

## DISAUTONOMIA CARDÍACA DIABÉTICA. AVALIAÇÃO CLÍNICA E FARMACOLÓGICA

ERNESTO SUCCI, FRANCISCO MANES ALBANESI FILHO, MARILIA BRITO GOMES,  
JOSÉ BARBOSA MEDEIROS GOMES FILHO

*Foram estudados 32 portadores de diabetes mellitus insulino-dependente (tipo 1), com a finalidade de detectar o envolvimento do sistema nervoso autonômico cardiovascular. Eram 16 homens (50%), com idades variando de 9 a 64 (média de 29,3) anos e tempo médio de duração da doença de 6,5 anos.*

*O estudo do sistema autonômico consistiu na realização de testes clínicos (arritmia sinusal respiratória, Valsalva, isométrico e supino) e farmacológicos (propranolol e atropina), com medidas de frequência cardíaca e pressão arterial. Os resultados obtidos foram submetidos a diversos estudos estatísticos. Aplicando a escala de complicações diabéticas, verificou-se que 10 doentes (31,25%) não apresentavam compli-*

*cações, 14 (43,75%) alcançaram o grau 1 da escala, 4 (12,05%) 2, 2 (6,25%) 3 e 2 (6,25%) 4. Tal distribuição apresentou correlação significativa com o tempo de duração da doença ( $p < 0,01$ ).*

*A análise dos testes autonômicos revelou que 12 (37,50%) apresentavam lesão parassimpática, 5 (15,62%) lesão simpática e 2 (6,25%) lesão mista.*

*Na população estudada, 13 doentes (40,62%) não apresentavam alterações autonômicas, 19 (59,38%) possuíam algum grau de disautonomia cardiovascular; desses, 15 (46,87%) apresentavam lesões precoces e 4 (12,50%) lesões definitivas.*

Arq. Bras. Cardiol. 52/5: 261-270—Maio 1989

O diabetes mellitus e suas complicações são a terceira causa mais freqüente de morte nos Estados Unidos da América, sendo responsável por 300.000 óbitos a cada ano, estando previsto para o ano de 1990 neste país uma população de 20 milhões de diabéticos<sup>1</sup>. Estimam Hilsted e col<sup>2</sup> que a prevalência desta enfermidade atinja de 2 a 4% da população dos Estados Unidos da América, sendo 7—10% do tipo insulino-dependente (tipo I).

As manifestações da neuropatia diabética englobam alterações proteiformes, num extremo de instalação rápida—com potencial de reversibilidade e no outro de progressão sub-reptícia—constante e irreversíveis<sup>3,4</sup>. Apesar de sua alta incidência pouco se conhece ainda sobre ela<sup>5,6</sup>.

Este acometimento autonômico pode se manifestar de várias formas: gastroparesia, enteroparesia, diarreia, incontinência urinária, vesicoparesia, anidrose, sudorese gustatória, impotência coeundi, ejaculação retrógrada, hipotensão arterial e taquicardia<sup>6-8</sup>. Pode afetar qualquer paciente diabético, sendo mais freqüente nas doenças de longa duração e independente da utilização de insulina, existindo relatos de seu encontro no início do diabetes insulino-dependen-

te<sup>5,9</sup> como também de não ser observado após 40 anos de diabetes tipo I mal controlado<sup>10</sup>.

A neuropatia autonômica era considerada até há pouco tempo, como uma condição de aparecimento tardio e que não acrescentava risco de vida ao diabético. Entretanto, Ewing e col<sup>11</sup> demonstraram alto risco de mortalidade por eventos não coronarianos e Page e Watkins<sup>12</sup> observaram grande incidência de parada respiratória neste grupo.

Com a expansão dos conhecimentos da função reflexa cardiovascular, o quadro de deservação autonômica cardíaca diabética tem tido seu reconhecimento e valorização aumentados, à medida que se desenvolveu um estado sistemático baseado em testes simples, não invasivos e confiáveis<sup>13</sup>.

Devido ao fato do comprometimento neurótico do coração não ser um fenômeno do tipo “tudo ou nada”, mas de expressão variável e parcial, admite-se uma diversidade de respostas, cuja importância deve ser de aplicação individual a cada paciente<sup>6,14</sup>.

O objetivo deste estudo foi de avaliarmos a integridade do sistema nervoso autonômico, quanto a regulação cardiocirculatória empregando testes clínicos e farmacológicos além de estudarmos sua correlação

com a duração do diabetes em pacientes insulino-dependentes.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 32 portadores de diabetes mel-litus tipo I (insulino-dependentes) em acompanhamento ambulatorial e escolhidos de maneira aleatória, com a finalidade de avaliar o acometimento do sistema nervoso autonômico.

Em cada 16 pacientes de cada sexo, com idades variando de 9 a 64 anos ( $\bar{x}$  = 29,03) sendo 21 (65,6%) brancos, 9 (28,1%) pardos e 2 (6,2%) pretos, com 0,1 a 30 anos ( $\bar{x}$  = 6,5) de diagnóstico do diabetes e com 0 a 15 anos ( $\bar{x}$  = 4,5) de uso de insulina. Foram obedecidos os preceitos da Declaração de Helsinque<sup>15</sup> para estudos clínicos (tab. I).

TABELA I - Características da população diabética estudada

Pacientes	Sexo	Cor	Idade	Tempo de diagnóstico de diabetes (anos)	Tempo de uso de insulina (anos)
01	♂M	Pd	54	15	10
02	♂M	Pd	15	04	04
03	♀F	Pt	18	05	02
04	♀F	Pd	35	10	06
05	♂M	Pd	20	01	01
06	♀F	B	35	08	08
07	♂M	B	21	11	11
08	♀F	Pt	09	0.1	0.1
09	♀F	B	15	06	06
10	♀F	B	25	0.2	0.2
11	♀F	B	63	10	08
12	♂M	B	16	05	05
13	♂M	B	18	10	10
14	♂M	B	34	15	15
15	♂M	B	29	07	07
16	♂M	B	26	0.2	0.2
17	♀F	B	16	02	02
18	♂M	Pd	27	01	01
19	♀F	B	32	06	06
20	♀F	B	64	12	06
21	♂M	Pd	26	06	06
22	♂M	B	39	10	06
23	♀F	B	20	04	04
24	♂M	Pd	20	04	04
25	♀F	B	09	05	05
26	♀F	B	11	0.2	0.2
27	♀F	B	49	06	06
28	♀F	B	49	25	0.3
29	♀F	Pd	22	07	01
30	♂M	Pd	60	30	04
31	♂M	B	18	08	08
32	♂M	B	34	01	0

M: Masculino; F: Feminino; Pd: parda; Pt: preta; B: branca

Foram excluídos do estudo os pacientes portadores de: coronariopatia, insuficiência cardíaca, alcoolismo, hipertireoidismo, retinopatia proliferativa, os sujeitos a hipoglicemia, portadores de comprometimento hepático e renal graves, distúrbios da condução, cetonúria positiva e glicemia em jejum acima de 140 mg/dl. Nenhum paciente fazia uso de qualquer medicamento a não ser de insulina.

Empregamos o esfigmomanômetro ALP-K2 ajustado para deflação automatizada em 6 mmHg/s para evitar que a congestão venosa pudesse influir nos níveis pressóricos.

Inicialmente, foi aplicada a escala de complicações diabéticas preconizada por Kahn e col<sup>16</sup>, avaliando o acometimento quanto a retinopatia, nefropatia

e neuropatia periférica<sup>6</sup>. A seguir eram submetidos a seguinte seqüência de testes: a) Arritmia sinusal respiratória—avaliamos a média da diferença entre as freqüências cardíacas máxima e mínima obtidas durante a inspiração e a expiração dos ciclos respiratórios, com o paciente respirando na freqüência de 6 ciclos/min (0,1 Hz<sup>11,17,18</sup>) considerando-se normal quando <sup>3</sup> 1,4; limítrofe 1,2 e 1,3 e anormal £ 1,1. b) Manobra de Valsalva—paciente em posição supina é instruído a soprar através de bocal conectado a manômetro aneróide durante 15s após inspiração profunda mantendo pressão de 40 mmHg, sendo obtida a taxa de Valsalva<sup>19</sup> que é a relação entre o maior intervalo R-R no ECG (após manobra) e o menor intervalo R-R (durante a manobra), sendo considerado normal <sup>3</sup> 1,21; limítrofe = 1,1 a 1,20 e anormal £ 1,10<sup>11,22,23</sup>, e considerando normal quando <sup>3</sup> 1,50 segundo Levin<sup>19</sup> e Bennett e Col<sup>17</sup>. Teste de exercício isométrico (“handgrip”)—manter 30% da contração máxima desenvolvida (avaliado por dinamômetro), durante 5 min<sup>11,20,23</sup>, sendo considerado normal aumento da pressão diastólica de <sup>3</sup> 16 mmHg, limítrofe um aumento de 11 a 15 mmHg e anormal uma elevação de £ 10 mmHg. d) Teste ortostático ou posicional<sup>20,24,34</sup>—avaliação de freqüência cardíaca até 60 batimentos cardíacos após o paciente assumir a posição ereta, verificando a relação do intervalo R-R no ECG do 30º batimento em relação ao 15º a partir do início da manobra (relação 30:15), sendo considerado normal <sup>3</sup> 1,04, limítrofe 1,01 a 1,03 e anormal £ 1,00. Além disso foi medida a queda da pressão sistólica, sendo considerada normal £ 10 mmHg; limítrofe entre 11 e 29 e anormal <sup>3</sup> 30 mmHg<sup>20,24</sup>. e) Teste de propranolol —aplica-se de 0,2 mg/kg por via venosa até o máximo de 10 mg, estando o paciente em posição supina e monitorizado pelo ECG, obtendo-se traçados de 10s no 1º, 5º e 10º min após aplicação<sup>25</sup>. Considera-se como resposta normal queda mínima de 12 bpm da freqüência cardíaca inicial<sup>26-32</sup>. f) Teste de atropina—realizado 1 dia após o teste do propranolol, aplicando-se 0,04 mg/kg de sulfato de atropina por via venosa, em paciente em posição supina e monitorizando o ECG obtendo-se traçados de 10s no 1º, 5º e 10º min após a injeção<sup>25</sup>. Considera-se normal um aumento de 25% da freqüência cardíaca inicial.

Foram consideradas manobras de avaliação da função parassimpática as provas: arritmia sinusal respiratória, Valsalva, a taxa 30:15 do teste ortostático e a prova de propranolol. A função simpática foi mensurada pela variação da pressão sistólica do teste posicional, da variação da pressão diastólica no teste isométrico e pela prova de atropina. Excluindo as provas farmacológicas, construímos uma bateria de 5 testes, variando o escore entre 0 e 10, com a seguinte pontuação para cada resultado obtido: normal: 0; limítrofe: 1; anormal: 2.

Se 0 escore total estiver entre 0-1 será considerado normal. Entre 2 e 3, lesão precoce. Entre 4 e 7, lesão definitiva e entre 8 e 10 lesão grave.

A seguir os dados obtidos foram submetidos a análise estatística, sendo aplicados os testes t de Student, Wilcoxon, Tukey e Hruskal-Wallis.

## RESULTADOS

Quanto a escala de complicações diabéticas, a retinopatia estava ausente ( $\emptyset$ ) em 19 pacientes (60,38%), era leve (1) com 1 ou 2 microaneurismas e/ou pontos hemorrágicos em 9 (28,12%) e moderada (2) com microaneurismas e/ou hemorragias e/ou exsudatos em maior quantidade em 4 pacientes (12,5%). A neuropatia periférica não foi encontrada ( $\emptyset$ ) em 8 pacientes (25%) e era leve (1) nos demais. A nefropatia mensurada pela proteinúria era leve ( $\emptyset$ ) e inferior a 150 mg/24 h em 28 pacientes (87,5%) e moderada (1) entre 150 a 500 mg/24 h em 4 (12,5%). Deste modo a avaliação total da escala de complicações diabéticas para um mínimo de  $\emptyset$  (zero) e máxima de 7 pontos mostrou: 10 pacientes (31,25%) não tinham complicações; 14 (43,75%) na escala 1; 4 (12,5%) na 2; 2 (6,25%) na 3 e 2 (6,25%) na 4.

O tratamento estatístico demonstrou que a escala de complicações diabéticas correlacionou-se com a duração do diabetes ( $r = 0,50$  e teste  $t = 3,18$ ) ( $p < 0,01$ ) e com tempo de uso da insulina ( $r = 0,68$  e teste  $t = 5,09$ ) ( $p < 0,01$ ).

Em condições de repouso a frequência cardíaca variou de 56 a 114 bpm ( $\bar{x} = 78,16$ ), a pressão arterial sistólica oscilou de 94 a 162 mmHg ( $\bar{x} = 123,81$ ) e a diastólica de 53 a 98 mmHg ( $\bar{x} = 74,25$ ) (tab. II).

O teste de arritmia sinusal respiratória na frequência de 0,1 Hz, mostrou diferença I—E (inspiração—

expiração) variando de 11 a 57 bpm ( $\bar{x} = 28,8$ ), tendo 2 pacientes se situado na faixa limítrofe de seus valores (tab. III). Na avaliação da diferença média (I—E) a frequência cardíaca variou de 2,1 a 36 bpm ( $\bar{x} = 20,25$ ) sendo 6 (18,75%) resultados considerados anormais e 6 (18,75%) limítrofes. A proporção I/E foi de 1,02 a 1,57 ( $\bar{x} = 1,29$ ), sendo considerados anormais 4 (12,5%) resultados e limítrofes 18 (58,25%).

TABELA III - Resultados dos testes de arritmia sinusal respiratória

Pacientes	Diferença Inspiração - Expiração 0.1 Hz
01	22
02	43
03	31
04	27
05	38
06	18
07	46
08	38
09	30
10	57
11	11
12	34
13	27
14	16
15	29
16	27
17	36
18	22
19	16
20	18
21	22
22	50
23	32
24	25
25	38
26	30
27	28
28	16
29	29
30	13
31	33
32	21

TABELA II - Valores basais de frequência cardíaca e pressão arterial.

Pacientes	Frequência Cardíaca	Pressão Arterial	
		PS	PD
01	71	140	74
02	59	108	53
03	105	121	80
04	70	156	89
05	66	124	62
06	72	136	77
07	91	131	81
08	91	135	91
09	114	108	82
10	60	111	57
11	93	162	78
12	65	105	53
13	83	120	66
14	79	121	87
15	72	102	71
16	56	94	58
17	75	105	70
18	67	116	61
19	87	126	98
20	88	119	63
21	80	126	74
22	72	120	77
23	75	119	85
24	85	123	72
25	88	100	56
26	76	113	65
27	74	116	78
28	72	126	80
29	75	137	67
30	95	161	70
31	83	134	74
32	73	124	83

TABELA IV - Manobra de Valsalva

Pacientes	Média de Taxas de Valsalva	
	E	L - B
01	1,34	1,34
02	1,21	1,21
03	1,46	1,46
04	1,22	1,22
05	1,08	1,08
06	1,51	1,51
07	1,62	1,62
08	1,74	1,74
09	1,50	1,50
10	1,69	1,69
11	1,14	1,14
12	1,21	1,21
13	1,73	1,73
14	1,47	1,47
15	2,02	2,02
16	1,34	1,34
17	1,48	1,48
18	1,48	1,48
19	1,48	1,48
20	1,11	1,11
21	2,22	2,22
22	2,31	2,31
23	2,40	2,40
24	1,96	1,96
25	1,53	1,53
26	1,44	1,44
27	1,29	1,29
28	1,43	1,43
29	1,25	1,25
30	1,32	1,32
31	1,51	1,51
32	1,58	1,58

E = EWING  
L-B = LEVIN BENNE. T

A manobra de Valsalva revelou taxa média de variação de 1,08 a 2,13 ( $\bar{x} = 1,53$ ), sendo comparada com os critérios de Ewing e col<sup>11,13</sup>, onde somente 1 paciente (3,12%) apresentou valor anormal e 2 (6,25%) valores limítrofes. Porém quando utilizávamos os critérios de Bennett e col<sup>17</sup> e Levin<sup>21</sup>, 18 pacientes (56,25%) apresentavam valores anormais (tab. IV).

O teste do exercício isométrico (tab. V) mostrou: a) pressão arterial sistólica variou de: 105 a 156 mmHg

( $\bar{x} = 131,3$ ) no 1º min; 108 a 162 mmHg ( $\bar{x} = 135,8$ ) no 2º min; 106 a 172 mmHg ( $\bar{x} = 137,2$ ) no 3º min; 86 a 169 mmHg ( $\bar{x} = 138,9$ ) no 4º min e 106 a 185 mmHg ( $\bar{x} = 139,6$ ) no 5º min; b) pressão arterial diastólica: oscilou de 56 a 113 mmHg ( $\bar{x} = 84$ ) no 1º min; 59 a 101 mmHg ( $\bar{x} = 83,7$ ) no 2º min; 64 a 109 mmHg ( $\bar{x} = 85,8$ ) no 3º min; 57 a 110 mmHg ( $\bar{x} = 87,5$ ) no 4º min e 58 a 103 mmHg ( $\bar{x} = 85,1$ ) no 5º min.

**TABELA V - Exercício isométrico : valores de frequência cardíaca e pressão arterial**

Pacientes	1º Minuto			2º Minuto			3º Minuto			4º Minuto			5º Minuto		
	FC	PS	PD	FC	PS	PD	FC	PS	PD	FC	PS	PD	FC	PS	PD
01	75	149	82	75	143	88	76	167	94	77	159	103	78	185	102
02	67	121	56	78	124	69	88	136	95	82	151	80	86	147	83
03	110	122	84	116	131	91	119	130	89	122	137	96	125	120	96
04	79	139	97	76	138	91	80	147	83	83	145	97	81	147	99
05	66	116	79	66	123	74	67	133	66	73	119	70	67	124	63
06	77	149	91	81	154	92	78	151	86	88	167	94	82	150	90
07	95	141	86	99	148	85	98	144	88	103	152	103	100	149	87
08	86	141	101	91	138	103	103	139	99	100	145	110	96	135	10
09	121	109	98	124	119	96	110	113	104	123	86	81	129	106	95
10	81	121	79	84	122	80	76	119	75	90	139	74	86	117	68
11	99	161	80	94	162	76	93	163	80	101	159	77	98	169	75
12	99	123	72	88	127	83	77	120	106	95	136	76	93	139	76
13	94	129	72	94	172	59	98	127	82	88	131	75	101	131	87
14	88	142	98	90	147	101	90	149	101	94	148	103	93	152	108
15	91	115	75	94	128	92	98	150	91	93	129	86	95	127	83
16	73	105	65	68	108	52	85	106	65	80	109	64	84	115	66
17	76	109	76	77	113	74	82	110	72	79	117	77	82	113	81
18	65	127	56	67	122	66	68	128	66	70	120	64	70	127	58
19	93	126	113	92	138	102	95	140	103	98	156	109	104	169	108
20	88	150	96	95	157	84	97	159	89	99	179	96	99	184	90
21	96	144	95	94	145	97	92	146	109	104	160	110	Não conseguiu		
22	81	146	96	79	145	80	76	158	76	74	148	79	75	145	77
23	84	116	83	86	117	81	82	114	81	89	118	84	92	125	95
24	99	139	71	110	132	85	106	144	64	110	148	69	110	139	80
25	95	117	84	95	134	99	96	122	86	91	108	91	98	110	85
26	98	118	71	107	116	72	104	115	70	99	112	57	106	120	62
27	76	131	89	76	135	91	75	131	83	78	128	82	74	135	80
28	87	151	99	91	143	92	83	155	106	82	147	105	86	178	99
29	70	135	75	77	137	72	86	143	70	81	138	76	84	131	81
30	99	156	86	101	160	83	102	172	93	99	168	86	101	166	84
31	83	116	90	86	136	74	85	122	81	81	133	81	85	126	89
32	81	140	95	80	134	85	85	139	95	87	144	90	81	147	94

**TABELA VI - Teste ortostático: valores de frequência cardíaca e pressão arterial**

Paciente	Frequência Cardíaca			Pressão sistólica				Pressão diastólica			
	Basal	5"	30:15	Basal	Imediata	8"	D	Basal	Imediata	8"	D
01	76	85	1,02	140	129	168	-11	74	68	85	-06
02	72	122	1,11	112	100	103	-12	80	92	97	+12
03	93	110	1,04	121	88	103	-33	80	82	97	+02
04	82	108	1,14	156	154	148	-02	89	87	91	-02
05	66	100	1,02	116	116	119	0	67	68	81	+01
06	66	100	0,79	136	160	134	+24	77	86	94	+09
07	91	138	1,11	151	161	168	+10	77	142	148	+65
08	95	115	1,12	135	150	129	+15	91	116	94	+25
09	116	145	1,06	108	125	94	+17	82	109	90	+27
10	68	110	0,96	111	106	94	-05	57	83	86	+26
11	92	105	0,95	162	141	131	-21	78	66	80	-12
12	76	106	1,48	105	149	105	+34	53	105	82	+52
13	80	102	1,11	117	121	123	+04	66	81	86	+15
14	79	94	1,01	125	123	159	-02	82	84	79	+02
15	76	90	0,96	102	112	102	+10	71	72	69	+01
16	67	107	1,11	94	137	120	+43	58	103	39	+45
17	77	98	1,29	105	99	88	-06	70	80	76	+10
18	67	88	1,16	116	135	122	+19	61	84	72	+23
19	88	112	1,15	126	119	132	-07	98	111	103	+13
20	88	97	0,93	119	113	141	-06	63	59	62	-04
21	83	114	0,96	126	119	119	-07	74	123	123	+49
22	71	84	1,6	130	131	140	+01	65	82	79	+17
23	74	125	1,75	119	112	117	-07	85	92	107	+07
24	84	115	0,84	123	134	143	+11	72	56	73	+16
25	77	125	1,45	100	114	100	+14	88	88	82	0
26	96	130	1,21	113	115	89	+02	65	91	20	+26
27	76	88	1,4	116	116	110	0	78	73	65	-05
28	73	86	1,02	126	135	143	+09	80	95	90	+15
29	74	100	1,24	137	131	132	-06	67	78	72	-11
30	98	110	1,07	161	161	158	0	70	89	109	+19
31	81	100	1,06	134	168	122	+34	74	76	83	+03
32	67	96	1,31	124	145	136	+21	83	87	71	+04

As variações da pressão demonstraram 20 (62,5) resultados normais e 12 (37,5%) de anormais.

O teste ortostático (tab. VI) demonstrou que a frequência cardíaca aos 5s variou de 84 a 138 bpm ( $\bar{x}$  = 106,4) sendo 1 (3,12%) considerado anormal. O critério 30:15 variou de 0,79 a 1,75 ( $\bar{x}$  = 1,13) sendo 1 (3,12%) anormal e 4 (12,5%) limítrofes.

A pressão sistólica oscilou de 88 a 168 mmHg ( $\bar{x}$  = 124,7) e com  $\Delta$  variando de -33 a +43 mmHg ( $\bar{x}$  = 4,4).

As respostas, em termos de frequência cardíaca, à administração do propranolol variaram no 1º min de 55 a 90 bpm ( $\bar{x}$  = 69,5), no 5º min de 52 a 91 bpm ( $\bar{x}$  = 68,9) e no 10º min de 53 a 91 bpm ( $\bar{x}$  = 63,9). A média das variações alternou de -3,6 a -25,6 bpm ( $\bar{x}$  = 10,5). Foram considerados abaixo da variação normal 20 (65,2%) resultados (tab. VII).

Após a administração do sulfato de atropina a frequência cardíaca variou de 91 a 145 bpm no 1º min ( $\bar{x}$  = 119), de 92 a 150 bpm ( $\bar{x}$  = 121) no 5º min e 91 a 160 bpm ( $\bar{x}$  = 119,6) no 10º min. A variação média percentual variou de 10,3 a 118,3% ( $\bar{x}$  = 47,6). Três (9,37%) resultados foram considerados anormais. Dois (6,25%) pacientes se recusaram a participar da prova da atropina, apesar de terem concordado em primeira instância (tab. VIII).

Quanto a análise da bateria de testes observamos 13 pacientes (40,62%) com pontuação de 0-1; 15 pacientes (46,87%) com pontuação de 2-3; 4 pacientes (12,50%) com total entre 4 e 7 e nenhum na escala de 8-10 (tab. IX).

**TABELA VII - Variação de frequência cardíaca após uso de propranolol**

Pacientes	Basal	1º Minuto	5º Minuto	10º Minuto	$\Delta$ Média
01	76	67	66	60	11,6
02	72	55	54	54	17,6
03	93	82	83	87	9
04	82	64	68	67	12,3
05	66	70	56	56	5,3
06	66	63	61	63	3,6
07	91	87	88	77	7
08	95	79	81	79	15,3
09	116	90	90	91	25,6
10	68	60	52	56	12
11	92	82	84	85	8,3
12	76	65	67	65	10,3
13	80	67	75	74	14,6
14	79	74	75	74	4,6
15	76	61	60	67	13,3
16	67	62	67	59	4,3
17	77	67	74	76	4,6
18	67	59	55	53	11,3
19	88	70	71	71	17,3
20	88	78	74	74	12,6
21	83	65	65	65	18
22	71	68	65	62	6
23	74	55	57	66	8
24	84	75	74	75	8,6
25	77	67	68	63	11,6
26	96	84	72	86	15,3
27	76	64	66	74	8
28	73	63	63	64	9,6
29	74	65	60	64	11
30	98	85	85	81	14,3
31	81	65	71	71	12
32	65	67	56	59	5,6

**TABELA VIII - Variação de frequência cardíaca após uso de atropina**

Pacientes	Basal	1º Minuto	5º Minuto	10º Minuto
01	67	101	96	94
02	62	120	130	130
03	109	122	121	121
04	77	101	100	104
05	66	141	150	142
06	91	139	132	125
07	x	x	x	x
08	81	128	135	140
09	115	120	132	130
10	82	145	140	139
11	93	110	104	101
12	77	120	121	124
13	95	141	141	130
14	84	108	105	104
15	91	124	120	119
16	69	123	148	160
17	59	109	132	129
18	68	112	129	122
19	100	129	121	119
20	88	112	110	110
21	82	105	101	101
22	68	91	92	91
23	92	135	135	131
24	74	119	120	115
25	86	122	120	130
26	96	140	148	142
27	78	102	102	101
28	77	111	112	111
29	64	108	103	98
30	96	126	124	124
31	86	108	107	10
32	x	x	x	x

**TABELA IX - Bateria de testes autonômicos cardiovasculares**

Paciente	P.S.			O S		Total
	Valsalva	I-E	30:15	P.S. (Supino)	PD (Isométrico)	
01	0	1	1	1	0	3
02	0	0	0	1	0	1
03	0	0	0	2	0	2
04	0	0	0	0	2	2
05	2	0	1	0	0	3
06	0	2	2	0	0	4
07	0	0	0	0	0	0
08	0	0	0	0	0	0
09	0	1	0	0	0	1
10	0	0	2	0	0	2
11	1	2	2	0	2	7
12	0	0	0	0	0	0
13	0	1	0	0	0	1
14	0	2	1	0	0	3
15	0	0	2	0	0	2
16	0	0	0	0	2	2
17	0	0	0	0	1	1
18	0	2	0	0	2	4
19	0	1	0	0	1	2
20	1	2	2	0	0	5
21	0	1	2	0	0	3
22	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	2	2
24	0	0	2	0	1	3
25	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	2	2
27	0	0	0	0	1	1
28	0	1	1	0	0	2
29	0	0	0	0	1	1
30	0	2	0	0	0	2
31	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	1	1

## COMENTÁRIOS

Os testes de avaliação do sistema nervoso autonômico cardíaco servem para demonstrar sua integridade e podem estar relacionados com as manifestações decorrentes de seu acometimento.

Em virtude da existência de uma grande variedade de testes, e de uma extensa gama na avaliação de seus resultados, fica evidente a dificuldade em se estabelecer qual o mais sensível e qual o mais específico, no diagnóstico do envolvimento deste sistema.

Os testes são de fácil execução, de resultados aparentemente simples, porém de avaliação complexa. Como exemplo, podemos referir a manobra de Valsalva, muito empregada na clínica por sua simplicidade<sup>19</sup>, segurança<sup>33</sup> e reprodutibilidade<sup>34</sup>, em que pese existirem padrões de respostas bem estabelecidos, pouco conhecemos sobre os mecanismos envolvidos. Consiste, em teste excessivamente complexo das condições circulatórias, da avaliação da integração dos mecanismos aferentes da pressão, bioquímicos e de estiramento, da integração autonômica central e de seus efetores simpáticos e parassimpáticos<sup>33</sup>. Uma resposta anormal tanto pode ser avaliada como unicamente de origem hidráulica (volemia) cardiovascular<sup>35</sup> como de disfunção autonômica<sup>36</sup>. Assim, fica bem caracterizada a necessidade de se recorrer a testes mais seletivos, quanto a suas respostas, porém sabemos ser difícil localizar o ponto destas alterações na via autonômica<sup>37</sup>.

A neuropatia diabética provavelmente é a complicação mais comum dos diabetes<sup>3,38</sup>, porém ainda permanece incompreendida e inadequadamente explorada. O grau de envolvimento é difuso, podendo todos os sistemas serem afetados<sup>38</sup>.

A neuropatia diabética representa um desafio diagnóstico, pois a síndrome neuropática diabética pode ser a manifestação inicial, mesmo na ausência de outras alterações metabólicas<sup>39</sup>.

Existe dificuldade em quantificar o grau de acometimento da neuropatia autonômica, pois na maioria dos pacientes não encontramos nenhum sintoma deste envolvimento, apesar de ser freqüente a ocorrência da disfunção<sup>40,41</sup>.

A prevalência desta alteração, varia de acordo com a característica da população estudada. Estudando pacientes diabéticos aleatoriamente, independente de sintomas atribuíveis a neuropatia autonômica, Sharpey-Schafer e Taylor<sup>42</sup> encontraram 20% de anormais, Ewing e col<sup>40</sup> 18% e Hilsted e Jensen<sup>18</sup> 40%. É importante assinalar que cada um destes pesquisadores, utilizou um método diferente na análise deste acometimento, Sharpey-Schafer e Taylor<sup>42</sup> usaram a manobra de Valsalva com critérios de avaliação diferentes dos atualmente empregados, Ewing e col<sup>40</sup> empregaram o teste isométrico e Hilsted e Jensen<sup>18</sup> o de arritmia sinusal respiratória.

No nosso estudo utilizamos uma bateria de 5 testes para avaliação deste envolvimento, obtendo uma prevalência de 59,37% de alterações. Porém, na avaliação individual dos testes empregados, esta prevalência oscilou de 15,62% na relação 30:15 do teste supino até 90,62% na freqüência cardíaca do teste isométrico.

A disautonomia até o ponto de se tornar sintomática pode ser uma complicação isolada do diabetes<sup>42-45</sup>.

Quanto aos resultados obtidos do nosso grupo é importante frisar a sua representatividade do ponto de **vista da sua** distribuição homogênea quanto a sexo, idade, tempo de diagnóstico do diabetes e do uso de insulina.

Neste estudo não observamos correlação entre proteinúria, neuropatia periférica, parestesia ( $p > 0,05$ ), retinopatia não proliferativa, sexo e tempo de diagnóstico de diabetes. Verificamos uma correlação entre proteinúria e idade dos pacientes ( $p < 0,05$ ). Encontramos uma associação significativa da proteinúria com os resultados da arritmia sinusal respiratória (proporção I/E na freqüência de 0,1 Hz ( $p < 0,01$ ) e com a proporção 30:15 do teste ortostático ( $p < 0,05$ ).

Em nossa casuística encontramos 3 (6,25%) pacientes com freqüência cardíaca basal de 100 bpm que segundo vários autores<sup>11,46,48</sup> seria um achado clínico de lesão parassimpática. Porém, estes pacientes não apresentaram nenhuma alteração nos testes autonômicos parassimpáticos realizados. Corroborando nossos achados temos os encontrados por Pilati e col<sup>49</sup>, ponderando que este dado pode facilmente ser influenciado por distúrbios emocionais não controláveis considerando-o inespecífico e sem utilidade clínica, com o qual concordamos.

Analisando a proporção I/E (0,1 Hz) com a duração conhecida da doença, a idade dos pacientes, o 30:15 e o teste de Valsalva (segundo os critérios de Levin) vimos existir uma associação a nível de 1% ( $p < 0,01$ ) com o teste de Valsalva e com a idade do paciente, estando em concordância com Berglund e col<sup>50</sup> quanto a manifestação da neuropatia autonômica ser independente da duração da doença ( $p > 0,05$ ), pois que pode se manifestar em pacientes recém diagnosticados e a associação com a idade do paciente.

Queremos alertar para a dificuldade de comparar resultados entre os diversos autores que utilizam a manobra de Valsalva, visto a heterogeneidade das diversas técnicas utilizadas.

Sharpey-Schafer<sup>51</sup> inicia o esforço após inspiração profunda, outros após inspiração normal. Alguns autores mantêm a pressão em 40 mmHg (Ewing<sup>52</sup>, Medina e col<sup>23</sup>) outros a qualquer nível constante (Stone e col<sup>45</sup>). A duração do esforço pode variar de 10 segundos até quando o paciente suportar.

Um ponto importante onde existe consenso é que o paciente deve estar em posição supina. Isto é devido ao fato que os barorreceptores se comportam como receptores de distorção, respondendo com uma expressão de parede do vaso ao aumento de pressão do seu interior<sup>53</sup>. Na posição ereta ocorreria uma diminuição da pressão de pulso, e nos diabéticos os níveis de pressão após a manobra de Valsalva, são menores nesta posição do que na supina.

Quanto ao critério de normalidade temos dois grupos: um de Ewing e col<sup>54</sup> e outro de Levin<sup>19</sup>. Enquanto Ewing e col<sup>54</sup> consideram a taxa de Valsalva normal quando  $\geq 1,21$ , Levin<sup>19</sup> considera normal acima de 1,50. Esta discrepância tem sua explicação; enquanto os níveis preconizados por Levin<sup>19</sup> foram resultantes do exame de 200 pacientes normais e 220 cardiopatas, observando que só um paciente normal teve taxa menor que a preconizada. No caso de Ewing e col<sup>54</sup>, eles assumem que seus limites de normalidade foram arbitrariamente estabelecidos. Com isto poderíamos dizer

que o critério de Ewing e col<sup>54</sup> é mais específico, porém pouco sensível, enquanto o de Levin<sup>19</sup> seria mais sensível. Vários autores consideram alta a incidência de resultados anormais em seus grupos, quando avaliados pelo critério de Levin. No nosso estudo adotamos este critério e em concordância com outros autores<sup>44,50,55</sup>.

A razão pela qual utilizamos o critério de Levin, está na observação de Bennett e col<sup>17</sup>, de que alguns pacientes não apresentam bradicardia após a manobra de Valsalva, mas mesmo assim, ainda teriam a taxa de Valsalva normal, segundo os valores de Ewing e col<sup>54</sup>, indicando que a Valsalva pode ter baixa sensibilidade, portanto o uso dos valores propostos por Levin se mostrariam mais apropriados.

Smith e Smith<sup>56</sup> e Balboa e Ewing<sup>57</sup> notaram que existe uma correlação negativa entre a variável idade e a taxa de Valsalva. Para suprir esta deficiência do teste desenvolveram uma equação de regressão que corrige a taxa de Valsalva quanto a idade  $y = 2,156 - 0,009125x$ , onde se nota que a taxa (y) declinará a razão de 0,009 por ano de idade (x).

Quando estudamos os resultados das variações de pressão no teste isométrico (teste de Tukey e análise de variância), notamos que as pressões sistólica e diastólica se comportavam da mesma maneira ocorrendo uma diferença significativa de ambas em relação ao 1<sup>o</sup> min, a partir do 3<sup>o</sup> min ( $p < 0,05$ ). Para fins de diagnóstico é válido utilizar unicamente a diferença dos níveis pressóricos diastólicos, entre o 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> min, em concordância com Ewing e col<sup>40</sup>, que compararam o resultado do 1<sup>o</sup> min com o ponto mais próximo da interrupção do esforço (nem todos conseguiram manter a contração por 5 min).

A manifestação cardiovascular mais frequentemente associada a neuropatia autonômica é a hipotensão postural, traduzida na clínica por uma queda da pressão diastólica da ordem de 30 mmHg<sup>58</sup>.

A razão do emprego dos níveis de pressão sistólicos como referência se deve ao fato que após bloqueio farmacológico autonômico ocorre queda da pressão arterial sistólica, mas não da pressão diastólica e nem da pressão de pulso<sup>59</sup>.

É interessante notar que apesar do repouso a posição ereta é um grande estímulo autonômico<sup>60,61</sup>.

O nosso paciente de n<sup>o</sup> 14 negou peremptoriamente qualquer sintoma atribuível à hipotensão postural e aos 6 min de posição de pé, referiu sensação de desmaio iminente, sem sudorese, fome ou qualquer outra manifestação associável a hipoglicemia. Observamos intensa bradicardia (50 bpm) e os níveis tensionais em 90 x 60 mmHg, retornando aos níveis pré-testes ao ser colocado em posição supina.

É importante ressaltar que o paciente já vivenciou quadros de hipoglicemia prévios, estando apto a reconhecer seus sintomas e que ele não tinha participado de nenhum teste farmacológico.

Acreditamos que se enquadra na descrição feita por Berglund e col<sup>50</sup> de uma hipotensão ortostática assimpaticotônica, que seria caracterizada por uma queda da pressão arterial sistólica maior que 20

mmHg e um aumento da frequência cardíaca menor que 10 bpm.

Existem vários componentes participantes da hipotensão postural: perda de controle vasomotor do leito vascular esplâncnico, podendo ou não ocorrer uma perda de tonus vasomotor dos membros inferiores<sup>41</sup>, incrementos inadequados da renina plasmática, catecolaminas circulantes e vasopressina.

Quanto ao critério 30:15, Maisey<sup>68</sup> o considera uma medida a ser considerada. Naik e col<sup>63</sup> questionam a capacidade do índice 30:15 traduzir um comprometimento parassimpático. O próprio Ewing<sup>52</sup> recomenda uma certa flexibilidade no seu uso e interpretação. Williams<sup>64</sup> descreve que o 30:15 é independente da frequência cardíaca basal<sup>24</sup>, o que no caso dos pacientes com disautonomia talvez constitua um aspecto negativo do teste.

No tratamento do resultado da prova farmacológica com o propranolol através da análise da variância não observamos variação significativa entre o estado basal e o 1<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> min subsequentes à aplicação.

Levy<sup>65</sup> já observara que as influências parassimpáticas sobre a frequência cardíaca predominavam de tal forma sobre os efeitos simpáticos, que a indução de um bloqueio simpático completo podia não resultar numa desaceleração cardíaca significativa, mesmo quando existia um tono simpático apreciável. Poderia conduzir a conclusão errônea, que a ausência da variação significativa da frequência cardíaca após o bloqueio, era devida a ausência de tono simpático prévio eficaz<sup>47,65</sup>.

Partindo do pressuposto que a elevação da pressão diastólica no teste isométrico seria mediada pela via simpática, fizemos uma análise de correlação a qual se mostrou não significativa ( $p > 0,05$ ). Possivelmente, devido à baixa variabilidade da frequência cardíaca após o uso do propranolol sendo que o valor do teste F, indica que não houve diferença significativa entre as médias aritméticas do 1<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> min. Não observamos nenhum efeito colateral significativo após a aplicação do propranolol nas doses recomendadas.

Quanto a prova farmacológica utilizando-se o sulfato de atropina, tivemos uma prevalência de 3 (9,73%) anormais. As variações obtidas foram significativas tanto no 1<sup>o</sup>, quanto no 5<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> min ( $p < 0,05$ ) não havendo diferença significativa ( $p > 0,05$ ) destas medidas entre si. Assim, ficou demonstrado que a variação atingida no 1<sup>o</sup> min é representativa das outras duas medidas.

Tivemos complicações consideradas moderadas por Long<sup>66</sup> e uma queixa quase universal de xerostomia e “cabeça vazia” após a aplicação das doses preconizadas do sulfato de atropina.

Em vista destes resultados recomendamos só aplicar o teste do sulfato de atropina em pacientes que apresentem outros testes que avaliem a via parassimpática normal.

Quanto a bateria de testes autonômicos cardiovasculares, Ewing e col<sup>67</sup> em 543 pacientes estudados

observaram uma prevalência de pacientes normais/anormais igual a nossa (40,60%). Porém, eles obtiveram uma distribuição diferente da do nosso estudo com 39% de lesões iniciais (versus 46,87% no nosso estudo), 15% de lesões definitivas (12,5% no nosso) e 22% de lesões graves (nenhum em nosso estudo).

Medina e col<sup>23</sup> observaram em sua casuística uma prevalência de 29,8% de normais, 43,8% de precoces, 12,5% de definitivos e 6,9% de graves. Estes achados mostram um grau de concordância com os nossos estudos nas lesões classificadas de precoces e definitivas. Eles também manifestaram estranheza quanto ao alto índice de lesões graves observadas por Ewing e col<sup>67</sup>, sendo que a explicação talvez repouse no fato que os pacientes por eles observados foram acompanhados por longo prazo (10 anos).

Quando comparamos a tabela de complicações diabéticas com os resultados da bateria de testes autonômicos cardiovasculares a correlação não foi significativa ( $p > 0,05$ ), assim como para a análise isolada da tabela de complicações com os testes simpáticos e parassimpáticos ( $p > 0,05$ ). Isto vem reforçar a impressão que tivemos ao longo do estudo, de uma evolução independente do comprometimento do sistema nervoso autonômico das complicações de outros órgãos/sistemas devido ao diabetes, inclusive da própria neuropatia sensorio-motora.

A disfunção difusa e heterogênea do sistema autonômico ainda não pode ser devidamente explicado por raciocínio bioquímico ou neuroanatômico<sup>43</sup>. É intrigante observar a inexplicável e evidente discrepância entre a gravidade dos achados patológicos e a relativa pobreza da clínica em muitos casos.

O próprio Ewing<sup>67</sup> por ocasião da reavaliação da sua experiência com os testes de função autonômica cardiovascular chegou a conclusão que tanto o sistema simpático quanto o parassimpático participam dos 5 testes. Uma divisão em testes simpáticos e parassimpáticos é clinicamente conveniente, porém não traduz rigorosamente todos os complexos mecanismos fisiológicos envolvidos. Sugere que se refira a testes para frequência cardíaca e testes para pressão arterial, em vez de seu diagnóstico quanto ao mecanismo autonômico preciso de cada reflexo testado. Acreditamos, que nenhum teste é categórico para o diagnóstico da disautonomia cardiovascular, preconizando o uso da bateria de testes, até encontrar-se um único teste fidedigno de avaliar tal entidade.

A avaliação da integridade deixou de ser um mero exercício acadêmico. Estes testes podem ser anormais na ausência dos sintomas sugestivos de disautonomia, o que lhes atribui um valor indiscutível como meio de detecção precoce desta complicação.

Clark e Ewing<sup>69</sup> demonstraram uma correlação significativa entre o número de testes anormais e a taxa de mortalidade em 5 anos. Ewing e col<sup>70</sup> mostraram que de 37 pacientes diabéticos, 21 (56,7%) tinham testes auto-

nômicos anormais. Destes, 47,6% morreram em 2,5 anos. Ewing e col<sup>71</sup> demonstraram em outro trabalho que em pacientes diabéticos com testes autonômicos normais, a expectativa de vida era normal. Nos diabéticos com testes autonômicos cardiovasculares anormais a expectativa de vida se reduzia para 56% em 2,5 anos e para 44% em 5 anos.

A importância do diagnóstico precoce da complicação se basearia na proposta de desenvolver um tratamento para evitá-la pois, segundo Rundles<sup>72</sup> "50% dos diabéticos viverão com pouco ou nenhum tratamento por muitos anos. Nele, o desenvolvimento de complicações degenerativas é o único critério pelo qual se pode julgar a adequação de um tratamento".

## SUMMARY

*Thirty-two insulin-dependent (type I) diabetic patients were studied to detect cardiovascular autonomic nervous system involvement.*

*Half percent (16 cases) were men. Their ages ranged from 6 to 64 years (29.03 years). The average time of diagnosed diabetes was 6.5 years.*

*The group was submitted to several clinical (respiratory, arrhythmia, Valsalva, isometric, orthostatic) and pharmacological tests (propranolol and atropine). The physiological responses were measured as heart beat frequency and blood pressure. Results were analyzed by various statistical methods.*

*Evaluation through a diabetic complication scale showed that ten (31.25%) were uncomplicated, 14 (43.75%) at grade 1, four (12.50%) at grade 2, two (6.25%) at grade 3 and two (6.25%) at grade 4. This scale only correlated to the term of diabetes ( $p < 0.01$ ).*

*Results from the autonomic test battery indicated that 12 (37.50%) had isolated parasympathetic damage, five (15.62%) sympathetic lesions and two (6.25%) had mixed type involvement.*

*We observed, as to cardiovascular autonomic involvement, 13 (40.62%) had no involvement and 19 (59.38%) had some degree of damage; in the latter group, 15 (46.78%) had early lesions and four (12.50%) definite.*

## REFERÊNCIAS

1. Podolsky S, Bradley RF—Treatment of diabetes with insulin. In: Podolsky S—Clinical Diabetes: Modern Management. 2 ed. New York, Appleton, Century-Crofts, 1980. cap. 5, p. 91.
2. Hilsted J, Madsbad S, Krarup T et al—Hormonal, metabolic, and cardiovascular responses to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 28: 313, 1979.
3. Ellenberg M—Diabetic neuropathy. In: Ellenberg M, Rifkin H—Diabetes Mellitus. New York, Medical Examination, 1983. p. 777.
4. Vincent NH, Ellis S—Inhibitory effect of acetylcholine on glycolysis in the isolated guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther*, 139: 60, 1963.
5. Christensen NJ—Diabetic angiopathy and neuropathy. *Acta Med Scand*, 541: 1, 1972.
6. Sprinz N—Nerve disease in diabetes mellitus. *Med Clin North Am*, 62: 787, 1978.
7. Faerman J, Jaodinsky M, Podolsky S—Diabetic neuropathy and sexual dysfunction. In: Podolsky S, Bradley RF—Clinical Diabetes: Modern Management. New York, Appleton-Century-Crofts, 1980. p. 293.



8. Kozak G—Diabetic neuropathies. In: Kozak G—Clinical Diabetes Mellitus. Philadelphia, W.B. Saunders, 1982. p. 288.
9. Bernstein RK—Severe diabetic autonomic neuropathy in 14 year-old girl, normalized after 15 months of improved glycemic control. *Diab Care*, 9: 310, 1986.
10. Winegrad AI, Simmons DA, Martin DB—Has one diabetic complication been explained? *N Engl J Med*. 308: 152, 1983.
11. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF—Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Int Med*. 92: 308, 1980.
12. Page M, McB, Watkins PJ—Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, 1: 14, 1978.
13. Editorial. Diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*. 3: 2, 1974.
14. Librenti MC, Galimberti G, Comi G et al—Clinical reliability of cardiovascular autonomic tests in diabetic patients. *Diab Res Clin Proe*, 9: S358, 1985.
15. França GV—Código internacional de ética médica. In: França GV—Direito Médico 3 ed. São Paulo, BYK-Prociex, 1982. p. 355.
16. Kahn JK, Zola B, Juni JE et al—Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diab Care*, 9: 389, 1986.
17. Bennett T, Farquhar IK, Hosking DJ et al—Assessment of methods for estimating autonomic nervous control on the heart in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 27: 1167, 1978.
18. Hilsted J, Jensen SB—A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med Scand*, 205: 385, 1979.
19. Levin AB—A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol*, 18: 90, 1966.
20. Campbell IW, Ewing DJ, Harrower ABD et al—Peripheral and autonomic nerve function in diabetic ketoacidosis. *Lancet*, 24: 167, 1976.
21. Ewing DJ—Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med*. 55: 321, 1978.
22. Fagreau L, Linnarsson D—Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *J appl Physiol*, 40: 679, 1976.
23. Medina JL, Guerra MF, Cruz MA e col—Lesão do sistema nervoso autônomo cardiovascular em diabéticos. Avaliação de resultados dos cinco testes usados. Correlação com alguns parâmetros clínicos e laboratoriais. *Rev Port Cardiol*, 5: 157, 1986.
24. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A et al—Immediate heart rate response.
25. Pompeu F, Albanesi F, FM, Gomes MB e col—Desnervação cardíaca e neuropatia autônoma. *Med Hoje*, 49: 110, 1979.
26. Black JW, Duncan WAM, Shanks RG—Comparison of some properties of pronethalol and propranolol. *Br J Pharmacol*, 25: 577, 1965.
27. Jose AD, Collison D—the normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res*, 4: 160, 1970.
28. Jose AD, Taylor RR—Autonomic blockade by propranolol and propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest*, 48: 2019, 1969.
29. Shanks RG—The pharmacology of beta sympathetic blockade. *Am J Cardiol*, 18: 308, 1966.
30. Spodick DH, Meyer MB, Quarry-Pigott VM—Effect of b-adrenergic blockade on beat-to-beat response to Valsalva manoeuvre. *Br Heart J*. 36: 1082, 1974.
31. Stephen SA—Unwanted effects of propranolol. *Am J. Cardiol*, 18: 463, 1966.
32. Thomson PD, Melman KL—Clinical assessment of autonomic function. *Anesthesiology*, 29: 724, 1968.
33. Eckberg DL—Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. *Am J Physiol*, 239: H581, 1980.
34. Eichorst H—Beiträge zur pathologie der nerven und musteln. *Archiv Pathol Anat Physiol Klin Med*. 127: 1, 182. Apud: **Watkins PJ, Mackay JD**—Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Int Med*. 92: 304, 1980.
35. Stone DJ, Lyon AF, Teirstein AS—A reappraisal of the circulatory effect of the Valsalva maneuver. *Am J Med*. 39: 923, 1965.
36. Leon DF, Shaver JA, Leonard JJ—Reflex heart rate control in man. *Am Heart J*. 80: 729, 1970.
37. Banaister R, Sever P, Gross M—Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progressive autonomic failure. *Brain*, 100: 327, 1977.
38. Ellenberg M—Diabetic complications without manifest diabetes. Complications as presenting clinical symptoms. *JAMA*, 183: 926, 1963.
39. Ellenberg M—Diabetic neuropathy: Clinical aspects. *Metabolism*, 25: 1627, 1976.
40. Ewing DJ, Irving JB, Kerr F et al—Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function. *Clin Sei Mol Med*, 46: 295, 1974.
41. Friedman SA, Freiberg P, Colton J—Vasomotor tone in diabetic neuropathy. *Ann Int Med*, 77: 353, 1972.
42. Sharpey-Schufner EP, Taylor PJ—Absent circulatory reflexes in diabetic neuritis. *Lancet*, 1: 559, 1960.
43. Hosking DJ, Bennett T, Hampton JR—Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 27: 1043, 1978.
44. Low PA, Walsh JC, Huang CY et al—The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain*, 98: 341, 1975.
45. Martin MM—Diabetic neuropathy. A clinical study of 150 cases. *Brain*, 76: 594, 1952.
46. Bennett T, Hosking DJ, Hampton JR—Cardiovascular control in diabetes mellitus. *Br Med J*, 2: 585, 1975.
47. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ—Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*, 3: 15, 1975.
48. Wheeler T, Watkins PJ—Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J*, 4: 584, 1973.
49. Pilati G, Ciavarella A, Marchesini G et al—Abnormal cardiovascular reflexes in juvenile diabetics as preclinical signs of autonomic neuropathy. *G Ital Cardiol*, 11-2139, 1981.
50. Berglund B, Wajngot A, Freyhuss U et al—Cardiovascular reflexes in short-term diabetics with normal physical working capacity. *Scand J Clin Lab Invest*, 40: 749, 1980.
51. Sharpey-Schater EP—Effect of Valsalva's manoeuvre on the normal failing circulation. *Br Med J*, 1: 693, 1960.
52. Ewing DJ—Testing for autonomic neuropathy. *Lancet*, 1: 224, 1981.
53. Appenzeller O, Goss JE—Glucose and baroreceptor function. Effects of oral administration of glucose on baroreceptor function in cerebrovascular disease and in other disorders with baroreceptor reflex block. *Arch Neurol*, 23: 137, 1970.
54. Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA et al—Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, 2 1354, 1973.
55. Bennett T, Hosking DJ, Hampton JR—Baroreflex sensitivity and responses to the Valsalva manoeuvre in subjects with diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psych*, 39: 178, 1976.
56. Smith SE, Smith SA—Heart rate variability in healthy subjects measured a bedside computer-based technique. *Clin Sci*, 61: 379, 1981.
57. Baldwin VS, Ewing DJ—Heart rate response to Valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals, and relation to variation in resting heart rate in diabetics. *Br Heart J*, 39: 641, 1977.
58. Freychuss U—Cardiovascular adjustment to somatomotor activation. The elicitation of increments in heart rate, aortic pressure and venomotor tone with the initiation of muscle contraction. *Acta Physiol Scan*, 342: 5, 1970.
59. Lewis SF, Taylor WF, Bastian BF et al—Haemodynamic responses to static and dynamic handgrip before and after autonomic blockade. *Clin Sci*, 64: 593, 1983.
60. Pompeu F—Neuropatia diabética. In: Arduino F—Diabetes Mellitus. 3 ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan. 1980. p. 413.
61. Zola B, Kahn JK, Juni JE et al—Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metabol*, 63: 208, 1986.
62. Campbell IW, Ewing DJ, Harrower ABD et al—Peripheral and autonomic nerve function in diabetic ketoacidosis. *Lancet*, 24: 167, 1976.
63. **Naik RB, Mathis CJ, Warren DJ**—Diagnosing autonomic neuropathy. *Lancet*, 1: 328, 1981.
64. Williams JG—Autonomic neuropathy in diabetics: a review. *J R Soc Med*, 76: 502, 1983.
65. Levy MN—Sympathetic-parasympathetic interaction in the heart. *Circ Res*, 29: 437, 1971.
66. Loog JW—Clinical Management of Prescription Drugs. Philadelphia, Harper and Row, 1984. Section 3, p. 927.

67. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ et al—The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diab Care*, 8: 491, 1985.
68. Maisey DN—Tests of autonomic function. *Lancet*, 1: 46,1981.
69. Clarke BF, Ewing DJ—Cardiovascular reflex tests in the natural history of diabetic autonomic neuropathy. *New York State J Med*. 85: 903, 1982.
70. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF—Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, 1: 601, 1976.
71. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF—The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med*. 1983: 95,1980.
72. Rundles RW—Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. *Medicine (Baltimore)*, 24:111,1945.