



Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde



Universidade da Beira Interior
Covilhã | Portugal

O sistema nervoso autónomo e o sistema nervoso periférico na neuropatia diabética

Dissertação de Mestrado em Medicina

Marco Miguel Barroso de Oliveira

Junho 2009

O sistema nervoso autónomo e o sistema nervoso periférico na neuropatia diabética

Marco Miguel Barroso de Oliveira

Sob orientação de Doutora Rosa Maria Ballesteros Ballesteros e co-orientação de Professora Doutora Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Pato

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Junho 2009

Aos meus pais, ao meu irmão e ao meu padrinho

À Keissy,

Aos meus amigos,

AGRADECIMENTOS

O caminho trilhado até à finalização desta obra, para além do meu esforço e dedicação, representa também o culminar de um processo inovador e estimulante de aprendizagem.

Os meus mais sinceros agradecimentos:

- A Deus, por ser a luz que me guia, todos os dias...
- À minha mãe pelo seu amor, pelos seus carinhos e pela “almofada” que é...
- Ao meu pai pelo apoio, suporte e paciência que tem...
- Ao meu irmão, pela sua inteligência, que todos os dias me desafia...
- Ao meu padrinho, pelo exemplo de altruísmo e vida dedicada a servir o próximo...
- À Keissy, pelo seu amor, pelas suas gargalhadas e, sobretudo, pelo seu talento...
- Aos meus amigos, que são a melhor terapia do mundo...
- À Dr^a. Rosa, pela sabedoria, determinação e orientação...
- À Professora Doutora Maria Vaz Patto, pela oportunidade, orientação e pragmatismo...
- Ao Dr. Artur Gama, pelas facilidades que criou e pela simpatia...
- À Dr^a. Catarina Cruto, aos técnicos de electrocardiografia Dr. Bruno e Dr. Tiago e ao técnico de electromiografia Dr. Nuno, pela prontidão e ajuda...
- À FCS-UBI, pelas condições que criou...
- À administração do CHCB pela autorização e disponibilidade...

ÍNDICE

Índice geral.....	i
Índice de figuras.....	ii
Índice de tabelas.....	iii
Abreviaturas ou siglas usadas por ordem alfabéticas.....	iv
Resumo	v
Abstract	viii

Índice geral

Introdução	1
I- Epidemiologia e complicações	2
II- Neuropatia diabética periférica e neuropatia autónoma periférica.....	7
III- Neuropatia autónoma diabética cardíaca.....	9
Materiais e Métodos	13
Resultados	19
I- Análise estatística descritiva	20
II- Análise estatística inferencial	27
Discussão	32
1. Controlo da glicemia	33

2. Sintomas compatíveis com disfunção do sistema nervoso autônomo.....	34
3. Frequência cardíaca	36
4. Intervalo QT corrigido – relação com disfunção do sistema nervoso autônomo	37
5. Intervalo QT corrigido – indicador do risco de morte súbita.....	38
6. Resposta simpática da pele	38
7. Estudos da condução nervosa	40
8. Viés da investigação.....	42
Conclusão	43
Bibliografia	46
Anexos	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Atlas da DM, 3ª Edição: Prevalência global da DM, estimativas de 2007.....	2
Figura 2: Esquema resumo da fisiopatologia da neuropatia diabética.....	5
Figura 3: Gráfico de sintomas iniciais sugestivos de DM tipo 2.....	20
Figura 4: Gráfico de glicemia em jejum (mg/dL).....	21
Figura 5: Gráfico de hemoglobina glicosilada (%).....	21

Figura 6: Gráfico de frequência cardíaca (batimentos/minuto).....	23
Figura 7: Gráfico de intervalo QT corrigido (em ms).....	23

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Sintomas compatíveis com disfunção do SNA e frequência por sexo.....	22
Tabela 2: Resultados da RSP.....	24
Tabela 3: Resposta motora do nervo cubital esquerdo.....	25
Tabela 4: Resposta motora do nervo cubital direito.....	25
Tabela 5: Resposta sensitiva do nervo cubital esquerdo.....	26
Tabela 6: Resposta sensitiva do nervo cubital direito.....	26
Tabela 7: Variáveis número de sintomas, duração do intervalo QTc (ms) e número de anos de diagnóstico da DM tipo 2 (anos).....	27
Tabela 8: RSP e duração da DM tipo 2 (anos).....	28
Tabela 9: RSP e resultado do QTc.....	28
Tabela 10 RSP e número de sintomas.....	29
Tabela 11 RSP e ECN motora cubital esquerda.....	29
Tabela 12 RSP e ECN motora cubital direita.....	30
Tabela 13 RSP e ECN sensitiva cubital esquerda.....	30
Tabela 14 RSP e ECN sensitiva cubital direita.....	30

Abreviaturas

CHCB – Centro Hospitalar Cova da Beira

DM – Diabetes Mellitus

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

ECG - electrocardiograma

ECN – Estudos da condução nervosa

FC – frequência cardíaca

HbA1c – Hemoglobina glicosilada

IDF – International Diabetes Federation

ISM – isquémia silenciosa do miocárdio

MCD – Meios complementares de diagnóstico

ms – milisegundos

mV – milivolts

NAD – Neuropatia autónoma diabética

ND – Neuropatia diabética

OMS – Organização Mundial de Saúde

p – significância estatística

PFG – Produtos finais da glicolização

QTc – QT corrigido

RSP – Resposta simpática da pele

SNA – Sistema nervoso periférico

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

Resumo

Introdução: De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) [1], mais de 180 milhões de pessoas em todo o mundo têm DM (de tipo 1 e de tipo 2) e este número poderá duplicar em 2030 [2]. A neuropatia diabética (ND) é, provavelmente, a complicação microvascular mais comum, afectando cerca de 50% dos diabéticos [1]. Para estudar os distúrbios do sistema nervoso periférico, os testes electrofisiológicos não invasivos têm sido uma ferramenta muito importante no seu diagnóstico e avaliação. Nestes testes incluem-se a resposta simpática da pele (RSP), que avalia sobretudo alterações na mielina e os estudos da condução nervosa (ECN) que medem a capacidade dos nervos periféricos de conduzirem sinais eléctricos [13]. A neuropatia autónoma diabética é tipicamente avaliada através de sintomas ou disfunção atribuível a um órgão específico. A neuropatia autónoma cardiovascular é de todas a mais proeminente, devido às suas consequências potencialmente fatais e também ao vasto número de testes que existem para a detectar [6]. O QTc é influenciado pelo SNA, tendo o SNA simpático a função principal na sua fisiologia [24].

Objectivo: São objectivos deste trabalho: efectuar a caracterização de uma amostra de pacientes da consulta de diabetes do CHCB, com base em dados recolhidos do processo, num questionário e três meios complementares de diagnósticos; avaliar qual entre resposta simpática da pele (RSP), estudos da condução nervosa (ECN) e electrocardiograma (ECG) efectua uma detecção mais precoce de disfunção do sistema nervoso autónomo; relação dos meios complementares de diagnóstico com a duração e controlo da DM

e, por último, inferir sobre possível correlação entre: presença de sintomas, RSP, ECN e intervalo QTc.

Materiais e métodos: Trata-se de um estudo transversal analítico que compreendeu três fases: uma primeira fase na qual os pacientes foram seleccionados e também recolhidos alguns dados relevantes do processo, quer de antecedentes pessoais quer analíticos. A segunda fase consistiu num questionário e a terceira na execução dos três meios complementares de diagnóstico: RSP, ECN e ECG. O programa estatístico usado foi o SPSS® versão 17.

Resultados: 1) A média de número de anos de diagnóstico da DM foi $15,0 \pm 6,1$ anos. 2) 46,2% dos doentes apresentaram uma glicemia em jejum superior a 200 mg/dL; 3) o sintoma “tonturas” foi o mais reportado; 4) A média da FC foi de $70,3 \pm 10,2$ batimentos/minuto; 5) 15,4% dos pacientes apresentaram o QTc aumentado (> 440 ms); 7) A percentagem de respostas patológicas foi na RSP de 76,9%; 9) Número de alterações patológicas detectadas pela RSP e consideradas normais pelos ECN: nervo cubital esquerdo – porção motora: 5; nervo cubital direito – porção motora: 6; nervo cubital esquerdo – porção sensitiva: 4 e nervo cubital direito – porção sensitiva: 3.

Discussão dos resultados: No que concerne às tonturas (sintoma mais reportado) pode ser uma consequência da hipotensão ortostática. Como intervalo QTc não se relacionou com a duração da doença, eventualmente sugere que este prolongamento pode ocorrer nos estadios mais precoces. Neste estudo 76,9% dos diabéticos tiveram resposta simpática da pele classificada como patológica/ausente, que não se relacionou nem com a

duração da DM, nem com a sintomatologia compatível com disfunção do SNA. Como seria de esperar também não houve associação com o controlo glicémico. A RSP pode ser patológica quando a condução motora ou sensitiva convencional está alterada ou mesmo quando apresenta resultados normais, daí que possa ser considerado um método prático e útil na avaliação de uma parte do sistema nervoso periférico – fibras C desmielinizadas – que escapa aos ECN convencionais [13, 45, 46].

Conclusão: A RSP e o QTc parecem ser dois bons métodos precoces de avaliação da ND, de fácil execução, simples na sua interpretação e de rápido registo.

Palavras-chave: DM tipo 2, Neuropatia diabética, neuropatia autónoma diabética, neuropatia diabética periférica, resposta simpática da pele (RSP), ECG, estudos da condução nervosa (ECN).

Abstract

Introduction: According to World Health Organization [1], more than 180 million people worldwide have diabetes (type 1 and type 2) and this number could double by 2030 [2]. The diabetic neuropathy is probably the most common microvascular complication, affecting about 50% of diabetics [1]. To study the peripheral nervous system disorders, noninvasive electrophysiological tests have been an important tool in diagnosing and evaluation. These tests include the sympathetic skin response, which mainly assesses changes in myelin, and the nerve conduction studies, which measure the ability of peripheral nerves to conduct electrical signals [13]. The diabetic autonomic neuropathy is typically assessed by symptoms or dysfunction due to a specific organ. The cardiovascular autonomic neuropathy is the most prominent due to its potentially fatal consequences and also the large number of tests that exist to detect [6]. The QTc is influenced by the autonomic nervous system and the sympathetic portion has its main function in physiology [24].

Objectives: The objectives of this work: making the characterization of a sample of diabetic patients in consultation in CHCB, based on data of the process, a questionnaire and three additional diagnostic exams; evaluate which sympathetic skin response test, nerve conduction studies and electrocardiogram makes an early detection of dysfunction of the autonomic nervous system; association between the diagnostic exams with duration and control of diabetes, and finally try to establish a possible

correlation between the presence of symptoms, sympathetic skin response, nerve conduction studies and QTc interval.

Materials and methods: This was an analytical cross-sectional study that included three phases: an initial phase in which patients were selected and also collected some relevant data of the process, either personal or analytical background. The second phase consisted of a questionnaire and the third in the implementation of three additional diagnostic exams: sympathetic skin response test, nerve conduction studies and electrocardiogram. The statistical program used was SPSS ® version 17.

Results: 2) 46.2% of patients had a fasting glucose above 200 mg / dL, 3) the symptom "dizziness" was the most reported, 4) The mean heart rate was 70.3 ± 10.2 beats / minute; 5) 15.4% of the patients showed increased QTc (> 440 ms); 7) The percentage of pathological response in the sympathetic skin response test was 76.9%; 9) the number of pathological changes detected by the sympathetic skin response test and considered normal by nerve conduction studies were: left cubital nerve - motor portion: 5; right cubital nerve - motor portion: 6; left cubital nerve - sensory portion: 4 and right cubital nerve - sensory portion 3.

Discussion: "Dizziness" (most reported symptom) may be a result of orthostatic hypotension. Since QTc interval was not associated with the duration of the disease, possibly suggests that it can occur in early stages. In this study 76.9% of patients had the sympathetic skin response classified as pathological response / absent, which was not related to the duration of DM neither with symptoms consistent with dysfunction of the ANS. As expected there was also no association with glycemic control. The

sympathetic skin response test can be pathological when nerve conduction studies are changed or even when presented normal results, so probably, can be practical and useful in the evaluation of the peripheral nervous system – demyelinated C fibers - beyond the conventional nerve conduction studies [13, 45, 46].

Conclusion: The sympathetic skin response test and the QTc interval appear to be two good methods for early assessment of diabetic neuropathy, of easy implementation, simple in its interpretation and quick registration.

Keywords: DM type 2, diabetic neuropathy, diabetic autonomic neuropathy, peripheral diabetic neuropathy, sympathetic skin response, ECG, nerve conduction studies.

Introdução

I – Epidemiologia e complicações

A epidemia da Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 não tem parado de aumentar, facto que se deve a vários factores como: idade, obesidade, inactividade física, urbanização crescente e hábitos alimentares incorrectos da população em geral [1,2].

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) [1], mais de 180 milhões de pessoas em todo o mundo têm DM (de tipo 1 e de tipo 2) e este número poderá duplicar em 2030, baseando-se somente nas alterações demográficas: aumento da proporção de população com mais de 65 anos, assim como, maior concentração da população nas áreas urbanas [2]. O número de mortes atribuível a esta patologia foi, em 2005, cerca de 1.1 milhões, sendo a tendência para duplicar este número nos próximos 10 anos [1].

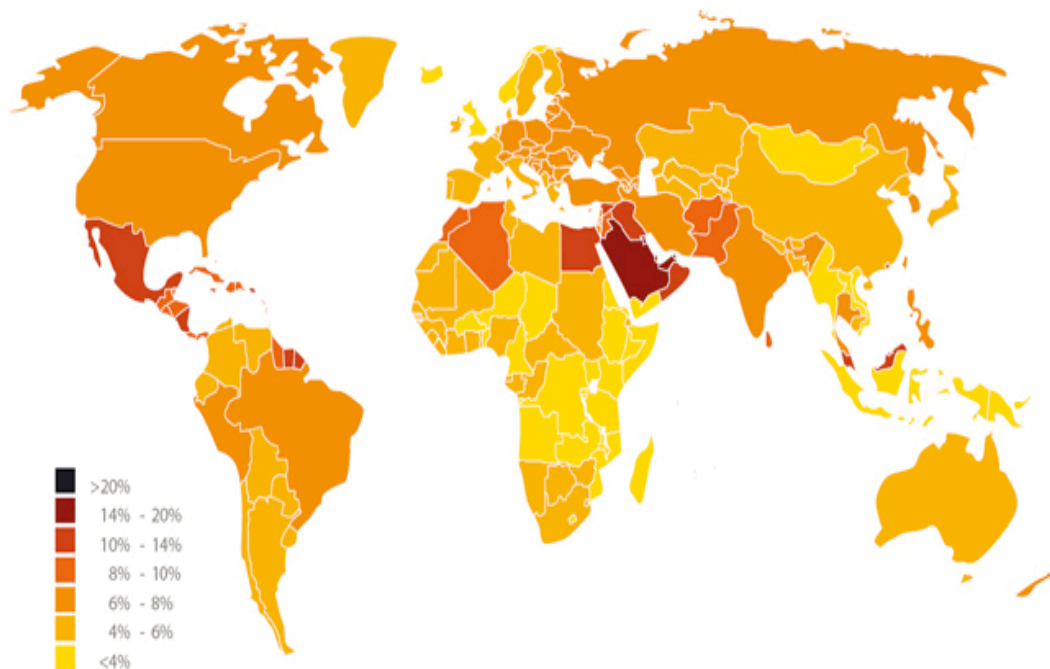


Figura 1 – Atlas da DM, 3ª Edição: Prevalência global da DM, estimativas de 2007 - International Diabetes Federation [3].

Em Portugal, de acordo com a International Diabetes Federation, a prevalência da DM para pessoas entre os 20 e os 79 anos em 2007 foi de 8,2%, estimando-se para 2025 cerca de 9,8% [3].

A DM pode conduzir a dois tipos de complicações, as macrovasculares que englobam as doenças arteriais coronárias, a doença arterial periférica e o acidente vascular cerebral, e as microvasculares que correspondem à retinopatia, à nefropatia e à neuropatia [5].

As complicações macrovasculares são uma causa muito importante de mortalidade, já que 50% dos diabéticos morrem de eventos cardíacos [1]. Por sua vez, as complicações microvasculares são um motivo muito comum pelo qual os pacientes recorrem aos cuidados de saúde, quer primários quer secundários [1]. As estimativas da OMS [1] indicam que após 15 anos de DM, aproximadamente 2% dos pacientes ficarão cegos e que cerca de 10% desenvolverá défice visual severo. Em relação às outras situações, a nefropatia constitui uma das principais causas de insuficiência renal e de mortalidade em 10-20% dos diabéticos. Ainda de acordo com a mesma entidade, a combinação de fluxo sanguíneo reduzido e de neuropatia nas extremidades inferiores, aumenta a probabilidade de ocorrência de úlceras e eventual amputação do membro.

O controlo da glicemia ocupa um papel fulcral no risco relativo de enfarte agudo do miocárdio (EAM). Qualquer elevação da glicemia acima do valor normal aumenta o risco relativo de EAM, enquanto o risco de patologia microvascular ocorre com valores mais extremos [28]. Porém, não existe nenhum limiar de glicemia para qualquer tipo de complicação, daí que o objectivo seja sempre atingir o valor normal [28].

A neuropatia diabética (ND) é, provavelmente, a complicação

microvascular mais comum afectando cerca de 50% dos diabéticos [1]. No entanto, os estudos epidemiológicos feitos neste campo são discrepantes, facto que se deve a vários factores: a prevalência da ND depende do modo como é definida, havendo diferentes métodos de diagnóstico e critérios de selecção variáveis entre os estudos revistos [4]. É de salientar que, estudos onde são realizadas provas electrofisiológicas podem reportar maiores índices de prevalência, comparativamente aos estudos que só se baseiam em critérios sintomáticos [5]. A definição de ND, de acordo com “Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy” [25], consiste num distúrbio demonstrado clínico ou sub-clínico, decorrente da DM, sem outras causas para neuropatia periférica e inclui manifestações somáticas e/ou autónomas do sistema nervoso periférico.

Em relação à fisiopatologia da ND, têm sido propostas várias hipóteses que agregam as suas múltiplas etiologias, que incluem [4,8]:

- 1) Insulto metabólico às fibras nervosas;
- 2) Insuficiência neurovascular;
- 3) Lesão auto-imune;
- 4) Deficiência do factor de crescimento neurohormonal.

A activação devido à hiperglicemia da via do poliol conduz à acumulação de sorbitol e de produtos finais da glicolisação (PFG), o que pode causar lesão neuronal directa e/ou diminuição do fluxo sanguíneo para o nervo [7]. Estão também implicados a activação da proteína quinase C, que induz vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo para o nervo, assim como o “stress oxidativo” (formação de radicais livres de oxigénio), levando á redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e lesão do

endotélio vascular [7,8].

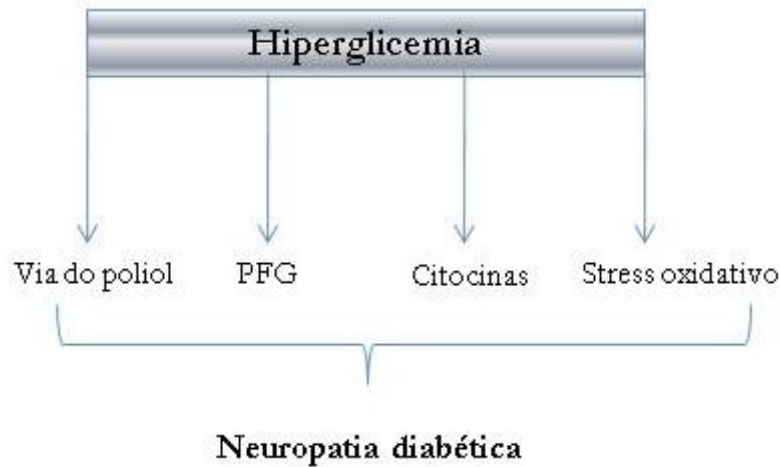


Figura 2 – Esquema resumo da fisiopatologia da neuropatia diabética.

A neuropatia diabética é constituída pela seguinte panóplia de síndromes [9, 11]:

a. **Neuropatia simétrica distal** – envolve as fibras sensitivas de maior tamanho e as sensitivo-motoras; manifesta-se por entorpecimento, parestesias dos membros, dor neuropática, perda da sensibilidade distal e maior risco de ocorrência de úlceras.

b. **Neuropatia das fibras pequenas** – resulta em neuropatia dolorosa e caquexia neuropática diabética.

c. **Neuropatia autónoma diabética(NAD)** – envolve os ramos simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso periférico (SNA); o espectro clínico é formado por manifestações centrais e periféricas:

1. Cardiovasculares: taquicardia em repouso, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática e isquemia silenciosa do miocárdio.

2. Tracto gastrointestinal: dismotilidade esofágica, náuseas, vômitos, gastroparese diabetorum, obstipação, diarreia e incontinência fecal [9].

3. Tracto genitourinário: bexiga neurogénica, disfunção erétil, ejaculação retrógrada, alterações da micção (poliaquiúria, maior esforço para urinar), incontinência urinária e disfunção sexual feminina.

4. Sudomotoras: anidrose, intolerância ao calor, sudorese e pele seca.

5. Pupilares: distúrbio na função papilomotora e pupila de Argyll-Robertson (forma de iridoplegia reflexa caracterizada por miose, formato irregular e perda dos reflexos pupilares directo e consensual à luz).

d. Mononeuropatia – etiologia isquémica; pode envolver os nervos craneanos (III, VI e VII), nervos radiculares (torácicos, lombosacrais) e periféricos (femural).

e. Mononeuropatia – etiologia compressiva; corresponde, por exemplo, à síndrome do túnel cárpico diabética.

f. Síndrome neuropática regional – corresponde, entre outros, à amiotrofia diabética e à neuropatia toraco-abdominal diabética.

Dentro da neuropatia diabética as síndromes mais prevalentes são a neuropatia distal simétrica (aproximadamente 60%) e a neuropatia autónoma diabética (cerca de 50%), podendo obviamente coexistirem [11].

II – Neuropatia diabética periférica e neuropatia autónoma periférica

A neuropatia diabética periférica atinge três tipos de fibras: motoras somáticas, sensitivas somáticas e autónomas. A disfunção das fibras motoras somáticas e das sensitivas somáticas são a base fisiopatológica da neuropatia distal simétrica e da neuropatia das fibras pequenas [45].

É uma complicação comum, estimando-se que em diabéticos com 25 anos de evolução e com neuropatia diabética, aproximadamente 50% desenvolverão dor neuropática [12].

Para estudar os distúrbios do sistema nervoso periférico, os testes electrofisiológicos não invasivos têm sido uma ferramenta muito importante no diagnóstico e avaliação. Nestes testes incluem-se a resposta simpática da pele (RSP), que avalia sobretudo alterações na mielina e os estudos da condução nervosa (ECN) que medem a capacidade dos nervos periféricos de conduzirem sinais eléctricos, estando anormais quando ocorrem alterações patológicas na mielina, nódulos de Ranvier e axónios [13].

A RSP consiste num potencial eléctrico registado sobre a face palmar ou plantar, como resultado de activação do arco reflexo polissináptico através das glândulas sudoríparas exócrinas com mediação colinérgica. A parte aferente do reflexo é constituída por fibras sensitivas mielinizadas espessadas – tipo II. A parte eferente corresponde às fibras simpáticas mielinizadas dos neurónios do núcleo intermédio externo, de T1 a L2 da medula espinhal, que terminam nos gânglios simpáticos paravertebrais. As fibras pós-ganglionares são não mielinizadas (tipo C) e inervam as glândulas sudoríparas exócrinas. A parte central deste arco reflexo ainda

não está bem definida. A RSP pode ser evocada por diferentes tipos de estímulos, sendo o mais frequente a estimulação eléctrica de nervos periféricos nas extremidades, isto é, activação da parte aferente. É assumido que esta via aferente é selectiva e independente dos tractos sensitivos somáticos [14].

Este exame, a RSP pode ser usado para detectar precocemente lesões nas fibras simpáticas periféricas dos diabéticos, em estadios iniciais de neuropatia autónoma diabética (NAD) [16]. Boluk et al [16] descrevem-no como um meio não invasivo, simples, rápido e fácil de usar na avaliação do sistema nervoso autónomo (SNA) em pacientes diabéticos, estando reduzido ou ausente na neuropatia periférica. É, no entanto, influenciado por alguns factores:

a) Habituação – há uma diminuição da amplitude da RSP após repetição da estimulação. Este fenómeno depende do número de estímulos aplicados e do tempo total do exame [18,19]. Aramaki et al [15] observou uma diminuição significativa da amplitude após três estímulos consecutivos.

b) Sexo, idade e altura – ainda não há consenso quanto à influência destas variáveis [19,20].

c) Modalidades de estimulação usada – não existem diferenças relevantes entre a estimulação eléctrica e a estimulação acústica [19,21].

d) Temperatura corporal – a RSP é dependente da temperatura corporal e têm uma relação linear. Isto é causado, provavelmente, por alteração na condução das fibras não mielinizadas e por influência da conexão neuroglandular. A estabilização da temperatura da sala (20-25°C) e

a permanência do paciente na sala durante alguns minutos previamente ao exame, são consideradas medidas suficientes [18,19].

Os ECN permanecem como o “gold-standard” no diagnóstico de neuropatias [43]. Os achados correlacionam-se com as manifestações clínicas e a amplitude potencial do nervo reflecte o grau de perda de fibras nervosas, que representa o marco patológico da ND [44]. A informação que fornecem desde o diagnóstico, prognóstico e orientação terapêutica é absolutamente valiosa. A atribuição de disfunção nervosa periférica sendo primariamente desmielinizante ou, primariamente por perda axonal é baseada na velocidade de condução do nervo e na amplitude do potencial de acção [17]. Assim temos que, a desmielinização é indicada por diminuição da velocidade de condução (consequente aumento do tempo de condução) enquanto a perda axonal é indicada por diminuição da amplitude. Porém, esta distinção, com base nestes estudos, nem sempre é muito clara [17].

III – Neuropatia autónoma cardíaca diabética

A NAD é tipicamente avaliada através de sintomas ou disfunção atribuível a um órgão específico. A neuropatia autónoma cardiovascular é de todas a mais proeminente, devido às suas consequências potencialmente fatais e também ao vasto número de testes que existem para a detectar [6]. A disfunção cardíaca autónoma ou neuropatia autónoma cardiovascular, de acordo com Ashok et al [6], constitui uma das facetas mais importantes da génese das complicações cardíacas da DM, podendo inclusive aumentar o risco de morte súbita. O seu indicador mais precoce é a redução na frequência cardíaca (FC) e da sua variação durante o exercício

[51]. A neuropatia autónoma cardiovascular diabética inclui: intolerância ao exercício, labilidade cardiovascular intra-cirúrgica, hipotensão ortostática e síndrome de desneração cardíaca/isquemia silenciosa do miocárdio [4]. O mecanismo subjacente à isquemia silenciosa do miocárdio é controverso, porém, é aceite que há diminuição da percepção de dor isquémica. Ambepityia et al [50] demonstraram através do limiar de percepção da angina (definido a partir de 0.1 mV de depressão do segmento ST, monitorizado numa prova de esforço), que em pacientes diabéticos este estava severamente afectado, permitindo que este grupo prolongasse mais a prova após o início da isquemia. Estes investigadores sugeriram a existência de lesão neuropática nas fibras sensitivas aferentes, que interrompe a via de transmissão da dor [50]. Cinco de doze estudos analisados por Vinik et al [4] demonstraram um aumento, estatisticamente significativo, na frequência de isquemia silenciosa do miocárdio nos pacientes com neuropatia autónoma cardiovascular diabética, quando comparados com aqueles sem esta complicação.

Recentemente, tem sido demonstrado que o intervalo QT corrigido (obtido com recurso ao electrocardiograma de 12 derivações e à formula de Bazzet) está prolongado nos diabéticos e relacionado com a morte súbita, devido a um elevado risco de fibrilhação ventricular [22, 26].

Este intervalo é uma medida indirecta da duração do potencial de acção ventricular (despolarização) e da repolarização ventricular, correspondendo, por isso, ao período ventricular refractário [23]. É constituído por dois componentes [23]: o complexo QRS, que reflecte a despolarização no sistema His-Purkinje e ventrículos, e o intervalo JT, medida de repolarização ventricular. A onda T é gerada pela repolarização

das diferentes camadas do miocárdio (epicárdio e endocárdio). Este processo de repolarização dissemina-se do apex para a base dos ventrículos, conduzido primariamente pela saída de potássio das células do miocárdio. Contudo, este intervalo varia inversamente com a frequência cardíaca. Logo, quando há a necessidade de determinar se a duração intrínseca do QT foi alterada por algum processo patológico ou algum fármaco, a comparação tem de incluir uma correcção para o efeito da frequência cardíaca no intervalo QT. È precisamente este o objectivo da fórmula do QT corrigido, sendo a de Bazzet – $QTc = QT/\sqrt{(R-R)}$ – a mais universalmente aceite [56]. Estão já estabelecidas algumas variáveis que causam o prolongamento do QTc, tanto internas (genéticas, fisiológicas e fisiopatológicas) como externas (alimentos, fármacos). Geralmente as mulheres têm uma duração maior do intervalo e há uma correlação positiva com a idade. Adicionalmente, durante a noite este também é mais longo (média de 13ms superior) [23]. Entre os factores extrínsecos há a destacar: antiarrítmicos (ex: amiodarona), anti-depressivos (ex: amitriptilina), anti-psicóticos (ex: clorpromazina), alcoolismo, distúrbios electrolíticos (hipocaliemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), isquemia do miocárdio e cardiomiopatia [23].

O QTc é influenciado pelo SNA, tendo o SNA simpático a função principal na sua fisiologia. Na ausência de desequilíbrios electrolíticos e de tratamento com agentes antiarrítmicos, estamos perante um marcador do tom simpático [24]. Para um $QTc > 440$ ms (0,44s), com base na fórmula de Bazett, é universalmente considerado prolongado, apesar de existirem algumas diferenças entre sexos [52]. De acordo com a “American Diabetes Association” e a “American Academy of Neurology” [25], o intervalo é de

fácil execução e específico para avaliar alterações do SNA.

O sistema nervoso autónomo representa uma estrutura complexa com efeitos específicos em cada órgão e sistema. Daí que para o diagnóstico de eventuais distúrbios seja necessário uma selecção rigorosa de testes e sua combinação.

Materiais e métodos

Este estudo teve como alicerce a consulta de Diabetologia e o Departamento de Exames Especiais – electrocardiografia e electromiografia –, do Centro Hospitalar Cova da Beira – CHCB. Decorreu entre os dias 02/03/2009 e 14/04/2009. Foi devidamente autorizado pelo Conselho de Administração e pela Comissão de Ética do CHCB (segue em anexo a autorização). Todos os doentes que fizeram parte deste estudo foram esclarecidos e deram o seu consentimento (segue em anexo o documento relativo ao consentimento informado).

1. Objectivos

São objectivos deste trabalho: efectuar a caracterização de uma amostra de pacientes da consulta de diabetes do CHCB, com base em dados recolhidos do processo, num questionário e três meios complementares de diagnósticos; avaliar qual entre os meios complementares de diagnóstico: resposta simpática da pele (RSP), estudos da condução nervosa (ECN) e electrocardiograma (ECG) efectua uma detecção precoce de disfunção do sistema nervoso autónomo; relação dos meios complementares de diagnóstico com a duração e controlo da DM e, por último, inferir sobre possível correlação entre: presença de sintomas, RSP, ECN e intervalo QTc.

2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal analítico que compreendeu três fases: uma primeira fase na qual os pacientes foram seleccionados e também recolhidos alguns dados relevantes do processo, quer de antecedentes pessoais quer analíticos. A segunda fase consistiu num

questionário, a preencher com o doente, e a terceira na execução dos três meios complementares de diagnóstico: RSP, ECN e ECG.

3. Selecção da amostra

Os doentes foram seleccionados na consulta de Diabetologia do CHCB, aleatoriamente e com base nos seguintes critérios: DM tipo 2 com diagnóstico feito há pelo menos 5 anos, idade superior a 40 anos e presença de pelo menos um dos sintomas: disestesias, dor e sensação de queimadura. Foram excluídos os doentes com alcoolismo crónico diagnosticado, insuficiência renal e medicados com anti-arrítmicos e anti-psicóticos. No entanto, incluíram-se doentes medicados com hipotensores dada a elevada prevalência de hipertensão arterial na população diabética.

4. Dados recolhidos

Os dados recolhidos foram os seguintes:

- a. Do processo – data do diagnóstico da DM (anos);
- b. Das análises sanguíneas de rotina para cada consulta – glicemia em jejum (mg/dL) e hemoglobina glicosilada (percentagem);

5. Questionário

O questionário (em anexo), feito pelo investigador aos paciente, foi composto por:

- a. Primeiro grupo: propunha caracterizar o diagnóstico da DM – clínico (presença dos sintomas “sede”, “boca seca”, “poliúria” e “polifagia”) ou por exames de rotina.

b. Segundo grupo: que avaliou a presença de sintomatologia compatível com disfunção do sistema nervoso autónomo - “tonturas”, “náuseas”, “vómitos”, “obstipação”, “diarreia”, “poliúria”, “perdas de urina” (apenas inquirido às mulheres), “esforço urinário aumentado” e “disfunção eréctil” (apenas inquirido aos homens).

Foi obtido ao fim da manhã, antes da realização dos meios complementares de diagnóstico.

6. Meios complementares de diagnóstico

Todos os exames foram realizados após o questionário, ao fim da manhã.

6.1 Electrocardiograma (ECG)

Realizado por um técnico graduado em electrocardiografia, do CHCB. Efectuou-se um ECG standard de 12 derivações, velocidade do papel de 25mm/segundo e amplitude de 10mmVolt. O electrocardiógrafo usado: Mortara ELI 250®. O teste decorreu após os pacientes estarem suficientemente relaxados.

Foi registada a frequência cardíaca e o intervalo QT.

A frequência foi definida como [56]:

- a. Inferior a 60 batimentos por minuto: bradicardia sinusal.
- b. Entre 60 e 100 batimentos por minuto: ritmo sinusal.
- c. Superior a 100 batimentos por minuto: taquicardia sinusal.

O intervalo QTc foi calculado a partir da fórmula de Bazzet:

$$QTc = QT / \sqrt{(R-R)} \text{ [56].}$$

O intervalo QTc foi classificado como:

- a. Prolongado: >440 milisegundos (ms) [56].

6.2 Resposta simpática da pele (RSP) e estudos da condução nervosa (ECN)

Os exames foram executados por uma médica especialista em Neurologia e com a subespecialidade de Neurofisiologia.

O aparelho usado foi de Electromiografia e Potenciais Evocados da marca Medtronic®, com software Keypoint v3.22®. O exame decorreu numa sala de exames especiais do CHCB, com ambiente calmo, temperatura entre os 20-22 °C, tentando evitar-se ao máximo estímulos externos. Os pacientes estavam suficientemente relaxados, realizando-se o teste com estes sentados.

a) RSP

Foi avaliada a resposta simpática da pele, com um estímulo de amplitude de 20 miliAmperes, aplicado em cada membro superior, na superfície palmar da mão. O tempo total do exame não excedeu os 5 minutos. O estímulo usado foi uma sensação de choque local.

Foram registados os valores dos picos de latência, em segundos, e da amplitude, em miliVolts. A latência era medida a partir do artefacto da estimulação até à primeira deflexão da linha base. A amplitude era determinada desde o pico da primeira deflexão até ao pico da deflexão seguinte [53].

Para definir a RSP como patológica foi necessário o cumprimento de apenas um dos seguintes critérios:

1. Latência $>1.52 \pm 0.13$ segundos.
2. Amplitude $<479 \pm 105$ miliVolts.
3. Ou ausência de ambos.

b) **ECN**

Em simultâneo e para avaliar a população de doentes no sentido de detectar uma neuropatia diabética, frequente nestes doentes, fez-se uma avaliação electroneurográfica do nervo cubital, com avaliação das respostas sensitiva e motora.

Consideraram-se os seguintes valores para a resposta normal (definidos pelo aparelho):

1. Resposta motora do cubital: latência < 3.9 msec,
amplitude > 6-7 mVolts
2. Resposta sensitiva do cubital: latência < 3.5 msec
amplitude > 8-9 mVolts.

7. Análise estatística

O programa estatístico usado foi o SPSS® versão 17. Recorreu-se a:

- a) análise estatística descritiva;
- b) correlação estatística: teste do qui-quadrado quando se avaliavam duas variáveis numéricas com mais de cinco elementos e teste exacto de Fischer quando se avaliavam duas variáveis numéricas com menos de cinco elementos;
- c) regressão logística: quando se avaliou possível associação estatística entre duas variáveis nominais ou entre uma variável nominal e outra numérica.

Resultados

I - Análise estatística descritiva

A amostra continha 13 pacientes, sendo 7 do sexo feminino (69,2%) e 4 do sexo masculino (30,8%). A média de idades foi de $60,9 \pm 9,43$ anos, tendo o mais novo 44 anos e o mais velho 75 anos.

Em relação ao número de anos de diagnóstico de DM a média foi de $15,0 \pm 6,1$ anos. A média da data de início de sintomas e a média da data de diagnóstico da DM tipo 2 apresentou uma diferença de apenas 1,7 anos.

1. Resultados da recolha do processo do doente e do questionário

No que concerne ao tipo de diagnóstico feito, 53,8% (n=7) referem que este foi feito com base na sintomatologia e 46,20% (n=6) em exames de rotina. Tal como mostra o gráfico 1, a polidipsia e a poliúria foram sempre referidos como sintomas iniciais, naqueles que tiveram um diagnóstico baseado nas manifestações clínicas.

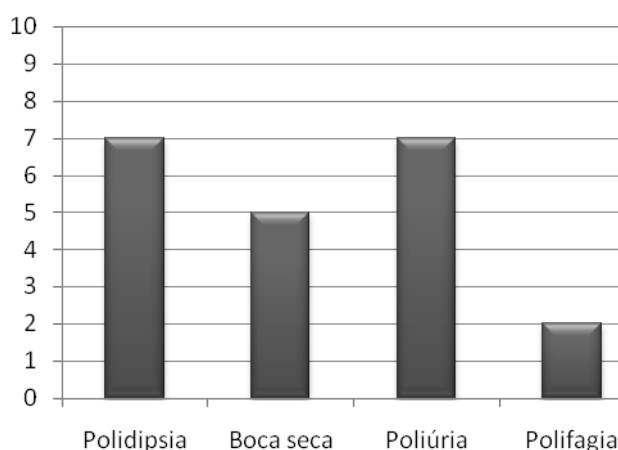


Figura 3: Gráfico de sintomas iniciais sugestivos de DM tipo 2

O controlo da glicemia foi avaliado com base na glicemia em jejum e no valor da hemoglobina glicosilada, demonstrado nos gráficos 2 e 3, respectivamente. 46,2% dos doentes apresentaram uma glicemia em jejum superior a 200 mg/dL. Todos os pacientes apresentaram HbA1c superior a 8.0%.

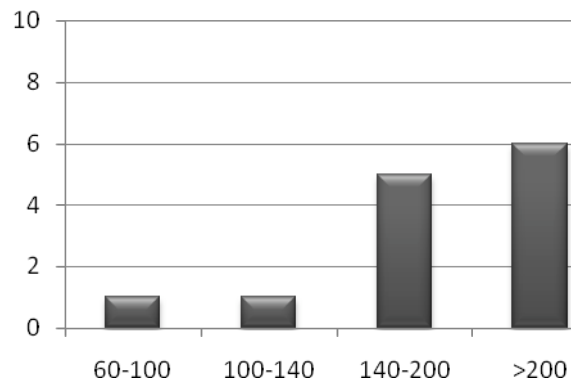


Figura 4: Gráfico de glicemia em jejum (mg/dL)

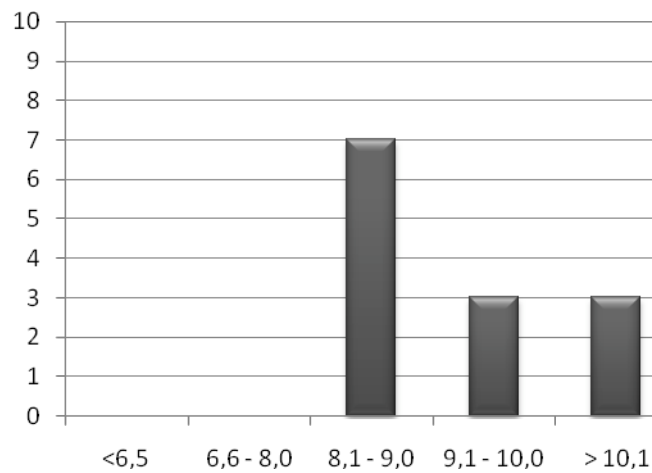


Figura 5: Gráfico de hemoglobina glicosilada (%)

Após avaliar os resultados mais importantes da anamnese feita, passamos agora para os resultados do questionário direccionado para sintomas de disfunção do SNA (tabela 1).

Sintomas	Nº de pacientes com o sintoma	% de Homens com o sintomas	% de Mulheres com o sintomas
Tonturas	8	50	66,7
Náuseas	6	50	44,4
Vómitos	3	25	22,2
Diarreia	6	75	33,3
Obstipação	5	25	44,4
Poliúria	6	50	44,4
Perdas de urina	6		66,7
Esforço para urinar	6	50	44,4
Disfunção eréctil	4	75	

Tabela 1 Sintomas compatíveis com disfunção do SNA e frequência por sexo

Tal como está patente na tabela o sintoma “tonturas” foi o mais reportado. “Náuseas”, “Diarreia”, “Poliúria”, “Perdas de urina” e “Esforço para urinar” corresponderam também a queixas muito frequentes. É de salientar que 75% dos homens apresentou queixas compatíveis com “disfunção eréctil”. Apenas as mulheres foram inquiridas sobre “perdas de urina”, afectando 66,7%.

A média de ocorrência de sintomas por cada paciente foi de $4 \pm 1,61$.

2. Resultados recolhidos a partir do electrocardiograma

Os dados recolhidos do ECG de 12 derivações corresponderam à frequência cardíaca (gráfico 4) e ao intervalo QT. No gráfico 5 estão os resultados do QTc com base na fórmula de Bazzet [56].

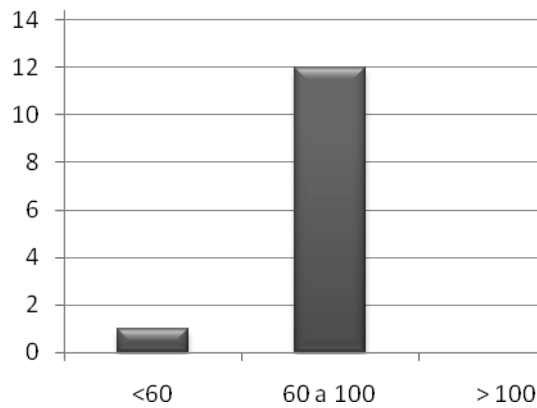


Figura 6: Gráfico de frequência cardíaca (batimentos/minuto)

Nenhum paciente apresentou taquicardia sinusal em repouso e apenas um revelou bradicardia sinusal. A esmagadora maioria (92,6%) tinham ritmo cardíaco normal. A média foi de $70,3 \pm 10,2$ batimentos/minuto.

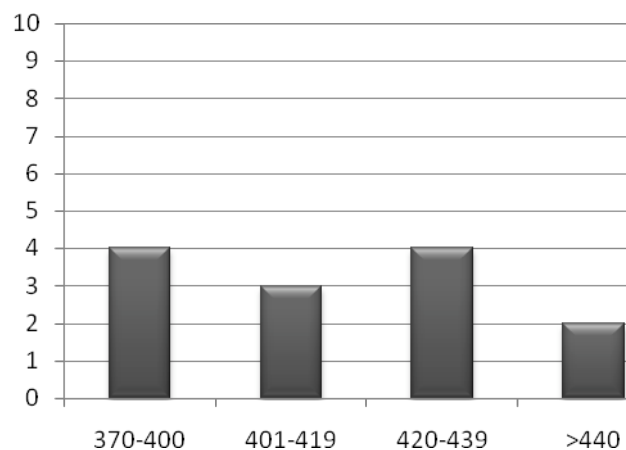


Figura 7: Gráfico de intervalo QT corrigido (em ms)

Os dados obtidos indicam que 15,4% pacientes têm QTc aumentado (> 440 ms). A média deste intervalo foi de $417,7 \pm 27,4$ ms.

3. Resultados da resposta simpática da pele (RSP)

Na tabela 2 estão patentes os resultados da latência e da amplitude da resposta simpática da pele.

Caso	Latência (s)	Amplitude (Militvolt)	Resultado
A	1,44	1,93	Normal
B	1,43	0,29	Patológico
C	1,52	2	Patológico
D	1,21	0,155	Patológico
E	1,39	1,95	Patológico
F	1,39	2,69	Patológico
G	1,62	0,269	Patológico
H	1,87	0,461	Patológico
I	1,68	0,165	Patológico
J	1,38	0,618	Normal
K	1,22	0,141	Patológico
L	1,62	0,128	Patológico
M	1,01	0,669	Normal

Tabela 2 Resultados da RSP

A percentagem de respostas patológicas foi de 76,9%.

4. Resultados dos estudos da condução nervosa (ECN)

Em relação aos ECN do nervo cubital, os resultados foram separados por:

- a) Resposta motora do nervo cubital esquerdo – tabela 3;
- b) Resposta motora do nervo cubital direito – tabela 4;
- c) Resposta sensitiva do nervo cubital esquerdo – tabela 5;
- d) Resposta sensitiva do nervo cubital direito – tabela 6.

Caso	Latência (ms)	Amplitude (mV)	Resultado
A	2,8	6,3	Normal
B	3,5	5,3	Patológico
C	3,9	5,4	Patológico
D	3,3	3,4	Patológico
E	1,38	8	Normal
F	2,4	6,2	Normal
G	2,6	11,2	Normal
H	4,8	6,2	Patológico
I	2,9	8,8	Normal
J	3,5	7,6	Normal
K	3,5	5,7	Patológico
L	3	6,4	Normal
M	4,3	4,6	Patológico

Tabela 3 Resposta motora do nervo cubital esquerdo

A condução na divisão motora do nervo cubital esquerdo foi patológica em 46,1% dos pacientes (tabela 3). O nervo cubital direito apresentou uma resposta motora patológica em 38,5% dos casos (tabela 4), porém alguns não são coincidentes com as alterações da resposta motora do lado esquerdo.

Caso	Latência (ms)	Amplitude (mV)	Resultado
A	2,6	7,2	Normal
B	3,2	5,7	Patológico
C	3,5	7,8	Normal
D	2,6	5,5	Patológico
E	1,46	7,8	Normal
F	3,2	9,3	Normal
G	2,8	8,1	Normal
H	3,8	5,9	Patológico
I	2,4	7,5	Normal
J	3,3	7,3	Normal
K	2,9	5,6	Patológico
L	3,2	7,3	Normal
M	3,6	5,7	Patológico

Tabela 4 Resposta motora do nervo cubital direito

Caso	Latência (ms)	Amplitude (mV)	Resultado
A	3,1	24	Normal
B	3	7,6	Normal
C	4,4	27	Patológico
D	5,1	7,5	Patológico
E	3,6	26	Patológico
F	3	45	Normal
G	3,6	4,2	Patológico
H	4	12	Patológico
I	3	29	Normal
J	4,5	13	Patológico
K	3,6	22	Patológico
L	3,5	9,4	Normal
M	3,6	14	Patológico

Tabela 5 Resposta sensitiva do nervo cubital esquerdo

Os resultados da resposta sensitiva do nervo cubital esquerdo (tabela 5) mostram que esta foi patológica em 61,5% dos casos.

Caso	Latência (ms)	Amplitude (mV)	Resultado
A	3,1	25	Normal
B	3,3	14	Normal
C	4,2	43	Patológico
D	5	9,7	Patológico
E	3,8	13	Patológico
F	2,4	15	Normal
G	3,6	6,1	Patológico
H	3,9	4,3	Patológico
I	2,8	39	Normal
J	4,4	9,8	Patológico
K	3,8	29	Patológico
L	3,7	8,8	Patológico
M	3,6	25	Patológico

Tabela 6 Resposta sensitiva do nervo cubital direito

Em 64,2% dos pacientes houve uma resposta sensitiva do nervo cubital direito anormal (tabela 6).

II - Análise estatística inferencial

Os métodos estatísticos usados nesta análise foram o teste do qui-quadrado, teste exacto de Fischer e a regressão logística, para determinar o valor da significância estatística (p).

Foi determinado o valor de p (teste do qui-quadrado e o teste exacto de Fischer) para averiguar a possível dependência entre as variáveis:

- a) Número de sintomas compatíveis com disfunção do SNA e intervalo QTc (ms);
- b) Número de sintomas compatíveis com disfunção do SNA e diagnóstico da DM tipo 2 (anos);
- c) QTc (ms) e diagnóstico da DM tipo 2 (anos).

Para as variáveis em estudo na tabela 7, p foi superior a 0.05, mais precisamente igual a um, demonstrando que neste estudo estas variáveis foram independentes.

Nº de sintomas	QTc (ms)	Diagnóstico da DM (anos)
5	457	12
5	395	7
3	375	15
3	427	7
2	439	12
6	436	17
4	432	18
4	414	23
4	462	24
3	391	10
2	383	9
3	412	19
8	407	23

Tabela 7 Variáveis número de sintomas, duração do intervalo QTc (ms) e número de anos de diagnóstico da DM tipo 2 (anos)

Na tabela 8 tentou-se estabelecer uma possível relação entre o diagnóstico da DM tipo 2 (anos) e a RSP (normal/patológica), porém $p > 0.05$ (método de regressão logística linear), logo foram variáveis independentes.

Duração da DM (anos)	RSP
12	Normal
7	Patológica
15	Patológica
7	Patológica
12	Patológica
17	Patológica
18	Normal
23	Patológica
24	Patológica
10	Normal
9	Patológica
19	Patológica
23	Patológica

Tabela 8 RSP e duração da DM tipo 2 (anos)

Na tabela 9, $p > 0,05$ (método de regressão logística linear), podendo afirmar-se que nesta amostra as variáveis “RSP” e “QTc aumentado” foram independentes.

	QTc normal	QTc Aumentado
RSP normal	2	1
RSP patológica	9	1

Tabela 9 RSP e resultado do QTc

Averiguou-se a relação entre a RSP e o número de sintomas compatíveis com disfunção do SNA (tabela 10).

Nº de sintomas	RSP
5	Normal
5	Patológica
3	Patológica
3	Patológica
2	Patológica
6	Patológica
4	Normal
4	Patológica
4	Patológica
3	Normal
2	Patológica
3	Patológica
8	Patológica

Tabela 10 RSP e número de sintomas

Como $p > 0,05$ (método de regressão logística linear), não se estabeleceu relação entre duração da DM, controlo da glicemia e número de sintomas compatíveis com disfunção do SNA.

Na tabela 11, a RSP detecta 5 casos patológicos quando o ECN motora do nervo cubital esquerdo se encontra dentro dos parâmetros de normalidade. São coincidentes quanto às alterações patológicas em 5 casos.

	ECN motora (E) normal	ECN motora (E) patológica
RSP normal	2	1
RSP patológica	5	5

Tabela 11 RSP e ECN motora cubital esquerda

Através da análise da tabela 12, que relaciona os resultados da RSP com os resultados do ECN motora do nervo cubital direito, verifica-se que a RSP detecta 6 alterações patológicas quando o ECN é normal.

	ECN motora (D) normal	ECN motora (D) patológica
RSP normal	2	1
RSP patológica	6	4

Tabela 12 RSP e ECN motora cubital direita

Tal como está demonstrado na tabela 13, a RSP e a ECN sensitiva do nervo cubital esquerdo coincidem na identificação de alterações em 6 casos. Porém, a RSP revela 4 casos anormais quando o ECN é normal.

	ECN sensitivo (E) normal	ECN sensitiva (E) patológica
RSP normal	1	2
RSP patológica	4	6

Tabela 13 RSP e ECN sensitiva cubital esquerda

A tabela 14 mostra que o ECN sensitiva do nervo cubital esquerdo e a RSP revelam concordância no diagnóstico patológico em 7 casos porém, a RSP acusa este diagnóstico em 3 casos quando ECN é normal

	ECN sensitivo (D) normal	ECN sensitiva (D) patológica
RSP normal	1	2
RSP patológica	3	7

Tabela 14 RSP e ECN sensitiva cubital direita

Sumário de resultados:

- 1) A média de número de anos de diagnóstico da DM foi $15,0 \pm 6,1$ anos.

2) 46,2% dos doentes apresentaram uma glicemia em jejum superior a 200 mg/dL.

3) O sintoma “tonturas” foi o mais reportado.

4) A média da FC foi de $70,3 \pm 10,2$ batimentos/minuto.

5) 15,4% dos pacientes apresentaram o QTc aumentado (> 440 ms).

6) A média do intervalo QTc foi de $417,7 \pm 27,4$ ms.

7) A percentagem de respostas patológicas foi na RSP de 76,9%.

8) Em relação aos ECN, a percentagem de respostas patológicas foi a seguinte:

a) Resposta motora do nervo cubital esquerdo: 46,1%.

b) Resposta motora do nervo cubital direito: 38,5%.

c) Resposta sensitiva do nervo cubital esquerdo: 61,5%.

d) Resposta sensitiva do nervo cubital direito: 64,2%.

9) Número de alterações patológicas detectadas pela RSP e consideradas normais pelos ECN:

a) Nervo cubital esquerdo – porção motora: 5.

b) Nervo cubital direito – porção motora: 6.

c) Nervo cubital esquerdo – porção sensitiva: 4.

d) Nervo cubital direito – porção sensitiva: 3.

Discussão dos resultados

A data de início de sintomas e a data de diagnóstico da DM tipo 2 apresenta uma diferença de apenas 1,7 anos, o que poderá indicar um bom nível de alerta dos pacientes para o quadro de manifestações iniciais da DM, assim como um diagnóstico precoce por parte do médico assistente.

1- Controlo da glicemia

De acordo com um estudo de referência, o “UK Prospective Diabetes Study” (UKPDS) [27] o controlo óptimo da glicemia é atingido para valores inferiores a 108 mg/dL. O Colégio Americano de Endocrinologistas [52] recomenda valores de glicemia em jejum inferiores a 110 mg/dL, estando valores superiores associados a maior incidência de complicações decorrentes da DM, sobretudo cardiovasculares. Assim sendo, tendo como base estes valores e o gráfico 2 (“glicemia em jejum”), apenas um doente apresentava um bom controlo da glicemia (99mg/dL).

No estudo “Diabetes Control and Complications Trial“ [28], verificou-se uma redução de 60% no desenvolvimento ou na progressão da retinopatia, nefropatia e neuropatia entre o grupo de controlo intensivo (HbA1c <6,05%, média alcançada aproximadamente 7%) e o grupo standard (HbA1c aproximadamente de 9%), após uma média de 6,5 anos. O UKPDS [27] demonstrou a redução de 25% nas complicações microvasculares entre o grupo de controlo intensivo (mediana de HbA1c 7,0%) e o grupo de controlo convencional (mediana de HbA1c igual a 7,9%). Nesta amostra todos os pacientes tinham valores superiores a 8%, o que documenta o fraco controlo diário glicémico destes pacientes, estando por isso sob risco de uma progressão mais rápida da ND.

2- Sintomas de disfunção do SNA

Os sintomas de NAD são relevantes em cada paciente, no entanto, de difícil avaliação e quantificação dada a sua natureza pouco específica. Logo, por si só não poderão ser marcadores da presença de NAD.

A NAD pode ser responsável por todos estes sintomas, se exclusivamente ou, em associação com algumas das causas referidas previamente é de difícil distinção. Todavia há que considerar o seguinte: sendo o Nervo Vago (parassimpático) o mais longo do SNA, mediando 75% da actividade parassimpática e como a neuropatia se manifesta, primariamente, nas fibras mais longas, as manifestações podem dever-se à ND, a ser mais precoces, a ser parassimpáticas e disseminadas [31].

No que concerne às tonturas (sintoma mais reportado) pode ser uma consequência da hipotensão ortostática. Trata-se do sinal cardiovascular mais comum de NAD. A incidência reportada varia de 25% a menos de 1% dependendo dos critérios de selecção dos pacientes [30]. Mas de acordo com Ewing et al [32] o défice no controlo da FC, que reflecte o envolvimento vagal, é mais comum e ocorre mais precocemente do que as alterações simpáticas da hipotensão postural. Provavelmente, esta amostra estudada já apresenta anomalias no controlo da FC, o que lamentavelmente não foi discriminado.

È muito difícil (se não impossível) estimar a verdadeira incidência de disfunção autónoma do tracto gastrointestinal pelas seguintes razões [30]:

- a) Os sintomas não são específicos;
- b) Alguns pacientes com disfunção autónoma gastrointestinal comprovada não apresentam qualquer sintoma;

c) Com excepção das alterações do polipéptido pancreático no sangue, em resposta à fome ou hipoglicemia, não há testes específicos disponíveis para a detecção desta síndrome.

Os sintomas náuseas, anorexia, sensação de enfartamento e vômitos são pouco comuns nos diabéticos [30]. Neste estudo “vômitos” foi o sintoma com menor frequência. Este achado é justificado, parcialmente, pelo facto de poderem ser encontradas problemas da função motora em até 20-30% dos casos, porém apenas uma pequena parte será sintomática. A obstipação é a manifestação intestinal mais comum da NAD, não comprovado nesta investigação. De acordo com o estudo feito por Kern et al [55], 76% dos pacientes diabéticos apresentavam pelo menos um sintoma gastrointestinal, sendo a obstipação o principal - 60%. A diarreia diabética é um sintoma muito desgastante, podendo ocorrer de forma paroxística, súbita, explosiva, incontrolável e geralmente nocturna. Este sintoma pode durar de horas até dias e geralmente resolvem espontaneamente. Não ocorrem défices de nutrição [30]. O mecanismo causal exacto da diarreia diabética é desconhecido, logo, causas como pancreatite crónica, intolerância ao glúten e infecções devem ser excluídas [30]. A diarreia e as náuseas foram os sintomas do tracto gastrointestinal mais referidos pela amostra.

A disfunção urinária é um problema comum com uma prevalência entre os estudos de 20-80% [4]. O início é insidioso. Os sintomas englobam sensação de esvaziamento incompleto, maior esforço urinário, jacto urinário mais fraco, incontinência urinária e maior frequência de infecções do tracto urinário [34]. O risco de incontinência urinária é três vezes superior nas mulheres diabéticas, sendo considerada uma

manifestação precoce das complicações microvasculares no sexo feminino [33] (neste estudo afectou 66,7% das mulheres). Por sua vez a disfunção erétil pode ser a primeira manifestação da disfunção autónoma no sexo masculino [4], tendo uma frequência nesta amostra de 75%.

Logo, neste estudo apesar de todos os pacientes manifestarem sintomatologia compatível com disfunção do SNA, não é possível afirmar de uma forma inequívoca que se deve exclusivamente à ND.

3- Frequência cardíaca

O aumento da frequência cardíaca é uma manifestação clínica associada à NAD. Vários autores têm descrito taquicardias na NAD [35,36,37]. Na maior parte dos estudos os pacientes diabéticos, como um grupo, têm batimentos cardíacos mais rápidos do que os grupos normais/controlo, cerca de 10 de batimentos/minuto [35]. Uma explicação proposta relaciona-se com a lesão autónoma, efeito da insulina ou da hiperglicemia [35]. Em pacientes diabéticos com NAD, a atropina e o propranolol alteram apenas ligeiramente a frequência cardíaca, sugerindo lesão dos nervos simpáticos e parassimpáticos [35].

De acordo com os resultados de Ashan et al [36] a frequência cardíaca média em diabéticos com ND foi de 69 ± 7 . Nesta investigação a média foi $70,3 \pm 10,2$, no entanto, não havendo um grupo controlo não se pode afirmar que, tal como noutros estudos, a FC está aumentada em relação à população em que a amostra está inserida, ou que haja alguma tendência para terem uma FC mais elevada.

4- Intervalo QT corrigido (QTc) – relação com disfunção do SNA

A média da duração do QTc nesta amostra de diabéticos foi de $417,7 \pm 27,4$ ms, sendo semelhante a estudos com base no mesmo tipo de população, sendo disso exemplos “QTc interval, and autonomic and somatic nerve function in diabetic neuropathy” [48], com uma amostra de 66 pacientes obtiveram uma média de QTc de 411 ± 119 ms e o estudo “Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death?” [49], sendo o QTc médio de 413ms. A população diabética tem por isso uma tendência para intervalos QTc mais prolongados [35], de acordo com os dois estudos mencionados. Mas tal como na FC, não é possível corroborar esta tendência devido à inexistência de um grupo controlo.

A duração de QT é assumida como um indicador da taxa de repolarização do miocárdio [35]. De acordo com Ewing et al [35], a relação entre os intervalos QT/RR são anormais na NAD e alterações no comprimento e tempo de QT ocorrem paralelamente com a função autónoma, ou seja, defendem a existência de uma relação linear próxima entre estas duas variáveis. De acordo com Katsuoka et al [48], a função cardíaca autónoma nos diabéticos não é necessariamente afectada em paralelo com as outras funções sistémicas autónomas, tal como a sudorese ou tom vascular periférico. As razões para estas discrepâncias, segundo os mesmos autores, podem ser atribuídas a: 1) afectação não uniforme das funções sistémicas do SNA, sobretudo nos estádios mais precoces da doença; 2) flutuações diurnas das funções autónomas e 3) outros factores como a cardiomiopatia.

Como o intervalo QTc não se relacionou com a duração da doença, nesta amostra, eventualmente sugere-se que este prolongamento possa ocorrer nos estadios mais precoces.

5- Intervalo QT corrigido – indicador do risco de morte súbita

Já que a disfunção do SNA pode levar à morte súbita, o pronto diagnóstico, tratamento e prevenção da disautonomia é essencial. A determinação do intervalo QTc tem sido usada para o rastreio da função simpática cardíaca [52]. A morte súbita e não esperada tem sido atribuída à NAD mas o seu mecanismo é ainda pouco claro [49]. As possíveis explicações incluem: reflexos respiratórios e cardíacos anormais que levam à paragem cardio-respiratória, síndrome da apneia do sono, arritmias ventriculares e mais recentemente a instabilidade eléctrica associada a um tempo QT prolongado [30].

Na presente amostra 15,4% dos pacientes teriam um risco aumentado de isquemia silenciosa do miocárdio e de morte súbita.

6- Resposta simpática da pele (RSP)

Não é incomum encontrar em pacientes diabéticos com clínica normal mas características electrofisiológicas anormais ou com clínica anormal e características electrofisiológicas normais. A primeira designou-se “neuropatia subclínica” e a segunda “neuropatia diabética definida clinicamente” [47]. Ao contrário da DM tipo 1, é aceite que a neuropatia periférica diabética começa com os estadios iniciais de DM tipo 2. É aliás defendido por alguns autores que à data de diagnóstica da DM tipo 2, a neuropatia diabética periférica já está presente [47].

Uma vez que, é globalmente aceite que a NAD é uma neuropatia axonal dependente do comprimento, na qual o processo neuropático ascende de forma distal-proximal, as alterações neurológicas mais precoces parecem estar confinadas às regiões mais distais dos nervos periféricos [47].

A RSP representa a função das fibras sudomotora simpática enquanto que a maior dos testes do SNA é indicador, sobretudo, da função parassimpática do nervo vago [16]. Os sintomas de disfunção autónoma são predominantemente mediados pelas fibras parassimpáticas logo, seria de esperar que este exame não se correlacionasse com a sintomatologia [39]. Esta noção é reforçada por Shahani et al [13], que sugerem que a resposta simpática da pele testa especificamente as fibras simpáticas da pele e não as fibras parassimpáticas nem as fibras motoras simpáticas, que medeiam a maior parte dos sintomas de disautonomia.

O tipo de resposta da RSP está associada com a duração da DM e com a presença de neuropatia, mas não com o controlo glicémico [39]. Neste estudo 76,9% dos diabéticos tiveram resposta patológica/ausente, que não se relacionou nem com a duração da DM, nem com a sintomatologia compatível com disfunção do SNA. Como seria de esperar também não houve associação com o controlo glicémico.

Como é óbvio são apontadas algumas limitações ao uso e interpretação deste método. Assim há que ter em linha de conta o padrão de habituação causada pelo estímulo, a variabilidade da resposta (ausente/presente) nos diabéticos [39] e ausência de um grupo controlo.

7- Estudos da Condução Nervosa (ECN)

Estes estudos têm ajudado na melhor compreensão da história natural da ND, através das alterações longitudinais nos parâmetros de condução. Os nervos sensitivos mais distais (ex: plantar) evidenciam tipicamente as primeiras manifestações de NAD. Com a progressão da patologia, os ECN mostram perdas da amplitude motora e da sensitiva dos nervos distais, e depois alterações mais proximais. As pequenas alterações na velocidade de condução podem ocorrer facilmente, mas as alterações na amplitude são mais difíceis dada a sua elevada variabilidade, provando que as fibras nervosas não são uniformemente afectadas pela neuropatia periférica [44,45]. Os resultados obtidos, neste estudo, da resposta motora revelaram alterações sobretudo na amplitude (aumento) sugerindo perda axonal motora, enquanto a nível sensitivo houve alterações principalmente na latência (diminuição), indicando desmielinização da porção sensitiva.

Contudo, devem ser tidas em conta duas potenciais desvantagens quando se considera a utilidade clínica e investigacional dos ECN. A primeira prende-se com a sua limitada disponibilidade como exames de rotina e a segunda é a sua falta de sensibilidade para identificar neuropatia das fibras pequenas. Mais propriamente, a velocidade de condução é muitas vezes um marcador fraco de disfunção precoce e apesar da resposta da amplitude poder ser relacionada com a densidade da fibra nervosa, as suas alterações mais precoces poderão não ser aparentes nos pacientes, dada a sua considerável variabilidade [43,44].

A prevalência de achados anormais nos ECN aumenta com a duração da DM e a gravidade correlaciona-se com o controlo glicémico (HbA1c)

[42], porém nesta amostra não foi demonstrado o seu papel como factores de risco.

Ao tentar relacionar alterações e sintomatologia compatível com disfunção do SNA e os resultados dos ECN, não houve consistência, o que vai de encontro ao que alguns autores defendem, como Vinik et al [41] que referem a sintomatologia como um indicador limitado de neuropatia diabética.

Por outro lado, os pacientes diabéticos com neuropatia queixam-se frequentemente de parestesias e sensação de queimadura, sobretudo nas extremidades distais. Estes sintomas de apresentação podem estar relacionados com alterações patológicas das fibras de pequeno tamanho (fibras C não mielinizadas) e, no entanto, terem os estudos electrofisiológicos normais. Assim, os ECN podem não ser suficientemente sensíveis, permitindo o desenvolvimento “laboratorialmente silencioso” da ND [40].

A RSP pode ser patológica quando a condução motora ou sensitiva convencional está alterada ou mesmo quando apresenta resultados normais, daí que possa ser considerada um método prático e útil na avaliação de uma parte do sistema nervoso periférico – fibras C desmielinizadas – que escapa aos ECN convencionais [13, 45, 46]. Nas tabelas 11, 12, 13 e 14 mostram que a RSP detecta resultados classificados como “patológicos” em 5, 6, 4 e 3 casos, respectivamente, quando os ECN são normais. A RSP, hipoteticamente, poderá indicar uma alteração mais precocemente do que os ECN.

8- Viés

Sem dúvida que este estudo tem alguns viés, nomeadamente:

- a. Número reduzido da amostra, o que limitou a análise estatística inferencial.
- b. Ausência de um grupo controlo.
- c. A exclusão de potenciais pacientes com critérios de inclusão devido a residência afastada do CHCB.
- d. Apesar de se estabelecer uma sequência temporal (número de anos de diagnóstico e início dos sintomas), esta é bastante frágil, daí que seja difícil elaborar deduções de causalidade.

Conclusão

A neuropatia periférica diabética é uma síndrome de diagnóstico difícil, já que pode estar presente mesmo com resultados electrofisiológicos normais. Tanto em casos completamente assintomáticos (neuropatia subclínica) como sintomáticos não se pode excluir a existência possível de neuropatia periférica diabética mínima. Esta noção é a favor da recente proposta que diz que a sensibilidade diagnóstica da neuropatia diabética deve ser definida [47]. Com base nos resultados deste estudo a RSP parece estar alterada mais precocemente que os ECN, porém e tendo como base os viés já referidos, não se pode afirmar de uma forma peremptória. Daí, apenas num plano hipotético, a RSP poderá ser um bom indicador de ND.

O intervalo QTc é um indicador simples e útil de ND. Contudo, as anomalias neste intervalo não se correlacionam directamente com outras anomalias da função autónoma ou da função somática. Consequentemente, ao avaliar o SNA é necessário ter em conta as suas múltiplas variáveis e efeitos [48].

A outra vertente do intervalo QTc é a associação do seu prolongamento com um maior risco de morte súbita [32]. A valorização e registo deste em cada consulta, tal como se faz com a HbA1c ou glicemia, será mais uma ferramenta no controlo dos factores de risco, na avaliação do risco de morte súbita e, finalmente, na orientação terapêutica.

Assim, a classificação de neuropatia diabética requer pelo menos uma medida de cada uma das seguintes categorias: sinais e sintomas de NAD, ECN positivos, testes sensitivos quantitativos (avaliam a sensibilidade vibratória, termorreceptora, nociceptiva) e testes da função autónoma (bateria de testes de Ewing, QTc, RSP).

Dado que são empregues várias metodologias, cada serviço deve protocolar as que usa, de acordo com as características da população em que está inserido.

Concluindo, a RSP e o QTc parecem ser dois bons métodos precoces de avaliação da ND, de fácil execução, simples na sua interpretação e de rápido registo.

As conclusões deste estudo, apesar de não passarem de hipóteses ou indicadores, são um óptimo alicerce para o desenvolvimento de um próximo estudo mais abrangente, com uma amostra maior e com um grupo controlo.

Bibliografia

1. World Health Organization [online]. 2009.; Available from: URL:<http://www.who.int/diabetes>
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–1053.
3. International Diabetes Federation [online]. 2009; Available from: URL: <http://www.eatlas.idf.org/>
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.
5. Feldman EV. Etiologia da patologia microvascular diabética e fundamento científicos para novos objetivos terapêuticos. *Advanced studies in medicine* 2008; 3: 7-15.
6. Ashok KD, Balchandar J, Chandrasekar J. Autonomic neuropathy of heart in diabetes. *Int. J. Diab. Dev. Countries* 1995; 15:146-148.
7. Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: Correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007 Abr 26; 184-189.
8. Vinik AI. *Diabetic Neuropathy: Pathogenesis and Therapy*
9. Bloomgarden ZT. *Diabetic Neuropathy*. American Diabetes Association 2007 Jun.
10. Gundogdu BM. *Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update on Pathogenesis and Management*. *Current Neurology and Neuroscience*

Reports 2006, 6:1–4.

11. Podwall D, Gooch C. Diabetic Neuropathy: Clinical Features, Etiology, and Therapy. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2004, 4:55–61.

12. Pirart, J. (1978). Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973.

Diabetes Care 1, 168-188, 252- 263.

13. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response- a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984;47;536-542.

14. Kucera P, Goldenber Z, Kurca E. Sympathetic skin response:review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy* 2004; 105 (3): 108-116.

15. Aramaki S, Kira Y, Hirasawa. A study of the normal values and habituation phenomenon of sympathetic skin response. *Amer J Phys Med Rehabil* 1997; 76:2-7.

16. Bölük A, Ekmekçi H, Savli H, Özcan C, Aladag M, Muftuoglu M, et al. The Investigation of Sympathetic Skin Response in Diabetic Neuropathy. *Turgut Ozal Tip Merkezi Dergisi* 1996.

17. Tankisi H, Pugdahl K, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Correlations of nerve conduction measures in axonal and demyelinating polyneuropathies. *Clinical Neurophysiology* 2007 Jul; 2383–2392.

18. Cariga P, Catley M, Mathias CJ, Ellaway PH. Characteristics of habituation of the sympathetic skin response to repeated electrical stimuli

in man. *Clinical Neurophysiology* 2001; 1875–1880.

19. Toyokura M. Waveform and habituation of sympathetic skin response. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1998; 178–183.

20. Toyokuraa M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clinical Neurophysiology* 2001 Mar; 1229-1236.

21. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55:902-908.

22. Mathur CP, Gupta D. QTc Prolongation in Diabetes Mellitus – An Indicator of Cardiac Autonomic Neuropathy. *JACM* 2006; 7(2): 130-2.

23. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT Interval. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2001 Mar.

24. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the Role of QTc in the Diagnosis of Autonomic Failure Among Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 :241–247.

25. Asbury AK, Porte D, Genuth SM, Griffin JW, Halter JB, Kimura J et al. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Neurology* 1988; 38:1161-1165.

26. Bravenboer B, Hendriksen PH, Oey LP, Gispen WH, Van Huffelen AC, Erkelens DW. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1993.

27. Julu P. Vagolytic effect of diabetes mellitus. *Brain* 1993; 116:485-492.
28. Stratton IM, Adler AI, Neil HW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321;405-412.
29. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
30. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic neuropathy, II: Specific peripheral neuropathies. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; 1 – 13.
31. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacology & Therapeutics* 2008; 1–34.
32. Ewing, DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann. Intern. Med* 1980; 92: 308-3 11.
33. Brown JS, Feng Lin EV, Nyberg LM, Kusek JW, Kanaya AM. Prevalence and Risk Factors for Urinary Incontinence in Women With Type 2 Diabetes and Impaired Fasting Glucose, Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001–2002. *Diabetes Care* 2006; 29:1307–1312.
34. Hill SR, Fayyad AM, Jones GR. Diabetes Mellitus and Female Lower

Urinary Tract Symptoms: A Review. *Neurourology and Urodynamics* 2008; 27:362–367.

35. Ewing DJ. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1996; S31-S36.

36. Mahmoud A, Mahgoub, Anwar S, Abd-Elfattah. Diabetes mellitus and cardiac function. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998; 59–64.

37. Ahsan H Khandoker, Herbert F Jelinek, Marimuthu Palaniswami. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *BioMedical Engineering OnLine* 2009; 8:3.

38. Elie B, Guiheneue P. Sympathetic skin response: Normal results in different experimental conditions. *Electro Clinical Neurophysiol* 1990; 76: 258-67.

39. Brill V, Nyuny M, Ngo M. Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy. John Wiley & Sons, Inc. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1427–1430.

40. Yamana M, Uluduz D, Yuksel S, Payd G, Kızıltan ME. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. *Neuroscience Letters* 2007; 258–262.

41. Vinik AI, Kong X, Megerian JT, Gozani SN. Diabetic Nerve Conduction Abnormalities in the Primary Care Setting. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2006.

42. Tkac I, Brill V. Glycemic Control Is Related to the Electrophysiologic Severity of Diabetic Peripheral Sensorimotor Polyneuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:1749–1752.

43. Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Electrodiagnosis of polyneuropathy. *Neurophysiol Clin* 2000 ; 30 : 339-51.
44. Arezzo JC. New Developments in the Diagnosis of Diabetic Neuropathy. *Am J Med.* 1999;107(2B):9S–16S.
45. Hoitsmaa E, Reulena J, Baetsb M, Drentc M, Spaansa F, Faber CG. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *Journal of the Neurological Sciences* 2004; 227: 119–130.
46. Yining H, J Zhirong IA, Xin S, Xiangru S. Value of sympathetic skin response test in the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Chinese Medical Journal* 2004 ; 117 (9) : 1317-1320.
47. Bae JS, Kim BJ. Subclinical diabetic neuropathy with normal conventional electrophysiological study. *J Neurol* 2007; 254:53–59.
48. Katsuokaa H, Mimori Y., Kurokawa K., Harada T., Kohriyama T, Ishizaki F.. QTc interval, and autonomic and somatic nerve function in diabetic neuropathy. *Clinical Autonomic Research* 1998; 8:139-143.
49. Bellavere F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death?. *Br Heart J* 1988;59:379-83.
50. Ambepitya G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantative analysis of angina perception threshold and the influence of autonomic function.. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1443-1437.
51. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of

cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in Diabetes. *Diabetes Care* 1985; 491-498.

52. Kumar R, Fisher M, Macfarlane PW. Diabetes and the QT interval: time for debate. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2004; 146-150.

53. Rodbard HW, Cobin RH, Coble YD, Collins SM, Davidson JA, Gavin JR. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocrine Practice* 2002;

54. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th ed. Lisbon. McGraw-Hill 2005.

55. Kerna TS, Berkowitzc BA, Feldman EL. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) meeting summary - Advances toward measuring diabetic retinopathy and neuropathy: from the bench to the clinic and back again. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2009; 219-223.

56. O'Rourke RA, Fuster V, Alexander RW, Roberts R, King SB, Prystowsky EN, et al. *Hurst's O coração – Manual de Cardiologia* 11th ed Lisbon. McGraw-Hill. 2006

Anexos

Centro Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.

27 JAN. 2009

Núcleo de Investigações
30 JAN. 2009

Parecer:	Despacho: OA autorizado 27.01.2009
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 15/2009 - "Estudo do sistema nervoso autónomo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2"	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração DE: Núcleo de Investigação	N.º 25/NI Data 26/01/2009
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Marco Miguel Barroso de Oliveira, aluno do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Estudo do sistema nervoso autónomo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2", a realizar na Consulta Externa de Medicina deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda em anexo, o parecer favorável n.º 23/2009 emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Núcleo de Investigação.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>Pelo Núcleo de Investigação</p> <p>(Dr.ª Rosa Saraiva)</p>	

Consentimento Livre e Informado

Marco Miguel Barroso de Oliveira, estudante do Mestrado Intergrado de Medicina da Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade da Beira Interior, a realizar um trabalho de investigação “ Estudo do Sistema Nervoso Autónomo em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 “, vem solicitar a sua colaboração no preenchimento deste estudo. Informo que a sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento sem que por isso venha a ser prejudicado nos cuidados de saúde prestados pelo CHCB,EPE; informo ainda que todos os dados recolhidos serão confidenciais.

Consentimento Informado

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- Entregou esta informação;
- Explicou o propósito deste trabalho;
- Explicou e respondeu a todas as questões e dúvidas apresentadas pelo doente.

Nome do Investigador (Legível)

(Assinatura do Investigador)

(Data)

Consentimento Informado

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- O Sr. (a) leu e compreendeu todas as informações desta informação, e teve tempo para as ponderar;
- Todas as suas questões foram respondidas satisfatoriamente;
- Se não percebeu qualquer das palavras, solicitou ao investigador que lhe fosse explicado, tendo explicado todas as dúvidas;
- O Sr.(a) recebeu uma cópia desta informação, para a manter consigo.

Nome Do Doente (Legível)

Representante Legal

(Assinatura do Doente ou Representante Legal)

(Data)

Questionário

Idade:_____ Sexo:_____

Há quanto tempo foi diagnosticada a DM tipo II? _____

Analítico: _____

Clínico: quando iniciou os sintomas de:

- a) Sede _____
- b) Boca seca _____
- c) Muita urina _____
- d) Aumento do apetite _____

Avaliação da presença de sintomatologia de disfunção do Sistema Nervoso Autónomo :

1. Quando se levanta (da cama ou da cadeira) sente tonturas? Sim ___ Não ___
2. Costuma ter náuseas e/ou vômitos? Sim ___ Não ___
3. Costuma ter diarreia e/ou sentir-se obstipado? Sim ___ Não ___
4. Tem ido mais vezes à casa de banho urinar durante o dia? Sim ___ Não ___
5. Costuma ter perdas de urina? Sim ___ Não ___
6. Tem necessidade de fazer mais esforço quando urina? Sim ___ Não ___
7. Tem dificuldade em ter erecções? Sim ___ Não ___

(Descartar em todas as outras causas)