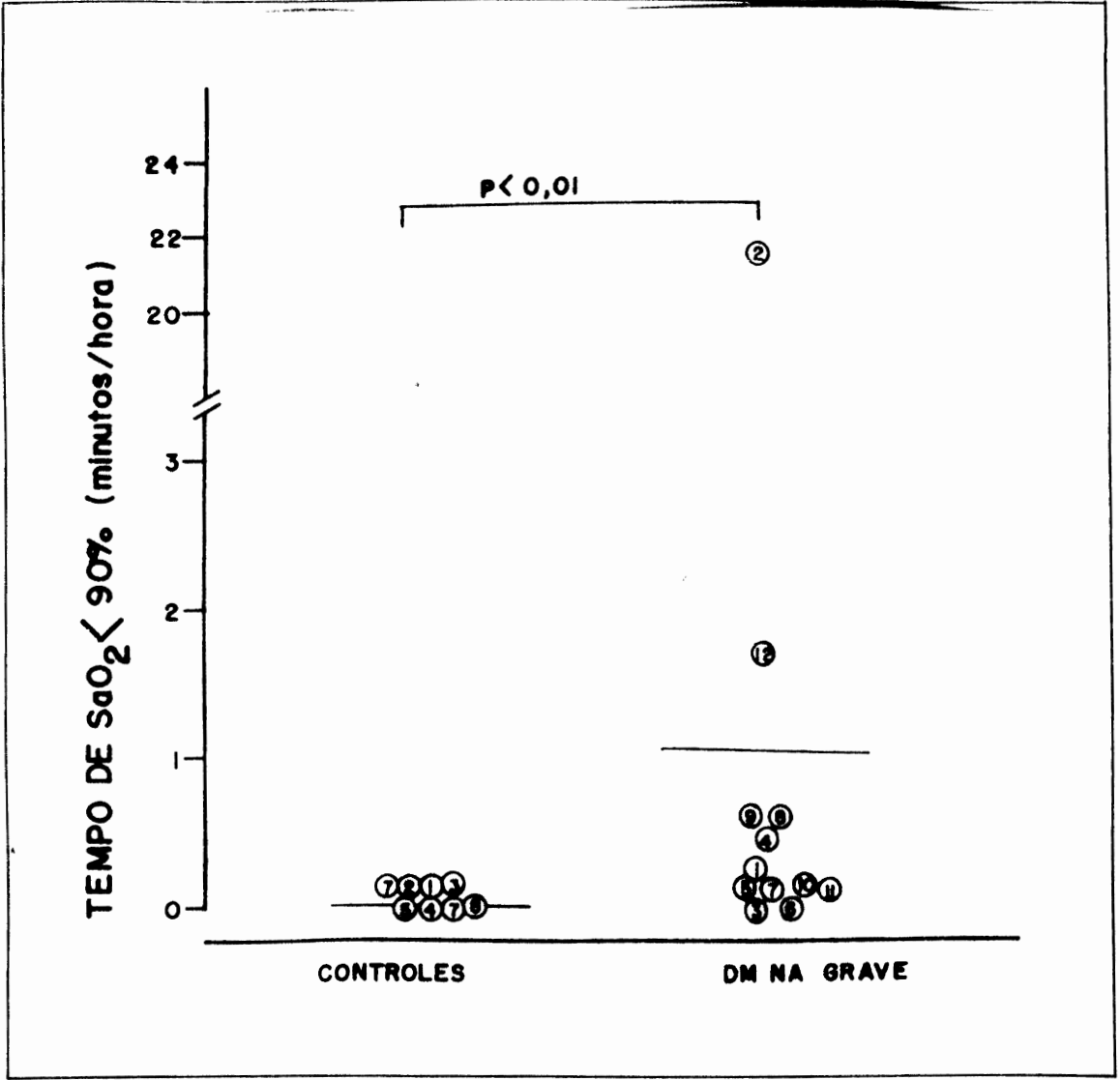


Figura 23: Período total de saturação arterial de oxigênio (SaO₂) menor do que 90% por hora de observação em controles normais e em diabéticos com neuropatia.

2.4. Aspectos Clínicos dos Pacientes com Piores Resultados na Oximetria.

Em média, os diabéticos tiveram resultados inferiores na oximetria do que os não diabéticos. No grupo de diabéticos, alguns pacientes apresentaram resultados marcadamente distantes dos demais. A saturação mínima atingida foi menor nos pacientes 1, 8 e 9 (considerando ZDP apartir da média obtida em controles). Já os pacientes 2, 12 e 5 registraram longos episódios de desaturação com SaO₂ abaixo de 90% (também considerando ZDP apartir da média obtida em controles). Assim, decidimos verificar se estes pacientes teriam características clínicas diferentes dos demais.

Como pode ser observado na tabela XIX, não houve diferenças significativas entre o grupo de diabéticos com resultados piores na oximetria em relação aos demais diabéticos quanto à sintomas de neuropatia, prevalência de complicações crônicas e demais dados clínicos. Sómente a resposta à punho-pressão foi menor no grupo com pior oximetria, o que poderia corresponder à um maior comprometimento do sistema nervoso simpático nestes pacientes.

Tabela XIX: Características clínico-laboratoriais dos pacientes diabéticos que apresentaram piores resultados na oximetria (grupo 1) em relação aos demais pacientes diabéticos (grupo 2). (1) teste T de Student; (2) teste Mann Whitney; (3) Teste exato de Fischer; (4) gastroparesia aqui considerada a presença de: diarreia, vômitos, e/ou incontinência esfinteriana; (5) índices; (6) variação da pressão arterial.

| | Grupo 1 | Grupo 2 | P |
|---|----------------|----------------|-------------------|
| Idade (anos) | 42.6 +/- 14.0 | 44.5 +/- 11.4 | 0.82 ¹ |
| Sexo (Fem/Masc) | 2 / 4 | 2 / 4 | 0.78 ³ |
| Tipo (DMID/DMNID) | 2 / 4 | 3 / 3 | 0.32 ³ |
| Índice de Massa (kg/m ²) | 22.1 +/- 2.8 | 20.6 +/- 2.3 | 0.32 ¹ |
| Glicemia (mg%) | 189 +/- 59.7 | 275 +/- 137.0 | 0.19 ¹ |
| Hemoglobina Glicosilada (%) | 9.1 +/- 1.2 | 11.1 +/- 3.8 | 0.23 ¹ |
| Glicosúria (mg/24h) | 21.9 +/- 29.5 | 39.8 +/- 42.4 | 0.41 ¹ |
| Retinopatia (pres/aus) | 5 / 1 | 4 / 2 | 0.47 ³ |
| Nefropatia (pres/aus) | 5 / 1 | 1 / 5 | 0.89 ³ |
| Sintomas Autonômicos (pres/aus) | | | |
| Tonturas | 3 / 2 | 4 / 2 | 0.19 ³ |
| Gastroparesia ⁴ | 5 / 0 | 6 / 0 | 0.12 ³ |
| Bexiga Neurogênica | 3 / 2 | 4 / 2 | 0.19 ³ |
| Sudorese gustatória | 3 / 2 | 4 / 2 | 0.57 ³ |
| Respostas Autonômicas: | | | |
| Respiração ⁵ | 2.70 +/- 1.7 | 0.87 +/- 1.8 | 0.06 ² |
| Valsalva ⁵ | 1.07 +/- 0.04 | 1.07 +/- 0.07 | 0.78 ² |
| Ortostatismo ⁵ | 1.04 +/- 0.05 | 1.00 +/- 0.01 | 0.22 ² |
| PA Ortostatismo ⁵ | -26.7 +/- 16.3 | -33.3 +/- 23.2 | 0.68 ² |
| Punho-pressão ⁵ | 3.3 +/- 8.8 | 18.3 +/- 7.5 | 0.02 ² |

7. DISCUSSAO

A padronização da resposta normal aos testes autonômicos foi uma etapa importante deste trabalho, uma vez que há consenso entre os pesquisadores de que cada centro dedicado ao estudo desta complicação deve inicialmente padronizar seus métodos (Ewing 1990; American Diabetes Association, 1988; Wieling, 1990).

Nossos resultados foram concordantes com a literatura no que se refere a(o): distribuição dos resultados dos testes de frequência cardíaca que ocorreu de forma assimétrica (Ewing, 1985); amplo coeficiente de variação de alguns testes (frequência cardíaca durante a respiração profunda, resposta da pressão arterial ao esforço isométrico sustentado e a posição supina - Ewing, 1985, Shummer, 1988); e correlação fraca com a idade observada para os testes de frequência cardíaca e pressão arterial no ortostatismo (Ewing, 1985; Kennedy, 1989).

Quando estabelecemos os valores limítrofes da normalidade para as diferentes faixas etárias, houve discordância em relação à alguns pesquisadores. Ewing, 1985, considerou desnecessário estabelecer critérios diferenciados para a idade nos cinco testes, ao passo que Kennedy (1989), firmou critérios diferentes para cada década avaliada através da respiração profunda. Nossos resultados mostraram claramente que o efeito da idade é mais importante para a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, ocorrendo uma resposta significativamente de maior magnitude

abaixo de 30 anos, de modo que se pode estabelecer sómente duas faixas de normalidade.

Para os testes de pressão arterial observou-se alto coeficiente de variação (240%) o que pode ser em parte decorrente da forma indireta com que a pressão foi medida, ou seja, utilizando esfigmomanômetro e estetoscópio (esta técnica guarda diferença da medida intra-arterial da pressão da ordem de 10%- Guyton, 1976). Apesar desta grande variabilidade, entretanto, os indivíduos normais estudados repetidas vezes mantiveram-se dentro dos limites estipulados para a normalidade.

No que se refere à resposta da frequência cardíaca à respiração profunda o alto coeficiente de variação (17%) pode relacionar-se à não padronização dos volumes pulmonares (Kollai, 1990). Entretanto, o mesmo autor observou que existe correlação entre o volume corrente e a duração do ciclo respiratório (que controlamos). Assim, para confirmar a hipótese acima teríamos de estudar o quanto variam os volumes correntes de nossos pacientes quando submetidos à esta prova. Também seria interessante estudar o coeficiente de variação desta prova quando se fixa o volume corrente.

No presente estudo o teste de Valsalva sempre foi realizado em decúbito dorsal. Devido a isto a resposta obtida foi ligeiramente inferior à obtida por outros pesquisadores (Levin, 1966; Kennedy, 1989).

Uma dificuldade fundamental que encontramos para definir a normalidade aos testes foi a falta de um padrão de referência (padrão ouro). Desta forma os critérios diagnósticos de disfunção tiveram de ser explorados de várias maneiras: mínimo valor obtido, percentil 3 e média menos 2 desvios padrão. A ausência de distribuição normal dos testes de frequência cardíaca também dificultou a avaliação, sendo necessária a transformação matemática dos dados que, embora útil, não é isenta de erros. Sómente com o critério do percentil 3 houve uma sobreposição aceitável de normais e doentes (3.1%), de modo que passou a ser o critério utilizado.

Quando estudamos indivíduos portadores de diabete, observamos, de forma concordante com a literatura, que os testes de frequência cardíaca são alterados em fases mais precoces da neuropatia diabética do que os de pressão arterial, sugerindo que o comprometimento do parassimpático precede o do simpático. No presente estudo, o teste mais freqüentemente anormal entre os indivíduos com um só teste alterado foi a prova de Valsalva. Este resultado difere da literatura, na qual se observa que graus leves de disfunção exclusiva de parassimpático alteram a prova da respiração e sómente graus maiores de lesão tornam anormal o índice de Valsalva. Quando se observa o grupo com neuropatia definida a prova mais freqüentemente anormal é a respiração profunda. O ponto de medida da menor frequência cardíaca durante a manobra pode ser o responsável por esta discrepância. Neste

estudo, seguimos a recomendação de Levin (1965), na qual a resposta é um quociente entre o maior intervalo RR após a manobra (fase 4) e o menor intervalo RR durante a manobra (Fase 2). Ewing(1990), relata que 17% dos indivíduos portadores de diabete e 23 % dos normais tem intervalo RR menor durante a fase 3 do Valsalva (imediatamente após aliviar o esforço). A avaliação dos registros destes indivíduos utilizando a fase 3 para o cálculo do índice poderia clarear este fato. Outra possibilidade é o efeito da posição durante o exame, já que é conhecido que a resposta ao Valsalva é maior na posição sentada. Como nosso teste foi realizado em decúbito dorsal, a resposta poderia ter sido menor, diminuindo possíveis diferenças entre normais e diabéticos.

Conforme agrava-se a neuropatia autônoma observa-se um progressivo acometimento do sistema nervoso simpático manifestado pelo desenvolvimento de hipotensão postural de forma que ela está presente em 100% dos indivíduos portadores de disautonomia grave.

Com relação a resposta da pressão arterial à punho-pressão observou-se que em 13% dos indivíduos com neuropatia incipiente ela foi a única resposta anormal. De outro lado sómente 15.4% dos indivíduos portadores de neuropatia grave tiveram este teste anormal. Assim, mesmo tendo observado que a resposta pressória à punho-pressão tenha sido em média menor nos pacientes com maior disautonomia, ela não foi um método potente de

classificação. Durante o exercício isométrico sustentado há uma vasoconstricção periférica que pode dificultar a mensuração da pressão arterial pelo método indireto o que talvez explique o enorme coeficiente de variação encontrado nesta técnica.

A proposta de estudar o comportamento dos sintomas conforme o grau de neuropatia se deve a dois fatores. Em primeiro lugar, porque há uma clara relação entre a presença de sintomas e mortalidade na neuropatia autonômica (Ewing, 1980; Rundles, 1945); segundo, porque para o clínico envolvido com o cuidado dos pacientes portadores de diabete o esclarecimento da natureza de certos sintomas, como a diarréia, tem implicações terapêuticas. Nossa intenção criando um índice clínico foi facilitar o diagnóstico de neuropatia autônoma em situações onde os testes não são disponíveis. O uso de um modelo de regressão logística permitiu a construção de um índice que, embora não contemple todos os sintomas de neuropatia é suficientemente simples para o uso na prática. Esta forma de abordagem é única na literatura. Deste modo, indagando ao paciente sobre a presença de parestesia, sudorese gustatória e diarréia, o clínico pode pressupor com razoável possibilidade de acerto sobre a presença de disautonomia (79%).

Devido a maior precisão com que se define o início da síndrome diabética, a influência da duração do diabete mérito sobre o surgimento das complicações crônicas pode ser melhor estudado no diabete insulino dependente. No

presente estudo, nos pacientes portadores de diabetes insulino dependente, observamos que a neuropatia autônoma definida só estava presente a partir de 5 anos de doença. Entretanto, formas incipiente de neuropatia (um só teste anormal) ocorreram precocemente. Cabe considerar que a neuropatia incipiente não necessariamente evolui para formas mais graves. Ewing e cols. observaram que 3% dos indivíduos com neuropatia autônoma incipiente respondem normalmente aos testes em um segundo estudo. Isto ocorre com menor frequência entre os portadores de formas mais graves de neuropatia (Ewing, 1985). Um dado curioso em nossa amostra e que merece uma maior investigação é que após 15 anos de doença sómente encontramos pacientes com neuropatia grave ou sem neuropatia, sugerindo que alguns indivíduos não desenvolvem neuropatia autônoma, enquanto que aqueles com predisposição à neuropatia, após 15 anos já estariam com significativo comprometimento. Na literatura o que se observa é que após muitos anos de doença a prevalência de neuropatia sensitiva aproxima-se de 100%, diferente da retinopatia e da nefropatia (Orchard, 1990). Se confirmados em um número maior de pacientes, nossos dados apontam para a existência de um fator de resistência ou predisposição ao comprometimento autônomo. Tal fator poderia ser genética ou imunologicamente determinado, já que Brown, 1991, encontrou alteração de testes cardiovasculares em familiares de pacientes portadores de neuropatia autônoma. No entanto, para confirmar esta possibilidade seria necessário

acompanhar uma coorte de indivíduos com diabetes mérito insulino dependente com avaliações periódicas de função autonômica.

As complicações crônicas do diabetes mérito costumam associar-se: assim é bem conhecido que a nefropatia diabética está, na prática, sempre acompanhada de retinopatia diabética (Friedman, 1989; Orchard, 1990). De forma semelhante, a neuropatia está presente na maior parte dos indivíduos com retinopatia, e formas graves de neuropatia geralmente se acompanham de formas graves de retinopatia (Rundles, 1945). A presença de nefropatia é também maior entre os indivíduos portadores de neuropatia autônoma (Pirart, 1978). Nossos dados foram, neste sentido concordantes com os já existentes na literatura.

No grupo de pacientes com neuropatia autônoma sintomática definida ou grave estudado quanto à oximetria observamos quedas na saturação arterial de oxigênio significativamente mais graves (mas em igual número) do que as que foram observadas nos controles normais. Nossos dados foram, assim, discordantes dos observados por Catteral, 1984, o qual não encontrou diferenças entre as polissonografias realizadas em diabéticos neuropatas e indivíduos hígidos. Também diferem dos dados de Rees, 1981, o qual descreveu um número aumentado de episódios de apnéia entre diabéticos com e sem neuropatia autônoma.

Entre os fatores que tenham levado à diferenças entre os nossos achados e os de outros autores destacamos o maior número de doentes estudados e o método de sumarizar os resultados da oximetria. Em nosso estudo, apresentamos os resultados através de níveis de saturação por unidade de tempo, níveis mínimos de SaO₂ durante a noite usando um método semelhante ao de Aubry, 1989. O período dispendido em cada nível de saturação é mais importante que o número de episódios, visto que inúmeros pequenos episódios de apnéia podem provocar quedas na saturação abaixo de 4% assim configurando períodos de dessaturação. Entretanto, um único período de hipoventilação que leve à queda da saturação abaixo de 85% é de maior gravidade potencial para a geração de arritmias cardíacas (Aubry, 1989).

O estudo da oximetria isoladamente permite somente a observação da presença ou ausência de um defeito na oxigenação do sangue mas não o mecanismo responsável por este fenômeno.

Do ponto de vista fisiopatológico, os possíveis mecanismos implicados em situações de hipoxemia são:

- 1) Concentração de oxigênio diminuída no ar inspirado (altitude, ambientes fechados, misturas gasosas com concentração de oxigênio abaixo do ar atmosférico);
- 2) Diminuição da ventilação causada por:
 - 2.1) Obstrução de vias aéreas
 - 2.2) Fadiga dos músculos ventilatórios

- 2.3) Depressão dos neurônios respiratórios bulbares
- 2.4) Pneumotórax, hidrotórax
- 3) Oxigenação pulmonar inadequada (pneumopatia)
 - 3.1) Má relação ventilação/perfusão
 - 3.2) Constrição bronquiolar (asma)
 - 3.3) Inundação alveolar (congestão pulmonar secundária a insuficiência cardíaca transitória, pneumonia, hemorragia pulmonar).

A medida da SaO₂ nos informa sobre a oxigenação tecidual. Seguindo este roteiro, estudaremos quais destes mecanismos podem estar implicados na hipóxia que observamos nos indivíduos portadores de neuropatia autônoma.

Em relação ao item 1, parece improvável que exista menor concentração de oxigênio no ar inspirado no grupo de diabéticos desnervados. Isto porque todos os exames foram realizados à mesma altitude (Porto Alegre), os dormitórios dos pacientes portadores de diabete não aparentavam menor ventilação do que o dos controles e finalmente pela semelhança observada entre os grupos na SaO₂ no período inicial do estudo.

Quanto à possibilidade de uma oxigenação pulmonar inadequada, a avaliação clínico laboratorial realizada sugere que este não seja o mecanismo que determinou episódios de dessaturação mais prolongados e graves pois o critério de inclusão no estudo foi apresentar

gasometria arterial, Rx de tórax e espirometria dentro dos limites da normalidade.

Assim a hipoxemia noturna observada provavelmente é decorrente de uma diminuição da ventilação pulmonar a qual como já foi citado poderia ser secundária à obstrução das vias aéreas, fadiga dos músculos ventilatórios, depressão ventilatória, pneumotórax ou hidrotórax. Estas duas últimas possibilidades também afastamos já que tanto o pneumotórax quanto o hidrotórax teriam sido observados ao Rx de Tórax e a hipoxemia, nestas condições, ocorre em condições basais, e não durante o sono.

Conforme comentado previamente, como as vias aéreas tem intensa inervação autonômica (Barnes, 1986), a denervação predominantemente parassimpática deveria favorecer a broncodilatação e a simpática provavelmente teria pouco efeito no tônus bronquico, de modo que este não deve ser o mecanismo pelo qual ocorre hipoxemia nos neuropatas.

Também reforçam esta idéia, alguns estudos que demonstram que o comprometimento da inervação bronquica pela neuropatia leva a uma broncodilatação (Douglas, 1979; De Troyer, 1979; Fonseca, 1989).

A obstrução ao nível das vias aéreas superiores, como ocorre na síndrome da apnéia do sono obstrutiva, levaria a um padrão de dessaturações repetidos característico que não foi observado em nenhum caso. Não se

pode excluir, porém, que alguns episódios de hipoventilação ocorram por este mecanismo.

Por outro lado, não podemos afastar como sendo responsáveis ou contribuindo para a hipoxemia observada nos pacientes com disautonomia tanto a) distúrbios do controle ventilatório como b) o enfraquecimento dos músculos ventilatórios.

Conforme já comentado previamente a ventilação é controlada por um sistema constituído de sensores, integradores e efetores. Durante o sono, principalmente durante o sono REM, o controle da ventilação é alterado em todas as suas etapas (Martinez, 1984; Douglas, 1982; Millman, 1988; Fletcher, 1983), de modo que pressupõe-se que distúrbios na condução de estímulos via sistema nervoso autônomo manifestem-se predominantemente nesta fase. Deste modo, teoricamente, tanto distúrbios na condução de estímulos aferentes ou eferentes a partir/ou para as vias aéreas, músculos respiratórios e/ou quimiorreceptores periféricos (dos corpúsculos carotídeos) e/ou na face ventral do bulbo poderiam manifestar-se através de hipoxemia durante o sono. Assim, nos pacientes com neuropatia autônoma estudados, distúrbios na condução de estímulos aferentes ou eferentes em um ou mais destes locais poderiam estar ocorrendo.

Como a função dos receptores carotídeos pode ser modulada pela inervação autonômica (Cherniack, 1982), poder-se-ia imaginar que a desnervação simpática

determinaria uma diminuição da resposta ventilatória provocada pelos estímulos dos corpos carotídeos às alterações de PaCO₂, PaO₂ e pH arterial.

O papel dos músculos respiratórios não está claramente estudado em diabéticos. Douglas, 1981, demonstrou que a máxima pressão ao nível da boca na inspiração e expiração (uma forma de verificar a força dos músculos respiratórios) é semelhante em indivíduos diabéticos com e sem neuropatia autônoma. Este estudo, entretanto, foi delineado para aferir se o tônus parassimpático das vias aéreas estava afetado pela neuropatia. A metodologia foi observar o fluxo expiratório e condutância específica destas vias antes e após o bloqueio simpático com brometo de ipatropium. Não havia um interesse específico na avaliação muscular e além disto este estudo não exclui que existam diferenças entre os diabéticos e não diabéticos e nem que durante o sono os músculos de diabético apresentem maior fadiga.

No presente estudo não foi realizado a eletroencefalografia concomitante à medida da oximetria de modo que não conhecemos o período (sono REM ou não-REM) no qual ocorreram as hipoxemias mais graves dos diabéticos com disautonomia. Como pressupõe-se que durante a maior parte do teste os indivíduos estivessem dormindo, o achado de maior gravidade dos episódios de dessaturação em diabéticos poderia estar relacionados a uma ainda maior diminuição de

resposta à hipercapnia e/ou hipóxia durante o sono em relação ao normal.

Como em condições fisiológicas o sono provoca um aumento da atividade fásica dos músculos intercostais e diafragma compensando o relaxamento da musculatura esquelética, distúrbios destas vias autonômicas poderiam manifestar-se predominantemente durante o sono razão pela qual é possível que uma menor atividade dos músculos intercostais e/ou diafragmáticos estejam contribuindo para a hipoxemia em diabéticos neuropatas.

Além disto o ritmo respiratório parece ser gerado ao nível do bulbo (Long, 1982) e como provavelmente também existam quimiorreceptores centrais a este nível não podemos afastar a possibilidade de que os episódios de dessaturação mais duradouros e mais graves dos diabéticos sejam decorrentes de alterações em nível central.

No sentido de esclarecer algumas das possibilidades citadas dever-se-ia realizar estudos em que fossem avaliados em diabéticos com e sem neuropatia autonômica durante o sono e vigília, a resposta ventilatória à hipóxia e hipercapnia; resposta a depressores e estimuladores da atividade dos neurônios bulbares, bem como a atividade muscular diafragmática e da musculatura intercostal. De grande interesse seria também a avaliação de um grupo de diabéticos sem neuropatia autônoma visto que algumas anormalidades que podem ser encontradas em diabéticos (diminuição da capacidade vital e capacidade

pulmonar total) não se correlacionam com a presença de neuropatia autônoma (Fonseca, 1989).

Como em vários relatos é descrito morte súbita pós uso de anestésicos ou durante infecções respiratórias nos pacientes com disautonomia grave (Page, 1978; Garcia-Bunel, 1987; Pont, 1978; Srinavansan, 1978; Kageyama, 1985) a observação de episódios tão graves e duradouros de hipoxemia noturna nos leva a suspeitar que este mecanismo esteja contribuindo ou até determinando estas mortes. Deste modo, especial atenção deveria ser dada no trans e pós operatórios aos pacientes diabéticos portadores de neuropatia autonômica grave que se submetem a anestesia geral no sentido de impedir uma diminuição significativa da ventilação. Este cuidado deveria ser estendido a pacientes diabéticos com disautonomia em vigência de infecções respiratórias agudas ou no uso de drogas depressoras da ventilação.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care*; 11 (7): 592 - 596, 1988.
- Aubry, P.; Jounieaux, V.; Rose, D.; Duran, A.; et alli. The SaO₂/t diagram as a Useful means to express nocturnal hypoxemia. *Chest*; 96: 1341 - 45, 1989.
- Baker, T. L. Introdução ao sono e aos distúrbios do sono. *Clínicas Médicas da America do Norte*. 6: 1189 - 1218, 1985.
- Barnes, P. J. Neural Control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 134: 1289 - 1314, 1986.
- Barrington, K.; Finer, N.; Ryan, C. A. Evaluation of pulse oximetry as a continuous monitoring technique in the neonatal intensive care unit. *Critical Care Med*. 16: 1147 - 1153, 1988.
- Bartels, H. Bohner, M., Heirlic, C. *Clin Acta* 37, 193, 1978.
- Bellavere, F.; Ferry, M.; Guarini, L.; Bax, G. et alli. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br Heart J*. 59: 379 - 383, 1988.
- Bernardi, L.; Rossi, M.; Soffiantino, F.; Marti, G.; et alli. Cross correlation of heart rate and respiration versus deep breathing. *Diabetes*, 38: 589 - 596, 1989.
- Bennett, T.; Fentem, P. H.; Fitton, D.; et al. Assessment of vagal control of the heart in diabetes. Measures of R-R interval variation under different conditions. *British Heart J*. 39: 25 - 28, 1977.
- Bertherat, J.; Lubetzki, J.; Lockhart, A.; Regnard, J. Decreased bronchial response to methacholine in IDDM patients with autonomic neuropathy. *Diabetes*. 40: 1100 - 1106, 1991.
- Beylot, M.; Haro, M.; Orgiazzi, J. Noel, G. Abnormalities of heart rate and arterial blood pressure regulation in diabetes mellitus. Relation with age, duration of diabetes and presence of periferal neuropathy. *Diabet. Metab*. 9: 204 - 211, 1983.
- Bhatia, S.G.; Sainani, G.S.; Nayaki, N.J. e Diwate, P.G. Valsalva manouvre as a test of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *J. Assoc. Phys. Ind.*, 24: 89 - 93, 1976.

- Cerami A.; Stevens V. J.; Monier, J.S., et al. Role of nonenzymatic glycosilation in the development of the sequelae of diabetes mellitus. *Metabolism* 28 (Supply 1): 431 - 437, 1979.
- Cherniack, N.; Longobardo, G. The chemical control of respiration. *Annals of Biomedical Engineering*. 9: 395 - 407, 1981.
- Chipps, D.R.; Kraegen, E.W.; Zelenka, G.S; Mcnamara, M.E.; Chisholm, D.J. Cardiac beat to beat variation: age related changes in normal population and abnormalities in diabetics. *Aust. NZ J. Med.* 11: 614 - 620, 1981.
- Clements, R. S. Diabetic neuropathy - new concepts of its etiology. *Diabetes*, 26: 604 -611, 1979.
- Colby, A. Neurologic disorders of diabetes mellitus. *Diabetes*, 14 (7): 424 - 429, 1965.
- Cryer, P. E. Disorders of sympathetic neural function in human diabetes mellitus: hipoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotension. *Metabolism*, 29 (11 S 1): 1186 - 1189, 1980.
- Cryer, P. Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure im IDDM. *Diabetes*, 41: 255 - 260, 1992.
- De Troyer, A.; Yernault, J.; Rodenstein, D. Effects of vagal blockade on lung mechanics in normal man. *J. Appl. Physiol.* 46 (2): 217 - 226, 1979.
- Di Calvi, M. *Recherches sur les accidents diabétiques.* Paris, P. Asselin, 1864.
- Douglas, N. J.; Sundlow, M. F.; Flenley; D. C. Effect of an inhaled atropinelike agent on normal airway function. *J. Appl. Phisiol.* 46 (2): 256 - 262, 1979.
- Douglas, N. J.; Campbel, W.; Ewing, D. J.; Clarke, B. F.; Flenley, D. C. Reduced airway vagal tone in diabetic patients with autonomic neuropahy. *Clinical Science.* 61: 581 - 584, 1981.
- Douglas, N. J.; White, D. J.; Pickett, C. K.; Weil, J. V.; Zwillich, C, W. Respiration during sleep in normal man. *Thorax.* 37: 840 - 844, 1982.
- Duchen, L. W.; Anforen, A. Watkins, P.J.; Mackay, J. D. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes. *An Intern. Med.*, 92: 301 - 303, 1980.

- Durand, M.; Ramanathan, R. Pulse oximetry for continuous oxygen monitoring in sick newborn infants. *J. Pediatrics*, 109: 1052 - 1056, 1986.
- Dyrberg, T.; Benn, J.; Sandahal Christiansen, J; Hilsted, J.; Nerup, J. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. *Diabetologia*, 20: 190 - 194, 1981.
- Elleberg, M. Impotence in diabetes: the neurologic factor. *Ann. Intern. Med.* 75: 213 - 219, 1971.
- Engerman, R; Blodwoth, J. M. B.; Nelson, S. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes*, 26: 760 - 769, 1977.
- Ewing, D. J.; Campbell, I. W.; Burt, A. A.; Clarke, B. F. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, december 15: 1354 - 1356, 1973.
- Ewing, D.J.; Irving, J.B.; Kerr, F.; Wildsmith, J.A.W. e Clarke, B.F. Cardiovascular response to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic neuropathy. *Clin. Sci. Mol. Med.* 46: 295 - 306, 1974.
- Ewing, D. J.; Campbell, I.W.; Clarke, B. F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Quart. J. Med.* 49: 95 - 108, 1980.
- Ewing, D. J.; Hume, L.; Campbell, I. W.; Murray, A. et al. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J. Appl Physiology*, 49 (5): 809 - 814, 1980.
- Ewing, D.; Borse, D.; Travis, P.; Bellavre, F.; et alli. Abnormalities of ambulatory 24 hour heart rate in diabetes mellitus. *Diabetes*. 32: 101 - 109, 1983.
- Ewing, D. J.; Martyn, C. N.; Young, R. J.; Clarke, B. F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 8 (5): 491 - 98, 1985.
- Ewing, D. J.; Clarke, B. F. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab.* 15 (4): 855 - 888, 1986.
- Ewing, D.; Clarke, B. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical viewpoint. in Dyck, P.; Thomas, P.; Asbury, A; Winegrad, A.; Porte, D. (eds). *Diabetic Neuropathy*. Saunders Co. Philadelphia: 66 - 88, 1987.

- Ewing, D. J. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia*, 33: 180 - 183, 1990.
- Faermann, I.; Glocer, L.; Celener, D.; Jadzinsky, M.; et al. Autonomic nervous system in diabetes: histological and histochemical study of autonomic nerve fibers of urinary bladder in diabetic patients. *Diabetes*, 22: 225 - 237, 1973.
- Farber, J. P.; Marlow, T. A. Pulmonary reflexes and breathing pattern during sleep in the opossum. *Respir. Physiol.* 27: 73 - 86 . 1976.
- Feldman, M.; Schiller, L. R. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 98: 378 - 384, 1983.
- Fernandez-Castaner, M.; Mendola, G.; Levy, I.; Gomis, R.; Figuerola, D. Prevalencia y aspectos clinicos de la neuropatia vegetativa cardiovascular en la poblacion diabetica. *Med. Clin. (barc)*. 84: 215 - 218, 1985.
- Finegold, D.; Lattimer, S.; Nolle, S. Bernstein, M.; Greene, D. A. Polyol pathway activithy and myo-inosytol metabolism. *Diabetes*. 32: 988 - 992, 1983.
- Fletcher, E. C.; Gray, B. A.; Levin, D. C. Non-apneic mechanisms of arterial desaturation during rapid-eye movement sleep. *J. Appl. Physiol.* 54: 632 - 639, 1983.
- Fletcher, E.; Costarangos, C.; Miller, T. The rate of fall of arterial oxyhemoglobin saturation in obstructive sleep apnea. *Chest*, 96: 717 -722, 1989.
- Freyschuss, U. Cardiovascular adjustment to somatomotor activation. *Acta Physiologica Scandinavica*, S 342: 1+. 1970.
- Frimodt-Moller, C. Diabetic cystopathy. epidemiology and related disorders. *Ann. Intern. Med.*, 92: 318 - 321, 1980.
- Fridman, E. Diabetic nephropathy. In DeGroot, L.; Besser, G.; Cahill, G.; Nelson, D. et alli (eds) Philadelphia, Saunders Co. pag: 1512 - 1523, 1989.
- Fonseca, C. Função pulmonar de pacientes diabéticos insulino-dependentes. Correlaçãocom neuropatia autonômica. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 1989.
- Gabbay, K. H.; Merola, L. O.; Field, R. A. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science*, 151: 209 - 210, 1966.
- Gabay, k. H. The sorbitol pathway and the complication of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 288: 831 - 836, 1973.

Gallo, J; Morelo-Filho, J; Maciel, B. C.; et al. Evaluation of the autonomic nervous system of the heart in male patients with mitral prolapse syndrome using respiratory sinus arrhythmia and dynamic exercise. *Cardiology*, 76 (6): 433 - 441, 1989.

Garcia-Bunel, L. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*: 14 - 16, 1978.

Gerich, J. E.; Langois, M.; Noacco, C.; Karan, J. H.; Forsham, P. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: Evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science*. 182; 171 - 173, 1973.

Greene, D. A.; Winegrad A. I. In vitro studies of the substrates for energy production and the effects of insulin on glucose utilization in the neural components of peripheral nerve. *Diabetes*, 28: 878 - 887, 1979.

Greene, D. A.; Lattimer, S.; Ulbrecht, J.; Carroll, P. Glucose-induced alterations in nerve metabolism: current perspective on the pathogenesis of diabetic neuropathy, and future directions for research and therapy. *Diabetes care*, 8: 290 - 299, 1985.

Greene, D. Therapy and therapeutic trials. Metabolic control. Glycemic control. In Dyck, P.; Thomas, P.; Asbury, A; Winegrad, A.; Porte, D. (eds). *Diabetic Neuropathy*. Saunders Co. Philadelphia: 177 - 187, 1987.

Guilleminault, C.; Brisquin, J. G.; Greenfield, M.S.; Silvestri, R. The impact of autonomic nervous system dysfunction on breathing sleep. *Sleep* 4: 263 - 278, 1981.

Guz, A.; Noble, M.; Widdicombe, J. G.; Trenchard, D.; Mushin, W. The effect of bilateral block of vagus and glossopharyngeal nerves on the ventilatory response to CO₂ of conscious man. *Resp. Physiol.* 1: 206 - 210, 1966.

Guyton, A. Regulação da pressão arterial média: 1. reflexos nervosos e mecanismos hormonais no controle rápido da pressão. In Guyton, A. *Tratado de fisiologia*. Interamericana. pag: 234 - 245, 1977.

Harkel T. A.; Van Lieshout J. J.; Van Lieshout, E. L.; Wielling W. The assesment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest. *J Appl Physiology*, 68 : 147 - 153, 1990.

Havel, P. J.; Veith, R. C.; Dunning, B, E; Taborsky, G. J. Role for autonomic nervous system to increase pancreatic glucagon secretion during marked insulin-induced hypoglycemia in dogs. *Diabetes*, 40: 1107 - 1114, 1991.

- Hillarp, N. The construction and functional organization of the autonomic innervation apparatus. *Acta Physiol. Scand.*, 46 s156: 3 - 27, 1959.
- Hilsted, J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. *Diabetes*, 31: 730 - 737, 1982.
- Hilsted, J.; Richter, E.; Madsbad, S.; Tronier, B. et al. Metabolic and cardiovascular responses to epinefrine in diabetic autonomic neuropathy. *New England J Med*, 317 (7): 421 - 426, 1987.
- Homma, I.; Kageyama, S.; Nagai, T.; Taniguchi, I; et alli. Chemosensitivity in patients with diabetic neuropathy. *Clinical Science*. 61: 599 - 601, 1981.
- Hulper, B.; Williams, B. Investigations of autonomic diabetic neuropathy of cardiovascular system. *Horm. Met. Res. Suppl.* 9: 77 - 80, 1980.
- Jakobsen, J. Peripheral nerves in early experimental diabetes. Expansion of the endoneurial space as a cause of increased water content. *Diabetologia*, 14: 113 - 119, 1978.
- Jackman, W.; Clark, M.; Friday, K.; Aliot, E.; et alli. Taquicardias ventriculares nas síndromes de QT alongado. *Clínicas da América do Norte*. 5: 1149 - 1180, 1984.
- Kageyama, S.; Sasoh, F.; Taniguchi, I. Cardiorespiratory arrest in a patient with advanced diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1: 243 - 246, 1985.
- Kahn, J. K.; Sisson, J. C.; Vanik, A. I. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endoc Metab*. 64 (4): 751 - 754, 1987.
- Katona, P. J.; Jih, F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J. of Applied Physiology*, 39 (5): 801 - 805, 1975.
- Kennedy, W.; Sakuta, M.; Sutherland, D. Goetz, F. Quantitation of the sweating deficiency in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 15: 482 - 488, 1984.
- Kennedy, W.; Navarro, X.; Sakuta, M.; et al. Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 12 (6): 399 - 408. 1989.
- Kollai, M.; Mizsei, G. Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *J. of Physiology*. 424: 329 - 342, 1990.

- Korner, P. I.; Tonkin, A. M.; Uther, J. B. Reflex and mechanical circulatory effects of graded valsalva maneuvers in normal man. *J Applied Physiology*. 40 (3): 434 - 440, 1976.
- Kristenson, K.; Nordborg, C. Olson, Y. Sourander, P. Changes in the vagus nerve in diabetes mellitus. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 79: 684 - 685, 1971.
- Kruter, R. E.; Eizirik, D. L.; Gross, J. L. Relationship of the valsalva ratio to autonomic neuropathy and others complications of diabetes mellitus. *Brazilian J. Med Biol Res*, 15: 35 - 41, 1982.
- Laser, E. Asthma and diabetes mellitus: a biochemical basis for antithetical features. *Med Hypotheses*. 23: 95 - 106, 1987.
- Lehtinen, J. M.; Uusitupa, M.; Siitonen, O.; Pyorala, K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes*, 38: 1307 - 1313, 1989.
- Levin, A. B. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by valsalva maneuver. *American J. Cardiology*, 18: 90 - 99, 1966.
- Liang, J. N.; Hershorin, L. L.; Chylack L. T. Non-Enzymatic glycosylation in human diabetic lens crystallins. *Diabetologia*, 29: 225 - 228, 1986.
- Lloyd-Mostyn, R. H.; Watkins, P. J. Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. *British Medical J.* 3: 15 - 17, 1975.
- Long, S.; Duffin, J. The medullary respiratory neurons: a review. *Can J. Physiol. Pharmacol.* 62: 161 - 182, 1984.
- Low, P. A.; Dick, P. J. Splanchnic preganglionic neurons in man III: morphometric of myelinated fibers of rami communicants. *Neuropath. Exp. Neurol.* 37: 734 - , 1978.
- Low, P. A.; Tuck, R. R.; Takeuchi, M. Nerve microenvironment in diabetic neuropathy, In Dyck, P.; Thomas, P.; Asbury, A.; Winegrad, A.; Porte, D. (eds). *Diabetic Neuropathy*. Saunders Co. Philadelphia: 266 - 278, 1987.
- Low, P. A.; Fealey, R. D. Sudomotor neuropathy. Dyck, P.; Thomas, P.; Asbury, A.; Winegrad, A.; Porte, D. (eds). *Diabetic Neuropathy*. Saunders Co. Philadelphia: 140 - 154, 1987.

- Low, P. A.; Walsh, J. C. Huang, C. Y., Mcleod, J. G. The sympatetic nervous system in diabetic neuropathy. *Brain*, 98: 341 - 356, 1975.
- Mackay, J. D.; Page, M. M.; Cambridge, J.; Watkins, P. J. Diabetic autonomic neuropathy. the diagnosis value of heart rate monitoring. *Diabetologia*, 18: 471 - 478, 1980.
- Maher, T. M.; Tanenberg, R. J.; Greenberg, B. Z.; et al. Lack of glucagon response to hipoglicaemia in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 26: 196 - 200, 1977.
- Malik, R.; Masson, E.; Sharma, A.; Lye, R.; et alli. Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 33: 311 - 318, 1990.
- Manço, J.; Gallo, L.; Fonseca, C.; Casela Filho, A.; et alli. Função autonômica dos sistemas cardiovascular e respiratório no diabetes méllitus. *Rev. Bras. Neurol.* 27 (s 1): 22S - 28S, 1991.
- Martin, M. M. Diabetic Neuropathy. A clinicall study of 150 cases. *Brain*, 76: 594 - 624, 1953.
- Martinez, D. Effects of agging on sleep and breathing. Toronto. Ed University of Toronto. 1984.
- Martinez, D. O sistema de controle da ventilação. In Zin, W. A. (ed). *Manual de Fisiologia*. Editora Universidade do Rio de Janeiro, 1992 (no prelo).
- Maurer, S. M.; Steffes, M. W.; Suterland, D. E. R. Studies of the rate of regression of glomerular lesion in diabetic rats treated with pancreatic transplantation. *Diabetes*, 24: 280 - 285, 1975.
- McCulloch, D. K.; Campbell, I. W.; Wu, F. C.; Prescott, R. J.; Clarke, B. F. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia*. 18: 279 - 283. 1980.
- McCulloch, D. K.; Young, R. J.; Prescott, R. J.; Campbell, I. W.; Clarke, B. F. The natural history of impotence in diabetic men. *Diabetologia*. 26: 437 - 440. 1984.
- McMillan, D. E.; Utterback, N. G., La Pluna J.: Reduced erythrocyte deformabilithy in diabetes. *Diabetes* 27:895 - 901, 1978.
- Millman, R. O.; Knight, H.; Kline, L. R.; Shore, E. T.; et alli. Changes in compartmental ventilation in association with eye movemets during REM sleep. *J. Appl. Physiol.* 65 (3): 1196 - 1202, 1988.

- Molho, M.; Kurchin, A.; Ohry, A.; Bass, A.; Adar, R. Pulmonary functional abnormalities after upper dorsal sympatectomy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 116: 879 - 883, 1977.
- Murray, A.; Ewing, D. J.; Campbell, I. W.; Neilson, J. M.; Clarke, B. F. R-R interval variations in young male diabetics. *British Heart j.* 37: 882 - 885, 1975.
- Nathanielsz, P. W.; Ross, E. J. Abnormal response to valsalva maneuver in diabetics - relation to autonomic neuropathy. *Diabetes*, 16 (7): 462 - 465, 1967.
- Navarro, X.; Kennedy, W. R.; Loewenson, R. B.; Sutherland, D.. Influence of pancreas Transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*. 38: 802 - 806, 1990.
- Nishimura, R.A.; Tajik, A. J. The valsalva maneuver and response revisited. *Mayo Clinic Proc.* 61: 211 - 217, 1986.
- O'Donnel, C. R.; Friedmann, L. S; Russomanno, J. H.; Rose, R. M. Diminished perception of inspiratory-resistive loads in insulin-dependent diabetics. *N. Engl. J. Med.* 319: 1369 - 1373, 1988.
- Olefsky, J. Diabetes mellitus. In *Textbook of medicine*. Wyngaarden, J. Smith, L. (eds). Saunders Co. Philadelphia: 1360 - 1381, 1988.
- Orchard, T.; Dormann, J.; Masser, R.; Becker, D.; et alli. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. *Diabetes*, 39: 1116 - 1124, 1990.
- Orem, J. Respiratory neuronal activity in sleep. In Edelman, N.; Santiago, T. *Breathing disorders of sleep*. Churchill Livingstone. New York. 19 - 44, 1986.
- Pack, R. J.; Richardson, P. S. The aminergic innervation of the human bhonchus: a light and eletron microscopic study. *J. Anat.* 138: 493 - 502, 1984.
- Page, M.; Watkins, P. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*. January 7:14 - 16, 1978.
- Petersen, C. M.; Jones, R. L.; Koenig, R. J. et al. Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. *Ann Intern Medicine* 86: 425 - 429, 1977.
- Pfeifer, M. A.; Weiberg, C. R.; Cook, D. L.; Reenan, A.; et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care*. 7 (5): 447 - 453, 1984.
- Phillipson, A. E. Control of breathing during sleep. *Am. Rev. Resp. Dis.* 118: 909 - 938, 1978.

- Pirart, J. Diabetes mellitus its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes care*, 1:168 - 188; 252 - 263, 1978.
- Pont, A.; Rushing, J. L.; Kelsey, T.; Jacobs, L. Cardiorespiratory arrest in diabetic neuropathy. *Lancet* i: 386 - 387, 1978.
- Ramanathan, R.; Durand, M.; Larrazabal, C. Pulse oximetry in very low birth weight infants with acute and chronic lung diseases. *Pediatrics*, 79 (4): 612 - 617, 1987.
- Rebuck, A.; Chapman, K.; D'Urzo, A. The accuracy and response characteristics of a simplified ear oximeter. *Chest*, 83 (6): 860 - 864, 1983.
- Rees, P.; Prior, J.; Cochraine, G.; Clark, T. Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Royal Society Medicine*. 74: 192 - 195, 1981.
- Ries, A.; Prewit, L. Johnson, J. Skin color and ear oximetry. *Chest*, 96 (2): 287 - 290, 1989.
- Rhind, J. R.; Gould, G. A.; Ewing, D. J.; Clarke, D. F.; Douglas, N. J. Increased bronchial reactivity to histamine in diabetic autonomic neuropathy. *Clin Science*. 73: 401 - 405, 1987.
- Robson, B. F.; Epstein, S. E.; Beiser, G. D.; Braunwald, E. Control of heart rate by the autonomic nervous system - studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circulation Research*. 19: 400 - 411, 1966.
- Rollo, J. Cases of diabetes mellitus. London. C. Dilly, 1798.
- Rothschild, A. H.; Weiberg, C. R.; Halter, J. H.; et al. Sensivity of R-R variation and valsalva ratio in assesment of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 10 (6): 735 - 741, 1987.
- Rubin, A.; Babbot, D. Impotence and diabetes mellitus. *JAMA*, 168: 747 - 750, 1958.
- Rundles, R. W. Diabetic neuropathy - general review with report of 125 cases. *Medicine*, 24: 111 - 171, 1945.
- Ryder, R. E. J.; Hardisty, C. A. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia*, 33: 177 - 179, 1990.

Schmid-Shonbein, H., Volger, E.; Red-cel aggregation and red-cel deformability in diabetes. Diabetes 25 (Supply 2): 897 - 902, 1976.

Schnider, S. H.; Kohn, R. R. Effects of age and diabetes Mellitus on the solubility and nonenzymatic glucosylation of human skin collagen. J. Clin. Invest. 67: 1630 - 1635, 1981.

Schoffling, K.; Federlin, K. Ditschuuneit, H.; Pfeiffer, E.F. Disorders of sexual function in male diabetics. Diabetes, 12: 519 - 527, 1963.

Schriever, H.; Gambino, S. Protein turbidity produced by trichloroacetic acid and sulphasalicylic acid at varying temperatures and varying ratios of albumin and globulin. Am J. Clin Pathology. 44: 667 - 672, 1965.

Sharpey-Schaffer, E. P.; Taylor, P. J. Absence circulatory reflexes in diabetic neuritis. Lancet, March 12: 559 - 562, 1960.

Sheppard, J. Troca gasosa e hemodinâmica durante o sono. Clinicas Médicas da America do Norte. 6: 1309 - 1331, 1985.

Shummer, M.; Burton, G.; Burton, C.; et al. Diabetic Neuropathy - Part I. Autonomic nervous system data analysis by a computerized central unit in a multicenter trial. Am. J. of Medicine, 85 (S 5A): 137 - 143, 1988.

Shummer, M.; Miller-Craian, G.; Pfeifer, M. A.; et al. Diabetic Neuropathy - Part II. Coefficient of variation of R-R variation and Valsalva maneuver tests. Am. J. of Medicine, 85 (S 5A): 144 - 146, 1988.

Sidenius, P. The axonopathy of diabetic neuropathy. Diabetes, 31: 356 - 363, 1982.

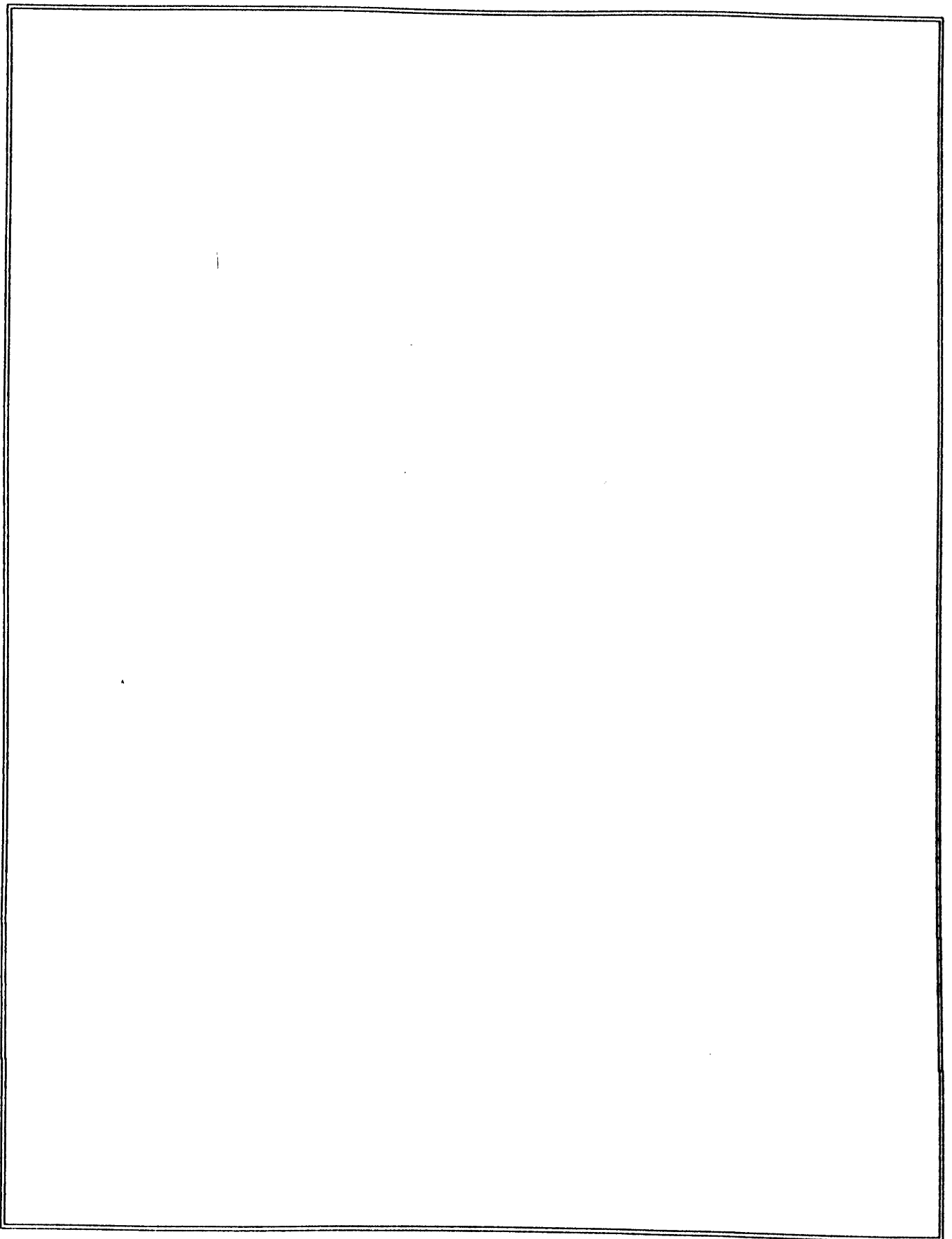
Smith, B. Neuropathology of the oesophagus in diabetes mellitus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 37: 1151 - 1154, 1974.

Soler, N. G.; Eagleton, L. E. Autonomic neuropathy and the ventilatory responses of diabetics to progressive hypoxemia and hypercarbia. Diabetes. 31: 609 - 614, 1982.

Srinivansan, G.; Saunders, G. Cardiorespiratory arrest in diabetes. Lancet 1: 504 - 505, 1978.

Strohl, K. Control of the upper airway during sleep. In Edelman, N.; Santiago, T. Breathing disorders of sleep. Churchill Livingstone. New York. 115 - 137, 1986.

- Sundkivist, G. Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 4 (5): 529 - 534. 1981.
- Sussman, K. E.; Crout, J. R.; Marble, A. Failure of warning in insuline-induced hypoglycemic reaction. *Diabetes*. 12: 38 - 45, 1963.
- Tattersfield, A. E.; Leaver, D. G.; Pride, N. B. Effects of beta-adrenergic blockade and stimulation on normal human airways. *J. Appl. Physiol.* 35 (5): 613 - 619, 1973.
- Tremper, K. Pulse oximetry. *Chest*, 95 (4): 713 - 715, 1989.
- Tuck, R. R.; Schmelzer, J. D.; Low, P. A. Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental neuropathy. *Brain*, 107 : 935 - 941, 1984.
- Tyrer, G.; Steel, J. M.; Ewing, D. J.; Bancroft, J.; Warner, P.; Clarke, B. F. Sexual responsiveness in diabetic women. *Diabetologia*, 24: 166 - 171, 1983.
- Vianna, L. G.; Gilbery, S. G.; Barnes, N. C.; Guy, R.; Gray, B. Cought threshold to citric acid in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Thorax* 43: 569 - 571, 1988.
- Wheeler, T.; Watkins, P. J. Cardiac Denervation in diabetes. *Brutsh Medical Journal*, 4: 584 - 586, 1973.
- White, N. H.; Skor, D. A.; Cryer, P. E.; Levandowski, L.A.; Bier, D. M.; Santiago, J. V. Identification of type I diabetic patients at increased risk to hypoglycemic during intensive therapy. *N. England J. Med.* 308: 485 - 491, 1983.
- Wieling, W.; Borst, C.; Thorman, M. A. Relationship between impaired parasympathetic and sympathetic cardiovascular control in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 24: 422 - 427, 1983.
- Wieling, W.; Van Lieshout, J. J. The assessment of cardiovascular reflex activity: standartization is needed. *Diabetologia*, 33: 182 - 183, 1990.
- Williams, J. G.; Morris, A.; Hayter, R. C.; Ogilvie, C. M. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise. *Thorax*, 39: 529 - 534, 1984.
- Zaid, G.; Beall, G. N. Bronchial response to beta-adrenergic blockade. *N. Engl. J. Med.* 275: 580 - 584, 1966.



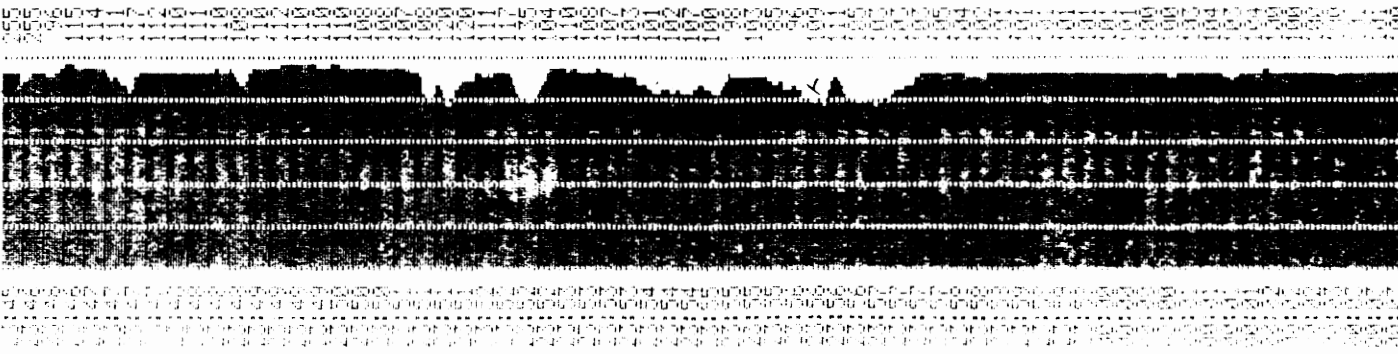
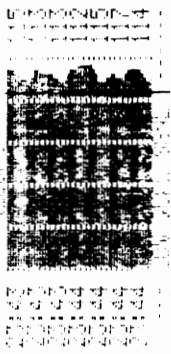
9. ANEXO

NAME: S. A.
 COMMENTS:
 DIABETICA
 From

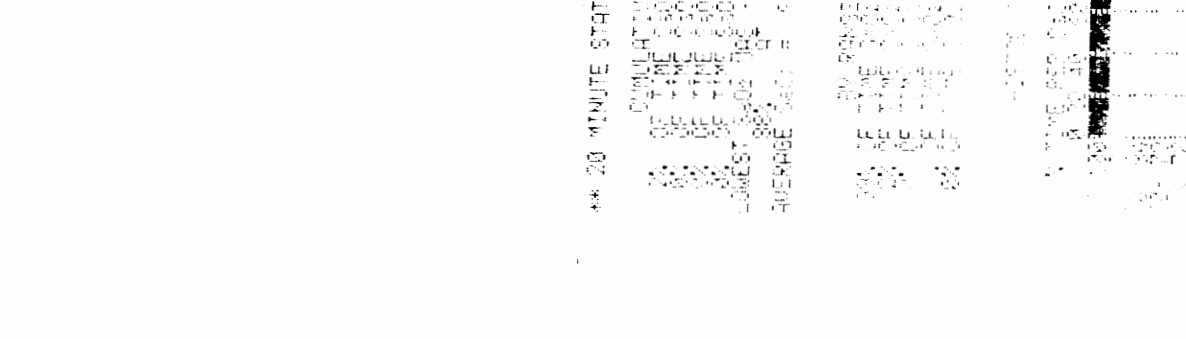
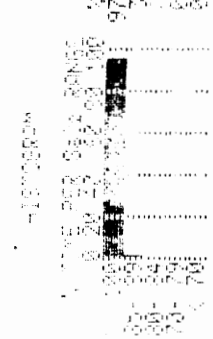
SVT
 DATE - 05/16/99
 TIME - 09:30:00
 GRAPH FAST, 2 SECONDS/00T

HR:MIN 50:00% PR
 191:20 50 70 80 90 100 96
 191:30 50 70 80 90 100 102

** 20 MINUTE STATISTICS **
 CUMULATIVE
 05 DE TIME 0302 < 100
 06 DE TIME 0302 < 100
 07 DE TIME 0302 < 100
 08 DE TIME 0302 < 100
 09 DE TIME 0302 < 100
 10 DE TIME 0302 < 100
 11 DE TIME 0302 < 100
 12 DE TIME 0302 < 100
 13 DE TIME 0302 < 100
 14 DE TIME 0302 < 100
 15 DE TIME 0302 < 100
 16 DE TIME 0302 < 100
 17 DE TIME 0302 < 100
 18 DE TIME 0302 < 100
 19 DE TIME 0302 < 100
 20 DE TIME 0302 < 100
 AVERAGE 50.00 70.00 80.00 90.00 100.00



HR:MIN 50:00% PR
 191:20 50 70 80 90 100 96
 191:30 50 70 80 90 100 102



** 20 MINUTE STATISTICS **
 CUMULATIVE
 05 DE TIME 0302 < 100
 06 DE TIME 0302 < 100
 07 DE TIME 0302 < 100
 08 DE TIME 0302 < 100
 09 DE TIME 0302 < 100
 10 DE TIME 0302 < 100
 11 DE TIME 0302 < 100
 12 DE TIME 0302 < 100
 13 DE TIME 0302 < 100
 14 DE TIME 0302 < 100
 15 DE TIME 0302 < 100
 16 DE TIME 0302 < 100
 17 DE TIME 0302 < 100
 18 DE TIME 0302 < 100
 19 DE TIME 0302 < 100
 20 DE TIME 0302 < 100
 AVERAGE 50.00 70.00 80.00 90.00 100.00

HR:MIN 50:00% PR
 191:20 50 70 80 90 100 96
 191:30 50 70 80 90 100 102

