

Neuropatia Autonómica na Diabetes: Prevalência e Impacto na Qualidade de Vida

Autonomic Neuropathy in Diabetes: Prevalence and Impact on the Quality of Life

A. Lagarto¹, C. O. Diogo², A. C. Domingues², B. Cabreiro², A. Ponciano², S. Salgueiro², M. J. Banza²

1 – Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Centro Hospitalar de Leiria, Portugal.

2 – Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Leiria, Portugal.

Resumo

Introdução: A neuropatia autonómica associada à diabetes *mellitus*, apesar do impacto importante na qualidade de vida, é geralmente subvalorizada pelo próprio doente e constitui um desafio clínico pela complexidade dos métodos de diagnóstico. O *Survey of Autonomic Symptoms* foi criado e validado para identificar sintomas precoces de disautonomia.

Objetivo: Avaliar a prevalência e impacto da neuropatia autonómica em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 de acordo com o *Survey of Autonomic Symptoms*.

Material e Métodos: Estudo observacional, transversal. Analisados dados demográficos bem como tempo de evolução de doença, complicações, terapêutica assim como presença de sintomas disautonómicos na população através do SAS e seu impacto na qualidade de vida.

Resultados: Foram incluídos 65 doentes, 40% do sexo masculino, com idade média $67 \pm 9,6$ anos e 69,8% com tempo de evolução de doença superior a 10 anos. A hemoglobina glicada média foi de $7,36 \pm 1,23\%$. Na avaliação pelo questionário SAS, 94% apresentava pelo menos um sintoma e 66,2% apresentava pelo menos 3 sintomas. Vinte e oito por cento apresentavam um *score* de impacto superior a 7.

Conclusão: A Neuropatia autonómica associada à diabetes é prevalente e apresenta elevada morbidade. Contudo permanece uma entidade subdiagnosticada na consulta e com impacto importante na qualidade de vida do doente diabético.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; disautonomia; neuropatia autonómica; prognóstico; *Survey of Autonomic Symptoms*

Abstract

Introduction: Diabetic autonomic neuropathy, despite its high impact in quality of life, is usually underestimated by patients and remains a clinical challenge due to complex diagnosis. The *Survey of Autonomic Symptoms* was created and validated to identify early disautonomic symptoms.

Objectives: To evaluate the prevalence and impact of diabetic autonomic neuropathy in type 2 diabetes patients according to the *Survey of Autonomic Symptoms*.

Material and Methods: Observational, transversal study. Demographic data, diabetes onset, complications and treatment were collected as well as prevalence and impact of autonomic symptoms according to the *Survey of Autonomic Symptoms*.

Results: Sixty five patients were included, 40% male. Mean age was $67 \pm 9,6$ years and 69,8% were diagnosis with type 2 diabetes more than 10 years ago. Mean glycated haemoglobin was $7,36 \pm 1,23\%$. According to SAS, 94% presented at least 1 symptom and 66,2% have at least 3 symptoms. Twenty eight percent of patients had an impact score greater than 7.

Conclusion: Diabetic autonomic neuropathy is prevalent and has high morbidity. However, it is still underdiagnosed in the outpatient clinic and has high impact in the quality of life.

Keywords: diabetes *mellitus*; dysautonomy; autonomic neuropathy; prognosis; *Survey of Autonomic Symptoms*

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Alexandra Lagarto
Centro Hospitalar de Leiria
Rua das Olhalvas
2410-197 Leiria
Portugal
E-mail: alexandra.lagarto@chleiria.min-saude.pt

> INTRODUÇÃO

Dada a prevalência crescente da diabetes e os danos multissistémicos que condiciona, justifica-se a importância do estudo das suas complicações, que são responsáveis pelo aumento da morbilidade e mortalidade, assim como pela diminuição da qualidade de vida. ⁽¹⁻²⁾ Estima-se que a disautonomia diabética afete 1 a 90% dos pacientes com diabetes tipo 1 e 20 a 70% do tipo 2. ⁽³⁻⁴⁾

As complicações microvasculares no sistema nervoso periférico condicionam neuropatias, sendo a diabetes a principal causa de neuropatia no mundo. ⁽⁵⁾ A neuropatia autonómica diabética, ou disautonomia diabética, foi tendencialmente considerada rara, sendo ainda hoje subestimada; caracteriza-se pela presença de sintomas e/ou sinais resultantes do distúrbio das fibras autônómi-

cas no contexto da diabetes e pré-diabetes, após a exclusão de outras etiologias. ^(3, 6-7) A fisiopatologia é complexa, multifatorial e ainda não totalmente esclarecida, mas o principal responsável é a hiperglicémia. ⁽³⁾

O atingimento do sistema nervoso autonómico pela diabetes é multissistémico (Figura 1), traduzindo as manifestações clínicas o envolvimento dos sistemas cardiovascular, gastrointestinal, pupilar, da função neuroendócrina, vasomotora e sudomotora. ^(2, 3, 6, 8)

Esta heterogeneidade dificulta o diagnóstico, podendo esta entidade mimetizar outras patologias. ⁽³⁾ É ainda dificultado pela complexidade dos testes autonómicos. ⁽⁹⁾ Além disso, os sintomas são mais comuns com maiores tempos de evolução da doença, podendo as formas subclínicas comprometer o diagnóstico em estádios precoces. ⁽³⁾

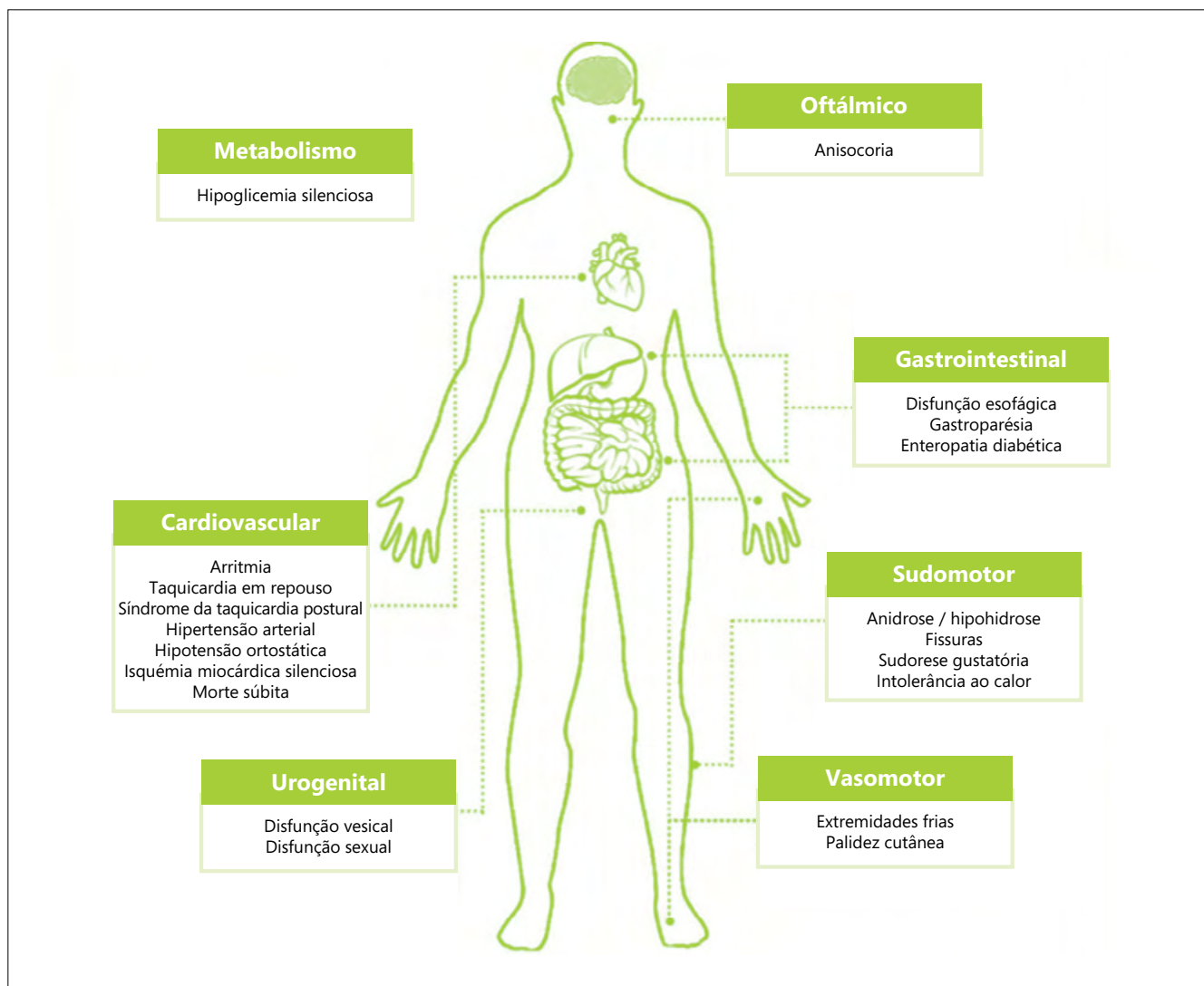


Figura 1 - Sistematização de sinais e sintomas da neuropatia autonómica diabética.

Apesar da investigação científica crescente nesta temática, não existe tratamento eficaz na reversão efetiva do dano neurológico autonómico causado pela diabetes *mellitus*, pelo que o diagnóstico precoce e a adoção de medidas intensivas de controlo glicémico e modificadoras do estilo de vida são essenciais na prevenção ou no atraso da progressão da doença.^(3, 4) No entanto, apesar do controlo glicémico e das modificações do estilo de vida, nomeadamente a promoção do exercício físico serem atualmente a melhor e maior arma terapêutica para o tratamento e controlo das complicações da diabetes, existem algumas armas terapêuticas que podem contribuir para o alívio dos sintomas inerentes à disautonomia diabética, contudo a sua eficácia ainda é limitada. Existem poucas escalas de avaliação de sintomas autonómicos validadas.⁽¹⁰⁾ Contudo, são extensas, pouco práticas e apresentam fraca correlação com testes específicos.⁽¹¹⁾ Dado a complexidade destes testes específicos, as escalas revelam-se ferramentas úteis para estimar a prevalência de neuropatia autonómica, assim como para selecionar indivíduos para estudo complementar e intensificação de controlo de fatores de risco.

Assim, os autores pretendem avaliar a prevalência de disautonomia numa amostra da população da área de abrangência do Centro Hospitalar de Leiria.

> MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional do subtipo transversal, em que os

participantes foram recrutados por amostragem de conveniência de entre os doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 seguidos na consulta de Diabetes do Serviço de Medicina Interna no Hospital de Santo André (Centro Hospitalar de Leiria) e com aprovação da Comissão de Ética.

Foram explicados os objetivos do estudo aos participantes e, após darem o seu consentimento informado, foi aplicado o *Survey of Autonomic Symptoms (SAS)* traduzido em português tendo o inquérito sido realizado entre janeiro e fevereiro de 2021. (Quadro I) Posteriormente foram também recolhidos os dados demográficos e clínicos dos indivíduos, nomeadamente tempo de evolução da doença, complicações micro e macrovasculares, terapêutica para a diabetes, níveis de creatinina e hemoglobina glicada.

O SAS é uma ferramenta sensível para a deteção de sintomas precoces de disautonomia (comparado com outros métodos validados para o estudo de disautonomia diabética), sendo uma escala validada e facilmente aplicável para o diagnóstico da sintomatologia sugestiva de disautonomia.^(10-12, 22) Se um sintoma esteve presente nos últimos 6 meses, averigua-se o impacto desse sintoma no quotidiano (de 1 a 5) para cálculo do *score* de impacto do conjunto de sintomas.⁽¹²⁾ Inicialmente foi testada nos Estados Unidos da América (E.U.A.), com sensibilidade de 95% e especificidade de 50% se mais de 3 sintomas e 65% e 90%, respetivamente, quando *score*

Quadro I - *Survey of Autonomic Symptoms*.

Sintoma / problema	Teve algum destes sintomas nos últimos 6 meses?	Se sim, qual o grau de incómodo desse sintoma (1. Nada, 2. Pouco, 3. Algum, 4. Moderado, 5. Muito)?
Costuma ter sensação de tonturas?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Tem sensação de olhos secos ou boca seca?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Costuma ter os pés pálidos ou azulados?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Costuma ter os pés mais frios do que o resto do corpo?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Costuma transpirar menos dos pés em relação ao resto do corpo?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Acha que transpira pouco ou não transpira dos pés (por exemplo após exercício físico ou banho quente)?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Sente náuseas, vômitos ou enfartamento após pequenas refeições?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Tem diarreia persistente (mais de 3 dejeções líquidas por dia)?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Tem obstipação crónica (menos do que 1 dejeção de 2 em 2 dias)?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Tem incontinência urinária?	Sim / Não	1 2 3 4 5
Tem dificuldade em obter uma ereção?	Sim / Não	1 2 3 4 5

de impacto superior a 7. ⁽¹²⁾ Os estudos supracitados evidenciaram que a SAS é um instrumento simples para investigar sintomas autonómicos em diabéticos, podendo ser usado como instrumento de rastreio da neuropatia autonómica, particularmente a cardíaca. ⁽⁹⁾

Realizou-se a análise descritiva através de medidas de tendência central e de dispersão, sendo os resultados apresentados como média \pm desvio-padrão para as variáveis contínuas, e como proporções, com percentagens (%), para as variáveis categóricas. O programa usado na análise descritiva dos dados foi o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 27, *International Business Machines (IBM) Corporation, E.U.A.*

> RESULTADOS

Foram incluídos 65 indivíduos no estudo, dos quais 40% do sexo masculino e os restantes do sexo feminino, com idade média de $67,1 \pm 9,6$ anos.

No que concerne às características da doença, todos os doentes tinham diabetes tipo 2 e 69,8% com tempo de evolução da doença superior a 10 anos, sendo esta distribuição semelhante em ambos os géneros. As complicações vasculares associadas à diabetes mais frequentes são a retinopatia e a neuropatia. Nesta amostra, 78,5% dos indivíduos tinham hipertensão arterial. A função renal, através da taxa de filtração glomerular (TFG) (obtida pela fórmula CKD-EPI14) tem uma média de $82,2 \pm 23,90$ mL/min/1,73m² e é de 60 mL/min/1,73m² ou superior em 81,5% dos indivíduos. As terapêuticas mais utilizadas são as biguanidas (63,1%) e a insulina (60%). Relativamente ao controlo metabólico, a hemoglobina glicada média da população estudada é de $7,4 \pm 1,2\%$. (Quadro II)

Na avaliação pelo SAS, 94% dos participantes apresentava pelo menos um sintoma. 66,2% dos participantes tem pelo menos 3 sintomas diferentes e 28% tem um *score* de impacto superior a 7.

Os sintomas mais frequentes são secura das mucosas (67,8%) e pés frios (49,3%), tonturas e disfunção erétil. Os sintomas com maior impacto (medido numa escala de 0 a 5), são a disfunção erétil e a diarreia, incontinência urinária e enfartamento pós-prandial, sendo que a média de impacto máximo verificado foi de 2,64 (Quadro III).

> DISCUSSÃO

A neuropatia autonómica diabética é subdiagnosticada e subvalorizada por médicos e doentes. De facto, os sintomas de disfunção autonómica diabética são comuns e

Quadro II - Características da população.

Sexo (%):	
Feminino	40
Masculino	60
Idade (média \pm desvio padrão)	
	67,1 \pm 9,6 anos
Tempo de doença (%):	
Mais de dez anos	69,2
Dois a dez anos	27,7
Menos de dois anos	3,1
Complicações da Diabetes (%):	
Retinopatia	44,6
Neuropatia	35,4
Doença vascular periférica	20,0
Nefropatia	18,5
Doença coronária	10,8
Doença cerebrovascular	7,7
Hipertensão arterial (%)	78,5
Dislipidemia (%)	76,9
Taxa de filtração glomerular (%):	
> 89 mL/min/1.73m ²	44,6
60 – 89 mL/min/1.73m ²	36,9
30 – 59 mL/min/1.73m ²	13,8
15 – 29 mL/min/1.73m ²	4,6
HbA1c (média \pm desvio padrão)	
	7,36 \pm 1,23%
Terapêutica Diabetes (%):	
Biguanidas	63,1
Insulina	60,0
Inibidores DPP-4	47,7
Inibidores SGLT-2	30,8
Sulfonilureias	21,5
Agonistas GLP-1	12,3
Tiazolidinedionas	1,5

inespecíficos, podendo por vezes dever-se a outras causas e não à verdadeira neuropatia autonómica. Uma vez que a amostra estudada é maioritariamente idosa, tem uma grande prevalência de comorbilidades.

Usando os critérios propostos por Zilliox *et al.* relativos ao número de sintomas, a prevalência de indivíduos com disautonomia diabética nesta população é de

Quadro III - Prevalência e impacto de cada sintoma na qualidade de vida dos doentes com disautonomia diabética.

	Prevalência (%)	Impacto (média)
Secura mucosas	67,8	1,86
Pés frios	49,3	2,00
Tonturas	40,0	1,81
Disfunção eréctil	38,5	2,64
Hipersudorese pés	33,8	1,14
Incontinência urinária	30,8	2,25
Enfartamento pós-prandial	27,8	2,17
Obstipação	27,7	1,89
Pés pálidos	21,5	2,07
Transpiração pés	18,4	1,08
Diarreia	6,2	2,50

66,2%, enquanto que usando os critérios relativos ao *score* de impacto dos sintomas essa percentagem desce para 28%. De facto, são valores muito discrepantes, mas estes critérios foram estabelecidos numa amostra cuja idade média é de 59 anos.⁽¹²⁾ O facto de os participantes no nosso estudo serem mais velhos pode explicar o menor *score* de impacto, uma vez que serão pessoas com outras comorbilidades que lhes causarão mais incómodos e limitações do que esta entidade, cujos sintomas poderão ser menos valorizados.

Os sintomas mais frequentes na nossa amostra são sobreponíveis ao do estudo dos E.U.A., mas apenas a secura das mucosas coincide com o estudo português.^(12,13) Também a disfunção eréctil e a incontinência são, à semelhança do que ocorre no estudo de Zilliox *et al.*, dos sintomas com maior impacto; a disfunção eréctil é também o sintoma com maior *score* de impacto no estudo de Valente *et al.*⁽¹³⁾ Deste modo, e tendo em conta que há alguma terapêutica disponível para estes sintomas, justifica-se a pesquisa ativa dos mesmos pelos médicos responsáveis pelo seguimento dos doentes diabéticos. Está demonstrada uma correlação significativa entre o SAS e a neuropatia autonómica cardíaca.⁽⁹⁾ Atendendo ao risco cardiovascular e mortalidade associados a esta, o SAS pode ser utilizado para identificar de doentes que devam realizar estudo complementar de disfunção disautonómica e consequente intensificação do controlo de fatores de risco.⁽⁴⁾

O SAS foi um inquérito concebido para estudar a neuropatia autonómica diabética em indivíduos com pré-dia-

betes ou diabetes com menos de 2 anos de evolução e com o diagnóstico prévio de polineuropatia. A nossa amostra não cumpre nenhum desses critérios, o que podemos considerar uma limitação neste trabalho. Por outro lado, corremos o risco de estar a subestimar a prevalência desta entidade, uma vez que apenas 35,4% dos participantes tinham neuropatia documentada. Consideramos uma limitação o facto de não termos avaliado a influência de terapêutica que os participantes poderiam realizar que influenciasse os sintomas, como fármacos com propriedades anticolinérgicas, beta-bloqueadores ou antidepressivos. Também deveríamos ter ajustado os resultados do SAS ao efeito do controlo glicémico. Consideramos necessários estudos multicêntricos em populações maiores e também estudos maiores que comparem os resultados obtidos através dos testes para a disautonomia diabética com aqueles obtidos pelo SAS. <

Conflitos de interesses/Conflicts of interests:

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesses./The authors declare that they have no conflicts of interests.

Patrocínios/Sponsorships:

Os autores declaram que não tiveram patrocínios para a realização deste trabalho./The authors declare that they had no sponsorships for this work.

BIBLIOGRAFIA

1. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018; 138: 271-81.
2. Miglis MG. Chapter 12. Sleep and the Autonomic Nervous System. In: Miglis MG, editor. *Sleep and Neurologic Disease*. San Diego: Academic Press; 2017; 227-44.
3. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 2014; 5(205).
4. Zalewski P, Slomko J, Zawadka-Kunikowska M. Autonomic dysfunction and chronic disease. *Br Med Bull*. 2018; 128(1): 61-74.
5. Said G. Diabetic neuropathy. In: Said G, Krarup C, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 115: Elsevier; 2013; 579-89.
6. Tang M, Donaghue KC, Cho YH, Craig ME. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatric Diabetes*. 2013; 14(4): 239-48.
7. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2285-93.

8. Kuźnik E, Dudkowiak R, Adamiec R, Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Prz Gastroenterol.* 2020; 15(2): 89-93.
9. Kim SH, Lee KA, Jin HY, Baek HS, Park TS. Relationship between the Korean Version Survey of the Autonomic Symptoms Score and Cardiac Autonomic Neuropathy Parameters in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Metab J.* 2014; 38(5): 349-55.
10. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology.* 1999; 52(3): 523-8.
11. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care.* 2004; 27(12): 2942-7.
12. Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, Anderson A, Smith AG, Singleton JR, et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology.* 2011; 76(12): 1099-105.
13. Valente R. BS, Mamade Y., Chipepo, A., Araújo, F. Prevalência de Disautonomia numa População com Diabetes: Aplicação da Escala Survey of Autonomic Symptoms. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2018; 13(3): 101-5.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604-12.
15. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27(7): 639-53.
16. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation.* 2007; 115(3): 387-97.
17. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2011; 27(7): 665-77.
18. Jermendy G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetológica.* 2003; 40(2): s370-s4.
19. Braffett BH, Wessells H, Sarma AV. Urogenital Autonomic Dysfunction in Diabetes. *Current Diabetes Reports.* 2016; 16(12): 119.
20. Pop-Busui R. What Do We Know and We Do Not Know About Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012; 5(4): 463-478.
21. Gibbons CH. Diabetic autonomic neuropathy. *Uptodate.* 2021.
22. DiRenzo D, Russell J, Bingham CO, 3rd, McMahan Z. The Relationship Between Autonomic Dysfunction of the Gastrointestinal Tract and Emotional Distress in Patients With Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2021; 27(1): 11-7.