

Artigo  
Original

## Avaliação da Presença de Neuropatia Autonômica Cardiovascular em Diabéticos Tipo 1

# 7

Evaluation of the Presence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 1 Diabetics

Andrea De Lorenzo, Marcelo Oliveira Gonçalves, Neuza Braga Araujo

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, Hospital Geral de Bonsucesso (RJ)

**Objetivo:** Investigar a presença de neuropatia autonômica cardiovascular em diabéticos tipo 1 com  $\geq 5$  anos de doença.

**Métodos:** Foram avaliados 33 diabéticos, que responderam a questionário sobre sintomas de neuropatia autonômica e foram submetidos a 3 testes de função autonômica cardiovascular: resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva e à respiração, e da pressão arterial à posição ortostática. Foram obtidos dados dos prontuários sobre níveis de hemoglobina glicosilada e presença de complicações crônicas. Variáveis contínuas foram analisadas através do teste t de Student e as categóricas através do qui-quadrado.

**Resultados:** A idade dos pacientes foi de  $29 \pm 8$  anos e a duração do diabetes,  $19 \pm 6$  anos. Quinze pacientes (46%) apresentavam nefropatia e 20 (61%) retinopatia. A prevalência de queixas geniturinárias foi de 6%; gastrintestinais 33%; sudomotoras, 10%; cardiovasculares, 21%. Testes anormais foram encontrados em 17 pacientes (52%). Anormalidades em  $\geq 2$  testes correlacionaram-se com nefropatia (75%,  $p=0,03$ ), retinopatia (83%,  $p=0,05$ ) e disfunção sudomotora (33%,  $p=0,006$ ). Pacientes com 2 ou mais testes alterados apresentaram maiores níveis de hemoglobina glicosilada do que os normais ( $12 \pm 3$  vs  $9 \pm 2\%$ ;  $p=0,01$ ).

**Conclusões:** Na população estudada, a neuropatia autonômica cardiovascular foi freqüente e associada com nefropatia, retinopatia e disfunção sudomotora. O grau de controle metabólico, refletido nos níveis de hemoglobina glicosilada, também influenciou significativamente este achado. Tais dados demonstram a importância da pesquisa de alterações autonômicas nos diabéticos tipo 1, mesmo jovens,

**Objective:** To investigate the presence of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetics with  $\geq 5$  years of disease.

**Methods:** We evaluated 33 type 1 diabetics, who answered a questionnaire about symptoms of autonomic neuropathy and underwent 3 autonomic cardiovascular function tests: heart rate response to Valsalva maneuver, to inspiration, and blood pressure response to orthostatic posture. We obtained data from patients' medical records about glycosilated hemoglobin levels and also the presence of chronic complications. Continuous variables were analyzed using the Student's t test and categorical variables using chi-square.

**Results:** Age was  $29 \pm 8$  years and diabetes duration,  $19 \pm 6$  years. Fifteen patients had nephropathy and 20 had retinopathy. The prevalence of genitourinary complaints was 6%; gastrointestinal, 33%; sudomotor, 10%; cardiovascular, 21%. Alterations in  $\geq 2$  tests correlated with nephropathy (75%,  $p=0.03$ ), retinopathy (83%,  $p=0.02$ ) and sudomotor dysfunction (33%,  $p=0.006$ ). Glycosilated hemoglobin levels were higher in patients with  $\geq 2$  abnormal tests than normal ones ( $12 \pm 3$  vs.  $9 \pm 2\%$ ;  $p=0.01$ ).

**Conclusions:** In this population, cardiovascular autonomic neuropathy was frequent and associated with nephropathy, retinopathy and sudomotor dysfunction. The degree of metabolic control, reflected by levels of glycosilated hemoglobin, significantly influenced this finding. These data demonstrate the importance of screening autonomic abnormalities in type 1 diabetics, even when young, especially in the presence of nephropathy or

especialmente na presença de nefropatia ou retinopatia, e reforçam a importância do controle glicêmico.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus, Complicações, Disautonomia

A neuropatia diabética afeta nervos periféricos, sensoriais e motores, bem como o sistema nervoso autônomo. A neuropatia autonômica diabética pode acometer múltiplos órgãos e sistemas, sendo encontrada em até 90% dos pacientes<sup>1</sup>, dependendo da população avaliada e das técnicas de detecção. Na sua forma cardiovascular, causa morbidade e mortalidade significativas<sup>2</sup>, sendo esta a mais estudada e clinicamente importante.

A melhora dos métodos de controle do diabetes tipo 1 tem proporcionado maior sobrevida, porém tem permitido também a observação das complicações crônicas em indivíduos ainda jovens com diabetes, iniciado na infância e na adolescência. A detecção precoce da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) pode proporcionar redução do risco cardiovascular pela instituição de medidas como mudanças do estilo de vida, intervenção medicamentosa, maior cuidado na prescrição das atividades físicas, controle mais agressivo dos outros fatores de risco cardiovascular e melhor controle metabólico.

Como a história clínica e o exame físico rotineiro muitas vezes são ineficazes para a detecção precoce da NAC<sup>3</sup>, o rastreamento através de testes não-invasivos tem sido recomendado, no entanto não se encontra ainda amplamente inserido na prática clínica habitual, principalmente em indivíduos ainda jovens. O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência e os fatores relacionados à NAC numa população de diabéticos tipo 1 jovens, sem história de doença cardiovascular, porém já com duração do diabetes igual ou superior a 5 anos.

## Metodologia

Foram selecionados pacientes diabéticos tipo 1 de ambos os sexos acompanhados no ambulatório de Diabetes do Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro (RJ), com idade  $\geq 18$  anos e mais de 5 anos de duração do diabetes. Os pacientes foram convidados a participar do estudo no momento da consulta ou através de aerogramas, e assinaram o Termo de consentimento livre e esclarecido para a participação no estudo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital.

retinopathy, and underscore the importance of glycemic control.

**Key words:** Diabetes mellitus, Complications, Disautonomy

Foram excluídos os pacientes com cardiopatia conhecida (isquêmica, valvar ou miocardiopatia), com neuropatias autonômicas de outras causas, com descompensação aguda do diabetes, pacientes em uso de betabloqueadores, antagonistas de canais de cálcio, antiarrítmicos, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, anti-hipertensivos de ação central, antidepressivos tricíclicos e neurolépticos (neste caso devido às possíveis alterações em testes funcionais cardiovasculares induzidos pelos medicamentos, além de gestantes). Todos os pacientes responderam a questionário, contendo perguntas sobre sintomas de possível disfunção autonômica gastrointestinal (esvaziamento gástrico lento, diarreia, incontinência fecal ou constipação intestinal crônicas), geniturinária (impotência sexual masculina, retenção ou incontinência urinária), sudomotora (sudorese gustatória, anidrose ou hiper-hidrose) e cardiovascular (tonteira ou palpitações ao assumir a posição ortostática).

Foram registrados dados de prontuário a respeito da existência de hipertensão arterial, de nefropatia diabética (definida como albuminúria  $>18$  microgramas/min) e retinopatia diabética. O grau de controle metabólico foi estimado pelas dosagens de hemoglobina glicosilada (HbA1c, expressas em %).

Os pacientes foram submetidos a testes funcionais cardiovasculares não-invasivos após a entrevista, todos com utilidade estabelecida para a identificação de neuropatia autonômica, conforme recomendação da Associação Americana de Diabetes (ADA)<sup>4</sup>. Tais testes consistiram na avaliação da resposta da frequência cardíaca (FC) à inspiração, à manobra de Valsalva, e a resposta da pressão arterial (PA) à posição ortostática, da seguinte forma:

- Variabilidade da FC: com o paciente deitado, a FC foi medida através de ECG (Micromed®) durante a inspiração e expiração com frequência de 6 incursões por 1 minuto. Uma diferença na FC  $<10$  bpm foi considerada anormal. O resultado foi expresso como a razão entre a FC máxima e a FC mínima, sendo considerado anormal se  $<1,17$ .
- Resposta da FC à manobra de Valsalva: durante a realização da manobra, mantendo a expiração

forçada por cerca de 15 segundos, o intervalo R-R foi medido através de ECG. O resultado do teste consistiu na razão entre o intervalo R-R máximo e o R-R mínimo, considerando-se normal quando  $>1,2$ .

- Resposta da PA à posição ortostática ativa: a PA foi medida com esfigmomanômetro aneróide (Tykos®) no paciente deitado e após 2 minutos em pé. Uma queda da PA sistólica  $>20\text{mmHg}$  e da PA diastólica  $>10\text{mmHg}$  foi considerada anormal, constituindo hipotensão postural.

Os testes foram realizados 3 vezes consecutivas, obtendo-se a média dos valores como resultado final. Os critérios de anormalidade utilizados foram os descritos pela ADA<sup>4</sup>. A NAC foi considerada presente quando 2 ou mais testes foram anormais.

A análise estatística foi realizada através do pacote estatístico SPSS, versão 11.0. Variáveis contínuas foram analisadas através do teste t de Student e as categóricas através do qui-quadrado. Valores de  $p<0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

Trinta e três pacientes (11 homens, 22 mulheres) foram selecionados. A idade foi de  $29\pm 8$  anos (18-46 anos) e a duração do diabetes,  $19\pm 6$  anos (5-31 anos). Onze pacientes (33%) eram hipertensos (todos em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina), 15 (46%) apresentavam nefropatia e 20 (61%) retinopatia. A prevalência de queixas sugestivas de disfunção autonômica foi de 39%, sendo queixas gastrointestinais em 33%, cardiovascular em 21%, sudomotora em 10% e geniturinárias em 6%.

Testes cardiovasculares anormais foram encontrados em 17 pacientes (52%), sendo 36% com 2 ou mais testes alterados. Oito pacientes (24%) apresentaram resposta anormal da FC à inspiração, 11 pacientes (33%) apresentaram resposta anormal à manobra de Valsalva e 10 (30%) apresentaram hipotensão postural.

A presença de alteração em 2 ou mais testes, determinando diagnóstico de NAC, correlacionou-se com nefropatia (75% dos pacientes,  $p=0,03$ ), retinopatia (83%,  $p=0,05$ ) e a queixa de disfunção sudomotora (33%,  $p=0,06$ ). Além disso, os níveis de HbA1c foram mais elevados nos pacientes com  $\geq 2$  testes alterados do que nos normais ( $12\pm 3$  vs  $9\pm 2$ ;  $p=0,01$ ). Não houve correlação das alterações em testes

autonômicos com a idade, a duração do diabetes ou com outros sintomas de disfunção autonômica, inclusive os sintomas cardiovasculares. A Tabela 1 mostra as variáveis estudadas nos pacientes com ou sem NAC.

**Tabela 1**  
Variáveis analisadas nos pacientes com ou sem NAC

	Com NAC (n=12)	Sem NAC (n=21)
Sexo masculino	3(25%)	8(38%)
Idade (anos)	$31\pm 8$	$27\pm 8$
Duração do diabetes (anos)	$20\pm 5$	$19\pm 7$
Hipertensão arterial sistêmica	6(50%)	5(25%)
Nefropatia	9(75%)	6(29%)*
Retinopatia	10(83%)	10(48%)*
HbA1c (%)	$12\pm 3$	$9\pm 2^*$
Qualquer sintoma autonômico	5(42%)	8(38%)
Sintomas cardiovasculares	3(25%)	4(19%)
Sintomas geniturinários	0	2(10%)
Sintomas gastrointestinais	5(42%)	6(29%)
Sintomas sudomotores	4(33%)	0*

\* $p<0,05$

## Discussão

A neuropatia autonômica diabética é um problema comum. Em estudo de pacientes não-selecionados, de acompanhamento terciário, mas oriundos da comunidade, ela chegou a ser encontrada em 54% dos diabéticos tipo 1 e 73% dos diabéticos tipo 2<sup>5</sup>. Pode ser indicada pela presença de taquicardia em repouso, hipotensão ortostática ou outros distúrbios autonômicos, envolvendo a pele, pupilas, sistema geniturinário ou gastrointestinal.

Quando a neuropatia diabética tem acometimento cardiovascular, já demonstrou estar associada à isquemia miocárdica silenciosa, ao infarto agudo do miocárdio e à morte súbita<sup>2,6</sup>. A presença de NAC aumenta o risco de eventos cardiovasculares de forma independente da existência de isquemia silenciosa, e aditiva a esta<sup>2</sup>.

Como frequentemente é assintomática<sup>3,7</sup> ou passa despercebida pela história e exame físico habituais, testes não-invasivos como a variação da FC à inspiração, à manobra de Valsalva e resposta da PA à posição ortostática têm sido recomendados, devido à sua fácil execução, seja em ambientes hospitalares ou no próprio consultório, com tecnologia simples e acessível. Entretanto, ainda não se encontram plenamente incorporados às rotinas de rastreamento de

complicações do diabetes, especialmente no caso de pacientes mais jovens, e nos oligo ou assintomáticos.

Neste estudo, 39% dos pacientes apresentaram queixas compatíveis com disfunção autonômica, sendo 21% referentes ao sistema cardiovascular, números expressivos em se tratando de uma população ainda jovem, com média de idade de 29 anos. Dois ou mais testes funcionais cardiovasculares anormais foram encontrados em 36%, evidenciando a grande proporção de diabéticos tipo 1 com NAC que passaria despercebida sem uma avaliação específica.

A presença de NAC se associou com a existência de nefropatia e retinopatia diabéticas, disfunção sudomotora e com níveis mais elevados de hemoglobina glicosilada. A correlação de NAC com complicações microvasculares crônicas já foi descrita<sup>8-10</sup>, tendo sido inclusive considerada um marcador prognóstico dessas complicações em diabéticos tipo 1<sup>10</sup>. A hiperglicemia tem sido implicada na fisiopatologia da NAC<sup>11</sup>, o que explica a associação com os níveis de HbA1c. Entretanto, diferentemente de outros estudos<sup>10,11</sup>, a idade e a duração do diabetes não apresentaram associação com NAC. Uma possível explicação seria o fato de a idade dos pacientes deste trabalho ser em média menor do que a de outros estudos, o que limitaria a influência desse fator na gênese da NAC. De forma correlata, como a duração do diabetes neste trabalho foi >5 anos para todos os pacientes, a influência desta variável também pode ter sido reduzida. Cabe confirmar tais resultados, além da correlação com disfunção sudomotora (de caráter subjetivo, sem avaliação clínica específica), em estudos posteriores, com tamanho amostral ampliado.

Este trabalho vem corroborar o consenso de 2005 da Associação Americana de Diabetes<sup>4</sup>, no qual se recomenda investigação de NAC após 5 anos de diabetes tipo 1 (a menos que haja anteriormente sintomas sugestivos de NAC). A investigação inclui história e exame físico direcionados para sintomas de NAC e testes não-invasivos. Se a pesquisa inicial for negativa, é sugerida reavaliação anual. Testes realizados regularmente permitem a detecção precoce da NAC, facilitam o diagnóstico diferencial e a atribuição de sintomas relatados pelo paciente (dispepsia, tonteira, etc.) à disfunção autonômica possibilitam intervenções apropriadas (intensificar o tratamento, encorajar os pacientes

a melhorar o controle metabólico), além de possivelmente reduzir o risco de eventos cardíacos adversos como infarto do miocárdio e morte súbita.

Este é um estudo limitado pelo tamanho reduzido da população amostral, o que determinou somente a realização de análise univariada dos dados, sem possibilitar a criação de um modelo de regressão logística para prever fatores relacionados à ocorrência de NAC. Não foi feita análise da variação intra-observador das medidas de FC, PA e intervalo RR, mas o uso da média de três medidas para cada paciente, feitas pelo mesmo observador, visou a minimizar possíveis incorreções. Outra limitação foi sua realização numa amostra de pacientes de hospital terciário. Estudos com maior número de pacientes, especialmente os acompanhados em unidades de atenção primária à saúde, podem ser mais representativos da população geral de diabéticos. A confirmação posterior destes resultados pode permitir o estabelecimento de rotinas de rastreamento de complicações cardiovasculares para diabéticos tipo 1, adicionalmente àquelas que já são realizadas no caso de outras complicações como retinopatia e nefropatia diabéticas.

## Conclusões

Na população estudada, a NAC foi freqüente e associada com nefropatia e retinopatia diabéticas, além de disfunção sudomotora. Idade e duração do diabetes não determinaram aumento da prevalência de NAC, mas o grau de controle metabólico influenciou significativamente no achado dessa alteração. Tais dados demonstram a importância da pesquisa de alterações autonômicas nos diabéticos tipo 1, mesmo jovens, especialmente na presença de nefropatia ou retinopatia diabéticas, e reforçam a necessidade do controle glicêmico adequado.

## Referências

1. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-579.
2. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001;24:339-43.

3. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy. A population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27:2942-947
4. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956-62.
5. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*.1993;43:817-24.
6. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med*. 1988;108:170-75.
7. Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15:855-88.
8. Krolewsky AS, Berzily J, Warram JH, et al. Risk of early-onset proliferative retinopathy in IDDM is closely related to cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1992;41:430-37.
9. Molgaard H, Christensen PD, Sorensen KE, et al. Association of 24h-cardiac parasympathetic activity and degree of nephropathy in IDDM patients. *Diabetes*. 1992;41:812-17.
10. Valensi P, Paries J, Attali JR, and the French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications. The French Multicenter Study. *Metabolism*. 2003;52:815-20.
11. Valensi P, Huard JP, Giroux C, et al. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 1997;11:180-87.