



**Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa**

**Trabalho Final do Mestrado Integrado em
Medicina**

Neuropatia Autonómica Diabética: Clínica, Diagnóstico e Tratamento

Simão Barbosa Salazar

Clínica Universitária de Endocrinologia

Regente: Dr. João Martin Martins

Orientadora: Dr.^a Sónia Isabel do Vale Fernandes

Lisboa, Abril de 2016

Introdução

As mudanças socio-económicas no último século levaram a alterações importantes do estilo de vida, com um conseqüente aumento da incidência de diabetes a nível mundial, levando a Organização Mundial de Saúde a considerar a doença uma epidemia global. A diabetes tem repercussões importantes a nível de vários órgãos e sistemas, com impacto na saúde e qualidade de vida. Entre as várias complicações associadas à doença temos as complicações a nível do sistema nervoso, sendo possível distinguir entre Neuropatia Sensitivo-motora e Neuropatia Autonómica.

A Neuropatia Autonómica Diabética pode afectar o sistema cardiovascular, o sistema gastrointestinal, o sistema urogenital e a função sudomotora. Com este trabalho pretende-se ter uma abordagem virada para a prática clínica, incidindo-se na clínica e epidemiologia das várias formas de Neuropatia Autonómica, métodos de diagnóstico e terapêutica.

Abstract

The socio-economic changes in the last century led to major changes in lifestyle, with a consequent increase in the incidence of diabetes worldwide, leading the World Health Organization to consider diabetes a global epidemic. This is a disease with important repercussions on various organs and systems, with impact on health and quality of life. Among the various complications associated with diabetes are the complications on the nervous system. These can be distinguished between Sensorimotor Neuropathy and Autonomic Neuropathy.

Diabetic Autonomic Neuropathy may affect the cardiovascular system, the gastrointestinal tract, the urogenital system and the sudomotor function. This work focus on the clinical aspects of the disease, focusing on the signs, symptoms and epidemiology of the various forms of Autonomic Neuropathy, as well as the methods of diagnosis and therapy.

Neuropatia Autonómica Diabética

As alterações no comportamento e estilo de vida no último século resultaram num aumento marcado da incidência de diabetes a nível mundial, estimando-se que 415 milhões de pessoas, ou 8,8% dos adultos entre 20-79 anos, tem diabetes. (1,2) Destes, 75% vivem em países de baixo ou médio rendimento. Caso esta tendência se mantenha, em 2040 um em cada dez adultos terá diabetes (tipo 1 ou 2), perfazendo um total de 642 milhões de indivíduos. Nos países de alto rendimento, 87% a 91% da população diabética tem Diabetes Mellitus (DM) tipo II. (1)

As complicações associadas a diabetes afectam múltiplos sistemas de órgão e são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade associada à doença. Estas complicações habitualmente surgem após a segunda década de hiperglicemia, pelo que muitos indivíduos com DM tipo II apresentam já complicações na altura do diagnóstico, devido ao longo período pré-assintomático até ao mesmo. (3)

A neuropatia diabética é uma complicação comum e dispendiosa na DM 1 e 2, constituindo a complicação mais debilitante da doença. (4) Estima-se que a prevalência da neuropatia seja de 8% nos doentes recentemente diagnosticados e seja superior a 50% em doentes com doença de longa duração. (3,4) É a forma de neuropatia mais comum nos países industrializados. (5,26)

A Neuropatia Diabética pode ser enquadrada em diferentes síndromes clínicas, distribuídos de forma geral entre Neuropatia Sensitivo-Motora e Neuropatia Autonómica.

A Neuropatia Autonómica constitui um distúrbio das fibras autonómicas colinérgicas, noradrenérgicas e peptidérgicas no contexto de diabetes ou de anomalias metabólicas no contexto de pré-diabetes, após exclusão de outras causas. (2,3,9) É caracterizada por uma forma subclínica, apenas detectada por testes, e uma forma clínica. (2) A neuropatia autonómica pode afectar os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, urogenital e a função sudomotora.

Neuropatia Cardiovascular Diabética

A Neuropatia Cardiovascular Diabética (NCD) é definida como o compromisso do controlo autonómico do sistema cardiovascular no contexto de diabetes, após exclusão de outras causas. (6) Em estudos baseados na clínica em populações não

selecionadas, incluindo doentes com DM I e II, a prevalência com NCD confirmada (com base em pelo menos dois resultados anómalos em testes cardiovasculares de frequência cardíaca) variava entre 16,6 a 20%. Estudos longitudinais demonstraram um aumento anual de NCD de 6% da DM 2 e de 2% na DM 1. (11) A prevalência de NCD aumenta com a idade do paciente e duração da diabetes. Os factores de risco estabelecidos para NCD são o pobre controlo glicémico na DM I e uma combinação de hipertensão, dislipidémia, obesidade e pobre controlo glicémico na DM II. (6, 2)

As manifestações clínicas de NCD incluem taquicardia sinusal em repouso, intolerância ao exercício físico e regulação anormal da pressão arterial, incluindo hipotensão ortostática (definida como uma queda postural na pressão arterial sistólica e diastólica de 20-30 mmHg e 10 mmHg, respectivamente, 2-3 minutos após mudança de posição). (2,5,6,31) A taquicardia sinusal está associada com uma redução no tónus parassimpático e com um aumento da actividade simpática à medida que a NCD progride. Uma frequência cardíaca fixa (na ordem dos 90-130 bpm) que não altera com o sono ou o exercício é um sinal de completa deservação. (31) Sintomas ortostáticos como tonturas, alterações de visão, síncope, ou dor no pescoço e no ombro quando o doente se levanta, podem ser mais marcados de manhã, após as refeições, durante períodos de aumento de temperatura corporal ou longos períodos em pé e com actividade física. Os sintomas podem ser debilitantes, dificultar o tratamento hipertensor e aumentar o risco de quedas nos idosos. (6)

NCD foi associada com um risco acrescido de isquémia miocárdica silenciosa, doença coronária, enfarte, morte súbita e morbidade e mortalidade peri-operatória. (6,31) As alterações induzidas pela NCD a nível da hemodinâmica glomerular e nos ritmos circadianos de pressão arterial e albuminúria, foram propostos como causas da progressão de nefropatia nestes doentes. Verifica-se um risco global de mortalidade aumentado nos doentes com NCD. (6,31)

Diagnóstico:

Os métodos de avaliação de NCD na prática clínica incluem o rastreio de sintomas e sinais, os testes de reflexos cardiovasculares e a monitorização da pressão arterial em ambulatório. (6) Os testes dos reflexos cardiovasculares são o método de referência na avaliação autonómica clínica, apresentando boa sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade. Para além disso são não invasivos, seguros, bem estabelecidos e facilmente realizáveis. (9)

Os testes dos reflexos cardiovasculares mais utilizados na prática clínica para avaliar a função cardíaca parassimpática são a medição da frequência cardíaca em resposta à inspiração profunda (com uma especificidade de 80%), à realização da manobra de Valsalva e à mudança postural. A avaliação da função cardiovascular simpática é aferida através da medição da resposta da pressão arterial à realização da manobra de Valsalva e à mudança postural (posição supina), com hipotensão ortostática. (6,9) A contraindicação principal para a realização destas provas é a existência de retinopatia proliferativa, devido a um risco aumentado de hemorragia retiniana. (6,9) Variáveis como a medicação, hidratação e actividade antecedente deverão ser minimizadas antes da sua realização. A combinação destes testes com a avaliação da função sudomotora, pode permitir um diagnóstico mais fidedigno de neuropatia autonómica diabética. (9)

Doentes diabéticos com taquicardia inexplicada, hipotensão ortostática, baixa tolerância ao exercício físico ou outros sintomas de disfunção autonómica cardiovascular devem ser avaliados. O rastreio para NCD deve ser realizado 5 anos após o diagnóstico de DM 1 e no momento de diagnóstico de DM 2, particularmente nos doentes com história de pobre controlo glicémico, factores de risco cardiovasculares, neuropatia diabética periférica e complicações diabéticas macro e microangiopáticas. (9) A avaliação das variáveis deve ser ajustada à idade. (9) 7% dos doentes com DM 1 e DM 2 no momento do diagnóstico apresentavam resultados anómalos nos testes dos reflexos cardiovasculares. (11) O rastreio de NCD também pode ser necessário em doentes assintomáticos no pré-operatória de cirurgias major. (6)

Os critérios de diagnóstico e de estadiamento de NCD ainda são alvo de debate, não existindo consenso. (9) Um único resultado anormal nos testes dos reflexos cardiovasculares era considerado critério suficiente para NCD precoce. No entanto, a presença de anormalidade em mais do que um teste em múltiplas ocasiões é preferível para o diagnóstico. (6) Não existe um teste de reflexo cardiovascular que tenha demonstrado ser mais sensível que outro. (6,31)

Tratamento:

O estudo da *Diabetes Control and Complications Trial*, comparou a terapêutica diabética com insulina intensa vs terapêutica convencional em doentes com DM tipo I, demonstrando uma redução de 53% na incidência de NCD. O controlo glicémico intensivo na DM 2 não demonstrou especificamente um benefício claro. A

redução do risco cardiovascular multifactorial e alteração do estilo de vida, com controlo do peso e prática de exercício físico, é recomendada nestes doentes. (6)

Relativamente ao controlo sintomático, doentes com taquicardia em repouso podem ser tratados com beta-bloqueante. O tratamento da hipotensão ortostática deverá ser apenas sintomático, não com o objectivo de restaurar as tensões aos valores normais, mas de minimizar os sintomas posturais. A primeira etapa compreende medidas não farmacológicas, procurando identificar outras causas de hipotensão ortostática (ex: depleção de volume, uso de fármacos que possam exacerbar a sintomatologia postural como diuréticos, fármacos psicotrópicos e antagonistas α -adrenérgicos), uso de meias de contenção sobre as pernas e abdómen e educar os pacientes quanto a estratégias comportamentais. Estas incluem exercícios isotónicos moderados, elevação da cabeça durante o sono, movimentos graduais pausados durante a mudança de posição, aumento do consumo de água e sal se não for contraindicado, evitar refeições abundantes em hidratos de carbono e *physical counter-manoevres* (cruzamento das pernas, contracção muscular, agaixamentos, etc). (6)

Perante a falência destas medidas, deve intervir-se farmacologicamente, estando sempre ciente o balanço entre diminuição da sintomatologia postural e hipertensão supina. A midrodina (Sutron®), um agonista α 1-adrenérgico, é um fármaco de primeira linha que aumenta a pressão arterial via um mecanismo de vasoconstrição arterial e venosa, devendo a dose ser ajustada individualmente (até 10mg/dia, com a primeira dose tomada antes do levantar e o seu uso deve ser evitado nas horas antes do deitar). É a única medicação aprovada pela *Food and Drug Administration*. (6) Outro fármaco também usado é a 9- α -fluorohidrocortisona. (6)

No entanto, para além do papel preventivo do controle intensivo da glicémia na DM 1, há uma ausência de consenso nas medidas terapêuticas para a NCD. (9,6)

Disfunção Vesical Diabética

A disfunção vesical diabética engloba um conjunto de sintomas vesicais que ocorrem em doentes com DM, diferenciando-se diferentes quadros clínicos que vão desde hiperactividade vesical a contractibilidade vesical diminuída. (16) As estimativas para a prevalência da disfunção vesical diabética são variadas, reflectindo a ausência de guidelines para o diagnóstico da mesma. (13) No entanto, estimativas apontam para

uma prevalência de disfunção vesical em 43-87% do doentes com DM1 e de 25% em doentes com DM2. A correlação entre cistopatia diabética e neuropatia periférica varia entre 75 a 100%. Também a duração da diabetes e a presença de retinopatia estão significativamente associadas a cistopatia. (10)

A patofisiologia da disfunção vesical diabética é multifactorial, englobando alterações na fisiologia do detrusor, a presença de disfunção urotelial e o compromisso neuronal. (16)

De uma maneira geral, a disfunção vesical diabética é descrita pela tríade de diminuição da sensação vesical, aumento da capacidade da bexiga e comprometimento do esvaziamento vesical. (13) A disfunção progride desde uma fase inicial compensada a uma fase terminal descompensada ou atónica. (13) Na fase inicial compensada, a cistopatia diabética provoca problemas de armazenamento, com hipertrofia compensadora do músculo detrusor e com achados urodinâmicos de bexiga hiperactiva e contracções involuntárias do músculo. Assim, nesta fase há um predomínio de sintomas irritativos vesicais, com queixas de urgência, polaquiúria, noctúria e incontinência de urgência. Pelo contrário na fase terminal descompensada os sintomas predominantes são do tipo obstrutivo devido a uma incapacidade de esvaziamento, com sintomas como diminuição do calibre do jacto e hesitação. Nesta fase os achados urodinâmicos são de uma bexiga atónica que pode levar a disfunções do tracto urinário superior como hidronefrose, insuficiência renal ou litíase renal. (2,3,9,13,16,29) Nos doentes com bexiga atónica a ejaculação retrógrada é frequente. (3) Com o agravamento da disfunção vesical diabética podem surgir queixas de infecções urinárias recorrentes, tendo um impacto importante na qualidade de vida. (2,10) É importante ter em conta que a sintomatologia associada às diferentes formas de disfunção vesical diabética frequentemente se sobrepõem.

O tipo de incontinência na disfunção vesical diabética é geralmente do tipo urgência na fase inicial compensada e do tipo overflow na fase terminal descompensada, não estando demonstrando um aumento de incontinência do tipo de esforço com a diabetes. (10,13,16,29)

Diagnóstico:

Como a disfunção vesical diabética tem uma progressão lenta e insidiosa os pacientes podem ignorar os primeiros sinais e sintomas. (16) No diagnóstico de disfunção vesical diabética, devem ser excluídas outras entidades etiológicas, como os

distúrbios neurológicos, a hipertrofia benigna da próstata nos homens e os distúrbios ginecológicos nas mulheres (por exemplo, os prolapso urogenitais). (9)

No caso particular dos homens diabéticos, a hipertrofia benigna da próstata torna difícil a avaliação do contributo da cistopatia diabética nos sintomas do tracto urinário baixo. (13) No entanto, mesmo na presença de uma hipertrofia benigna da próstata, os doentes diabéticos têm maiores queixas que os não diabéticos. (14,29) Também nas mulheres, a diabetes foi identificada como um factor de risco independente para incontinência urinária, sendo estas doentes mais propensas a experienciar incontinência grave e sintomática. (10)

O diagnóstico deve usar um questionário válido para sintomas do trato urinário baixo. Nos doentes que se apresentem com estes sintomas é essencial a realização de uma análise à urina microscópica e uma urocultura, já que na diabetes existe uma maior propensão a cistites que, por si só, podem ser responsáveis pelas queixas urinárias do doente. (9,10) Se existirem dúvidas quanto ao diagnóstico ou ausência de resposta ao tratamento, o tipo de disfunção vesical é caracterizado eficazmente através de uma avaliação urodinâmica, a qual pode revelar sensação vesical diminuída, capacidade cistométrica aumentada, contractibilidade do detrusor diminuída ou aumentada e aumento do resíduo pós-miccional. A avaliação urodinâmica pode incluir a cistometria, estudos simultâneos de pressão/fluxo, electromiografia do esfíncter, avaliação do *leak point pressures*, e o *urethral pressure profilometry*. (10)

Tratamento:

O tratamento da cistopatia diabética depende das queixas individuais do doente, da sua gravidade e impacto na qualidade de vida, devendo este ser orientado para as queixas do doente e achados urodinâmicos. As estratégias de tratamento incluem as modificações comportamentais, o tratamento farmacológico e, em último caso, as intervenções cirúrgicas. (13,16)

Nas primeiras fases da doença, estratégias não invasivas devem ser adoptadas, tal como a diminuição de peso, as alterações na dieta, a ingestão de líquidos e o treino dos músculos pélvicos. Estas podem diminuir francamente o impacto da doença. Como noutras vertentes de neuropatia diabética, um bom controlo glicémico é essencial. (16) A incontinência urinária pode ser controlada estabelecendo intervalos entre micções de 2-4h e através da perda de peso, particularmente em doentes obesos. Os pacientes devem usar a técnica de *double voiding*, que permite esvaziar a bexiga mais eficazmente

ao realizar duas micções, contribuindo assim para a prevenção da incontinência urinária. (13,16) Os exercícios de Kegel são úteis no controlo das queixas de vários tipos de incontinência. (16)

A diminuição da ingestão de líquidos nocturna, a micção antes do deitar e a não ingestão de irritantes vesicais (por exemplo, bebidas contendo cafeína) podem diminuir a poliúria nocturna. (13,16) O aumento do consumo de fibras permite manter um trânsito intestinal regular e contribui para a diminuição da pressão intra-vesical. (16)

Em pacientes com bexiga hipotónica ou atónica a compressão manual de Crede do abdómen ou a manobra de Valsalva podem facilitar o esvaziamento vesical. (16) No entanto, em casos de significativa diminuição da contractibilidade do detrusor, com esvaziamento incompleto e disfunção do tracto urinário superior, a cateterização é o método de eleição. Esta deve ser intermitente, devido ao aumento de risco de infecção urinária, litíase do tracto urinário baixo e carcinoma epidermóide. (13,15,16). Os doentes que desenvolvem infecções urinárias de repetição, devem iniciar antibioterapia profilática. (16)

Nos casos de bexiga hiperactiva, a primeira linha no tratamento da incontinência de urgência são os agentes antimuscarínicos, como a oxibutina, a etolterodina e a solifenacina. De uma forma geral, os agentes anticolinérgicos provocam boca seca, alterações de visão, sonolência, problemas cognitivos e obstipação. O efeito secundário mais frequente é a boca seca, constituindo a principal causa de não adesão. O glaucoma de ângulo fechado, constitui uma contra-indicação para o uso destes fármacos. (16) Em alguns estudos, com uma amostra de doentes pequena, a infiltração do músculo detrusor com a toxina botulínica, um potente inibidor da transmissão neuromuscular, diminuiu as queixas de incontinência de urgência. (13,15)

Na arreflexia do detrusor, o tratamento farmacológico tem um papel limitado. (13) Fármacos parasimpaticomiméticos que estimulam o músculo detrusor como o betanecol, apresentam ainda efeitos secundários que limitam o seu uso diário (aumento da sudorese, sialorreia, taquicardia e *flushing*). A alfa-metildopa e a fenoxibenzamina foram estudadas como outras opções terapêuticas, mas clinicamente têm benefícios limitados e são raramente utilizadas. (16)

Nos pacientes em que as medidas comportamentais e farmacológicas são ineficazes no tratamento sintomático, as intervenções cirúrgicas podem oferecer o alívio necessário. (13,16) A ressecção do colo vesical, por via transuretral, ao deixar o

esfíncter externo intacto, preserva a continência, diminuindo a resistência ao esvaziamento na presença de uma bexiga hipotónica. Apresenta no entanto o risco de ejaculação retrógrada nos homens e de cistoureterocelo nas mulheres. O bloqueio selectivo do nervo pudendo também é utilizado para diminuir a resistência ao esvaziamento. (13,16) A neuromodulação sagrada é outro método aprovado para a incontinência urinária de urgência e para a retenção urinária não obstrutiva refractária ao tratamento não cirúrgico. Neste método, um pequeno fio condutor é colocado no forâmen sagrado entre S3-S4 e é ligado a um pacemaker, regularizando assim os circuitos nervosos disfuncionais. (16)

Disfunção Erétil

A diabetes afecta a função sexual normal tanto em homens como mulheres, apesar do impacto e caracterização da disfunção sexual no sexo feminino serem alvo de poucos estudos. A disfunção sexual da DM resulta de dano aos nervos e vasos sanguíneos necessários ao funcionamento dos órgãos genitais. (17)

A disfunção erétil é definida como uma incapacidade para atingir ou manter uma erecção suficiente para a relação sexual satisfatória. (20) Apesar de estar estabelecido um aumento da disfunção erétil nos homens com diabetes, a doença não é um factor de risco isolado; na verdade as comorbilidades associadas com o envelhecimento são as principais responsáveis pela patologia. Hábitos tabágicos, a presença de doença cardíaca, hipertensão, obesidade contribuem para a disfunção erétil. (10,17,20) Também factores psicogénicos podem contribuir para esta patologia, assim como fármacos frequentemente utilizados na população diabética, como antidepressivos e antihipertensores. (3)

Num questionário aplicado a homens com e sem diabetes, 34 a 45% dos homens com diabetes tinham queixas de disfunção erétil, maiores que no grupo sem diabetes, com impacto na qualidade de vida. Os doentes com DM apresentavam uma maior probabilidade que a disfunção erétil fosse permanente. (19) Outro estudo concluiu que um terço dos homens diabéticos no momento do diagnóstico apresentava disfunção erétil, a qual estava associada com múltiplas variáveis, mas a principal era a idade no momento do diagnóstico. (21)

A patofisiologia da disfunção erétil é multifactorial, consistindo em insultos vasculares e neurológicos. Verifica-se nestes doentes um distúrbio no relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso em resposta ao óxido nítrico, o qual pode resultar da acumulação de produtos glicosolados. (17) A correlação entre disfunção erétil e disfunção endotelial é um marcador de risco cardiovascular precoce e foi associada com um risco aumentado de mortalidade de causa cardiovascular. (8)

Os homens com diabetes apresentam um risco aumentado de baixos níveis de testosterona (hipogonadismo), que por si só foram associados com resistência à acção da insulina e risco subsequente de desenvolvimento de DM2. Os principais sintomas do hipogonadismo são redução da libido, disfunção erétil, redução da massa muscular e força, aumento da adiposidade, diminuição da massa óssea/osteoporose, humor deprimido, cansaço e diminuição da qualidade de vida. (18) Apesar dos mecanismos precisos desta diminuição dos níveis de testosterona não estarem elucidados, o hipogonadismo nos homens diabéticos parece estar relacionado com um declínio dos níveis de hormonas pituitárias responsáveis pela estimulação da produção testicular da testosterona. (17)

Diagnóstico:

É importante obter uma história do paciente completa, que inclua os hábitos sexuais, o uso de drogas, álcool ou tabaco e uma avaliação de factores psicossociais. Para a avaliação da frequência e gravidade dos sintomas pode-se recorrer a questionários validados, como o *International Index of Erectile Function and the Sexual Encounter Profile*, que deve ser aplicado logo no momento do diagnóstico da DM e de forma regular. (9)

Nos homens diabéticos deve ser efectuado o rastreio dos baixos níveis de testosterona, através da medição da testosterona total sérica. Também a globulina e albumina, por se ligarem à hormona, devem ser medidas para avaliar a biodisponibilidade da mesma. Os métodos particulares e os valores cut-off para definir valores baixos de testosterona são controversos, mas os sintomas de hipogonadismo são progressivamente mais frequentes com níveis de testosterona total inferiores a 320ng/dL e níveis de testosterona livres inferiores a 64pg/mL. A avaliação dos níveis de FSH, LH e prolactina deve fazer parte da bateria de testes, para excluir uma causa central do hipogonadismo. (17)

Tratamento:

O tratamento da Disfunção Erétil, tanto na população geral, como nos homens diabéticos centra-se no uso dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5I). O primeiro fármaco deste grupo foi o sildenafil (Viagra®), seguido pelo vardenafil (Levitra®/Staxyn®) e pelo tadalafil (Cialis®). (17) Estes fármacos dependem do funcionamento da via do óxido nítrico (NO)/guanosina monofosfato cíclica (cGMP). A estimulação sexual conduz à libertação do NO dos nervos cavernosos e células endoteliais. O NO conduz à activação da guanilato ciclase, catalisando a transformação da GTP para cGMP, que por sua vez conduz a uma diminuição do cálcio intracelular, com o subsequente relaxamento das pontes de actina/miosina e relaxamento do músculo liso peniano. A cGMP é desactivada pela PDE5I a guanosina monophosphato prime 5. Os PDE5I, por manterem níveis persistentemente elevados de cGMP, mantêm o relaxamento do músculo liso peniano. (17) Como a libertação de NO é mediado por um mecanismo neurológico, a resposta a estes fármacos é em geral inferior nos homens com diabetes. (17, 20) Nos doentes que apresentam factores de risco para doença cardiovascular ou doença já diagnosticada, o uso de fármacos para a disfunção erétil deve ser ponderado. O uso dos PDE5I com nitratos orais é contraindicada. (9,10)

A presença de diabetes mal controlada aumenta a morbidade associada ao tratamento da disfunção erétil nestes homens. (17) Numa meta-análise de estudos sobre o impacto do pobre controlo glicémico e a prevalência de disfunção erétil em pacientes com DM tipo II, concluiu que o pobre controlo glicémico, a idade e a duração da diabetes, assim como a existência de neuropatia periférica concomitante aumentam o risco de disfunção erétil neste grupo. (20) Como tal, o controle glicémico é, mais uma vez, essencial e medidas como o controle de peso e alterações dietéticas provaram ser benéficas na redução das queixas de disfunção erétil. (17). Num estudo que procurou avaliar o impacto da dieta mediterrânea numa população de 65 homens com síndrome metabólico, houve uma melhoria nas taxa de disfunção erétil. (22)

Os pacientes que não responderem inicialmente aos inibidores da 5-fosfodiesterase, requerem uma investigação mais profunda que pode incluir a avaliação da tumescência nocturna peniana, avaliação com eco-doppler, resposta sacral, reflexo bulbo-cavernoso, condução do nervo sensorial dorsal do pénis, amplitude e latência da resposta simpática da pele peniana, e evocação dos potenciais somatosensoriais do nervo pudendo. (3,9)

Apenas nos pacientes com baixos níveis de testosterona e sintomas potencialmente reversíveis para o hipogonadismo, sem outras etiologias possíveis como causa provável, devem ser considerados para tratamento com a hormona. (17) De facto, os PDEF5i são menos eficazes em estados de hipogonadismo, e o tratamento com reposição dos níveis de testosterona aumenta a probabilidade de sucesso com estes fármacos. (22)

Nos doentes em que os PDE5i são ineficazes ou contraindicados, existem outras alternativas terapêuticas, como o dispositivo de constrição de vácuo e a injeção intracorporal ou intrauretral com prostaglandina E1. Por fim, e na falência destes métodos, as próteses peniana são uma opção. (17) Ao contrário de outras modalidades, esta modalidade cirúrgica é irreversível, já que o tecido dos corpos cavernosos é permanentemente alterado e as ereções fisiológicas deixam de ser possíveis. Com a remoção da prótese, há completa disfunção erétil. As próteses mais recentes são hidráulicas ou semi-rígidas. (17)

Outros distúrbios sexuais podem afectar os homens diabéticos, como a ejaculação retrógrada. Na diabetes, alterações nos nervos que controlam o encerramento entre a uretra e a bexiga podem originar queixas de ejaculação retrógrada, com a entrada do ejaculado na bexiga pelo não encerramento do colo da bexiga durante as contracções que normalmente expeliriam o espermatozóide através do pénis. As estratégias terapêuticas podem passar por agentes anticolinérgicos, anti-histamínicos e alfa-adrenérgicos. (17)

Neuropatia Autonómica Gastrointestinal

Nos doentes diabéticos, os sintomas gastrointestinais são variados, mas os mais proeminentes encontram-se associados a gastroparésia. Esta é definida como um atraso do esvaziamento gástrico e consequentes sintomas gastrointestinais superiores na ausência de uma obstrução mecânica. (24) Os sintomas incluem náuseas, vómitos, enfartamento, dor abdominal superior, saciedade precoce e anorexia. (2,3,24,25) Estes sintomas são variáveis na população diabética, sendo mais comuns nos doentes com mau controlo glicémico crónico. Distúrbios psicológicos como ansiedade ou depressão foram associados a uma maior intensidade dos sintomas. (12,25) Também existe alguma evidência a apontar para que o esvaziamento gástrico seja mais lento nas mulheres diabéticas que nos homens diabéticos, por razões não esclarecidas. (12,24)

Os doentes diabéticos que desenvolvem gastroparésia habitualmente têm diabetes há pelo menos 10 anos e apresentam retinopatia, nefropatia e outras formas de neuropatia concomitantes. (3,7) A gastroparésia foi documentada em 40% na DM tipo 1 e de 10-20% na DM tipo 2 em estudos em centros médicos académicos terciários, mas na comunidade a prevalência é provavelmente menor. (25)

As alterações de trânsito gastro-intestinal podem comprometer a absorção medicamentosa oral com conseqüente mau controlo glicémico, má-nutrição, controlo anormal da pressão arterial pós-prandial, diminuição da qualidade de vida, e aumento do número de hospitalizações. (2,5,7,9,24) Hipotensão pós-prandial é frequente na diabetes, estando a sua gravidade directamente associada ao ritmo de esvaziamento gástrico. (9) A hiperglicémia aguda (>200mg/dl) atrasa o esvaziamento gástrico, enquanto que a hipoglicémia induzida pela insulina acelera-o. (9,25)

O trânsito esofágico está atrasado em cerca de 50% dos doentes com diabetes de longa duração e pode associar-se a regurgitação, disfagia e a propensão para erosões e estenoses esofágicas induzidas por medicação oral. (9)

Anomalias na motilidade do intestino delgado, cólon e anorectal são frequentes. A diarreia pode resultar de trânsito lento ou acelerado, sendo complicado por crescimento excessivo bacteriano e alterações de secreção gastrointestinal. A obstipação também é frequente. (9) Pode também verificar-se nalguns doentes um padrão de diarreia nocturna que alterna com obstipação. (3) Incontinência fecal não é incomum, tendo por base uma redução e instabilidade do tónus do esfíncter interno e uma capacidade de acomodação e capacidade sensitiva diminuída rectal. A avaliação da função gastrointestinal autonómica é difícil e frequentemente é um diagnóstico de exclusão, já numa fase tardia da doença quando surgem complicações e esta é refractária a tratamento. (2,9,24)

Diagnóstico:

Múltiplos instrumentos encontram-se disponíveis para quantificar os sintomas gastrointestinais, como é o caso do *Diabetes Bowel Symptom Questionnaire*, o qual foi validado na população diabética, ou o *Gastroparesis Cardinal Symptom Index*, que consiste em três sub-escalas avaliando a gravidade da saciedade precoce, das náuseas/vómitos e da distensão abdominal. (9,24) No entanto, apesar de estes questionários terem utilidade na avaliação da resposta ao tratamento, devido ao baixo valor preditivo dos sintomas, a medida objetiva do esvaziamento gástrico é

recomendada para o diagnóstico de gastroparésia e para a distinção de patologias que se podem apresentar com clínica semelhante, como a dispepsia funcional e o trânsito gástrico acelerado. (9,24,25)

No diagnóstico diferencial de gastroparésia, a radiografia, a tomografia automática computadorizada ou a ressonância magnética podem ser utilizadas na exclusão de uma massa intra-abdominal responsável pelo quadro clínico. A endoscopia digestiva alta permite a exclusão de estenoses, massas ou úlceras. Causas infecciosas, metabólicas ou imunológicas devem ser alvo de estudo dirigido. (24)

A cintigrafia é o exame *gold-standard* para avaliar o esvaziamento gástrico. A avaliação do esvaziamento de sólidos é mais sensível, sendo o método standard, mas alguns doentes apenas exibirão atraso no esvaziamento de refeições líquidas. (9,25) A técnica consiste na incorporação de um radioisótopo numa refeição e a monitorização da sua passagem gástrica através de uma câmara gamma, durante um período não inferior a 4h. O esvaziamento gástrico pode ser afectado de forma aguda por vários factores como certos fármacos (devendo ser suspensos 48-72h antes), tabaco e valores de glicémia, factores estes que devem ser alvo de controlo no dia da realização do exame. (9,24,25) A incapacidade em demonstrar atraso no esvaziamento gástrico, não implica que os sintomas não se devam a gastropatia diabética. (9)

Testes respiratórios usando o ^{13}C -acetato ou ácido octanóico, são ferramentas úteis no rastreio, sendo seguros, de baixo custo e correlacionam-se bem com a cintigrafia. A ultrassonografia bi ou tri-dimensional foi também validada no estudo do esvaziamento gástrico. Testes da função motora e sensorial anorectal incluem a electromiografia ou a manometria. (9)

Tratamento:

Nos doentes diabéticos que apresentam neuropatia autonómica gastrointestinal sintomática o alvo deve ser o alívio sintomático, a melhoria do estado nutricional e optimização do controlo glicémico. (10) A via oral deve ser preferida, mas na sua impossibilidade, a sonda naso-jejunal ou a entubação por jejunostomia garantem o aporte nutricional. (25)

Na gastroparésia sintomática, pode-se recomendar empiricamente 4-5 pequenas refeições por dia pobres em fibra e com baixo conteúdo em gordura, mas os fármacos pró-cinéticos, como a domperidona, metoclopramida e eritromicina, constituem as principais medidas terapêuticas. Apesar de numa meta-análises de estudos comparativos

entre pró-cinéticos a eritromicina pareceu ser superior na aceleração do esvaziamento gástrico e no alívio de sintomas, a sua utilização a longo prazo é limitada por taquifiliaxia, com uma diminuição da resposta clínica após 4 semanas do seu uso oral, efeitos adversos gastro-intestinais, interações medicamentosas e aumento de risco de morte de causa cardíaca. A dose mais eficaz da eritromicina é 3mg/kg por via intravenosa a cada 8h. (10,25)

Com o uso de metoclopramida os efeitos adversos sobre o sistema nervoso central são comuns, podendo afectar até 40% dos doentes, e a discinesia tardia é uma complicação rara (<1%) mas irreversível. Restringir a dose de metoclopramida a 40mg/dia e usar a formulação líquida diminui a incidência destes efeitos secundários. A Food and Drug Administration aprovou o seu uso na gastroparésia, mas não num período superior a 12 semanas. A domperidona, 10 a 30 mg por via oral, meia hora antes das refeições principais e antes do deitar demonstrou ser eficaz na redução dos sintomas gastrointestinais e número de hospitalizações. (10,24,25) Dada a propensão da domperidona em prolongar o intervalo QT e em casos raros provocar arritmias, antes do seu uso o doente diabético deve realizar um electrocardiograma de base e manter a avaliações de controlo durante o período em que é administrado. (25)

Os agentes anti-eméticos podem ser utilizados no controlo de vómitos e náuseas. (25) O uso de agentes anticolinérgicos e analgésicos opióides agravam as queixas de gastroparésia e o seu uso deve ser ponderado. (24) Antidiabéticos orais como os análogos do GLP-1 e a pramlintide também atrasam o esvaziamento gástrico, recomendando-se por isso outras alternativas. (25)

Os benefícios da terapêutica cirúrgica na gastroparésia intratável farmacologicamente são controversos. A injeção de toxina botulínica no piloro não demonstrou benefícios claros quando comparada com o uso de placebo no controlo de sintomas, não sendo actualmente recomendada. (24,25) Intervenções cirúrgicas como a piloroplastia, gastrectomia ou gastrojejunostomia são medidas de última linha e raramente usadas devido às complicações que lhes estão associadas, pelo que estão pouco estudadas na gastroparésia diabética. (25) A estimulação eléctrica gástrica demonstrou ser eficaz na melhoria sintomática das náuseas e vómitos, e no aumento da qualidade de vida e o estado nutricional nos doentes com gastroparésia refractária, enquanto que os resultados na melhoria objectiva da gastroparésia têm sido

inconclusivos. Há uma ausência de guidelines quanto aos doentes que devem ser propostos para este método. (25,26)

A dismotilidade esofágica deve ser tratada de forma convencional, com inibidores de bomba de prótons, devendo todos os medicamentos ser acompanhados de fluidos após a ingestão de modo a diminuir a possibilidade de esofagite. (10)

No estudo da diarreia, obstipação e incontinência fecal, devem ser excluídas outras causas como a doença celíaca ou a insuficiência pancreática exócrina. O seu tratamento é essencialmente sintomático. A loperamida diminui o trânsito intestinal e aumenta o tónus do esfíncter interno. Em casos de diarreia grave, os análogos da somatostatina podem ser usados. O crescimento bacteriano excessivo, presente em 40% dos doentes com diarreia crónica, requer antibioterapia. (10)

Disfunção Diabética Sudomotora

A perda da sudação termorreguladora pode resultar em diversos quadros clínicos caracterizados por alterações da sudação, geralmente manifestando-se sob a forma de hipoidrose/anidrose das extremidades, a qual pode ser acompanhada por hiperidrose compensatória do tronco em alguns casos. (2)

A neuropatia autonómica como resultado do dano aos nervos simpáticos distais de fibras curtas resulta na diminuição da resposta sudomotora, atrofia das glândulas sudoríparas e eventualmente em anidrose, pele seca, fissuras e formação de calos. (3,27) Deste modo, a disfunção sudomotora associa-se a um aumento da incidência de úlceras dos pés, as quais também foram associadas à presença de neuropatia cardiovascular diabética e à gravidade da neuropatia periférica. Recomenda-se assim uma avaliação global dos doentes diabéticos quanto à presença de neuropatia diabética nas suas diferentes formas. (27,28)

A hipoidrose representa uma diminuição da sudação em resposta a estimulação adequada. A disautonomia da sudação termorreguladora na diabetes ocorre habitualmente numa distribuição “glove and stocking” (extremidades), que nos casos mais avançados pode evoluir para uma anidrose global ou anidrose do tronco assimétrica. A hipoidrose nas suas formas mais graves pode conduzir a hipertermia, choque térmico e morte potencial. Para além disso, agentes utilizados no tratamento

sintomático de outras formas de neuropatia diabética, como os agentes anti-muscarínicos podem agravar o quadro de anidrose. (26)

Os doentes diabéticos podem também experienciar um quadro de sudorese gustatória. Esta traduz uma disfunção termorreguladora que se apresenta sobre a forma de diaforese profunda, habitualmente da cabeça e pescoço, durante ou imediatamente após a ingestão de alimentos ou bebidas. Esta manifestação surge tardiamente na evolução da diabetes e está associada a nefropatia, neuropatia periférica e outros sinais de disautonomia. Os episódios de sudorese gustatória, ao embarçar o doente diabético, podem conduzir a padrões de alimentação erráticos e deste modo dificultar o controlo glicémico. (30)

A sudorese gustatória parece resultar da reinervação simpática ou parassimpática de glândulas sudoríparas previamente deservadas. A regeneração axonal conduz a uma resposta excessiva de compensação que permite a transmissão por parte de nervos simpáticos colinérgicos vasodilatadores. As papilas gustativas parecem estar relacionadas com o desencadear dos episódios de diaforese, já que a colocação de alimentos directamente no estômago, não desencadeia o mesmo fenómeno. Nenhum alimento em particular foi associado à sudorese gustatória. (30)

Diagnóstico:

Para os quadros de hipoidrose/anidrose, o método de referência para a detecção de disfunção sudomotora, usado na prática clínica e na investigação, é o *Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test*. Este é capaz de detectar polineuropatia das pequenas fibras distais com uma sensibilidade superior a 75%, funcionando através de uma estimulação eléctrica moderada da pele, permitindo a estimulação das glândulas sudoríparas pela acetilcolina, sendo avaliada então o volume de suor produzido. (9,11) Apesar de existirem outras técnicas de diagnóstico, como o *thermoregulatory sweat test*, *silastic imprint method*, *the indicator plaster method*, e o *quantitative direct and indirect reflex test*, são necessários estudos de comparativos da sensibilidade e especificidade entre os mesmos. (9) Para além destes exames, a biópsia à pele, ao oferece uma avaliação estrutural da inervação sudomotora, permite o diagnóstico de neuropatia das pequenas fibras ao avaliar os terminais nervosos desmielinizados. (28)

O diagnóstico de sudorese gustatória é essencialmente clínico. (30)

Tratamento:

Os tratamentos para a anidrose são em geral limitados. Fármacos como os agentes opióides ou anticolinérgicos devem ser evitados nestes doentes e a prática de actividades que aumentam a temperatura corporal deve ser limitada. A prática de exercício físico deve ser monitorizada e realizada num ambiente bem ventilado, fresco e protegido. No caso da diabetes em particular, o bom controlo glicémico impede o agravamento de dano neurológico adicional e consequente sintomatologia. (26,28)

O tratamento da sudorese gustatória em pacientes diabéticos, baseia-se nos estudos com o síndrome de Frey (quadro de sudorese gustatória resultante de dano traumático ou cirúrgico do nervo auriculotemporal, que atravessa a glândula parótida). Os fármacos usados centram-se no alívio sintomático compreendendo fármacos anti-muscarínicos como a escopolamina, o oxibutina e o glicopirrolato e a clonidina. No entanto, o uso sistémico destes fármacos é limitado pelos seus efeitos adversos, bem como pelo seu potencial para agravar a anidrose concomitante nos doentes diabéticos. O glicopirrolato, anticolinérgico de amónio quartenário, utilizado topicamente mostrou ser eficaz no controlo dos sintomas de sudorese gustatória, sendo bem tolerado. (30)

O uso de toxina botulínica e intervenções cirúrgicas como a neurectomia timpânica, procedimento difícil e com eficácia habitualmente temporária, estão poucos estudados na sudorese gustatória em doentes diabéticos. (30)

Bibliografia

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
2. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G, Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology* 2013;98:267-280
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015, Chapter 419.
4. Edwards JL, Vincent A, Cheng T, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to Management. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;120(1):1-34.
5. Said G, *Nature Clinical Practice Neurology* (2007) 3, 331-340
6. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(7):639–653
7. Camilleri, M, Diabetic Gastroparesis, *N Engl J Med* 2007; 356:820-829
8. Palumbo, Pasquale J.; Metabolic Risk Factors, Endothelial Dysfunction, and Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. *The American Journal of the Medical Sciences* 334, n. 6 (Dezembro de 2007): 466–80
9. Tesfaye S., Boulton A., et al Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments . *Diabetes Care* October 2010 vol. 33 no. 10 2285-2293
10. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, Low P, Pop-Busui R, Tahrani A, Tesfaye S, Várkonyi T, Ziegler D, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy: Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile, bladder and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011
11. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.
12. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1264–1269

13. YUAN Z., TANG Z., HE C., TANG W., Diabetic cystopathy: A review, *Journal of Diabetes* 7 (2015) 442–447
14. Michel MC, Mehlburger L, Schumacher H, Bressel HU, Goepel M. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000; 163: 1725–1729
15. Arrellano-Valdez F., Urrutia-Osorio M., Arroyo C., Soto-Veja E., A comprehensive review of urologic complications in patients with diabetes, *SpringerPlus* 2014, 3:549
16. Golbidi S, Laher I, Bladder dysfunction in diabetes mellitus, *Frontiers in Pharmacology* (1), 2010
17. Lue TF, Brant WO, Shindel A, et al. Sexual Dysfunction in Diabetes. [Updated 2013 Jan 1]. *Endotext* [Internet]. 2000-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279101/>
18. Al Hayek AA, Khader YS, Jafal S, Khawaja N, Robert AA, Ajlouni K. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of Family & Community Medicine*. 2013;20(3):179-186
19. I. Eardley W. Fisher R.C. Rosen The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality study: the influence of diabetes on self-reported erectile function, attitudes and treatment-seeking patterns in men with erectile dysfunction *Int J Clin Pract* 61 2007 1446-1453
20. Binmoammar TA, Hassounah S, Alsaad S, Rawaf S, Majeed A. The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *JRSM Open*. 2016;7(3)
21. A. Al-Hunayan M. Al-Mutar E.O. Kehinde The prevalence and predictors of erectile dysfunction in men with newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus *BJU Int* 99 2007
22. M.A. Boyanov Z. Boneva V.G. Christov Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency *Aging Male* 6 2003 1 7
23. Esposito K, et al. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res*. 2006 Jul-Aug;18(4):405-10.

24. Ajumobi A., Griffin R., Diabetic Gastroparesis: Evaluation and Management, Hospital Physician, March 2008
25. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis. The American journal of gastroenterology. 2013;108(1):18-38
26. Chia K.Y., Tey H.L., Approach to hypohidrosis, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2013 Jul;27(7):799-804
27. Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N, Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes, DIABETIC medicine, 2009 March, 26(3):302-5
28. Luo KR, Chao CC, Hsieh PC, Lue JH, Hsieh ST, Effect of glyceimic control on sudomotor denervation in type 2 diabetes, Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):612-6
29. Arrellano-Valdez et al., A comprehensive review of urologic complications in patients with diabetes, SpringerPlus 2014, 3:549
30. Blair, Dwight I., Julius Sagel, and Ian Taylor. "Diabetic gustatory sweating." Southern Medical Journal Mar. 2002; 95(3)
31. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2014;5(1):17-39