

# Neuropatia Autonómica Gastrointestinal Diabética

S. Giestas<sup>1</sup>, A. Giestas<sup>2</sup>, I. Palma<sup>3</sup>, C. Agostinho<sup>4</sup>

1- Interna Complementar do Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar de Coimbra

2- Interna Complementar do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

3- Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

4- Assistente Hospitalar do Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar de Coimbra

## Resumo

A disfunção do sistema gastrointestinal em doentes com diabetes *mellitus* deve-se não só à neuropatia autonómica diabética como ao efeito directo da hiperglicémia. A prevalência de sintomas relacionados com a alteração da motilidade gastrointestinal é variável, podendo atingir até 70% dos diabéticos.

Um mau controlo glicémico pode resultar na manifestação de sintomas digestivos. Por outro lado, a disautonomia gastrointestinal também influencia o controlo glicémico.

Todos os órgãos do sistema gastrointestinal podem ser afectados pela neuropatia autonómica diabética.

A complicação mais frequente é a gastroparesia diabética, que afecta cerca de 20 a 50% dos doentes, em particular diabéticos tipo 1 com longa duração da doença e complicações microvasculares.

O tratamento das situações de dismotilidade gastrointestinal incluem a optimização metabólica, medidas dietéticas e administração de fármacos para alívio sintomático. Em raros casos, o alívio dos sintomas só pode ser obtido através de intervenção cirúrgica.

## Abstract

Gastrointestinal tract dysfunction in patients with diabetes *mellitus* results from diabetic autonomic neuropathy and a direct effect of hyperglycemia. The prevalence of symptoms related with impaired gastrointestinal motility is variable, and may reach 70% of diabetic patients.

A poor glycemic control can result in manifestation of digestive symptoms. On the other side, gastrointestinal disautonomy also influences the glycemic control.

Every organ of the gastrointestinal tract may be affected by diabetic autonomic neuropathy.

The most frequent complication is diabetic gastroparesis, which affects approximately 20 to 50% of the patients, particularly long-term type 1 diabetic patients with microvascular disease.

Treatment of the gastrointestinal motility disorder includes optimizing the metabolic situation, dietary changes and application of drugs for symptom relief. In rare instances, relief can only be obtained with surgical intervention.

## INTRODUÇÃO

As doenças gastrointestinais são comuns na população geral, incluindo nos diabéticos <sup>(1)</sup>.

A diabetes *mellitus* é uma doença sistémica que pode afectar qualquer órgão do sistema gastrointestinal, desde a cavidade oral, esófago, estômago, intestino delgado, cólon, fígado e pâncreas <sup>(1)</sup>.

A função gastrointestinal é controlada pelo sistema nervoso intrínseco (plexo entérico) e pelo sistema nervoso extrínseco ou autonómico (simpático e parassimpático) <sup>(2)</sup>.

Muitas das complicações gastrointestinais relacionadas com a diabetes *mellitus* devem-se ao atingimento dos neurónios dos sistemas autonómico e entérico, resultando em anomalias da motilidade, sensibilidade, secreção e absorção gastrointestinais <sup>(1)</sup>.

A neuropatia diabética autonómica pode originar disfunção em qualquer parte do sistema gastrointestinal e muitas vezes passa completamente despercebida, devido à inespecificidade dos sintomas ou por ser assintomática.

As neuropatias relacionadas com a diabetes *mellitus* afectam cerca de 50% dos diabéticos tipo 1 e tipo 2, e estima-se que

entre 20 e 40% dos diabéticos desenvolva disfunção autonómica <sup>(3)</sup>.

A real prevalência de neuropatia autonómica gastrointestinal diabética é variável entre os estudos, segundo a *American Diabetes Association* (ADA) a prevalência de neuropatia autonómica diabética, dependendo dos exames usados no diagnóstico, oscila entre 1.9 a 90% <sup>(4)</sup>.

Da revisão de alguns artigos publicados conclui-se que cerca de 50% dos doentes têm atraso do esvaziamento gástrico, e aproximadamente três quartos referem, pelo menos, um sintoma gastrointestinal, geralmente obstipação <sup>(5)</sup>.

Apesar da variabilidade entre os estudos, estima-se que mais de 70% dos doentes com diabetes *mellitus* manifestam sintomas gastrointestinais <sup>(6)</sup>.

A diferença observada entre os estudos deve-se em parte à inclusão de doentes com diferentes graus de severidade da doença e controlo metabólico variável <sup>(7)</sup>.

Bytzer *et al* <sup>(8)</sup> realizaram um estudo com 1101 diabéticos e avaliaram os sintomas gastrointestinais, complicações da diabetes e controlo glicémico. Os autores concluíram que havia uma associação entre a sintomatologia digestiva, controlo metabólico e a presença de outras complicações, particularmente neuropatia autonómica e periférica.

A maior incidência de alteração do esvaziamento e motilidade do estômago (e do intestino delgado) é descrita em diabéticos com longa história de descompensação metabólica, complicações microangiopáticas, e neuropatia diabética (55-75% na diabetes *mellitus* tipo 1 e 15-20% na diabetes *mellitus* tipo 2) <sup>(9)</sup>.

A neuropatia autonómica gastrointestinal deve ser sempre suspeita perante um diabético com sintomas gastrointesti-

### Correspondência:

Sílvia Giestas

Serviço de Gastroenterologia

Centro Hospitalar de Coimbra

Quinta dos Vales, S. Martinho do Bispo

3041-853 Coimbra

Tel.: 239800100

Fax: 239442820

E-mail: silviagiastas@gmail.com

**Quadro I - Principais diagnósticos diferenciais.**

<b>Disfunção esofágica diabética</b>	Medicamentos
	Doenças reumatológicas (ex. esclerodermia)
	Doenças neuromusculares (ex. miastenia gravis)
	Estenose péptica
	Neoplasia esofágica
<b>Gastroparésia diabética</b>	Anéis e membranas esofágicas
	Medicamentos (ex. opióides)
	Distúrbios endócrinos (ex. disfunção tireóideia)
	Esclerose sistémica
	Doenças neuromusculares (ex. distrofia miotónica)
<b>Diarreia diabética</b>	Infeções (ex. doença de Chagas)
	Distúrbios alimentares
	Dispepsia funcional
	Doença biliar
	Diarreia secretora (tumores endócrinos)
<b>Obstipação</b>	Doença inflamatória intestinal
	Infeção intestinal
	Doença celíaca
	Medicamentos (laxantes)
	Isquemia intestinal
<b>Obstipação</b>	Síndrome do intestino irritável
	Obstrução (ex. bezoares, neoplasia do cólon)
	Pseudo-obstrução (ex. doença de Hirschsprung)
	Doença neurológica (ex. Parkinson)
	Hipercalcemia
<b>Obstipação</b>	Endocrinopatia (ex. hipotiroidismo)
	Medicamentos (ex. opióides)
	Obstipação funcional

nais e outras complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica) <sup>(1)</sup>.

Um mau controlo glicémico pode resultar na manifestação dos sintomas digestivos <sup>(8)</sup> e, por outro lado, a disautonomia gastrointestinal também influencia o controlo glicémico, originando um ciclo vicioso.

## I. DISFUNÇÃO ESOFÁGICA

A neuropatia autonómica esofágica pode causar redução da pressão do esfíncter esofágico inferior, ocorrência de contrações espontâneas ou alteração da peristalse esofágica, o que contribui para uma maior frequência de sintomas associados ao refluxo gastro-esofágico em diabéticos <sup>(10)</sup>. Nishida *et al* <sup>(11)</sup> mostraram que num grupo de 241 diabéticos, 25.3% apresentavam sintomas de refluxo gastro-esofágico, enquanto que no grupo controlo apenas 9.5% eram sintomáticos. Lluch *et al* <sup>(12)</sup>, com base em estudos de pHmetria esofágica, estimou um aumento da prevalência do refluxo gastro-esofágico em 28% dos diabéticos, sendo muitas vezes estes doentes assintomáticos.

O tratamento consiste no controlo glicémico e em medicação para o alívio do refluxo gastro-esofágico.

A disfunção motora esofágica, caracterizada por redução ou ausência de ondas peristálticas e presença de contrações espontâneas terciárias, é comum em diabéticos, embora seja

**Quadro II - Mecanismos patofisiológicos.**

<b>Mecanismos patofisiológicos envolvidos na gastroparésia diabética</b>
Actividade gástrica eléctrica alterada (taquigastria)
Diminuição da amplitude de contracção e frequência do antro e duodeno
Alteração da coordenação antro-duodenal
Dismotilidade do intestino delgado
Percepção visceral alterada
<b>Mecanismos patofisiológicos envolvidos na dismotilidade do intestino delgado</b>
Alteração da motilidade intestinal devido a neuropatia diabética
Hiperproliferação bacteriana
Aumento da secreção intestinal
Insuficiência pancreática exócrina
Mal absorção de ácidos biliares

habitualmente assintomática pelo que não requer tratamento. Quando ocorre disfagia para sólidos ou líquidos, deve-se sempre excluir outras causas de disfagia para além da dismotilidade autonómica (Quadro I).

Alguns estudos mostraram ainda haver relação entre a duração da diabetes e a disfunção esofágica, à semelhança de outras complicações da diabetes <sup>(12-14)</sup>.

## 2. GASTROPARÉSIA DIABÉTICA

A gastroparésia diabética define-se pelo atraso no esvaziamento gástrico em diabéticos devido á alteração da motilidade, na ausência de obstrução mecânica e após exclusão de outras causas. A diabetes *mellitus* é responsável por aproximadamente um terço dos casos de atraso de esvaziamento gástrico <sup>(15)</sup>.

A prevalência de gastroparésia diabética é de cerca de 30% nos diabéticos tipo 2 e 40 a 50% nos diabéticos tipo 1, nestes últimos em particular se tiverem longa duração da doença e outras complicações microvasculares. Embora se estime que os sintomas atribuídos à gastroparésia estejam presentes em apenas 5 a 12% dos diabéticos <sup>(3,16)</sup>.

O atraso no esvaziamento gástrico que caracteriza a gastroparésia deve-se a vários factores (Quadro II) resultantes da disautonomia diabética e alteração do controlo vagal gástrico <sup>(17)</sup>. Outros factores contribuintes incluem alteração dos nervos inibitórios contendo óxido nítrico, lesão das células intersticiais de Cajal e disfunção do músculo liso <sup>(18)</sup>.

Os níveis de glicose plasmática têm uma importante influência no controlo do esvaziamento gástrico <sup>(8,19)</sup>. A hiperglicemia estimula a actividade eléctrica gástrica nos doentes com neuropatia autonómica, processo designado por “taquigastria” <sup>(19)</sup>. Nos diabéticos tipo 1, durante os períodos de hiperglicemia constata-se atraso no esvaziamento gástrico, enquanto a indução de hipoglicemia acelera o esvaziamento gástrico, sugerindo a existência de influência do controlo glicémico na função motora gastrointestinal <sup>(20)</sup>.

Por outro lado, o atraso no esvaziamento gástrico está associado a um aumento da glicemia pós-prandial e instabilidade

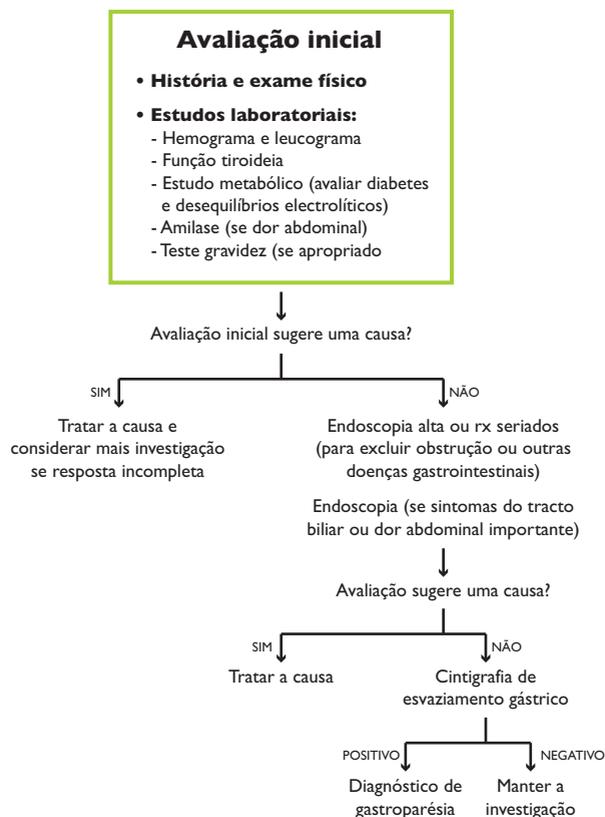


Figura 1 - Algoritmo de avaliação ao doente com suspeita de gastroparésia.

do controlo glicémico (20). Deve-se sempre suspeitar de gastroparésia em diabéticos com controlo instável, episódios de hiperglicemia ou hipoglicemia pós-prandial e diabetes lábil. Os doentes com gastroparésia podem apresentar sintomas de estase (náuseas, vómitos, saciedade precoce, distensão abdominal, eructações frequentes), sintomas de refluxo (pirose, regurgitação) ou outros sintomas dispépticos (21).

Além dos sintomas digestivos, a gastroparésia é causa de mau controlo glicémico no diabético, má nutrição, desidratação, má absorção de fármacos, hiperproliferação bacteriana e formação de bezoares (21).

Porém os sintomas de gastroparésia são inespecíficos, e de acordo com as recomendações da *American Gastroenterological Association (AGA)* (22) e da *American Motility Society (AMS)* (23), sempre que se suspeitar de gastroparésia é necessário considerar vários diagnósticos diferenciais (Quadro 1) e confirmar o atraso de esvaziamento gástrico por técnicas de diagnóstico (Figura 1).

A endoscopia digestiva alta ou a radiografia seriada com papa baritada destinam-se à avaliação da mucosa e exclusão de obstrução (24).

O cintigrama de esvaziamento gástrico é considerado o exame de eleição para avaliar o esvaziamento do estômago (2); consiste na ingestão de uma refeição sólida marcada com isótopos radioactivos (tecnécio 99m), após 12 horas de jejum. A emissão gamma de radioisótopo é registada ao longo do tempo sob a forma de gráfico, permitindo distinguir a função normal da gastroparésia com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 70% (24).

Existem outros exames para avaliação do esvaziamento gástrico, além do cintigrama, como o teste respiratório com ácido octanóico que parece ser um exame promissor no diagnóstico de gastroparésia diabética (2). A manometria gastro-duodenal e a electrogastrografia, de acordo com os estudos, não parecem ser úteis na avaliação da gastroparésia diabética (24). Na abordagem aos diabéticos com sintomas de gastroparésia deve proceder-se a uma avaliação do estado nutricional e aconselhar medidas dietéticas, como refeições fraccionadas e pequenas, com baixo teor em gorduras e fibras (24). É fundamental um bom controlo glicémico.

Existem vários fármacos que aceleram a motilidade gástrica ou diminuem a intensidade dos sintomas (21).

Os agentes pró-cinéticos são os fármacos de primeira linha. Os mais usados são a metoclopramida, a domperidona e a eritromicina, que apesar de ser um antibiótico também tem propriedades pró-cinéticas (Quadro III) (21).

O cisapride, ao estimular a libertação de acetilcolina dos neurónios mioentéricos, aumenta a motilidade gastrointestinal e parece ter uma acção pró-cinética superior à metoclopramida, mas foi retirado do mercado em Portugal devido ao risco de perturbações do ritmo cardíaco (2).

Se os pró-cinéticos forem ineficazes, recomendam-se como segunda linha os anti-eméticos ondansetron (antagonista 5-HT3), anti-histamínicos H1 (prometazina) e antidepressivos tricíclicos em baixas doses (21).

O levosulpiride é um agente antidopaminérgico com propriedades anti-psicóticas, antieméticas e efeitos gastrointestinais com melhoria do tempo de esvaziamento gástrico (21).

Outras alternativas terapêuticas sob investigação incluem a Toxina A Botulínica injectável e o sildenafil (2).

Em alguns casos o alívio dos sintomas e recuperação do estado nutricional só é possível com o recurso a sonda nasoentérica, jejunostomia, pacemaker gástrico ou cirurgia.

### 3. ENTEROPATIA DIABÉTICA

A enteropatia intestinal em doentes com diabetes *mellitus* pode apresentar-se como diarreia, obstipação, ou incontinência fecal. O comprometimento da motilidade do intestino delgado pode originar síndrome de estase, que pode resultar em diarreia, por hiperproliferação bacteriana. Adicionalmente, a hipermotilidade causada por diminuição da inibição simpática, insuficiência pancreática, esteatorreia e malabsorção dos sais biliares também contribuem para a diarreia em diabéticos. A anormal função do esfíncter anal interno e externo causado pela neuropatia estão na génese da incontinência fecal.

#### 3.1. Diarreia Diabética

A prevalência de diarreia diabética varia entre 8 e 22% e caracteriza-se por ser aquosa e indolor, com predomínio nocturno, alternando com períodos de obstipação, ou associada a incontinência fecal (25).

A neuropatia autonómica do sistema nervoso entérico afecta o transporte de fluidos e electrólitos, e altera a motilida-

**Quadro III - Opções terapêuticas na neuropatia diabética gastrointestinal.**

TRATAMENTO DA GASTROPARÉSIA			
Fármaco	Grupo Terapêutico	Dose	Efeitos colaterais
Metocloprómida	Antagonista do Receptor D <sub>2</sub>	10 mg, 30-60 min antes das refeições e ao deitar	Galactorreia, sintomas extrapiramidais
Domperidona	Antagonista do Receptor D <sub>2</sub>	10 mg, 30-60 min antes das refeições e ao deitar	Galactorreia, sem efeitos extrapiramidais porque não atravessa barreira hematoencefálica
Eritromicina	Agonista do Receptor motilina	250 mg, 30 minutos antes das refeições	Dor abdominal, náusea, diarreia, rash, taquiflaxia
Levosulpiride	Antagonista do Receptor D <sub>2</sub>	25 mg tid	Galactorreia
Cirurgia	Descompressão gástrica Gastrectomia parcial com gastrojejunostomia Roux-en-Y		Não existem estudos bem desenhados para a gastroparésia diabética
Pacemaker gástrico	Estimulação eléctrica com pulsos de longa duração		Risco de infecção e erosão gástrica. Necessários mais estudos.

TRATAMENTO DA GASTROPARÉSIA			
Fármaco	Grupo Terapêutico	Dose	Efeitos colaterais
Loperamida	Agonista receptor opiáceo	2 mg qid	Obstipação
Clonidina	Agonista α <sub>2</sub> -adrenérgico	0.1 mg bid ou tid	Megacólon tóxico
Colestiramina	Sequestrador de ácidos biliares	4g 1-6 x/dia	Agrava a malabsorção de nutrientes (em doses maiores)
Metronidazol	Antibiótico de largo espectro	250 mg tid, mínimo 3 semanas	Hipotensão ortostática
Octreotido	Análogo da somatostatina	50 µg tid	Litíase vesicular Agravamento do controlo glicémico

de do intestino delgado e cólon <sup>(25)</sup>. A dismotilidade intestinal está associada a maior crescimento bacteriano, o que resulta em desconjugação dos sais biliares e malabsorção da gordura. Pode ainda ocorrer insuficiência pancreática associada a diabetes *mellitus*, causando esteatorreia <sup>(26)</sup>. Todos estes mecanismos contribuem para a patogenia da diarreia diabética (Quadro II).

As alterações da concentração de glicose também têm influência na função motora e sensorial gastrointestinal <sup>(27)</sup>, à semelhança do que se passa na gastroparésia diabética.

A abordagem diagnóstica e terapêutica da diarreia é semelhante entre diabéticos e não diabéticos (Figura 2), sendo sempre necessário excluir outras causas de diarreia (Quadro I). Em diabéticos tipo I é importante excluir a doença celíaca, dada a associação entre as duas patologias. Ao avaliar um diabético com diarreia, excluir ainda os efeitos secundários dos fármacos usados no tratamento da diabetes (ex. metformina).

Na fase inicial da abordagem terapêutica deve proceder-se à correcção dos distúrbios electrolíticos e alcançar um bom controlo metabólico <sup>(25)</sup>.

O tratamento sintomático da diarreia diabética (Quadro III) consiste em fármacos anti-diarreicos como a loperamida, codeína ou difenoxilato e em suplementação com fibras, de modo a aumentar a consistência das fezes e diminuir a diarreia aquosa <sup>(25)</sup>. Os anti-espasmódicos também ajudam a reduzir a frequência de evacuação.

Ocasionalmente poderá ser necessária terapêutica empírica com antibióticos ou enzimas pancreáticas, caso a proliferação bacteriana ou a insuficiência exócrina pancreática estejam envolvidas na patogenia da diarreia diabética.

A clonidina também parece ter efeitos benéficos na diarreia diabética ao reduzir o número e volume das fezes <sup>(28)</sup>.

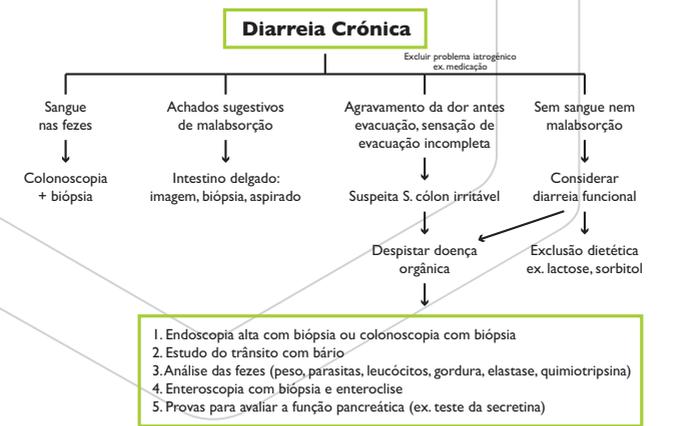
Em situações mais severas, o octreótido (análogo da somatostatina) tem sido utilizado com sucesso ao diminuir a frequência da diarreia diabética <sup>(25)</sup>.

### 3.2. Incontinência Fecal

Na incontinência fecal em diabéticos verifica-se disfunção anorectal devido á neuropatia diabética, com diminuição do limiar de sensibilidade rectal e diminuição da pressão do esfíncter anal interno <sup>(29)</sup>.

Wald <sup>(29)</sup> demonstrou que este problema está presente em 4% dos diabéticos sem complicações e em 9% com complicações relacionadas com a diabetes.

A avaliação da incontinência fecal inclui história clínica e exame físico, manometria ano-rectal, tempo de latência do nervo pudendo e ecografia endoanal.



**Figura 2 - Avaliação da diarreia crónica na diabetes mellitus.**

**Quadro IV** - Resumo das características principais doenças autonómicas gastrointestinais na diabetes *mellitus*.

Sintomas	Exames de diagnóstico	Tratamentos
Gastroparésia (controlo glicémico errático, dor abdominal, saciedade precoce, náusea, vómitos, enfartamento)	Estudos de esvaziamento gástrico (cintigrama), estudo com bário, endoscopia, manometria, elektrogastrografia.	Refeições frequentes e pequenas, prócinéticos (metoclopramida, domperidona, eritromicina). Antieméticos, agentes modeladores, antidepressivos tricíclicos, toxina botulínica, pacemaker gástrico.
Diarreia (muitas vezes nocturna alterando com obstipação)	Endoscopia alta ou colonoscopia com biopsia. Estudo do trânsito com bário, análise das fezes, enteroscopia com biopsia e enteroclise. Provas para a avaliar a função pancreática (ex. teste da secretina).	Fibra solúvel, restrição de gluten e lactose, agentes anticolinérgicos, colestiramina, antibióticos, somatostatina, suplementos enzima pancreática.
Incontinência fecal	Manometria anal, latência motora terminal do nervo pudendo ( <i>pudendal nerve terminal motor latency</i> ), e ecografia endoanal.	Fármacos para reduzir o volume de fezes e aumentar a sua consistência (ex. loperamida) e técnicas de <i>biofeedback</i> com treino.
Obstipação	Endoscopia, enema com bário.	Dieta rica em fibras, agentes modeladores, laxantes osmóticos, agentes lubrificantes.

O tratamento da incontinência fecal em diabéticos com diarreia crónica envolve intervenção farmacológica para reduzir o volume de fezes e aumentar a sua consistência (ex. loperamida), e técnicas de *biofeedback* com treino de modo a reduzir o limiar de sensação rectal e aumentar a força de contracção do esfíncter anal externo <sup>(30)</sup>.

Nos diabéticos com alteração da função sensorial ou motora em estudos de manometria anorectal, estas técnicas de treino não farmacológicas devem sempre ser tentadas.

As intervenções cirúrgicas (ex. reparação anal) estão reservadas para os casos refractários de incontinência fecal severa.

### 3.3. Obstipação

A neuropatia entérica também diminui a motilidade do cólon, causando obstipação.

A obstipação em diabéticos deve-se a muitos outros factores (ex. dieta, sedentarismo) e constitui um problema bastante frequente associado à disfunção gastrointestinal diabética, afectando mais de 60% dos diabéticos <sup>(31)</sup>.

É fundamental uma história clínica e exame físico, incluindo exame rectal, para eliminar outras causas de obstipação (Quadro I). As doenças anatómicas do cólon, como neoplasias ou divertículos, devem ser excluídas com colonoscopia, colonografia por TC ou clister opaco com duplo contraste.

Os casos de obstipação severa podem complicar-se com impactação fecal e perfuração.

O alívio da obstipação inclui uma dieta rica em fibra, ingestão adequada de líquidos, exercício regular, bom controlo glicémico e produtos com *psyllium* ou laxantes <sup>(31)</sup>.

A obstipação com trânsito lento, tipicamente observada em diabéticos, é de resolução mais difícil, podendo recorrer-se ao polietilenoglicol, bisacodil ou picossulfato de sódio <sup>(31)</sup>.

### 4. VESICULAR BILIAR

A disfunção autonómica gastrointestinal também pode afectar a vesícula biliar, causando hipomotilidade e atonia vesicular, com um risco aumentado de litíase vesicular <sup>(32)</sup>.

A maior predisposição dos diabéticos a litíase vesicular também se deve à hipertrigliceridemia e obesidade, que estão presentes em muitos diabéticos <sup>(33)</sup>.

### CONCLUSÃO

Os sintomas gastrointestinais são relativamente comuns entre diabéticos e reflectem muitas vezes a existência de neuropatia autonómica gastrointestinal. A sua prevalência é muito variável, consoante as séries, pode atingir até 70% de diabéticos <sup>(6)</sup> e afectar qualquer órgão do sistema gastrointestinal. Portanto, a suspeita clínica de neuropatia autonómica gastrointestinal é muito importante, sobretudo em doentes com DM de longa duração e com mau controlo.

A optimização metabólica assume um papel primordial no tratamento das situações de dismotilidade gastrointestinal. A maioria dos fármacos para alívio sintomático tem uma eficácia reduzida.

Existem poucos trabalhos que comparem a eficácia clínica destes fármacos, pelo que a decisão terapêutica deve ser individualizada.

Em raros casos, o alívio dos sintomas só pode ser obtido através de intervenção cirúrgica.

A terapêutica actualmente existente é ainda insuficiente, sendo esta uma área de investigação activa de modo a melhorar a abordagem nas situações de dismotilidade e disfunção autonómica gastrointestinal diabética.

### BIBLIOGRAFIA

1. Wolosin J, Edelman S. Diabetes and the Gastrointestinal Tract. *Clinical Diabetes*. 2000; 18(4): 1-7.
2. Caldeira A, Calmeiro E, Moreno C, Bragança G, Gonçalves R, Silva R. Gastroparesia diabética II – o seu interesse. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 2008; 76-82.
3. Parkman H P, et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil*. 2010; 22:113-33.
4. Reviewed and Renewed. American Diabetes Association Reviews Diabetic Neuropathies CME. 2006.

5. Hornbuckle K, Barnett JL. The diagnosis and Work-up of the Patient with Gastroparesis (Clinical Reviews: New Techniques). *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2000; 3: 117-24.
6. Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyorala K. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28: 427.
7. Quan C, Talley NJ, Cross S, et al. Development and validation of the Diabetes Bowel Symptom Questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 1179.
8. Bytser P, Talley NJ, Leemon M, et al. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 604.
9. Perusicová G. Gastrointestinal complications in diabetes mellitus. *Vnitr Lek*. 2004; 50(5): 338-43.
10. Stewart IM, Hosking DJ, Preston BJ, Atkinson M. Oesophageal motor changes in diabetes mellitus. *Thorax*. 1976; 31: 278.
11. Nishida T, Tsuji M, Arimitsu S, Sato T, Haruna Y, et al. Gastroesophageal reflux related to diabetes: analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19: 258-65.
12. Lluch I, Ascaso JF, Mora F, Minguez M, Pena A, Hernandez A, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 919-24.
13. Ascaso JF, Herreros B, Sanchiz V, Lluch I, Real JT, Minguez M, et al. Oesophageal motility disorders in type I diabetes mellitus and their relation to cardiovascular autonomic neuropathy. *Neurogastroenterol Motil*. 2006; 18: 813-22.
14. Kinekawa F, et al. Esophageal function worsens with long duration of diabetes. *J Gastroenterol*. 2008; 43: 338-44.
15. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Sivri B, Kiernan B, McCallum RV. Demography, clinical characteristics, psychological profiles and abuse profiles, treatment and long term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1998; 43: 2398-2404.
16. Camilleri M. Diabetic Gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 820-9.
17. Yoshida MM, Schuffler MD, Sumi SM. There are no morphologic abnormalities of the gastric wall or abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 1988; 94(4): 907-14.
18. Ordg T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes*. 2000; 49(10): 1731-9.
19. Jebbink RJ, Samsom M, Bruijs PP, et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1994; 107: 1390.
20. Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest*. 2006; 116: 299.
21. Barros L. Diagnóstico, avaliação e tratamento da gastroparésia. *J Port Gastroenterol*. 2002; 9: 419-28.
22. Parkman HP, et al. American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Treatment of Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1592-622.
23. Abell TL, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil*. 2006; 18: 263-83.
24. Branco AI, Azevedo M. Gastroparesia diabética – Relevância clínica e actuação médica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2010; 5(1): 86-91.
25. Von der Ohe MR. Diarrhoea in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995; 7: 730.
26. El Newihi, Dooley CP, Saad C, et al. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1988; 33: 705.
27. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relations of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care*. 2001; 24: 371.
28. Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med*. 1985; 102: 197.
29. Wald A. Incontinence and anorectal dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995; 7: 737.
30. Frieling T. Diagnostic in anorectal disorders. *Praxis*. 2007; 96-243.
31. Rossol SM. Constipation in patients with diabetes mellitus. *Fortschr Med*. 2007; 149(44): 39-42.
32. Vinik A, et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26(5): 1553-79.
33. Fraquelli M, Pagliarulo M, Colucci A, Paggi S, Conte D. Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease. *Dig Liver Dis*. 2003; 35(3): S12-6.

## Sítio da SPD

www.spd.pt

