

Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética: Fatores de Risco, Impacto Clínico e Diagnóstico Precoce

Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Risk Factors, Clinical Impact and Early Diagnosis

Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim, João Roberto de Sá, Antonio Roberto Chacra, Sérgio Atala Dib

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) constitui uma das complicações de maior repercussão clínica do diabetes melito (DM) e, ao mesmo tempo, está entre as menos diagnosticadas. Nesta revisão, são discutidos os principais fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da NAC nos pacientes com DM, a história natural da neuropatia autonômica e seu impacto na doença cardiovascular do DM, bem como os testes para o diagnóstico precoce e o estadiamento da NAC na prática clínica. A pesquisa bibliográfica teve como base dois bancos de dados: Medline e Tripdatabase, com os seguintes descritores: *diabetic cardiovascular autonomic neuropathy* e *cardiovascular autonomic neuropathy and diabetes*. Os artigos de 1998 a 2007 em inglês e alemão foram selecionados. A NAC em estágios iniciais (precoce e intermediária) pode ser diagnosticada e revertida, porém, nos casos avançados (estágio grave), resta apenas o tratamento sintomático. A NAC está associada a um maior índice de morbidade e mortalidade cardiovasculares e pior qualidade de vida nos indivíduos diabéticos.

Introdução

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) ocorre quando há lesão das fibras autonômicas periféricas (simpático e parassimpático) relacionadas ao sistema cardiovascular (SCV), resultando em distúrbios na sua regulação neuro-humoral. O balanço simpático-vagal (tônico e fásico) modula a função de três das principais estruturas do SCV: nó sinusal (frequência cardíaca), ventrículos (volumes sistólico e diastólico finais) e vasos sanguíneos, incluindo a microcirculação (resistência periférica total).

Assim, o sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha papel fundamental na modulação da dinâmica do SCV por

Palavras-chave

Diabetes melito, doenças do sistema cardiovascular, doenças do sistema nervoso autônomo, fatores de risco, mortalidade, neuropatias diabéticas.

meio da interação entre o tônus simpático e vagal que, em condições fisiológicas, atuam em *feedback* negativo, isto é, a ativação de um é acompanhada pela inibição do outro.

Na prática clínica, usualmente avalia-se essa modulação por meio do chamado estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), isto é, via análise das flutuações espontâneas e induzidas que ocorrem na FC (ou no intervalo RR do eletrocardiograma), como resultado das atividades simpática e parassimpática do SNA sobre o automatismo sinusal.

A maioria dos pacientes com polineuropatia (PNP) diabética apresentam algum grau de disfunção autonômica. Aqueles pacientes com predominância dos sinais e sintomas autonômicos são considerados portadores de neuropatia autonômica diabética (NAD). Embora esta possa afetar qualquer sistema orgânico, geralmente se inicia pelos sistemas neurovascular cutâneo (microcirculação dos pés) e cardiovascular (NAC). Posteriormente, afeta os sistemas gastrointestinal (gastroparesia, obstipação e diarreia) e geniturinário (incontinência urinária, bexiga neurogênica e disfunção erétil).

A NAC é uma das complicações mais importantes do DM, pois a sua presença está associada com uma piora no prognóstico e na qualidade de vida do paciente. As seguintes manifestações clínicas estão associadas à NAC: taquicardia de repouso, hipotensão ortostática (HO) grave, síncope, intolerância a exercício físico (por bloqueio das respostas cronotrópica e inotrópica), instabilidade peroperatória, isquemia e infarto do miocárdio assintomáticos, disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo (VE) e riscos aumentados de nefropatia, insuficiência renal crônica (IRC), acidente vascular cerebral (AVC) e morte súbita de origem cardíaca (MSC).

Apesar do seu potencial impacto negativo na qualidade de vida dos seus portadores, a NAC está entre as complicações menos compreendidas e diagnosticadas dos indivíduos com DM. Esse tipo de neuropatia pode ser encontrado, de um modo geral, em aproximadamente 25% dos pacientes com diabetes melito do tipo 1 (DM1) e em 34% daqueles com diabetes melito do tipo 2 (DM2). A prevalência de NAC aumenta progressivamente em proporção direta com a idade, a duração do DM e o mau controle glicêmico¹.

A NAC pode ser subdividida em *subclínica* (em que predominam alterações funcionais e reversíveis) e *clínica* (quando já há alterações neuronais estruturais): a primeira somente é diagnosticada por meio de testes e pode ocorrer já a partir do diagnóstico de determinados tipos de DM ou logo nos primeiros anos da doença; a segunda forma, como

Correspondência: Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim •

Rua Borges Lagoa, 1065/110 - Vila Clementino - 04038-032 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: rolim777@gmail.com

Artigo recebido em 21/08/2007; revisado recebido em 23/10/2007; aceito em 06/11/2007.

o próprio nome indica, é sintomática e ocorre em estágios mais avançados da doença².

As fibras autonômicas estão comprometidas nos vários subtipos clínicos de neuropatias diabéticas. No tipo mais comum (PNP clássica: simétrica, distal e predominantemente sensitiva), há uma forte correlação entre a lesão progressiva das fibras somáticas e autonômicas, isto é, hoje sabemos que 50% dos diabéticos portadores de PNP têm NAC assintomática, ao passo que 100% dos portadores de NAC sintomática apresentam PNP clássica^{3,4}.

O objetivo desta revisão foi encontrar e discutir a melhor evidência disponível na literatura recente (de 1998 a 2007), a fim de se esclarecerem três questões fundamentais:

1) Quais são os principais fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da NAC nos indivíduos com DM? Há alguma diferença entre a NAC do DM1 e a do DM2?

2) Qual a história natural e o impacto clínico da NAC no DM ou, em termos práticos, qual a significância desse diagnóstico para o médico e para o paciente diabético?

3) Como fazer o diagnóstico precoce e o estadiamento na prática clínica e quais os melhores testes em termos de especificidade, sensibilidade e reprodutibilidade atualmente?

Para tanto, utilizou-se a seguinte estratégia: levantamento bibliográfico em dois bancos de dados (Medline e Tripdatabase) com os descritores *diabetic cardiovascular autonomic neuropathy* e *cardiovascular autonomic neuropathy and diabetes*. Foram selecionados os artigos de 1998 a 2007 (total de 106 referências) de línguas inglesa e alemã. Porém, também foram incluídos os artigos anteriores a 1998, desde que tivessem relevância ou um alto índice de citação (19 referências).

Fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da NAC nos pacientes com diabetes melito. Diferenças entre a NAC do DM1 e do DM2

O risco para o desenvolvimento da disfunção autonômica no DM depende de vários fatores. No entanto, há dois que estão bem estabelecidos na literatura e são comuns tanto para o DM1 quanto para o DM2: a duração do DM e o grau de controle glicêmico^{2,5-7}. Em ambos os tipos de DM, o mau controle glicêmico (hiperglicemia crônica) desempenha papel importante tanto na fisiopatologia inicial (estresse oxidativo, disfunção da microcirculação por perda de óxido nítrico e lesão da célula de Schwann por acúmulo de radicais livres) como na progressão (degeneração axonal e apoptose neuronal) da NAC⁸⁻¹⁰. Embora as neuropatias diabéticas estejam classificadas entre as complicações microangiopáticas do DM, hoje se sabe que o mecanismo fisiopatológico é multifatorial e há suficiente evidência de que PNP de fibras finas e mesmo NAC podem anteceder o DM (PNP da intolerância a glicose ou do pré-diabetes)¹⁹. De qualquer forma e embora fuja ao escopo desta revisão, a via final comum dos diferentes mecanismos já descritos para explicar a fisiopatologia da PNP parece ser o estresse oxidativo e nitrativo^{4,9}.

A presença de NAC, entretanto, não está somente associada

à duração e ao grau de hiperglicemia. Nos últimos anos, vários estudos^{6,11-15} mostraram de forma consistente que fatores de risco cardiovasculares (FRCV) têm papel importante no desenvolvimento da NAC, como pressão arterial sistólica (PAS), índice de massa corpórea (IMC), triglicérides e tabagismo. É interessante notar que esses fatores têm pelo menos dois pontos em comum: são potencialmente modificáveis e estão associados à resistência à ação da insulina, sugerindo mais uma vez que a NAC pode surgir junto com a síndrome metabólica.

Mais importantes, no entanto, foram os resultados do estudo Steno 2, em que o tratamento multifatorial (hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia e microalbuminúria) intensivo de pacientes com DM2 reduziu em 68% o risco de progressão da NAC^{13,14}. Também é bastante conhecido o papel do controle intensivo (com três doses de insulina NPH) na prevenção e no retardo da NAC em pacientes com DM1: no clássico estudo DCCT houve uma redução na sua prevalência de 53%¹⁶.

Em relação às diferenças entre a NAC no DM1 e no DM2, vale salientar que os sinais e sintomas surgem mais tardiamente no DM1 do que no DM2, ou seja, a grande maioria dos DM1 portadores de NAC permanece totalmente assintomática durante anos, e, quando os sintomas ocorrem, a NAC em geral se encontra em estágios avançados e irreversíveis¹⁷.

Já no DM2, a NAC parece ser mais prevalente, mais precoce e de maior mortalidade^{8,18}. Provavelmente isso se deve à maior duração das anomalias metabólicas (disglicemia) que ocorrem antes mesmo do diagnóstico do DM2, nos estágios de pré-diabetes e síndrome metabólica^{19,20}. Essas diferenças sugerem que a história natural da NAC apresenta diferentes vias de progressão no DM1 e no DM2, e, ainda mais, os mecanismos fisiopatológicos também parecem ser diferentes. Durante a última década, vários estudos demonstraram que auto-anticorpos do tipo antigânglio simpático, antinervo vago ou antiglicoproteína associada à mielina ocorrem em uma proporção substancial de pacientes com DM1, e muitos destes apresentavam NAC grave²¹.

Também chama a atenção o fato de que os sintomas da NAC são inexplicavelmente incomuns e, quando presentes, oscilam e nem sempre progridem, como é o caso da HO. Na realidade, hoje se sabe que a grande maioria dos diabéticos portadores de NAC permanece por décadas assintomática e menos de 1% desenvolve HO sintomática^{1,2}. Isso realça a importância de se realizarem testes quantitativos para o diagnóstico da NAC nas fases iniciais e ainda reversíveis, pois a história clínica e o exame físico são ineficazes para o diagnóstico precoce²².

Nas duas últimas décadas, houve um grande avanço no conhecimento dos fatores de risco (FR) para o início e a progressão da NAC, graças ao advento de métodos mais sensíveis e específicos para o seu diagnóstico. É o caso do estudo da VFC que permite uma avaliação não-invasiva, seletiva e longitudinal da função autonômica, por meio de uma análise matemática da magnitude das flutuações da FC²³.

No DM2, os seguintes fatores de risco estão associados com redução na VFC: idade, obesidade, hiperinsulinemia, duração do DM, hipertensão arterial, retinopatia, PNP e tabagismo^{1,2,24,25}. No DM1, os fatores que aumentam o risco de desenvolver NAC são: HbA1c, PAS, idade, retinopatia,

albuminúria, PNP, hipertrigliceridemia, dislipidemia, sexo (feminino) e tempo de exposição à hiperglicemia^{6,11,26-28}. Na tabela 1 estão resumidos os dados atuais que diferenciam ou não a NAC no DM1 e no DM2, em relação aos fatores de risco e à história natural. Conclui-se que há diferenças modestas entre a NAC do DM1 e do DM2 em relação aos FR e que, na história natural, a progressão da NAC parece ser mais rápida no DM2.

História natural da neuropatia autonômica cardiovascular e seu impacto na doença cardiovascular do diabete melito

Embora a história natural da NAC no DM prossiga com amplas zonas de penumbra, muito se avançou na última década em relação ao seu prognóstico. Apesar das dificuldades como a falta de padronização e de metodologia única no diagnóstico entre os diferentes estudos epidemiológicos, sabe-se que a NAC tem prevalência que varia de 7,7% em pacientes com DM1 recém-diagnosticados (embora esta possa estar relacionada a alterações hemodinâmicas transitórias) até 90% dos DM1 candidatos a transplante de pâncreas².

Um estudo finlandês²⁹ acompanhou pacientes com DM2 por dez anos e encontrou que a prevalência de NAC, avaliada pela VFC, aumentou de 5% para 65%, enquanto no grupo controle (não-diabético) foi de 2% para 28%. Já a prevalência de HO (queda de 20 mmHg ou mais na PAS ao terceiro minuto de ortostatismo) aumentou de 7% para 24% no grupo

estudado (DM2) e de 6% para 9% nos controles, após dez anos. Além disso, a presença de NAC após cinco anos foi um fator de risco independente para AVC^{30,31}.

Desde o início da década de 1980, numerosos estudos já vinham demonstrando um aumento da mortalidade em diabéticos com NAC, como se pode observar na tabela 2^{5,7,29,32-41}. No entanto, somente em recente metanálise⁴² pôde-se estabelecer uma forte associação entre o grau de disfunção autonômica e o risco de morte. Nessa metanálise, revisaram-se quinze trabalhos envolvendo um total de 2.900 pacientes diabéticos com e sem NAC. Durante o período de *follow-up* que variou de 0,5 a 16 anos, a mortalidade foi consistentemente maior nos portadores de NAC (30%) do que nos pacientes sem NAC (13%).

A grande crítica, entretanto, que se faz atualmente a todos esses estudos é o fato de que doença arterial coronária (DAC) frequentemente coexiste com NAC nos diabéticos e esta pode, de fato, não ser o único fator responsável pela maior mortalidade cardiovascular no DM⁴³. De qualquer forma, hoje há forte evidência de que a NAC é um fator de risco independente para mortalidade CV em diabéticos⁴⁴, e já foi demonstrado que pacientes com NAC associada a hepatopatia e alcoolismo (não-diabéticos) também apresentam um risco maior de mortalidade⁴⁵.

Os mecanismos propostos para explicar esse aumento da mortalidade são: dificuldade de reconhecimento de angina (são comuns as manifestações atípicas como náuseas, dispnéia e cansaço), isquemia ou IAM assintomáticos, disfunção da auto-regulação do fluxo coronariano, aumento da frequência cardíaca, disfunção sistólica e diastólica do VE, elevado risco de arritmias (intervalo QT prolongado), diminuição da proteção noturna contra IAM, alteração do ciclo circadiano da PA, aumento da massa cardíaca, risco elevado de microalbuminúria e, finalmente, apnéia^{1,2}. Também é bastante conhecida a síndrome da morte no leito (*dead in bed*) em cujo mecanismo a tríade NAC + descarga simpato-adrenérgica + hipoglicemia noturna desempenha papel fundamental⁴⁶.

Diversos estudos clínicos^{42,43,47,48} sugerem participação importante da NAC na etiopatogenia da isquemia miocárdica assintomática (IMA) que ocorre nos diabéticos. Em um estudo amplo e prospectivo⁴⁷, avaliaram-se 434.877 pacientes com IAM e 33% destes não apresentaram dor precordial. As porcentagens de pacientes com DM foram de 32,6% entre aqueles avaliados com ausência de dor precordial vs 25,4% no grupo apresentando dor precordial. Ainda mais, inúmeros estudos têm mostrado uma associação independente entre NAC e DAC assintomática⁴⁹⁻⁵¹. Recentemente, a IMA foi um preditor independente de eventos CV graves (MSC e IAM) em diabéticos do tipo 2 assintomáticos⁵².

Ao contrário, em recente artigo de revisão⁵³, um pesquisador levanta uma antiga controvérsia: a de que a NAC não seria a responsável pela maior incidência de isquemia e infarto silenciosos nos diabéticos, e sim a aterosclerose acelerada que ocorre nestes últimos. De qualquer forma, ambas as hipóteses são compatíveis com uma terceira possibilidade: a de que a NAC pode exercer um efeito direto acelerando ainda mais o processo de aterosclerose no DM⁴⁶.

Tabela 1 - NAC no DM1 e DM2: diferenças em relação aos fatores de risco e à história natural

Fatores de risco	DM Tipo I	DM Tipo II
Idade	+	+
Sexo (feminino)	+	-
Obesidade	-	+
Hiperinsulinemia	na	+
Duração do DM	++	++
Tabagismo	+	+
HbA1c	++	++
Hipertensão	++	+
Retinopatia	++	+
Hipertrigliceridemia	+	+
PNP clássica	++	++
Microalbuminúria	++	++
Dislipidemia (> LDL e < HDL)	+	(+)
História natural		
Prevalência ao diagnóstico do DM	7,7%	5%
Prevalência após 10 anos	38%	65%
Prevalência (aleatória)	25%	34%

Associação forte: ++; moderada: +; não encontrada: -; controversa: (+); na: não-aplicável.

Tabela 2 - Mortalidade em pacientes diabéticos com (NAC+) e sem neuropatia autonômica cardiovascular (NAC-)

Autores	Ref.	Follow-up (anos)	Número de testes	Mortalidade				Valor de P
				NAC+		NAC-		
				n	%	n	%	
Ewing e cols. (1980)	5	5	3+S	21/40	53	5/33	15	<0,05
Hasslacher e cols. (1983)	32	5	1	3/16	19	3/42	7	NS
Navarro e cols. (1990)	33	3,3 (1 – 7,3)	2	41/175	23	2/57	4	<0,05
Sampson e cols. (1990)	7	10	1+S	18/49	37	4/38	11	<0,05
O'Brien e cols. (1991)	34	5	4	23/84	27	21/422	5	<0,05
Ewing e cols. (1991)	35	3	5+QTc	10/32	31	3/39	8	<0,05
Jermendy e cols. (1991)	36	5	4+QTc	12/30	40	1/23	4	<0,05
Rathmann e cols. (1993)	37	8	2+QTc	8/35	23	1/35	3	<0,05
Luft e cols. (1993)	38	8 (6 – 10)	4	7/34	21	1/19	5	NS
Navarro e cols. (1996)	39	1 – 11,5	2	101/359	28	6/128	5	<0,05
Orchard e cols. (1996)	40	2	1	8/88	9	9/399	2	<0,05
Töyry e cols. (1996)	29	10	1	3/23	13	3/99	3	<0,05
Veglio e cols. (2000)	41.	5	2+QTc	10/76	13	10/240	4	<0,05
Total		Média: 5	–	265/1.041	25	69/1.574	4	–

NS - não-significante; Qtc - intervalo QT corrigido; S - sintomas autonômicos; Ref. - referência.

De fato, atualmente há evidência, tanto experimental quanto clínica de que artérias periféricas submetidas à simpatectomia apresentam aterosclerose grave (macroangiopatia) por um duplo mecanismo:

1) *Efeito hemodinâmico* - onde a própria ejeção mais rápida do volume sistólico (resultante da taquicardia de repouso que ocorre na NAC) está independentemente associada à lesão vascular^{53,54}.

2) *Efeito fenotípico* - maior migração das células da musculatura lisa vascular (camada média) para a camada íntima e posterior diferenciação dessas células, independentemente da atividade do óxido nítrico⁵⁵.

Em recente estudo prospectivo^{56,57} para detectar a prevalência e os previsores de coronariopatia silenciosa em pacientes com DM2, o melhor preditor de teste de imagem de perfusão miocárdica (SPECT) sob estresse farmacológico (adenosina) positivo foi a presença de NAC (avaliada pela razão de Valsalva anormal). Esse estudo revelou ainda que 22% (n = 113) dos diabéticos do tipo 2 já apresentavam IMA ao serem incluídos. Tais pacientes passaram a receber um tratamento mais intensivo dos FRCV (estatinas, aspirina e inibidores da enzima conversora) e após três anos, 71 deles foram submetidos a um novo teste sob estresse que revelou a resolução da isquemia miocárdica em 79% (n = 56)⁵⁷.

Também há estudos com ecodopplercardiografia sugerindo papel importante da NAC na patogênese da miocardiopatia diabética, mostrando uma significativa correlação entre a gravidade da NAC e o grau de comprometimento da função ventricular esquerda. Em particular, a disfunção diastólica do VE parece ser precoce e assintomática em diabéticos jovens com NAC⁵⁸.

Finalmente, há uma associação bem estabelecida entre NAC e nefropatia diabética que contribui para as altas taxas de mortalidade encontradas nos diabéticos⁸. Ewing e cols.⁵ reportaram taxa de mortalidade de 53% após cinco anos em uma coorte de pacientes diabéticos portadores de NAC contra 15% no grupo controle (diabéticos sem NAC). Porém, aqueles tinham NAC sintomática de longa evolução e já apresentavam macroangiopatia, e, na verdade, 50% foram a óbito por IRC. Já Sampson e cols.⁷ excluíram de sua coorte os diabéticos com IRC ou com NAC clínica por mais de dois anos e encontraram, no *follow-up*, uma mortalidade de 27% contra 11% no grupo controle (diabéticos sem NAC), após um período de dez a quinze anos.

Luibe e cols.⁵⁹ correlacionaram o não-descenso noturno da PA (por perda do ritmo circadiano da pressão arterial que ocorre tipicamente nos diabéticos portadores de NAC) com uma maior incidência de nefropatia (microalbuminúria) e macroangiopatia. É interessante o fato de que neste estudo o aumento da PAS durante o sono (*non dippers*) precedeu o desenvolvimento da microalbuminúria em diabéticos jovens do tipo 1, fazendo o elo entre NAC (mais precoce) e a deterioração na taxa de filtração glomerular (mais tardia).

Testes para o diagnóstico precoce e estadiamento da neuropatia autonômica cardiovascular na prática clínica atual

Para o diagnóstico e estadiamento da NAC na prática clínica, devem ser utilizados testes autonômicos não-invasivos, simples, sensíveis tanto para o sistema simpático (acometimento mais tardio) como para o parassimpático (mais precoce) e com boa

reprodutibilidade, a fim de se permitir um acompanhamento longitudinal das alterações^{23,60,61}. Atualmente existem duas formas padronizadas nesse sentido:

Testes de Ewing^{5,62}

Dos cinco testes ambulatoriais descritos classicamente por Ewing⁶², três (teste de respiração profunda, teste de Valsalva e teste ortostático) são atualmente recomendados pela Associação Americana de Diabetes e Academia Americana de Neurologia^{8,61} ao diagnóstico para o DM2 e após cinco anos do diagnóstico para o DM1. Após a primeira pesquisa, os testes devem ser repetidos anualmente. Esses três testes apresentam boa reprodutibilidade, especificidade acima de 91% e sensibilidade de 93% (respiração profunda e ortostático) a 98% (Valsalva).

Estudo da variabilidade da frequência cardíaca (vfc) por sistema computadorizado^{1,2,8}

Nos últimos anos, tornou-se factível a detecção mais precoce da disfunção autonômica^{63,64} graças ao estudo da VFC por análise espectral. Essa moderna tecnologia utiliza um algoritmo matemático (transformação rápida de Fourier) para transformar um sinal biológico complexo, como é o caso da VFC (resultado do balanço simpático e vagal no nó sinusal), em seus componentes causadores, apresentando-os segundo a frequência com que alteram a FC^{2,23}. O resultado (amplitude do espectro) é apresentado em um diagrama de Amplitude (eixo Y) vs Frequência (eixo X) e pode ser visto na figura 1A. Pode-se observar que a amplitude do espectro reflete não apenas a magnitude da VFC (eixo Y), mas também as oscilações em diferentes frequências, isto é, o número de flutuações da FC por segundo (eixo X). Isso permite distinguir melhor o impacto relativo da modulação simpática e vagal sobre a VFC.

Foi demonstrado que a amplitude total do espectro (poder total ou PT) da VFC consiste de três faixas ou bandas fundamentais representadas na figura 1:

1) componente de frequências muito baixas ou FMB (de 0,01 a 0,04 Hz) que está relacionado com as flutuações do tônus vasomotor ligadas à termorregulação e sudorese (controle simpático);

2) componente de frequências baixas ou FB (de 0,04 a 0,15

Hz) associado ao reflexo barorreceptor (controle simpático com modulação vagal);

3) componente de frequências altas ou FA (de 0,15 a 0,5 Hz) que está relacionado com a arritmia sinusal (controle parassimpático).

Em pacientes diabéticos com disfunção predominantemente vagal (mais precoce), a amplitude de FA está reduzida ou ausente, ao passo que na presença de disfunção predominantemente simpática (mais tardia) as amplitudes de FB e FMB estão reduzidas. Os casos mais avançados são caracterizados por ausência de todas as bandas. Este método^{2,23,62-65} tem a vantagem de não necessitar da cooperação ativa do paciente (é realizado em repouso), além de ter alta sensibilidade (99%) e especificidade (100%), porém requer equipamento computadorizado e software matemático acoplado.

Atualmente, para o diagnóstico precoce da NAC, utilizam-se sete parâmetros: as três bandas da análise espectral (FMB, FB e FA) e mais quatro testes de Ewing (os três já descritos anteriormente e mais o teste da HO descrito no Anexo 1).

O protocolo que apresentamos no Anexo 1 ao final desta revisão está baseado no que preconizam os diferentes laboratórios^{10,24,28,63-65} de estudo do SNA, bem como nos consensos europeu e americano^{1,2,23,60,61}. Utilizando-se esse protocolo, o diagnóstico de NAC é realizado quando pelo menos três dos sete testes estão alterados com uma especificidade de 100%. Já quando apenas dois testes são anormais, faz-se o diagnóstico de NAC *incipiente* com uma especificidade de 98%^{1,2}.

Na falta de um sistema computadorizado para a análise espectral da VFC, os quatro testes de Ewing devem ser realizados e o diagnóstico de NAC *estabelecida* exige pelo menos dois testes alterados. Nesse caso, quando apenas um destes está alterado (em geral, o da respiração profunda ou o ortostático), faz-se o diagnóstico de NAC *precoce* ou *incipiente*. Posteriormente, com a evolução da NAC, altera-se também o teste de Valsalva e fala-se em NAC *intermediária*. Finalmente, quando ocorre HO, faz-se o diagnóstico de NAC *grave*^{1,2,8}.

Os testes da respiração profunda (ou razão E:I) e ortostático (ou razão 30:15) e a análise espectral na banda de FA avaliam

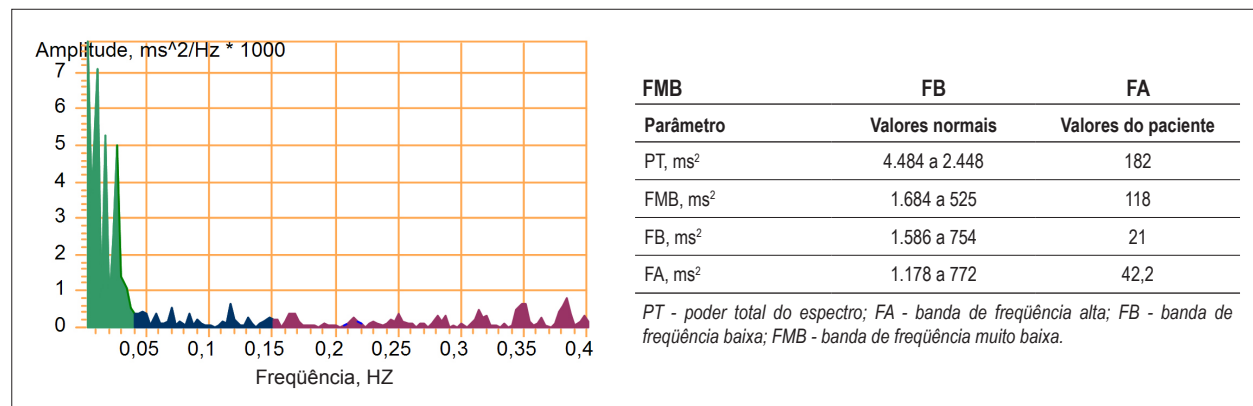


Fig. 1A - Poder do espectro de paciente com 52 anos, feminino, DM2 há doze anos e NAC +.

somente o componente parassimpático (afêrência vagal do coração) do SNA cardiovascular e são os mais precocemente alterados no DM (note na figura 1B que a banda de FA já está alterada, apesar de o paciente não ser portador de NAC). Já a amplitude espectral na banda de FMB e o teste da HO avaliam o componente simpático do SNA. O poder espectral na faixa de FB e o teste de Valsalva avaliam tanto o componente simpático quanto o parassimpático da função autonômica CV e são os mais sensíveis.

Considerações finais

Embora a NAC seja a mais estudada e a mais comprometedoras dentre as apresentações da neuropatia autonômica diabética, sua fisiopatologia constitui um dos tópicos mais obscuros e controversos da diabetologia atual. Por exemplo, há pesquisadores que consideram a NAC um componente a mais da síndrome metabólica^{19,20,66}. Inúmeras questões ainda estão sem respostas, tais como:

1) Quais são os mecanismos responsáveis pela NAC precoce e onde está o ponto de não-retorno, isto é, o ponto a partir do qual as alterações morfológicas e fisiopatológicas tornam-se irreversíveis?

2) Qual é o melhor método para se realizar a pesquisa de coronariopatia silenciosa em indivíduos diabéticos⁶⁷ e quando se deve realizá-lo?

3) Qual é a relação entre hiperinsulinemia⁶⁸, NAC e síndrome metabólica? Qual viria primeiro: a disfunção do parassimpático ou a resistência insulínica⁶⁹?

É fundamental ressaltar que hoje sabemos que a NAC é uma complicação precoce do DM, e sua evolução, tanto insidiosa quanto silenciosa, está associada à morbidade e mortalidade consideráveis e a um comprometimento sério da qualidade de vida dos indivíduos diabéticos.

A detecção objetiva e nas fases iniciais da NAC (*formas incipiente e intermediária*) por meio de testes CV e de sistemas computadorizados (VFC por análise espectral) é factível e imperativa no atual estado da arte por quatro razões:

1) Como NAC pode ser retardada (estudos DCCT e Steno 2) e hoje há real possibilidade de se reverter o curso natural desta, é fundamental diagnosticá-la e estagiá-la precocemente, antes que evolua para estágios avançados

e irreversíveis (*NAC grave*). Ainda mais, todos os trabalhos sobre tratamento clínico mostram que *NAC incipiente ou intermediária* pode ser revertida ou melhorada, porém nunca os casos de *NAC grave*^{1,70}.

2) As manifestações sintomáticas ocorrem muito tardiamente na evolução do DM e nem sempre progridem. Isso ressalta a importância de se quantificar o déficit autonômico por meio de testes objetivos e prospectivos, isto é, não se pode fazer o diagnóstico só com história clínica ou exame físico.

3) Quanto maior a gravidade da NAC (estágios tardios), maior parece ser o risco CV e também a mortalidade⁷¹, já que hoje sabemos que, uma vez que os sintomas se desenvolvem, a mortalidade em cinco a sete anos é de 50%⁵. Além disso, a NAC é um marcador de mau prognóstico para microangiopatia, em especial nefropatia, como demonstrou estudo sueco prospectivo com acompanhamento de onze anos⁷². Portanto, a detecção precoce e o estadiamento podem identificar os indivíduos diabéticos em riscos de DAC silenciosa, ICC, IRC e morte prematura. É fundamental prevenir e alertar esses pacientes quando submetidos a programas de treinamento físico e exercícios.

4) A identificação em tempo da disfunção autonômica no DM pode acelerar a profilaxia das lesões em órgãos alvos: tanto macroangiopatia (DAC, MSC e AVC) quanto microangiopatia (IRC e retinopatia) com o uso de drogas específicas para os FRCV que estão associados à NAC: hipertensão e albuminúria (inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina II), IMA (betabloqueadores e aspirina) e dislipidemia (estatinas). Também se preconiza atualmente, nos portadores de NAC incipiente e intermediária, um controle mais intensivo do DM e da hipertensão^{70,73}.

Não menos importante é o fato de que aprendemos, nos últimos anos, que os FRCV tradicionalmente associados com macroangiopatia no DM2 (IMC, triglicérides, tabagismo e PAS) também têm papel fisiopatológico na história natural das complicações microangiopáticas do DM1, especialmente da NAC^{11,26}. E ainda mais interessante, o tratamento intensivo desses fatores previne a progressão da NAC no DM2^{13,14}.

Em conclusão, a presença de NAC em pacientes diabéticos

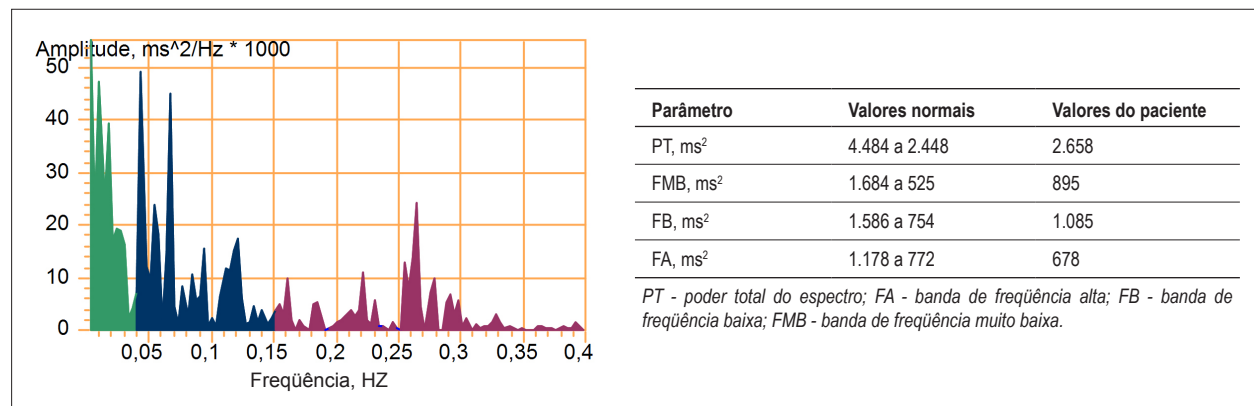


Fig. 1B - Poder do espectro de paciente de 34 anos, com DM1 há 23 anos e em uso de bomba de infusão contínua de insulina há oito anos.

está associada a uma mortalidade por evento CV duas a três vezes maior e a uma mortalidade total de até cinco vezes maior em relação aos diabéticos não portadores de NAC⁷⁴. Assim, a NAC constitui um importante marcador de risco para macroangiopatia em geral e para DAC em particular.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387-97.
2. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev*. 1999; 7: 300-15.
3. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2003; 27: 646-61.
4. Dyck PJB, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999; 53: 2113-21.
5. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJ Med*. 1980; 49: 95-108.
6. Ziegler D, Piolot R. Prevention of diabetic neuropathy by near-normoglycemia: a 12-year prospective study from the diagnosis of IDDM (Abstract). *Diabetes*. 1998; 47 (Suppl.1): A63.
7. Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *QJ Med*. 1990; 75: 635-46.
8. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1553-79.
9. Celtek S. Point of NO return for nitrenergic nerves in diabetes: a new insight into diabetic complications. *Curr Pharm Des*. 2004; 10: 3683-95.
10. Schnell O, Kiline S, Rambeck A, Standl E. Insulin therapy improves cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *Herz*. 2004; 29: 519-23.
11. Tesfaye S, Chatuverdi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 341-50.
12. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1108-14.
13. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999; 353: 617-22.
14. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93.
15. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1374-9.
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998; 41: 416-23.
17. Rolim LCSP, Chacra AR, Dib SA. Diabetic neuropathies heterogeneity in type 1 and type 2 diabetes mellitus with the same pattern of glycemic control. *Diabetes*. 2006; 55: A508.
18. Smulders YM, Jager A, Gerritsen J, Dekker J, Nijpels G, Heine R, et al. Cardiovascular autonomic function is associated with (micro-) albuminuria in elderly caucasian subjects with impaired glucose tolerance or Type 2

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este manuscrito é parte de tese de mestrado de Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim pela Universidade Federal de São Paulo.

- Diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1369-74.
19. Valensi P, Paries J, Lormeau B, Assad N, Attali JR. Cardiac parasympathetic changes: a new component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 1999; 48 (Suppl.1):A149.
20. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Stansberry KB, Scanelli JA, Pittenger GL. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1468-75.
21. Vinik AI, Anandacoomaraswamy D, Ullal J. Antibodies to neuronal structures: innocent bystanders or neurotoxins? *Diabetes Care*. 2005; 28: 2067-72.
22. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*. 2005; 28: 956-72.
23. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043-65.
24. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, et al. KORA study Group. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114: 153-9.
25. Moran A, Palmas W, Field L, Bhattarai J, Schwartz JE, Weinstock RS, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 972-7.
26. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005; 48: 164-71.
27. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 687-91.
28. Makimattila S, Schlenzka A, Mantysaari M, Bergholm R, Summanen P, Saar P, et al. Predictors of abnormal cardiovascular autonomic function measured by frequency domain analysis of heart rate variability and conventional tests in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1686-93.
29. Töyry JP, Niskanen LK, Mäntysaari MJ, Lämsimies EA, Uusitupa MJ. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes*. 1996; 45: 308-15.
30. Töyry JP, Niskanen LK, Mäntysaari MJ, Lämsimies EA, Uusitupa MJ. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996; 27: 1316-8.
31. Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004; 20: 268-87.
32. Hasslacher C, Bässler G. Prognose der kardialen autonomen Neurophatie bei Diabetikern. *Müch Med Wochenschr*. 1983; 125: 375-7.
33. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DER. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes. *Diabetes*. 1990; 39: 802-6.
34. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *QJ Med*. 1991; 79: 495-502.

35. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*. 1991; 34: 182-5.
36. Jermendy G, Toth L, Vörös P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length: a follow-up study in diabetic patients. *Acta Cardiol*. 1991; 46: 189-200.
37. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993; 10: 820-4.
38. Luft D, Rak R, Renn W, Konz K, Eggstein M. Diabetische autonome Neuropathie: Verlauf und prognostische Bedeutung Kardiovaskulärer Reflexteste. *Diab Stoffw*. 1993; 2: 239-44.
39. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, Sutherland DER. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve*. 1996; 19: 1009-16.
40. Orchard TJ, Lloyd CE, Maser RE, Kuller LH. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 34 (Suppl): S165-S171.
41. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5 year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1381-3.
42. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AL, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1895-901.
43. Rolim LCSP, Rezende P, Sá JR, Dib AS. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with coronary artery calcification in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004; 53 (Suppl.2): A186.
44. Wheeler S, Ahroni J, Boyko E. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002; 58: 131.
45. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet*. 1992; 339: 1462-4.
46. Harris ND, Heller SR. Sudden death in young patients with type 1 diabetes: a consequence of disease, treatment or both? *Diabet Med*. 1999; 16: 623-5.
47. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Costas T, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*. 2000; 283: 3223-9.
48. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001; 24: 339-43.
49. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL. Asymptomatic coronary artery disease is associated with cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1745-7.
50. Rolim LCSP, Rezende PH, Sá JR, Nasri F, Meneghello R, Chacra AR, et al. Coronary calcification score is higher in type 2 diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125: 126-7.
51. Lee KH, Jang HJ, Kim YH, Lee EJ, Choe YS, Choi Y, et al. Prognostic value of cardiac autonomic neuropathy independent and incremental to perfusion defects in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003; 15: 1458-61.
52. Sozzi FB, Elhendy A, Rizzello V, Biagini E, van Domburg RT, Schinkel AF, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no prior history of coronary events. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1193-5.
53. Airaksinen KEJ. Silent coronary disease in diabetes – a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia*. 2001; 44: 259-66.
54. Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, Nieminen MS, Airaksinen KEJ, Ikäheimo MJ, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1979-85.
55. Kacem K, Sercombe C, Hammami M, Vicaut E, Sercombe R. Sympathectomy causes aggravated lesions and dedifferentiation in large rabbit atherosclerotic arteries without involving nitric oxide. *J Vasc Res*. 2006; 43: 289-305.
56. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barret EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1954-61.
57. Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus in the DIAD study. *Diabetes Care*. 2007; (in press).
58. Monteagudo PT, Moisés VA, Kohlmann O, Ribeiro AB, Lima VC, Zanella MT. Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol*. 2000; 23: 371-5.
59. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002; 347: 797-805.
60. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Consensus Statement. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1988; 11: 592-7.
61. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. *Diabetes Care*. 1992; 15 (Suppl. 3): 1095-103.
62. Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*. 1973; 2: 1354-6.
63. Howorka K, Pumpala J, Schabmann A. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Aut Nerv Syst*. 1998; 69: 164-72.
64. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogo A, Rosa GD, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*. 2002; 27: 785-90.
65. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti MS. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84: 482-90.
66. Schroeder EB, Chambless LE, Duanping L, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 668-74.
67. Nesto RW. Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. [Editorial]. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1393.
68. Sima AAF. Does insulin play a role in cardiovascular autonomic regulation? *Diabetes Care*. 2000; 6: 724-5.
69. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, Eriksson JW. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects. *Diabet Med*. 2003; 20: 399-405.
70. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 687-91.
71. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006; 2: 334-9.
72. Sundkvist G, Lilja B. Autonomic neuropathy predicts deterioration in glomerular filtration rate in patients with IDDM. *Diabetes Care*. 1993; 16: 773-9.
73. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5896-903.
74. Kempler P. Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2003; 3: 84-9.

Anexo 1

Protocolo para pesquisa anual de NAC (Centro de Diabetes da Unifesp)

A) Questionário de sintomas

A.1) Ao levantar-se: tonturas, distúrbios visuais, pré-síncope.

A.2) Com exercícios: dispnéia, náuseas, sudorese, dor.

A.3) Disfagia, náuseas, saciedade precoce, anorexia.

A.4) Diarréia, incontinência fecal, obstipação, vômito pós-alimentar.

A.5) Disfunção sexual: erétil, lubrificação vaginal.

A.6) Incontinência, polaciúria, urgência, retenção, I.T.U. de repetição.

A.7) Anidrose, hiperidrose, intolerância ao calor, sudorese gustatória.

B) Sete parâmetros

B.1) Teste de Valsalva (razão de Valsalva)

O paciente permanece em decúbito dorsal (DD) a 30 graus, e, após 15 minutos de repouso, realiza esforço expiratório para manter uma pressão de 40 mmHg durante 15 segundos. Em torno do 14º segundo, o paciente apresenta uma taquicardia máxima fisiológica. Após esse esforço, a válvula do esfigmomanômetro é liberada e o paciente é acompanhado por ECG durante 30 a 45 segundos, quando ocorre uma bradicardia máxima fisiológica. A razão de Valsalva é a relação entre a taquicardia e a bradicardia ou entre o intervalo RR mais longo e o mais curto.

B.2) Teste ortostático (razão 30:15)

Consiste em realizar o ECG com o paciente em DD nas mesmas condições acima, e, após se levantar (ortostatismo), avalia-se a relação entre as frequências cardíacas ou os intervalos RR correspondentes à taquicardia máxima em torno do 15º batimento e à bradicardia máxima em torno do 30º batimento.

B.3) Teste da respiração profunda (razão E:I)

Consiste em realizar o ECG durante uma inspiração e expiração profundas com duração mínima de 5 segundos cada uma e obter o índice: frequência cardíaca máxima (inspiração) dividida pela frequência mínima (expiração) ou RR mais longo (E) por RR mais curto (I).

B.4) Teste da hipotensão ortostática (HO)

Paciente em DD a 30 graus durante 15 minutos de repouso. Afere-se a pressão arterial basal e após três minutos de ortostatismo. Uma queda da pressão arterial sistólica maior ou igual a 20 mmHg é considerada alterada e queda na pressão sistólica entre 10 e 19 mmHg é considerada limítrofe.

B.5) Estudo da VFC por análise espectral (amplitude espectral nas três bandas: FMB, FB e FA)

Paciente em repouso em DD a 30 graus e respiração espontânea. Registra-se no computador ou *laptop*, durante 300 segundos, o ECG que é posteriormente analisado por um algoritmo matemático e expresso em um diagrama de amplitude de oscilação (flutuações da FC por segundo) vs. frequência (hertz).

Nas figuras 1A e 1B podem-se observar, da esquerda para a direita, as três bandas: FMB, FB e FA da amplitude espectral. Os valores expressos em milissegundos quadrados refletem a área sob a curva de cada banda (verde, azul e vermelha, respectivamente).

Observação

Todos os testes CV devem ser realizados pela manhã em jejum, com glicemia capilar menor que 180 mg/dl e após a suspensão, pelo menos 8 horas e idealmente 24 horas antes (pois dependerá da meia-vida de cada droga em particular), de todos os medicamentos cardiovasculares, ansiolíticos, antidepressivos, cafeína e descongestionantes. Os valores normais dependem sempre da faixa etária do paciente e estão padronizados^{23,65}.