

**NEUROPATIA AUTONÔMICA DO DIABETE MELITO:
ESTUDO DO TEMPO DO CICLO DA PUPILA E DO
TESTE DA EJACULAÇÃO RETRÓGRADA;
RELAÇÃO COM OS TESTES CARDIOVASCULARES E
SINTOMAS DE NEUROPATIA AUTONÔMICA**

Autora:

Maria Elvira Wagner Ferreira

Orientadora:

Professora Helena Schmid

Dissertação de mestrado apresentada ao curso de
pós-graduação em medicina: Clínica Médica da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, 10 fevereiro de 1995

- A Luiz Carlos, Luiza e Ruth

- A Alvaro (in memoriam)

AGRADECIMENTOS:

Um trabalho científico é sempre fruto do trabalho de muitos. Este estudo foi realizado graças à dedicação e esforço das seguintes pessoas:

- Professora Helena Schmid, minha orientadora, pelo preciso e dedicado auxílio em todas as etapas deste trabalho, pelo constante entusiasmo, pela paciência e, sobretudo, pela amizade.
- Doutoranda Cristina Neumann, colega e amiga, pelo auxílio inestimável na análise dos dados e pela contribuição com sua experiência em neuropatia autonômica.
- Aos colegas Cláudio Chyioshi e Fábio Commin, pelo grande auxílio na coleta e análise de dados e na seleção dos pacientes.
- Professora Sueli Van Der Sand, minha amiga, pelo auxílio, pela dedicação e pela grande contribuição na área de informática, atualmente indispensável na execução de um trabalho científico.
- Lídia do Carmo do Nascimento, pela colaboração na análise estatística.
- Serviço de patologia clínica do H.C.P.A, setores de microbiologia e uroanálise, lembrando os nomes dos bioquímicos Berno Dieter Sudhaus, Marilene Acosta Rosado, Neide Pereira da Silva e Francisco Lhullier e das funcionárias Tania da Silva Bayon e Vera Lucia Nunes.

- Laboratório de análises clínicas do H.C.P.A aqui representado pelo funcionário Luiz Everaldo de Freitas.

- Todos os colegas e funcionários do ambulatório de diabete melito que, direta ou indiretamente, colaboraram em alguma etapa deste trabalho.

- Pacientes diabéticos do ambulatório do H.C.P.A.

- Professores e colegas do curso de pós-graduação em clínica médica, que contribuíram para o meu crescimento tecnológico e filosófico, e que dia a dia constroem uma nova universidade.

INDICE:

1. Sumário	I
2. Summary	IV
3. Introdução	1
3.1. Neuropatia Autonômica do Diabete Melito	2
3.1.1. Manifestações clínicas da neuropatia autonômica	2
3.1.2. Testes diagnósticos	5
3.2. Testes Cardiovasculares	7
3.2.1. Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda	7
3.2.2. Resposta da frequência cardíaca ao índice de Valsalva	9
3.2.3. Respostas hemodinâmicas à mudança de decúbito	11
3.2.4. Classificação da neuropatia autonômica cardiovascular	12
3.3. Respostas Pupilares na Neuropatia Autonômica	13
3.4. Ejaculação Retrógrada	17
3.4.1. Inervação e respostas autonômicas dos órgãos sexuais masculinos	17
3.4.2. Ciclo da resposta sexual masculino	18
4. Objetivos	21
5. Tempo do Ciclo da Pupila- Relação com os Testes Cardiovasculares e Sintomas de Neuropatia Autonômica	23
5.1. Pacientes, Materiais e Métodos	24
5.1.1. Indivíduos	24
5.1.2. Materiais e métodos	26
5.1.2.1. Testes cardiovasculares para avaliação de neuropatia autonômica	26
5.1.2.2. Questionário de sintomas	28

5.1.2.3. Teste pupilar: tempo do ciclo da pupila	28
5.1.3. Análise estatística	30
5.2. Resultados	32
5.2.1. Valores do tempo do ciclo da pupila em cada grupo	33
5.2.2. Relação entre o tempo do ciclo da pupila alterado e sintomas de neuropatia autonômica	34
5.2.3. Prevalência do tempo do ciclo da pupila alterado e sintomas de neuropatia autonômica	36
5.2.4. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e os testes cardiovasculares	36
5.2.5. Tempo do ciclo da pupila para diagnóstico de neuropatia autonômica, padrão-ouro, testes cardiovasculares	40
5.2.6. Relação entre a presença do tempo do ciclo da pupila alterado com a presença e grau de retinopatia, e entre a presença do tempo do ciclo da pupila alterado com a presença de nefropatia em fase clínica	41
5.2.7. Coeficiente de variação do tempo do ciclo da pupila	44
6. Neuropatia Autonômica do Diabete Melito e Ejaculação Retrógrada	45
6.1. Pacientes, Materiais e Métodos	46
6.1.1. Indivíduos	46
6.1.2. Materiais e métodos	47
6.1.2.1. Testes cardiovasculares para avaliação de neuropatia autonômica	47
6.1.2.2. Questionário de sintomas	47
6.1.2.3. Teste pupilar: tempo do ciclo da pupila	47
6.1.2.4. Teste da ejaculação retrógrada: espermograma e quantificação do número de espermatozóides na urina após ejaculação	49
6.1.3. Análise estatística	50

6.2. Resultados	52
6.2.1. Valores do teste da ejaculação retrógrada para cada grupo	53
6.2.2. Relação entre o teste da ejaculação retrógrada alterado e os sintomas de neuropatia autonômica	55
6.2.3. Prevalência do teste da ejaculação retrógrada alterado e sintomas de neuropatia autonômica	56
6.2.4. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e os testes cardiovasculares	57
6.2.4.5. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e o tempo do ciclo da pupila	61
6.2.5. Teste da ejaculação retrógrada para diagnóstico de neuropatia autonômica (padrão- ouro) testes cardiovasculares	62
6.2.6. Relação entre a presença do teste da ejaculação retrógrada alterado com a presença e grau de retinopatia, e entre a presença do teste da ejaculação retrógrada alterado com a presença de nefropatia em fase clínica	63
7. Discussão	65
8. Referências Bibliográficas	73
9. Apêndice	83

1. SUMÁRIO

Objetivando estudar um teste pupilar, o tempo do ciclo da pupila, e um teste para avaliar a possibilidade de ejaculação retrógrada, verificou-se a associação de cada desses testes com quatro testes cardiovasculares (resposta da pressão arterial ao ortostatismo, resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e ao índice de Valsalva) e com sintomas de disautonomia.

Foram submetidos, ao tempo do ciclo da pupila, 29 indivíduos normais, e 54 diabéticos dos quais 16 eram portadores de neuropatia autonômica e, ao teste da ejaculação retrógrada 25 indivíduos normais e 26 diabéticos dos quais 10 apresentavam neuropatia autonômica.

Observou-se diferença significativa entre as médias dos resultados do tempo do ciclo da pupila e as do teste da ejaculação retrógrada no grupo de indivíduos diabéticos com neuropatia autonômica em relação aos controles e em relação ao grupo de indivíduos diabéticos sem neuropatia.

Os sintomas de disautonomia, que associaram-se ao tempo do ciclo da pupila alterado, foram tonturas ao levantar e sudorese gustatória; e os que se associaram ao teste da ejaculação retrógrada alterado foram tontura ao levantar e perda do controle do esfíncter anal.

Os resultados do tempo do ciclo da pupila correlacionaram-se com as respostas da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e ao índice de Valsalva. Os resultados do teste da ejaculação retrógrada correlacionaram-se com as respostas da pressão arterial ao ortostatismo e com as respostas da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e ao índice de Valsalva.

Em termos diagnósticos, foi observado que o tempo do ciclo da pupila possui uma sensibilidade baixa (58%) e uma especificidade um pouco melhor (85%), sugerindo que um resultado positivo possa ser útil para diagnóstico de neuropatia

autonômica. O teste da ejaculação retrógrada possui ótima sensibilidade (100%) e especificidade (100%). Teoricamente é um excelente teste tanto para diagnosticar como para excluir a doença.

Devido a inervação dos reflexos pupilares, do esfíncter vesical interno e a correlação dos testes cardiovasculares com os dois testes estudados, sugere-se que o tempo do ciclo da pupila altera-se, sobretudo, quando há comprometimento do parassimpático; e que o teste da ejaculação retrógrada altera-se quando há comprometimento do simpático e do parassimpático. Deste modo, são testes, que associados aos cardiovasculares, poderiam, talvez, classificar mais adequadamente os pacientes diabéticos quanto a presença de neuropatia autonômica.

2.SUMMARY

The aim of the study was to evaluate if two tests, the pupil cycle time and the presence of retrograde ejaculation, can be used as methods for defining the presence of autonomic neuropathy.

With this purpose, the results of the two tests were compared with four cardiovascular tests (blood pressure and heart rate response to standing, heart rate response to deep breathing and Valsalva maneuver), and with symptoms usually related to autonomic neuropathy.

Twenty nine normal and 54 diabetic subjects (16 with autonomic neuropathy) were submitted to the pupil cycle time test. Twenty five normal and 26 diabetic subjects (10 with autonomic neuropathy) were tested for retrograde ejaculation.

There were significant differences among the mean of the results of both tests in the group of diabetic subjects with autonomic neuropathy when compared against controls and diabetic subjects without autonomic neuropathy.

Dizziness to standing and gustatory sweating were autonomic symptoms associated to the altered pupil cycle time test. Dizziness to standing and loss of the anal sphincter control were symptoms associated to the presence of the retrograde ejaculation test.

A correlation between the pupil cycle time test with the heart rate response to deep breathing, standing and Valsalva maneuver was observed. On the other hand, the retrograde ejaculation test showed to be correlated with the blood pressure response to standing and with the heart rate response to deep breathing, Valsalva maneuver and standing.

The results of the pupil cycle time test showed a low sensitivity (58%) and a reasonable specificity (85%). These results suggest that such test might be used to

diagnose autonomic neuropathy.

The retrograde ejaculation test showed a good sensitivity (100%) and specificity (100%). Theoretically, these results suggest that the test can be used to diagnose and exclude the disease.

Due to the pupil innervation reflex, the vesical sphincter innervation and the correlation of the cardiovascular tests with the results of the two tests evaluated in this work it is possible to make two suggestions: first, that the pupil cycle time changes specially when there is impairment of the parasympathetic nervous system; second, that retrograde ejaculation is related to abnormalities of both, sympathetic and parasympathetic system. In this way, these tests, if used as auxiliary to the cardiovascular tests, might classify more precisely whether a diabetic subject has autonomic neuropathy or not.

3. INTRODUÇÃO

3.1. NEUROPATIA AUTONÔMICA DO DIABETE MELITO

É difícil avaliar a real incidência de neuropatia autonômica diabética porque os sintomas iniciais são vagos e inespecíficos e, freqüentemente, não são reconhecidos pelo paciente e pelo médico. Além disso, as técnicas de diagnóstico diferem entre os serviços. Nas últimas décadas, a padronização de testes não invasivos de função autonômica, notadamente a cardiovascular, têm contribuído para aumentar a capacidade do clínico em diagnosticar essa complicação. Como consequência do uso sistematizado dos testes, tem se observado uma prevalência entre 17 e 71% de anormalidades em testes autonômicos em diabéticos não selecionados (Ewing e Clarke, 1987; Kennedy, Navarro e Sukata, 1989). A grande variabilidade pode ser explicada pelos diferentes critérios de inclusão e testes empregados (TABELA I).

3.1.1. Manifestações Clínicas da Neuropatia Autonômica

A neuropatia autonômica pode ser responsável por sintomas que afetam quase todos os sistemas. Nos estudos disponíveis na literatura, a prevalência destes sintomas tem sido aferida seguidamente em populações de diabéticos previamente testados para neuropatia (Martin, 1953; Ewing, Campbell, Burt e Clarke, 1980; Fernandez-Castaner et al, 1985), o que pode superestimar a prevalência de sintomas. Em estudo realizado em nosso serviço, observou-se que os pacientes que costumam apresentar sintomas relacionados à neuropatia são aqueles com neuropatia autonômica grave: a sensibilidade diagnóstica foi de 93% e especificidade de 83%, quando dois ou mais dos sintomas avaliados (tontura ao levantar, diarreia, perda de controle do esfíncter anal, disfagia, retenção urinária e sudorese gustatória) estavam presentes (Neumann, Brachtein e Schmid, 1995).

TABELA I. Prevalência de testes autonômicos anormais em diabéticos

Autor	Nº de diabéticos	Critério de seleção	Teste examinado	% de anormais
Sharpey-Shafer	337	Pacientes consecutivos de uma clínica	Valsalva ¹	20%
Ewing	124	Seleção randomizada (25-54 anos)	Handgrip ²	18%
Bhatia	100	Seleção randomizada	Valsalva ¹	24%
Canal	105	Pacientes consecutivos insulino-dependentes (15-50 anos)	Valsalva ¹ PA no ortostatismo ³ Punho pressão ²	36%
Ailested	126	Seleção randomizada insulino-dependente (25-45 anos)	Respiração ⁴	40%
Hulper	92	insulino-dependentes consecutivos	Handgrip ²	17%
Dyrberg	75	Insulino-dependentes consecutivos (30-50 anos)	Respiração ⁴ Valsalva ¹ Fc no ortostatismo ⁵	27% 17% 0%
Chippis	69	Seleção randomizada	Respiração ⁴	25-30%
Beylot	117	Diabéticos hospitalizados consecutivos	PA no ortostatismo ³ FC no ortostatismo ⁵ Respiração ⁴	8% 8% 20%
Fernandez-Castaner	214	Pacientes ambulatoriais (menos de 70 anos)	Respiração ⁴ Valsalva ¹ FC no ortostatismo ⁵ Punho-pressão ² PA no ortostatismo ³	37%
Kennedy	417	Pacientes consecutivos de um serviço de neurologia	Respiração ⁴ Valsalva ¹	71% 66%
Kruter	40	Pacientes consecutivos de um serviço de neurologia	Valsalva ¹	27%
Neumann	142	Pacientes consecutivos de um serviço de Diabete Melito	Respiração ⁴ Valsalva ¹ FC no ortostatismo ⁵ Punho-pressão ² PA no ortostatismo ³	53%

(1) Variação da frequência cardíaca (FC) durante a manobra de Valsalva; (2) Variação da pressão arterial (PA) diastólica durante exercício isométrico sustentado (punho-pressão); (3) Variação da pressão arterial ao assumir a posição supina; (4) Variação da frequência cardíaca durante a respiração; (5) Variação da frequência cardíaca ao assumir posição supina.

A perda do controle simpático no sistema cardiovascular, pode levar à hipotensão postural; manifestada por tontura, distúrbios visuais ou síncope ao levantar (Ewing et al, 1980).

A disfunção autonômica do sistema gastrointestinal determina sintomas de disfagia, pirose, vômitos, anorexia, plenitude abdominal, hipoglicemias freqüentes

(devido à atonia gástrica), diarreia, constipação e perda de controle do esfíncter anal (Feldman e Schiller, 1983).

As anormalidades do sistema urogenital estão entre as mais frequentes e precoces. A impotência pode afetar de 35 a 75% dos diabéticos, dependendo dos critérios de seleção (Rubin e Babbot, 1958; Schoffling et al, 1963; Ellenberg, 1971; McCulloch et al, 1980; 1984), e parece ser o sintoma mais precoce e frequente de neuropatia autonômica (McCulloch et al, 1984). É dito que a neuropatia autonômica é responsável pela maior parte dos casos de impotência nos diabéticos, mas devido a natureza multifatorial deste problema, a real incidência de impotência de causa neuropática é desconhecida (Rundles, 1945; Ellenberg, 1971). A disfunção sexual feminina parece ser menos incidente e importante (Tyrer et al, 1983). Sintomas associados a infecções urinárias de repetição e retenção urinária têm sido relatados (Frimodt-Moller, 1980).

Distúrbios da sudorese são classicamente descritos como sudorese excessiva na face e porção superior do tronco e perda da sudorese em membros inferiores, porém outras combinações têm sido observadas, bem como, excessiva sudorese durante a alimentação - sudorese gustatória (Low e Fealey, 1987). Essas anormalidades correlacionam-se com os testes cardiovasculares e com o limiar de sensibilidade cutânea (Kennedy et al, 1984).

A diminuição da resposta autonômica à hipoglicemia, a qual é mediada por glucagon e monoaminas, (Campbel, Kraegen e Lazarus, 1977; Maher et al, 1977; Gerich, 1978; Bolli et al, 1983; Havel et al, 1991) bem como, dos sintomas adrenérgicos (Sussman, Crout e Marble, 1963; White et al, 1983) também têm sido atribuídos ao comprometimento autonômico. Mais recentemente, no entanto, tem sido

descrito que a insuficiente resposta contrarreguladora parece estar relacionada à um distúrbio funcional causado por episódios freqüentes de hipoglicemia, levando a um ciclo vicioso e menos a uma lesão autonômica, como na neuropatia autônoma clássica (Cryer, 1992).

Segundo Ewing , Campbell, Burt e Clarke (1980), é possível propor uma seqüência de alterações autonômicas. A função termorreguladora costuma ser a primeira a ser afetada, seguida por desenvolvimento de impotência e sintomas vesicais. Após, ocorrem as alterações nos testes cardiovasculares e, finalmente, as manifestações sintomáticas mais tardias, também mais graves, como distúrbios do suor na parte superior, hipoglicemia assintomática, hipotensão postural e problemas gástricos. Os sintomas mais tardios são relacionados a pior prognóstico (Ewing, Campbell, Burt e Clarke, 1980).

3.1.2. Testes Diagnósticos

O dano autonômico em diabéticos não está simplesmente presente ou ausente, mas pode encontrar-se em qualquer espectro entre mínimo e grave. Alguns diabéticos apresentam dano cardíaco vagal variável sem anormalidades vasoconstritoras; outros apresentam marcado dano vagal e anormalidades vasoconstritoras parciais; outros apresentam completo dano vagal e vasoconstritor, e outros têm em adição ao dano vagal e vasoconstritor, insuficiência simpática mais grave (Bennett, Hasking e Hampton, 1975; 1979; 1980; Bennett et al, 1976).

Segundo Llyd-Mostyn e Watkins (1975) e Wieling, Borst e Thorman (1983), a função cardíaca parassimpática pode estar insuficiente sem insuficiência simpática, mas o contrário não ocorre. Sendo assim, podemos inferir que as lesões simpáticas somente ocorrem em diabéticos com vários anos de doença e com extenso dano vagal

(Wieling, Borst e Thorman, 1983). Da mesma forma, Gluck, et al em 1979, usando testes cardiovasculares, observou maior prevalência de alterações parassimpáticas do que simpáticas no diabetes com neuropatia autonômica, concluindo que lesões do nervo vago ocorrem anteriormente às lesões dos nervos simpáticos. A precocidade do envolvimento parassimpático poderia ser mais aparente do que real, pois os testes baseados na frequência cardíaca são mais sensíveis do que os testes baseados na pressão arterial, entretanto mais prováveis de mostrar anormalidades. Contudo, detalhados estudos eletrofisiológicos mostram que as fibras vagais cardíacas sofrem danos mais precocemente que as simpáticas, possivelmente, por serem mais longas e assim mais sujeitas a danos (Ewing, Campbell e Clarke, 1981).

Os padrões de alterações em relação a neuropatia autonômica, fora do aparelho cardiovascular, ainda estão em estudos iniciais. Foi observado que anormalidades terminais nos pés ocorrem antes das alterações nos reflexos cardiovasculares, os quais precedem os testes térmicos anormais nas mãos (Guy et al, 1985). Testes que avaliam a sudorese nos pés podem ser anormais na presença de testes cardiovasculares baseados na frequência cardíaca normais, assim como a função vesical (Beylot, Marisson e Noel, 1982).

Por outro lado, alguns autores sugerem que se um método suficientemente sensível é utilizado, as anormalidades simpáticas podem ser encontradas na neuropatia autonômica leve (Hilsted, 1982; Pfeifer et al, 1984).

Pfeifer et al.(1984) observou que a função simpática da íris poderia estar alterada logo após o diagnóstico de diabetes melito e não concordante com anormalidades nos testes cardiovasculares baseados na frequência cardíaca, sugerindo que os padrões de dano autonômico cardiovascular não se refletem necessariamente

em outras partes do corpo, e que fatores tais como comprimento da fibra nervosa, resposta do órgão alvo e sensibilidade do teste em particular são necessários para considerar a interpretação da função autonômica anormal em diabéticos.

São muito escassos, na literatura, estudos que procurem correlacionar diferentes métodos de avaliação, assim como sensibilidade e especificidade dos testes. Deste modo, parece-nos útil avaliar testes não cardiovasculares descritos como relacionados à disautonomia quanto a sensibilidade, especificidade e grau de correlação com os reflexos cardiovasculares. Devido a isso, são descritos, a seguir, as respostas autonômicas normais cardiovasculares, o ciclo da pupila, bem como a resposta autonômica relacionada à ejaculação.

3.2. TESTES CARDIOVASCULARES

Os testes cardiovasculares, utilizados para o diagnóstico de neuropatia autonômica desde os anos 60, são simples, não invasivos, de baixo custo e permitem o estadiamento da neuropatia (Shapney-Slaffer e Taylor, 1960; Wheeler e Watkins, 1973; Ewing et al, 1985). A seguir descreveremos a fisiopatologia dos testes cardiovasculares mais utilizados na literatura.

3.2.1. Resposta da Frequência Cardíaca à Respiração Profunda

Durante a respiração profunda, observa-se uma variação da frequência cardíaca (aumenta durante a inspiração e reduz durante o início da fase expiratória) conhecida como arritmia sinusal.

Estudos, em animais e humanos, determinaram que esta resposta depende fundamentalmente do controle parassimpático, já que é bloqueada por atropina e não por propanolol (Katona e Jih, 1975; Rothschild e Weiberg, 1987; Kollai e Mizsei,

1990).

A influência do tônus simpático e parassimpático, frequência e volume ventilatório neste reflexo, foi estudada por Kollai e Mizsei (1990), em 29 adultos conscientes. Estes indivíduos foram estudados em duas ocasiões: na primeira, foi avaliada a arritmia sinusal sob diferentes frequências respiratórias com e sem o bloqueio simpático por propranolol; na segunda, a arritmia sinusal foi avaliada, pedindo-se aos indivíduos que mantivessem uma frequência e volume ventilatório pré-determinados, em condições basais, após bloqueio do parassimpático com atropina e após bloqueio do simpático e parassimpático com propranolol e atropina. Uma vez bloqueado o simpático com propranolol, o controle parassimpático foi medido pela fração de perda da resposta cronotrópica durante a respiração profunda, observada após o completo bloqueio com atropina em relação a resposta basal. Foi demonstrado que o tônus parassimpático não é igual a zero durante o inspiração. A variação da frequência cardíaca é maior quando o ciclo respiratório é mais lento e a resposta se mantém mesmo após o bloqueio do simpático. Existe uma correlação positiva entre a magnitude da arritmia sinusal e a duração do ciclo respiratório, volume corrente e controle parassimpático.

Com relação à frequência respiratória a magnitude da resposta cronotrópica é máxima em torno de seis movimentos por minuto (Gallo et al, 1989; Kennedy, Navarro, Sakuta, 1989).

O teste está anormal em diabéticos com sintomas de neuropatia autonômica (Wheeler e Watkins, 1973; Ewing et al, 1985; Kennedy, Navarro, sakuta, 1989) e também sem sintomas (Murray et al, 1975; Sundkivist, 1981) e nas fases iniciais da doença , neuropatia subclínica, (Pfeifer et al, 1984; Lehtinen et al, 1989),

correlacionando-se com a duração do diabetes (Dyrberg, 1981). Em nosso serviço, a resposta normal a esse teste é maior ou igual a 13 bpm em indivíduos até 29 anos e maior ou igual a 6 bpm após esta faixa etária (Neumann, 1992).

3.2.2. Resposta da Frequência Cardíaca à Manobra de Valsalva

Em 1704, Valsalva idealizou uma forma de expelir o pus do ouvido médio em pacientes portadores de otite média, através da expiração forçada contra a boca e o nariz fechados. Muito mais tarde, verificou-se que as mudanças de pressão intratorácica durante esta manobra, provocavam reflexos cardiovasculares, que se mostraram úteis na semiologia do aparelho cardiovascular (Nishimura e Tajik, 1986).

A resposta normal é usualmente dividida em 4 fases. Na fase 1, há um aumento transitório na pressão arterial sistêmica com o início do esforço, refletindo um aumento da pressão intratorácica. Na fase 2, há uma diminuição gradual da pressão de pulso e do volume de ejeção devido à diminuição do retorno venoso. Estas alterações percebidas pelos barorreceptores levam à taquicardia e vasoconstrição. Com o alívio do esforço (fase 3), há uma queda transitória de pressão que resulta do represamento do sangue no leito pulmonar expandido, devido à abrupta queda da pressão intratorácica; esta queda é seguida de um rebote de pressão a níveis superiores aos do início da manobra, ao que corresponde um período de redução da frequência cardíaca (fase 4). O reflexo depende, portanto, inicialmente do aumento da pressão intratorácica e posteriormente da resposta autonômica à queda de pressão arterial percebida pelos barorreceptores.

Na resposta à manobra de Valsalva, estão envolvidos tanto o sistema simpático (a resposta é marcadamente reduzida pelo beta bloqueio- Lloyd-Mostyn e Watkins, 1975) como o parassimpático (resposta reduzida, em menor proporção, por atropina-

Rothschild e Weiberg, 1987). A resposta da frequência cardíaca à respiração é significativamente reduzida com menores doses de atropina, do que as necessárias para provocar redução da resposta à manobra de Valsalva, sugerindo que a primeira seja útil para o diagnóstico de anormalidades mais sutis do controle parassimpático, enquanto que a segunda afere melhor a gravidade do dano (Rothschild e Weiberg, 1987).

Quando, somente, as variações de pulso são registradas, a resposta à manobra de Valsalva é usualmente expressa através de um índice construído com o quociente entre o maior intervalo RR na fase 4, e o menor intervalo RR, na fase 2 ou 3. A resposta a este teste tem uma distribuição assimétrica (Levin, 1966; Ewing et al, 1985; Kennedy et al, 1989) e sofre influência da idade (Levin, 1966; Ewing et al, 1985; Kennedy et al, 1989), posição (maior resposta na posição sentado do que em decúbito dorsal- Harkel et al, 1990) e da pressão intratorácica (Korner, Tonkin e Uther, 1976). Um período de repouso prévio ao início dos testes de 5 a 10 minutos, torna a resposta da frequência cardíaca mais ampla do que a provocada após um repouso de 1 minuto. Um repouso mais longo (20 minutos) não altera a característica da resposta (Wieling, Borst e Thorman, 1990). O coeficiente de variação deste teste situa-se entre 5% e 18% (Levin, 1966; Shummer et al, 1988).

A manobra de Valsalva pode estar anormal nos diabéticos (Nathanielsz e Ross, 1967; Lloyd-Mostyn e Watkins, 1975; Ewing et al, 1985; Kennedy et al, 1989), mesmo nas fases iniciais da doença (Dryberg et al, 1981; Pfeifer et al, 1984), correlacionando-se com outras complicações (Kruter, Eizirik e Gross, 1982; Neumann, 1992). Em nosso serviço, a resposta normal ao teste é maior ou igual a 1.2 (Kruter, Eizirik e Gross, 1982; Neumann, 1992).

3.2.3. Respostas Hemodinâmicas à Mudança de Decúbito

Quando um indivíduo assume a posição ereta ativamente ou é, passivamente, inclinado com a cabeça em posição para cima (do inglês "tilting"), há a redistribuição gravitacional do volume sanguíneo que tende a se acumular nos membros inferiores e território esplâncnico, resultando em decréscimo do retorno venoso sistêmico para o coração, e conseqüente redução do débito cardíaco e queda da pressão arterial.

A resposta inicial difere fundamentalmente no movimento ativo e passivo. No movimento ativo, há uma aceleração imediata, provavelmente, decorrente da contração voluntária. O aumento secundário da frequência cardíaca entre o 5º e 12º segundos após o levantar, e a redução desta entre o 12º e 20º segundos são aparentemente associados com a queda, recuperação e posterior rebote da pressão arterial resultantes da manobra. Esta resposta cronotrópica é bloqueada por atropina, mas não por propranolol, sendo, portanto, controlada principalmente pelo parassimpático (Ewing et al, 1980).

Em contraste, o levantar passivo induz um gradual aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. A resposta da frequência cardíaca ao teste postural passivo apresenta uma redução durante o uso de propranolol, sugerindo a existência de um controle simpático neste reflexo (Lloyd-Mostyn e Watkins, 1975).

A resposta pressórica, nas duas manobras, é mediada pelo simpático e envolve a liberação de norepinefrina dos neurônios pós-ganglionares do simpático e aumento na resistência vascular periférica (Cryer, 1980). Os pacientes diabéticos com neuropatia autonômica exibem uma reduzida liberação de catecolaminas durante o ortostatismo (Hilsted, 1982), e uma sensibilidade maior às catecolaminas infundidas devido a desnervação crônica (Hilsted et al, 1987). Outros pacientes, entretanto,

demonstraram hipotensão postural com resposta catecolaminérgica normal ou aumentada: neste caso (hipotensão postural hiperadrenérgica), a causa mais provável é contração do intravascular ou redução da massa de eritrócitos, e não neuropatia autonômica (Cryer, 1980; Hilsted, 1982).

A resposta pressórica à mudança de decúbito apresenta grande variabilidade (Ewing et al, 1985; Neumann, 1992).

Em nosso serviço, a resposta normal da frequência cardíaca ao ortostatismo ativo corresponde a um índice maior ou igual a 1.06, enquanto a queda da pressão arterial um minuto após a manobra não, deve ser superior a 20 mmHg (Neumann, 1992).

3.2.4. Classificação da Neuropatia Autonômica Cardiovascular

Lloyd-Mostyn e Watkins (1975) e Wieling, Borst e Thorman (1983) observaram que as lesões do simpático ocorrem em diabéticos com doença de longa duração e extensa manifestação de comprometimento vagal. Estes achados têm sido confirmados por outros pesquisadores (Sundkvist, 1981; Ewing et al, 1985).

Baseado nas observações acima e na fisiologia dos testes cardiovasculares, Ewing et al.(1985) propôs uma classificação da neuropatia autonômica, utilizando cinco testes descritos: resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo, à respiração profunda e ao índice de Valsalva; e da pressão arterial ao ortostatismo e contração isométrica sustentada.

Os pacientes seriam classificados conforme o número de testes anormais: a neuropatia autonômica estaria ausente quando os cinco testes estivessem normais, incipiente quando somente um teste de frequência cardíaca estivesse anormal (frequentemente, o teste da respiração); definida quando 2 ou 3 testes estivessem

anormais (geralmente todos de frequência cardíaca), e grave quando 4 a 5 testes estivessem anormais e assim houvesse envolvimento do simpático. Reservou, ainda, a denominação de neuropatia atípica para aqueles casos em que a seqüência de acometimento se mostrasse diferente da usual.

3.3. RESPOSTAS PUPILARES NA NEUROPATIA AUTONÔMICA

Embora as reações pupilares anormais decorrentes de neuropatia autonômica não determinem sintomas, a desnervação tanto parassimpática como simpática da pupila é descrita como ocorrendo precocemente na neuropatia autonômica do diabetes melito (Rundles, 1945). A lesão simpática determina disfunção da dilatação da pupila e a lesão parassimpática da constrição pupilar. As conseqüências clínicas são uma diminuição do diâmetro da pupila em repouso (Hreiderson, 1982) e perda das oscilações pupilares espontâneas (hippus) (Gundersen, 1974). A falha da pupila em dilatar-se normalmente no escuro é um sinal comum e precoce de disfunção simpática, a qual também pode ser demonstrada usando agonistas alfa adrenérgicos (hiperresposta) (Smith e Dewhirst, 1986).

A constrição da pupila em resposta à luz (reflexo luminoso) e durante a focalização de um objeto próximo (reflexo de acomodação) ocorre devido à contração das fibras musculares lisas circulares do esfíncter pupilar. Este encontra-se innervado por fibras parassimpáticas dos nervos ciliares. Ambos os reflexos envolvem ativação de nervos pré-ganglionares parassimpáticos, cujos corpos celulares estão presentes no núcleo de Edinger-Westphal (parte do núcleo oculomotor no mesencéfalo). A via do reflexo luminoso envolve a retina, nervo óptico, o mesencéfalo, o nervo oculomotor, o gânglio ciliar, os nervos ciliares curtos e o esfíncter da pupila. O curso da via do

reflexo luminoso da retina para o esfíncter está ilustrado na FIGURA 1 (Lowenstein e Lowenfeld, 1969).

A dilatação da pupila, no escuro e durante o despertar, é realizada por dois mecanismos: inibição central do núcleo Edinger-Westphal e ativação da inervação simpática periférica das fibras musculares lisas radiais do músculo dilatador. A inibição central é dita ser via fibras simpáticas do hipotálamo posterior e núcleo oculomotor (Lowenstein e Lowenfeld, 1950). A ativação da inervação simpática periférica compreende três partes (FIGURA 2): o primeiro neurônio origina-se no hipotálamo; dele descem fibras nervosas para o centro cilioespinal de Budge. Esse centro contém corpos celulares de neurônios pré-ganglionares, com os quais formam um segundo estágio da via. Esses axônios vão à medula pela raiz ventral dos dois primeiros seguimentos torácicos e tronco simpático cervical (Lowenstein e Loewenfeld, 1950). Eles atravessam o gânglio cervical inferior e médio antes de alcançarem o gânglio cervical superior perto da bifurcação das artérias carótidas internas e externas. As fibras fazem sinapse no gânglio cervical superior com os nervos pós-ganglionares, os quais formam a terceira parte da via. As fibras responsáveis pela inervação pupilar, movimento da pálpebra superior via músculo de Muller, e função vasomotora local deixam o gânglio cervical superior e seguem o curso das carótidas internas dentro do crânio e, após, unem-se por meio do 5^a nervo e chegam a órbita no seu ramo oftálmico, entrando via fissura orbital superior (Lowenstein e Lowenfeld, 1950).

Vários métodos são descritos para avaliar a função pupilar, tais como a medida do diâmetro pupilar no escuro, constrição pupilar em resposta à luz, latência e velocidade do reflexo à luz e tempo do ciclo da pupila. Para avaliar os três primeiros

é necessário a utilização de um pupilômetro, o qual para ter acurácia suficiente deve ser acoplado a por um sistema de televisão ou fotografias seriadas. Para avaliação do tempo do ciclo da pupila é necessário a utilização apenas de uma lâmpada de fenda e um cronômetro (Smith e Smith, 1987).

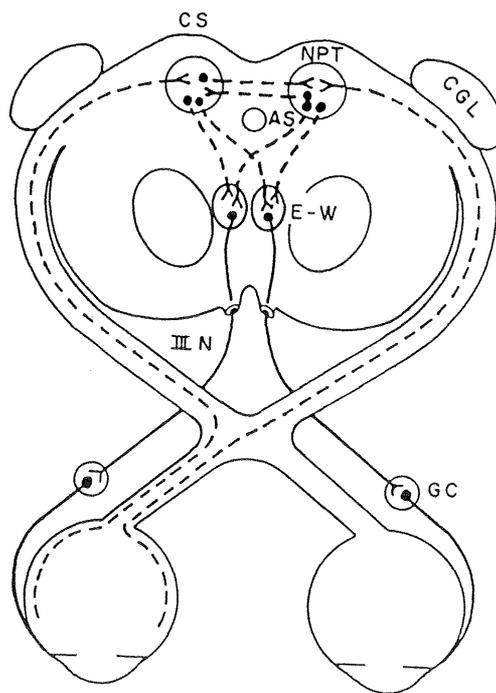


FIGURA 1. Via do reflexo luminoso da retina para o esfíncter do íris. CS, colículo superior; NPT, núcleo pré-tecal; CGL, corpo gemiculado lateral; AS, aqueduto de Sylvian; E-W, núcleo de Edinger-Westphal; NIII, terceiro par craniano (oculomotor); GC, gânglio ciliar. (Adaptado de Alexandrilis, 1985).

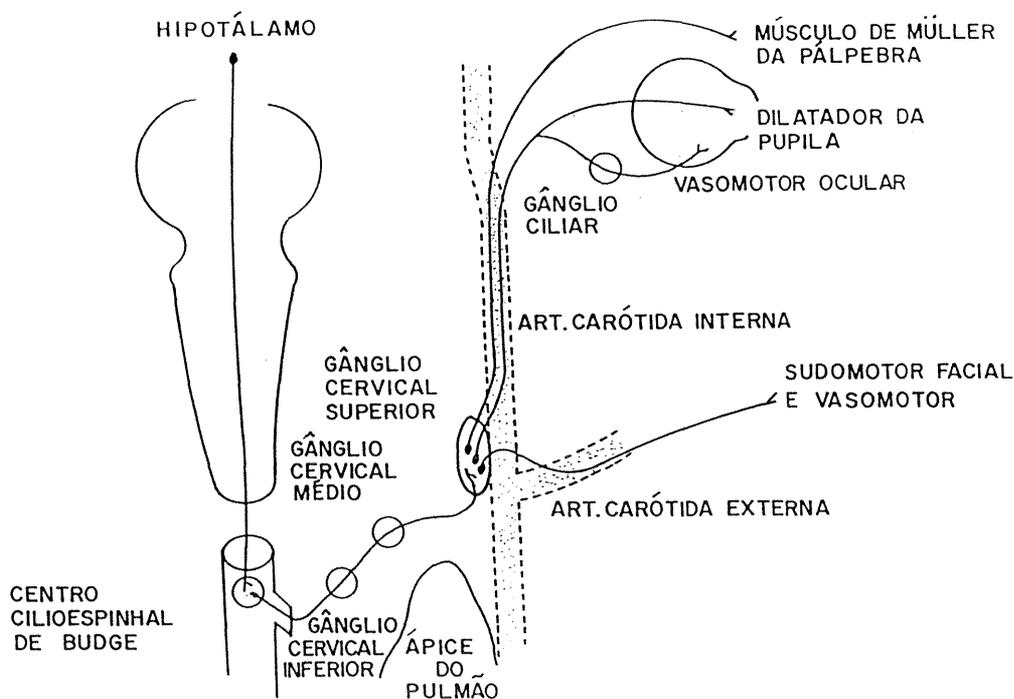


FIGURA 2. Via simpática para a dilatação da pupila

Através da determinação do diâmetro pupilar no escuro avalia-se a inervação simpática do músculo dilatador da pupila (Smith e Dewhirst, 1986). A observação da redução do reflexo à luz é, por outro lado, relacionada a disfunção parassimpática (Hayashi e Ishikawa, 1979). Através da avaliação da latência e velocidade da resposta pupilar à luz é avaliada a atividade simpática periférica (Hayashi e Ishikawa, 1979).

O tempo do ciclo da pupila tem sido proposto como um teste diagnóstico para determinar disfunção autonômica pupilar parassimpática (Martyn e Ewing, 1986). Embora, Smith e Smith (1987) citem a proporção de pupilas que falham em oscilar, o coeficiente de variação do teste e a influência de disfunções eferentes sobre os resultados do mesmo ainda não tenham sido determinados, Miller e Thompson (1944) demonstraram a estabilidade e repetitividade das medidas do período de oscilações

pupilares ao estímulo luminoso, o qual denominaram de tempo do ciclo da pupila (Miller e Thompson, 1978).

3.4. EJACULAÇÃO RETRÓGADA

3.4.1. Inervação e Respostas Autonômicas dos Órgãos Sexuais Masculinos.

Os órgãos sexuais masculinos recebem inervação de três grupos: parassimpático sacral (pélvico), simpático toracolombar (cadeia simpática lombar e hipogástrica) e nervos somáticos (pudendo) (Elbadawi e Goodman, 1980; De Groat e Steers 1988; 1990; Sachs e Meisel, 1988). Na TABELA II estão apresentadas as vias aferentes e eferentes e seus respectivos órgãos efetores envolvidos na resposta sexual masculina.

O parassimpático sacral possui axônios pré-ganglionares que nascem de neurônios na medula espinhal, dão estímulos excitatórios para células ganglionares parassimpáticas no plexo pélvico que inerva o tecido erétil do pênis, músculo liso e tecido glandular da próstata, uretra, vesículas seminais, vasos sanguíneos e, possivelmente, epitélio secretor em várias estruturas (De Groat e Steers, 1988; Lue e Tanacho, 1988).

A via simpática para os órgãos reprodutores segue a seguinte rota: nervos hipogástricos, nervos pélvicos, nervos pudendos. Os nervos simpáticos enviam estímulos para o tecido erétil do pênis e para vasos sanguíneos, bem como, para os músculos lisos do ducto deferente, vesículas seminais e próstata (Elbadawi e Goodman, 1980; Sachs e Meisel, 1988).

O nervo pudendo (principal nervo da via somática) inicia no seguimento lombossacro da medula espinhal, dando estímulos excitatórios eferentes para os

músculos bulbo cavernosos e isquiocavernosos. Esses músculos são responsáveis pela ejeção no homem. A via eferente para o pênis está presente no nervo pudendo (Levin, 1980).

TABELA II. Reflexos Sexuais Masculinos

Resposta	Nervos Aferentes	Nervos Eferentes	Via Central	Órgão Efetor
Ereção Peniana				
Reflexogênica	Nervo Pudendo	Parassimpático sacral	Reflexo espino-sacral	Dilatação da rede arterial para corpo cavernoso e corpo esponjoso
Psicogênica	Audição, imaginação, visão	Simpático lombar e parassimpático sacral	origem supra espinhal	
Secreção glandular	Nervo pudendo	Parassimpático sacral e simpático lombar	Reflexo espino-sacral	Vesículas seminais e próstata
Emissão do sêmen	Nervo pudendo	Simpático lombar	Reflexo intersegmental espinhal (sacrolombar)	Contração das vias deferentes, ampola, vesícula seminal, próstata e fechamento do colo vesical
Ejaculação	Nervo pudendo	Eferentes somáticas do nervo pudendo	Reflexo espinosacral	Contrações rítmicas dos músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso

3.4.2. Ciclo de Resposta Sexual Masculino.

O chamado ciclo de resposta sexual masculino compreende quatro fases distintas: ereção, emissão, ejeção e orgasmo.

A ereção pode ocorrer devido a estimulação local da genitália (reflexogênica ou espinhal), estímulos psicogênicos (ereção psicogênica ou supraespinhal) ou ambos (Ellenberg, 1971). Na ereção reflexogênica, receptores cutâneos sensoriais são ativados e os sinais não transmitidos para a medula espinhal via nervos pudendos. Vias ascendentes carregam alguns sinais para o cérebro, enquanto que vias espinhais locais ativam nervos parassimpáticos para produzir a ereção. A ereção psicogênica é iniciada por uma variedade de estímulos, tais como auditivo, visual, olfatórios ou

imaginação. Os centros altos e vias descendentes estimulam a atividade parassimpática eferente para produzi-la (Elbadawi e Goodman, 1980; De Groat e Steers 1988; 1990; Sachs e Meisel, 1988).

A emissão e ejaculação do sêmen envolvem a coordenação de mecanismos em diferentes níveis da medula lombossacra. Durante a emissão ocorrem contrações rítmicas da musculatura lisa das vesículas seminais, próstata, ductos deferentes e ampola resultando em ejeção de esperma e secreção glandular para dentro da uretra proximal. Simultaneamente, contrai-se o esfíncter vesical interno responsável por fechar a uretra posterior, evitando fluxo de espermatozóides para a bexiga durante a ejaculação (Burnstock, 1986). Contrações rítmicas do bulbo cavernoso, isqueocavernoso e músculos estriados periuretrais determinam a rápida transmissão do sêmen para a uretra distal, resultando a ejaculação. As vias aferentes e eferentes do reflexo da ejaculação estão contidas no nervo pudendo (Levin,1980).

A ejaculação retrógrada ocorre devido a dissinergia de músculos do assoalho pélvico, base da bexiga e esfíncteres uretrais. Nesta condição, o semên é expelido em sentido contrário a partir da uretra proximal, indo para a bexiga ao invés da uretra distal (De Groat e Steers, 1990).

A ejaculação retrógrada ocorre quando o colo vesical, onde encontra-se o esfíncter vesical interno (FIGURA 3), torna-se insuficiente e não fecha. A sensação de orgasmo é preservada mesmo assim. A ejaculação retrógrada pode ser causada por ressecção transuretral, simpatectomia cirúrgica ou química (guanitidina, fenoxibenzamina), diabete melito, entre outras (De Groat e Steers, 1990). A suspeita de ejaculação retrógrada ocorre quando a urina, pós-coito, torna-se turva. O diagnóstico é confirmado pelo exame microscópico da urina, evidenciando a presença

de espermatozoides na urina (Ellenberg e Weber, 1966).

A ejaculação retrógrada foi descrita pela primeira vez em associação com diabetes melito por Greene, Panyotis e Richard (1963). Esta não tem sido quantificada objetivamente através de nenhum método.

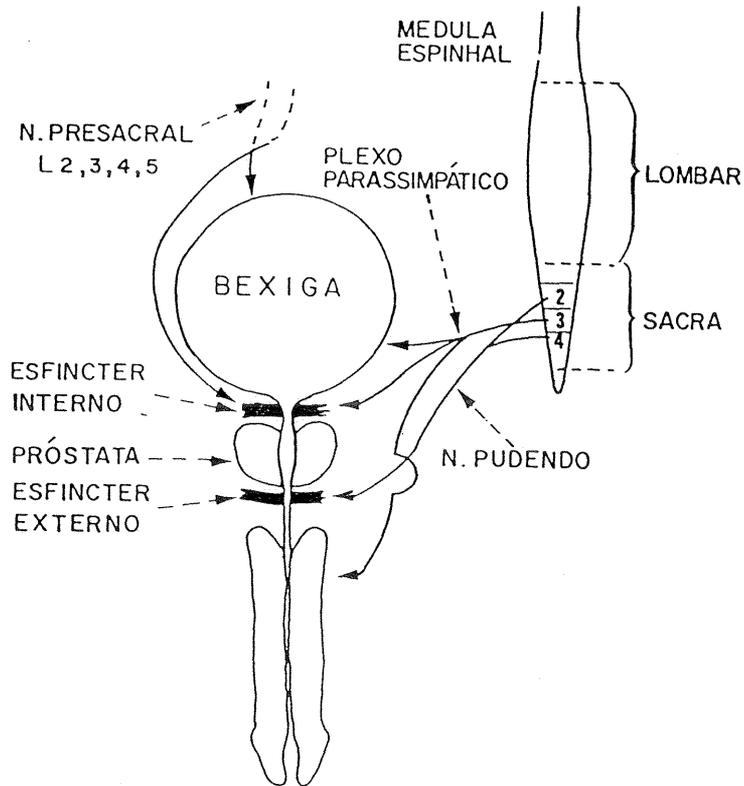


FIGURA 3. Inervação autonômica dos órgãos genitais masculinos.

4. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- 4.1. Avaliar a sensibilidade e especificidade de um teste pupilar, tempo do ciclo da pupila, em relação ao padrão-ouro, testes cardiovasculares, para diagnóstico de neuropatia autonômica do diabetes melito;
- 4.2. Descrever um teste quantitativo de avaliação da possibilidade de ejaculação retrógrada;
- 4.3. Correlacionar os resultados do tempo do ciclo da pupila e do teste da ejaculação retrógrada com os sintomas de neuropatia autonômica do diabetes melito;
- 4.4. Avaliar a sensibilidade e especificidade do teste de avaliação da ejaculação retrógrada em relação ao padrão-ouro, testes cardiovasculares, para diagnóstico de neuropatia autonômica, e
- 4.5. Correlacionar os resultados de cada um dos testes cardiovasculares com o teste pupilar (tempo do ciclo da pupila) e o teste para diagnóstico da ejaculação retrógrada, para caracterizar a possibilidade de avaliação de atividade predominantemente simpática ou parassimpática.

5. TEMPO DO CICLO DA PUPILA

5.1. PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

Tabela III. Características dos pacientes diabéticos .

	Neuropatia autonômica ausente	Neuropatia autonômica incipiente	Neuropatia autonômica definida	P
Número total (%)	34 (64.2)	08(15.1)	11(21)	
Idade (anos) Média + DP *	44.9 + 18.3 24 - 77**	47.8 + 18.4 16 - 69 **	57.6 + 9.9 45 - 78 **	0.1549 ¹
Duração do DM(anos) Média + DP*	6.6 + 5.6 (1-27)**	8.4+5.7 (3-19)**	12.9+12.4 (2-36)**	0.2893 ¹
Homens (%)	23 (67.6)	3 (37.5)	10 (90.9)	0.064 ²
Mulheres (%)	11 (32.3)	5 (62.5)	1 (9)	
Tratamento				0.7242 ²
Dieta (%)	11 (32.3)	1 (12.5)	0 (0)	
Hipoglicemiante oral (%)	13 (38.2)	3 (37.5)	7 (63.3)	
Insulina (%)	9 (26.4)	4 (50.0)	4 (36.4)	
Hipoglicemiante oral + Insulina	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	
Glicose plasmática Média + DP *	148.5 + 55.3 56 - 321 **	158.0 + 65.9 83 - 274 **	131.3 + 51.7 56 - 210 **	0.7242 ¹
Hemoglobina glicosilada Média + DP *	8.2 + 2.3 3.6 - 14 **	8.9 + 1.1 7.5 - 10.4 **	8.3 + 2.4 5.0 - 13 **	0.7307 ¹
Frutosamina Média + DP *	3.0 + 0.7 2.0 - 5.7 **	3.3 + 0.6 2.8 - 4.5 **	3.1 + 0.7 2.0 - 4.4 **	0.6289 ¹
Tipo de DM :				0.276 ²
Número(%)				
DMID	5(14.7)	3 (37.5)	1 (9.1)	
DMNID	29 (85.3)	5 (62.5)	10 (90.9)	
Nefropatia:número (%)				0.08 ²
Ausente	30 (88.2)	6 (75)	10 (90.9)	
Presente	4 (11.8)	2 (25)	1 (9.1)	
Retinopatia :				0.000006 ²
número(%)	21 (61.8)	4 (50)	2 (18.2)	
Ausente				
Presente background	12 (35.3)	1 (12.5)	8 (72.7)	
Presente proliferativa	1 (2.9)	3 (37.5)	1 (9.1)	

* DP : desvio padrão da média

** Os números representam os valores mínimos e máximos encontrados na amostra.

(¹) Teste de Kruskal-Wallis

(²) Teste exato de Fisher

5.1.2. Materiais e Métodos

5.1.2.1. Testes cardiovasculares para avaliação de neuropatia autonômica

Os testes cardiovasculares compreenderam a avaliação das respostas da frequência cardíaca e respostas da pressão arterial a diferentes manobras. A frequência cardíaca foi monitorizada por eletrocardiograma, e a variação da pressão arterial por esfigmomanômetro anaeróide. Os testes foram realizados e quantificados conforme descrição a seguir:

5.1.2.1.1. Índice de Valsalva

Em decúbito dorsal, o indivíduo sopra até a pressão de 40 mmHg de 15-30 segundos em uma cânula de borracha rígida circular acoplada a um manômetro anaeróide. Esta cânula permite um constante vazamento de ar, o que evita que a pressão seja mantida somente pela contração da musculatura da boca. Durante o teste, a correta execução da manobra é verificada através do desenvolvimento de pletora facial e turgência jugular. Observando o registro eletrocardiográfico, o quociente, entre o maior intervalo RR após a manobra, e o menor intervalo RR durante a manobra é denominado de índice de Valsalva.

5.1.2.1.2. Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda

Em decúbito dorsal, o indivíduo respira profundamente a uma frequência de 6 ciclos por minuto. Para garantir esta frequência, o examinador orienta o início e o término de cada movimento, determinando aproximadamente 5 segundos para inspiração e 5 segundos para cada expiração. Avalia-se a diferença entre a menor e a maior frequência cardíaca durante 3 ciclos consecutivos, efetuando-se uma média.

5.1.2.1.3. Resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo

O indivíduo é convidado a assumir a posição supina a partir do decúbito dorsal. Determina-se o quociente entre o maior intervalo RR no registro eletrocardiográfico (geralmente em torno do 30 batimentos) e o menor intervalo RR (geralmente em torno do 15 batimento).

5.1.2.1.4. Resposta da pressão arterial ao ortostatismo

O resultado corresponde à variação na pressão arterial sistólica em decúbito dorsal e um minuto após assumir a posição supina.

5.1.2.1.5. Avaliação dos resultados dos testes cardiovasculares

Para classificar os indivíduos quanto a possibilidade de desnervação autonômica, usou-se como critério de normalidade os valores já padronizados anteriormente (Neumann, 1992). Quando ocorreram testes com resultado anormal, a neuropatia autonômica foi classificada conforme o número de testes alterados: ausente (todos os testes normais), incipiente (1 teste anormal), definida (2 a 3 testes anormais) e grave (4 testes anormais).

5.1.2.2. Questionário de sintomas

Todos os pacientes diabéticos foram submetidos a um questionário de sintomas relacionados à neuropatia autonômica padronizado em nosso laboratório (Neumann, Brachtein, Schmid, 1995). Neste estudo, foi demonstrado que os pacientes com neuropatia grave (+ de 3 testes cardiovasculares alterados) apresentavam 2 ou mais destes sintomas com sensibilidade de 93% e especificidade de 83% em relação ao padrão ouro (resposta aos testes cardiovasculares).

1. Ao levantar-se você eventualmente sente tontura, fraqueza, borramento de visão, ou desmaia ? (sim) (não)
2. Você tem vômitos freqüentes (uma ou mais vezes por mês) ? (sim) (não)
3. Você evacua fezes líquidas freqüentemente (uma ou mais vezes por mês)? (sim) (não)
4. Você as vezes perde o controle de suas fezes ? (sim) (não)
5. Você tem dificuldade para engolir ? (sim) (não)
6. Alguma vez você precisou utilizar sonda na bexiga por não conseguir urinar ? (sim) (não)
7. Você tem sudorese facial durante a alimentação ? (sim) (não)

5.1.2.3. Teste pupilar (tempo do ciclo da pupila)

Stern, em 1944, descreveu, usando uma lâmpada de fenda, de que maneira as oscilações persistentes da pupila poderiam ser induzidas. Um pontinho de luz tinha sido projetado direto na pupila, junto a margem da íris, estimulando, o reflexo pupilar à luz. Com a constrição pupilar, a margem da íris movia-se em direção ao centro da

pupila fechando o raio de luz. Quando não havia luz alcançando a retina, o estímulo para a constrição pupilar era removido, entretanto, quando a pupila dilata, tem-se novamente a retina exposta ao raio de luz e reinicia-se o ciclo de contração e dilatação. Miller e Thomson, (1978) melhoraram a técnica e demonstraram a estabilidade e repetitividade das medidas do período de oscilações pupilares ao estímulo luminoso o qual foi denominado de tempo do ciclo da pupila.

Em 1986, Martyn e Ewing, utilizando o mesmo princípio, descreveram um teste simples que mede a velocidade das contrações pupilares induzidas pela luz de uma lâmpada de fenda que mostrou correlação com os testes cardiovasculares estando alterado, em alguns casos, anteriormente aos mesmos. Este é utilizado no presente estudo.

O método consiste em orientar o indivíduo a ser examinado a sentar-se em frente a uma lâmpada de fenda em ambiente escurecido e a olhar diretamente para a luz. A fenda é disposta horizontalmente (0.5mm) e posicionada junto a borda inferior da pupila de forma a tangenciá-la (FIGURA 4). Em indivíduos normais, esta posição da luz provoca um ciclo de constrição e dilatação da pupila ("hippus"). Estas contrações são observadas por um microscópio binocular de baixo poder e é cronometrado o tempo necessário para 100 contrações. O tempo médio de cada contração é obtido por divisão do tempo total por 100. O prolongamento do tempo do ciclo da pupila em diabéticos, correlaciona-se bem com a evidência de neuropatia autonômica obtida através dos testes cardiovasculares (Martyn e Ewing, 1986). Além deste estudo, o teste não tem sido descrito para avaliação de neuropatia autonômica.

Para a avaliação do tempo do ciclo da pupila, em nosso serviço, usamos uma fenda de luz de 10mm, uma lâmpada de fenda com 60 ciclos (Type 71-61-38) e um

cronômetro manual " Citizen ".

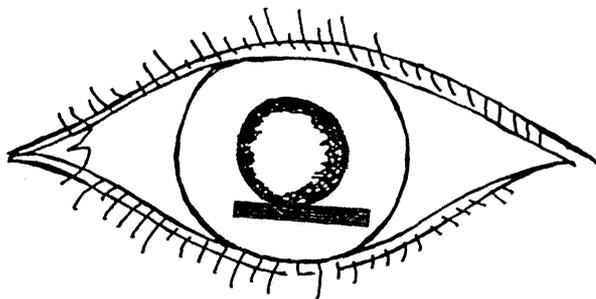


FIGURA 4. Posição do estímulo luminoso em relação à pupila.

5.1.3. Análise Estatística

Foi usado o teste de Kruskal-Wallis para avaliar se havia diferença entre as características dos três grupos de indivíduos estudados em relação: ao tempo de duração do diabetes melito; à idade; aos valores de glicose plasmática, frutossamina e hemoglobina glicosilada. O teste exato de Fisher foi usado para verificar se existiam diferenças entre as características dos três grupos estudados no que diz respeito ao sexo, tipo de tratamento, tipo de diabetes, presença de retinopatia e de nefropatia diabética. O teste exato de Fisher é uma alternativa para cálculo de associação em amostras pequenas, onde, conseqüentemente, a freqüência esperada é menor do que 5 em mais de 20% das caselas, não sendo apropriado usar o qui-quadrado.

Com relação a diferença entre a média do tempo do ciclo da pupila de todos os grupos estudados, usamos o teste de Kruskal-Wallis e, para verificar se existiu diferença entre cada grupo a análise de variância, d.m.s (diferença mínima significativa).

A relação entre o tempo do ciclo da pupila alterado e outros achados foi avaliada através de : a) teste exato de Fisher - para presença de sintomas autonômicos

e prevalência destes, para a presença de retinopatia e seus estágios e para a presença de nefropatia em fase clínica ; b) teste do qui-quadrado com correção de Yates - para presença de retinopatia; c) coeficiente variação de Spearman - para cada teste cardiovascular (resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo, índice de Valsalva e respiração profunda, e resposta da pressão arterial ao ortostatismo).

O nível de significância considerado para todos os testes foi o de 5% .

5. TEMPO DO CICLO DA PUPILA:

RELAÇÃO COM OS TESTES CARDIOVASCULARES

E

SINTOMAS DE NEUROPATIA AUTONÔMICA

5.2. RESULTADOS

5.2. Resultados

5.2.1. Os valores do tempo do ciclo da pupila em cada grupo

As médias dos tempos do ciclo da pupila (em ms) +/- desvio padrão obtidos para cada grupo foram:

Grupo controle	Indivíduos sem neuropatia autonômica	Indivíduos com neuropatia autonômica
n=29	n=34	n=19
892 +/-143 ms (625-1189)	970 +/-263 ms (715-1633)	1424 +/-608.5 ms (862-3055)

Observou-se que, os resultados foram em média maiores nos indivíduos com maior grau de neuropatia autonômica definida pelos testes cardiovasculares (FIGURA 5), o que sugere, que o teste esteja avaliando o mesmo fenômeno (presença de neuropatia autonômica).

Considerando como normais valores do tempo do ciclo da pupila entre 625 e 1189 ms, o tempo do ciclo da pupila estava alterado em 17.6% dos pacientes sem neuropatia autonômica; e em 82.4% dos pacientes diabéticos com neuropatia autonômica.

Baseados na análise estatística destes dados, podemos inferir que: existe diferença significativa entre a média do tempo do ciclo da pupila de todos os grupos (teste de Kruskal-Wallis, $p = 0.002$); não existe diferença significativa entre a média dos resultados do tempo do ciclo da pupila de indivíduos controles e de indivíduos diabéticos sem neuropatia autonômica; existe diferença significativa entre as médias

dos resultados do tempo do ciclo da pupila de indivíduos diabéticos com neuropatia autonômica em relação a controles e em relação a indivíduos diabéticos sem neuropatia autonômica (análise de variância, d.m.s).

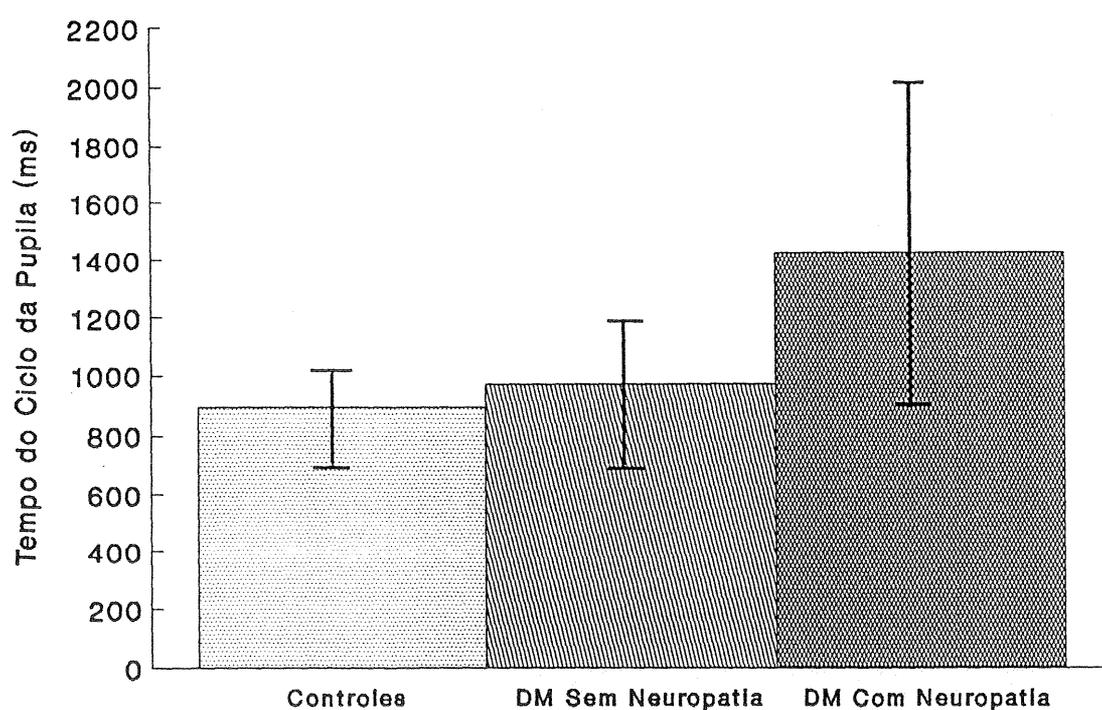


FIGURA 5. Valores do tempo do ciclo da pupila em indivíduos controles, indivíduos diabéticos sem neuropatia autonômica, e em indivíduos diabéticos com neuropatia autonômica.

5.2.2. Relação entre o tempo do ciclo da pupila alterado e sintomas de neuropatia autonômica.

No grupo de indivíduos diabéticos estudados, os pacientes responderam ao questionário de sintomas para neuropatia autonômica (Neumann, Brachtein e Schmid,

1995). Na TABELA IV estão apresentados a freqüência de respostas positivas para cada um dos sintomas estudados em pacientes diabéticos com tempo do ciclo da pupila normal e tempo do ciclo da pupila alterado. Observa-se que os sintomas que melhor relacionaram-se com a presença de neuropatia autonômica, avaliada pelo tempo do ciclo da pupila, foram a tontura ao levantar (teste exato de Fisher, $p = 0.0002$) e sudorese gustatória (teste exato de Fisher, $p = 0.006$).

TABELA IV. Tempo do ciclo da pupila (TCP) e sintomas autonômicos .

<u>Sintomas</u>	<u>TCP alterado</u>	<u>TCP normal</u>	<u>P</u>
Tontura	62.5 (1) 10/16 (2)	10.8 4/37	0.0464 ¹
Vômitos	6.25 1/16	2.7 1/37	0.517 ¹
Diarréia	12.5 2/16	5.4 3/37	0.575 ¹
Incontinência fecal	18.75 3/16	5.4 2/37	0.155 ¹
Disfagia	0 0/16	0 0/37	
Retenção urinária	6.25 1/16	2.7 1/37	0.517 ¹
Sudorese gustatória	25 4/16	0 0/37	0.0062 ¹

(1) % na categoria

(2) número de indivíduos com sintoma/ total na categoria

(¹) Teste exato de Fisher

5.2.3. Prevalência do tempo do ciclo da pupila alterado e sintomas de neuropatia autonômica

Os indivíduos diabéticos que responderam ao questionário para neuropatia autonômica foram separados em 3 grupos (dois ou mais sintomas, um sintoma, nenhum sintoma) de acordo com o número de respostas afirmativas para os sintomas estudados, em pacientes divididos quanto ao resultado do tempo do ciclo da pupila normal, ou alterado (TABELA V).

Houve associação entre o tempo do ciclo da pupila alterado e neuropatia autonômica sintomática (teste exato de Fisher, $p = 0.003$).

Tabela V. Prevalência do tempo do ciclo da pupila (TCP) alterado e sintomas autonômicos.

<u>Número de Sintomas</u>	<u>TCP alterado</u>	<u>TCP normal</u>
2 ou mais sintomas	25 (1) 4/16 (2)	5.4 2/37
1 sintoma	43.8 7/16	10.8 4/37
nenhum sintoma	31.3 5/16	83.6 31/37

(1) % na categoria.

(2) número de indivíduos com TCP alterado/ total da categoria.

Teste exato de Fisher, $p < 0.05$ ($P = 0.003$)

5.2.4. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e os testes cardiovasculares

No grupo de indivíduos diabéticos estudados, o valor do tempo do ciclo da pupila foi correlacionado para cada paciente com o resultado de cada teste cardiovascular.

5.2.4.1. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e a resposta da pressão arterial ao ortostatismo

A distribuição dos valores encontrados na amostra, representados na FIGURA 6, é assimétrica. A média e o erro padrão encontrados para a resposta da pressão

arterial ao ortostatismo foram respectivamente -7.7 e 2.5 mmHg. Não houve correlação significativa entre os valores do tempo do ciclo da pupila e as respostas da pressão arterial ao ortostatismo (coeficiente de variação de Spearman = - 0.24, $p = 0.088$).

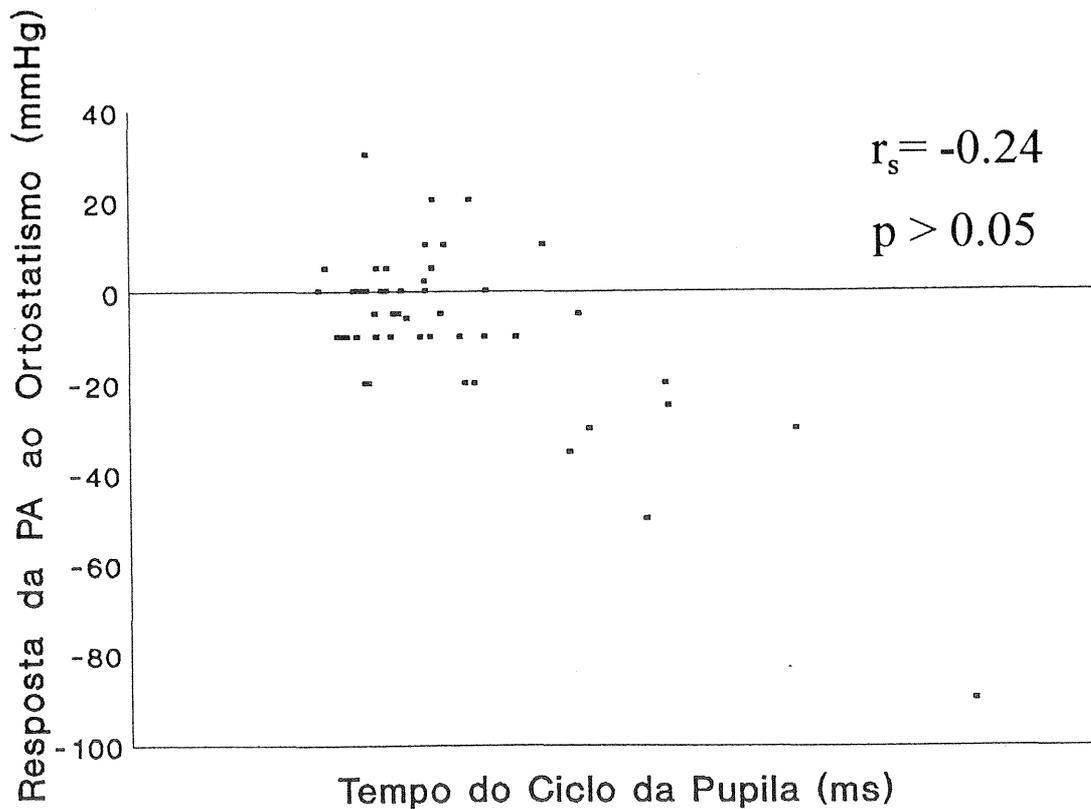


FIGURA 6. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e a resposta da pressão arterial ao ortostatismo.

5.2.4.2. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda

A distribuição dos valores encontrados na amostra, representados na [figura 7](#),

é assimétrica. A média e o erro padrão dos valores das respostas da frequência cardíaca à respiração profunda foram respectivamente 15.2 e 5.8 bpm. Houve correlação inversa significativa entre os valores do tempo do ciclo da pupila e as respostas da frequência cardíaca à respiração profunda ($r_s = -0.62$, $p = 0.000$). Conforme observa-se na FIGURA 7, esta relação provavelmente é curvilínea.

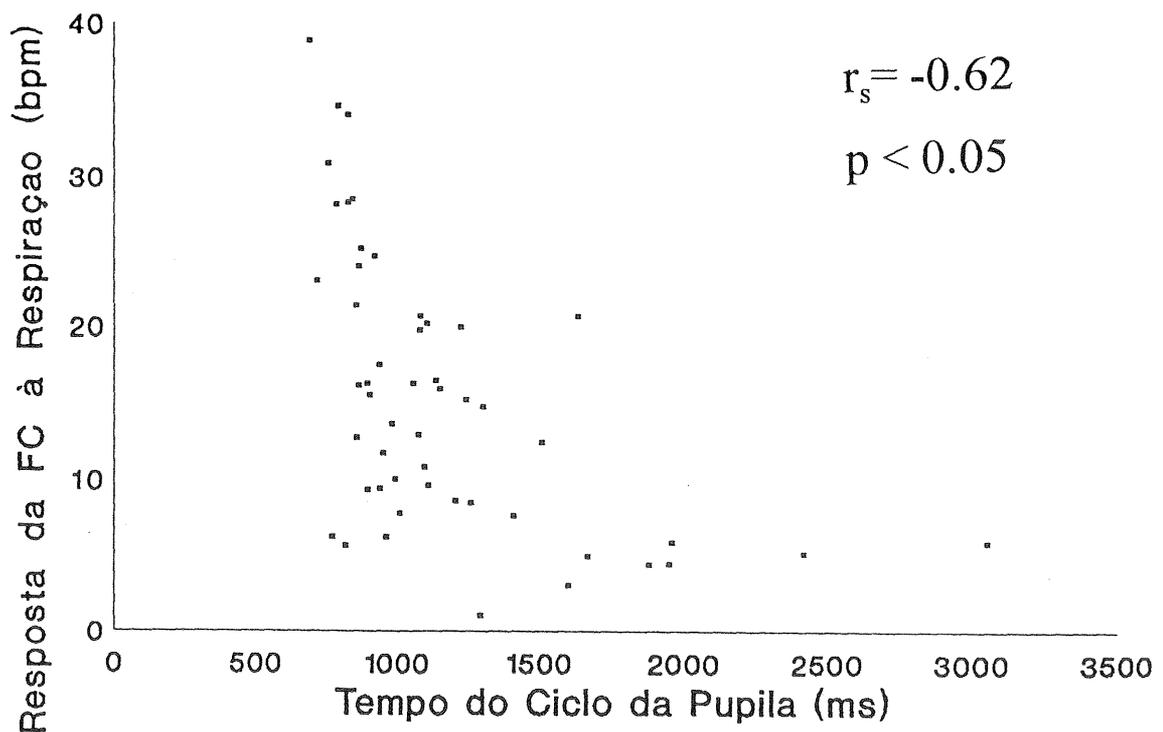


FIGURA 7. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda.

5.2.4.3. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e a resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo

A distribuição dos valores encontrados nos indivíduos diabéticos, representados

na FIGURA 8 , é assimétrica. A média e o erro padrão dos valores da resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo foram respectivamente 1.2 e 197.9. Houve correlação significativa entre os valores do tempo do ciclo da pupila e as respostas da frequência cardíaca ao ortostatismo ($r_s = -0.29$, $p = 0.035$).

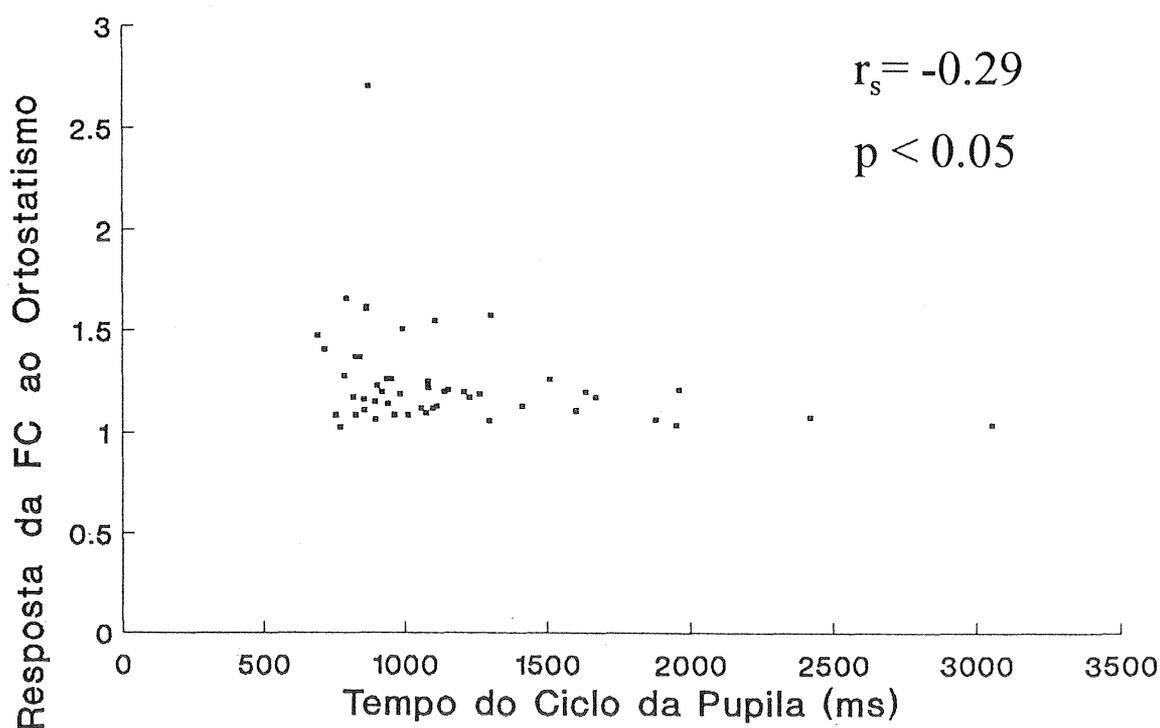


FIGURA 8. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e a resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo.

5.2.4.4. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e a resposta da frequência cardíaca ao índice de Valsalva

A distribuição dos valores encontrados nos pacientes diabéticos, representados na FIGURA 9 , é assimétrica. A média e o erro padrão dos valores da resposta da

freqüência cardíaca à manobra de Valsalva foram respectivamente 1.5 e 138. Houve correlação significativa entre os valores do tempo do ciclo da pupila e os valores das respostas da freqüência cardíaca ao índice de Valsalva ($r_s = -0.30$, $p = 0.031$).

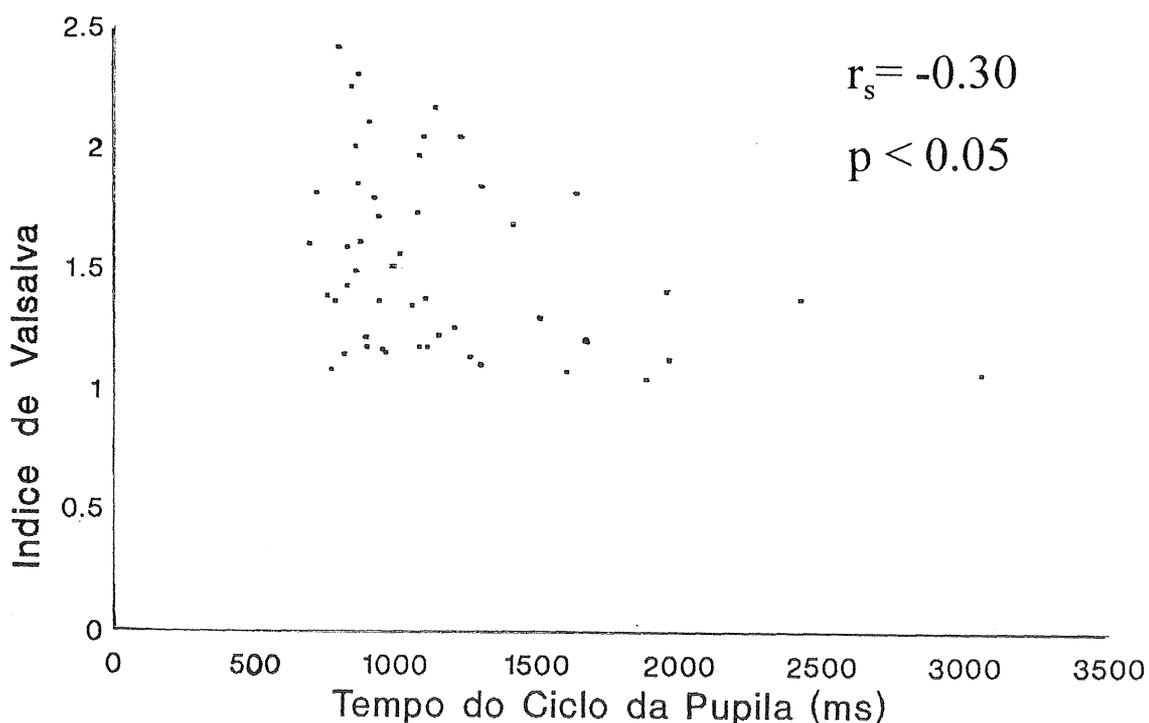


FIGURA 9. Correlação entre o tempo do ciclo da pupila e a resposta da freqüência cardíaca ao índice de Valsalva.

5.2.5. Sensibilidade e Especificidade do Tempo do Ciclo da Pupila para Diagnóstico de Neuropatia Autonômica (Padrão-Ouro, Testes Cardiovasculares).

Avaliar a exatidão de um teste consiste em compará-lo com algum meio para

saber realmente se a doença está ou não presente . Os valores do tempo do ciclo da pupila para diagnóstico de neuropatia autonômica referentes a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo, comparados com os testes cardiovasculares e padrão-ouro, foram respectivamente 58%; 85%; 78%; e 67%.

Com a intenção de avaliar o tempo do ciclo da pupila em relação a cada teste cardiovascular para diagnóstico de neuropatia autonômica do diabetes melito, foram calculados os valores referentes a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, para o tempo do ciclo da pupila em relação a cada teste cardiovascular. Estes valores estão representados na TABELA VI.

Tabela VI. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para cada teste cardiovascular.

Teste cardiovascular autonômico	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
Respiração	88.8%	81.8%	50%	97.3%
Valsalva	58.3%	78%	43.8%	86.5%
Ortostatismo (F.C.)	75%	72.9%	18.8 %	97.2%
Ortostatismo (P.A.)	100%	78%	37.5 %	100%

5.2.6. Relação entre a presença do tempo do ciclo da pupila alterado com a presença e grau de retinopatia; e relação entre a presença do tempo do ciclo da pupila alterado com a presença de nefropatia diabética em fase clínica

Observou-se associação entre o tempo do ciclo da pupila alterado e a presença de retinopatia (qui-quadrado com correção de Yates, $p = 0.0504$). Estes dados estão representados na TABELA VII.

Não houve associação entre presença de tempo do ciclo da pupila alterado e grau de retinopatia diabética (teste de Fisher, $p = 0.0597$). Os valores encontrados estão representados na TABELA VIII.

Não houve associação entre o tempo do ciclo da pupila alterado e a presença de nefropatia diabética em fase clínica (teste de Fisher, $p = 1.0$). Estes dados estão representados na TABELA IX.

TABELA VII. Prevalência do tempo do ciclo da pupila (TCP) alterado, conforme presença de retinopatia diabética.

	TCP alterado	TCP normal
Sem retinopatia diabética	⁽¹⁾ 13.2 ⁽²⁾ 5/16	64.9 24/37
Com retinopatia diabética	68.8 11/16	35.1 13/37

⁽¹⁾ % na categoria

⁽²⁾ número de indivíduos com TCP alterado / total na categoria

χ^2 com correção de Yates, $p < 0.05$

TABELA VIII. Prevalência do tempo do ciclo da pupila (TCP) alterado, conforme presença de retinopatia diabética de base e proliferativa.

	TCP alterado	TCP normal
Sem retinopatia diabética	⁽¹⁾ 31.2 ⁽²⁾ 5/16	64.9 24/37
Retinopatia de base	62.5 10/16	29.7 11/37
Retinopatia proliferativa	6.25 1/16	5.4 2/37

⁽¹⁾ % na categoria

⁽²⁾ número de indivíduos com TCP alterado / total na categoria

Teste exato de Fisher, $p > 0.05$

TABELA IX. Prevalência do tempo do ciclo da pupila (TCP) alterado, conforme presença de nefropatia diabética em fase clínica.

	TCP alterado	TCP normal
Sem nefropatia	⁽¹⁾ 93.7 ⁽²⁾ 15/16	94.6 35/37
Com nefropatia	6.25 1/16	5.4 2/37

⁽¹⁾ % na categoria

⁽²⁾ número de indivíduos com TCP alterado / total na categoria

Teste exato de fisher, $p > 0.05$

5.2.7. Coeficiente de Variação do tempo do ciclo da pupila:

Em 10 indivíduos normais, o tempo do ciclo da pupila foi repetido 3 vezes. O coeficiente de variação foi menor do que 10 %. No percentil 3, a maior resposta normal foi 1189ms.

**6. NEUROPATIA AUTONÔMICA DO DIABETE MELITO X
EJACULAÇÃO RETRÓGRADA
6.1. INDIVÍDUOS, MATERIAIS E MÉTODOS**

6. NEUROPATIA AUTONÔMICA DO DIABETE MELITO X

EJACULAÇÃO RETRÓGRADA

6.1. Indivíduos, materiais e métodos

6.1.1. Indivíduos

Realizamos um estudo transversal em que foram avaliados vinte e cinco indivíduos normais, do sexo masculino, com idades variando entre 18 a 70 anos, sem história de uso recente de drogas, sem patologias concorrentes, sem história familiar de diabetes melito, com glicose plasmática normal; e vinte e seis pacientes diabéticos da mesma faixa etária, que durante o estudo não fizeram uso de drogas além das necessárias ao controle do diabetes, foram submetidos ao teste para avaliar ejaculação retrógrada. Tanto os controles quanto os pacientes diabéticos não tinham história de vasectomia ou prostatectomia ou cirurgia pélvica anterior. Eles foram submetidos aos testes cardiovasculares, a um questionário de sintomas de neuropatia autonômica, ao tempo do ciclo da pupila e teste para ejaculação retrógrada. Quanto a forma clínica do diabetes melito, 05 pacientes apresentavam-se com a forma insulino-dependente (DMID), e 21 pacientes com a não-insulino-dependente (DMNID). Os pacientes diabéticos eram provenientes de uma coorte de avaliação de neuropatia autonômica: eram escolhidos por um pesquisador que não informava sobre o grau de neuropatia, mas de modo a serem estudados 50% dos pacientes com e 50% dos pacientes sem neuropatia autonômica. Os indivíduos que serviram de controle apresentavam idade que variavam entre 18 e 67 anos (média 29.5 +/- D.P de 10.8; mediana=25). Esses pacientes foram avaliados para a presença de retinopatia, através da oftalmoscopia e de nefropatia, através da dosagem de proteinúria de 24 horas e creatinina sérica. A

retinopatia e a nefropatia diabética foram diagnosticadas e classificadas, conforme descrito anteriormente (5.1.1).

Algumas características dos indivíduos diabéticos escolhidos os impediram de participar do estudo, foram elas: a presença de fatores de exclusão; negar-se a realizar o exame e a incapacidade de obterem orgasmo e ou emissão. Devido a isto 32 indivíduos não puderam ser incluídos no estudo: 17 por fazerem uso contínuo de drogas antihipertensivas e/ou antianginosas, 1 por ser vasectomizado e 1 por ser azospérmico, 10 não aceitaram submeter-se ao exame e 3 por não conseguiram realiza-lo. Os vinte e seis diabéticos que submeteram-se ao exame apresentavam valores normais de FSH, LH e testosterona total.

As características gerais dos indivíduos diabéticos estão apresentadas na **TABELA X**.

6.1.2. Materiais e Métodos

6.1.2.1. Testes Cardiovasculares:

Os Testes cardiovasculares foram realizados como descrito no capítulo anterior (5.1.2.1).

6.1.2.2. Questionário: os pacientes com diabete melito foram submetidos ao questionário já descrito anteriormente (5.1.2.2).

6.1.2.3. Tempo do ciclo da pupila (TCP): o tempo do ciclo da pupila também foi realizado conforme descrito anteriormente (5.1.2.3).

Tabela X . Características clínicas dos pacientes diabéticos .

	Neuropatia autonômica ausente	Neuropatia autonômica incipiente	Neuropatia autonômica definida	P
Número total (%)	16 (61.5)	2 (12.5)	8 (30.8)	
Idade (anos) Média + DP *	46.6 + 11.1 24 - 66 **	91.0 + 11.3 83 - 99 **	57.8 + 23.4 45 - 66 **	0.0829 ¹
Duração do DM (anos) Média + DP *	6.1 + 4.9 0.5 - 16 **	4.0 + 4.2 1 - 7 **	17.0 + 15.0 2 - 21 **	0.0642 ¹
Tratamento				0.152 ²
Dicta (%)	6 (37)	0 (0)	0 (0)	
Hipoglicemiante oral (%)	3 (18.8)	1 (50.0)	5 (62.0)	
Insulina (%)	7 (43.8)	1 (50.0)	3 (37.5)	
Glicose plasmática Média + DP *	136 + 56.3 56 - 297 **	91 + 11.3 83 - 99 **	137 + 41.7 60 - 187 **	0.1687 ¹
Hemoglobina glicosilada Média + DP *	7.6 + 20.1 7.6 - 20.1 **	7.6 + 1.1 6.6 - 8.5 **	9.15 + 3.1 5 - 13.5 **	0.7839 ¹
Frutosamina Média + DP *	3.5 + 0.8 2.3 - 5.7 **	3.7 + 1.1 2.8 - 4.5 **	3.6 + 0.8 2.6 - 5.14**	0.9547 ¹
Tipo de DM : número(%)				0.133 ²
DMID	4 (25.0)	1 (50.0)	0 (0)	
DMNID	12 (75.0)	1 (50.0)	8 (100)	
Retinopatia : número (%)				0.05 ²
Ausente	9 (56.3)	1(50.0)	3 (37.5)	
Presente background	7 (43.8)	0 (0)	5 (62.5)	
Presente proliferativa	0 (0)	1 (50.0)	1 (12.5)	
Nefropatia : número (%)				0.243 ²
Ausente	15 (93.8)	1 (50.0)	7 (87.5)	
Presente	1 (6.25)	1 (50.0)	1 (12.5)	

* DP : desvio padrão da média

** Os números representam os valores mínimos e máximos encontrados na amostra.

(¹) Teste de Kruskal-Wallis

(²) Teste exato de Fisher

6.1.2.4. Teste da Ejaculação Retrógrada: Espermograma e quantificação do número de espermatozóides na urina após ejaculação.

O teste foi realizado da seguinte maneira: ao chegar no laboratório, o indivíduo era instruído a esvaziar a bexiga, ingerir 300 ml de água e logo após coletar o sêmen por masturbação. A coleta da urina era realizada 30 e 60 minutos após a ejaculação. Depois de desprezar a urina obtida aos 30 minutos, media-se o volume obtido no 2º tempo e 14 ml destes eram colocados em tubos cônicos graduados. O material era centrifugado durante 10 minutos à 2000 rotações / minuto em centrífuga refrigerada de mesa modelo spin IV-INCIBRAS.

A medida do sedimento era realizada em seringa graduada, após desprezar o sobrenadante. Com uma pipeta automática de 10 microlitros, era examinada uma gota do sedimento / tubo em lâmina coberta por lamínula. A lâmina era examinada em microscópio CARL ZEISS modelo JENA para a contagem dos espermatozóides com aumento de 100 vezes. A avaliação era feita em uma média de 10 campos da lamínula e multiplicado pelo número de campos da mesma. Desta forma, obteve-se o número de espermatozóides em 10 microlitros; multiplicando-se pelo volume do sedimento, obteve-se o valor correspondente ao número de espermatozóides em cada tubo. O valor por ml, multiplicado pelo volume de urina na micção, expressa o número de espermatozóides/ micção após uma ejaculação.

6.1.3. Análise estatística

Com relação aos valores do teste da ejaculação retrógrada nos indivíduos estudados, observa-se, através da confecção de histogramas, que a distribuição é assimétrica.

Foi usado o teste de Kruskal-Wallis para avaliar se havia diferença entre as características dos três grupos de indivíduos estudados em relação: ao tempo de duração do diabetes melito; à idade; aos valores de glicose plasmática, frutossamina e hemoglobina glicosilada. O teste exato de Fisher foi usado para verificar se existiram diferenças entre as características dos três grupos estudados no que diz respeito ao tipo de tratamento, tipo de diabetes, presença de retinopatia e de nefropatia diabética. O teste exato de Fisher é uma alternativa para cálculo de associação em amostras pequenas, onde, conseqüentemente, a freqüência esperada é menor do que 5 em mais de 20% das caselas, não sendo apropriado usar o qui-quadrado.

Com relação a diferença entre a média dos valores do teste da ejaculação retrógrada de todos os grupos estudados, usamos o teste de Kruskal-Wallis e, para verificar se existiu diferença entre cada grupo, a análise de variância, d.m.s (diferença mínima significante).

A relação entre o teste da ejaculação retrógrada alterado e outros achados foi avaliada através de : a) teste exato de Fisher - para presença de sintomas autonômicos e prevalência destes, para a presença de retinopatia e seus estágios e para a presença de nefropatia em fase clínica ; b) teste do qui-quadrado com correção de Yates - para presença de retinopatia diabética; c) coeficiente variação de Spearman - para cada teste cardiovascular (resposta da freqüência cardíaca ao ortostatismo, ao índice de Valsalva e à respiração profunda, e a resposta da pressão arterial ao ortostatismo).

O nível de significância considerado para todos os testes foi o de 5% .

6. NEUROPATIA AUTONÔMICA DO DIABETE

MELITO x EJACULAÇÃO RETRÓGRADA

6.2. RESULTADOS

6.2. Resultados

As médias do número de espermatozóides na urina/micção +/- desvio padrão em cada grupo foram:

Grupo controle	Indivíduos sem neuropatia autonômica	Indivíduos com neuropatia autonômica
n=25	n=16	n=10
10.8+/-40.7x10 ³	0+/-0	3156.1+/_5031.6x10 ³

6.2.1. Os valores do teste da ejaculação retrógrada em cada grupo

Os valores do teste da ejaculação retrógrada foram, em média, maiores nos indivíduos com maior grau de neuropatia autonômica, definida pelos testes cardiovasculares (FIGURA 10), o que sugere que o teste esteja avaliando o mesmo fenômeno (presença de neuropatia autonômica).

Considerando como valores normais de espermatozóides na urina/micção resultados entre 0 e 185 x 10³, o número de espermatozóides/micção não estava alterado em nenhum dos pacientes diabéticos sem neuropatia autonômica e em alterado em 100% dos pacientes diabéticos com neuropatia autonômica.

Entre os indivíduos que foram submetidos ao teste da ejaculação retrógrada a média dos resultados foi significativamente diferente entre todos os grupos (teste de Kruskal-Wallis, p = 0.0000); houve diferença entre a média dos resultados do teste da ejaculação retrógrada em indivíduos diabéticos com neuropatia autonômica em relação aos controles e indivíduos sem neuropatia autonômica.

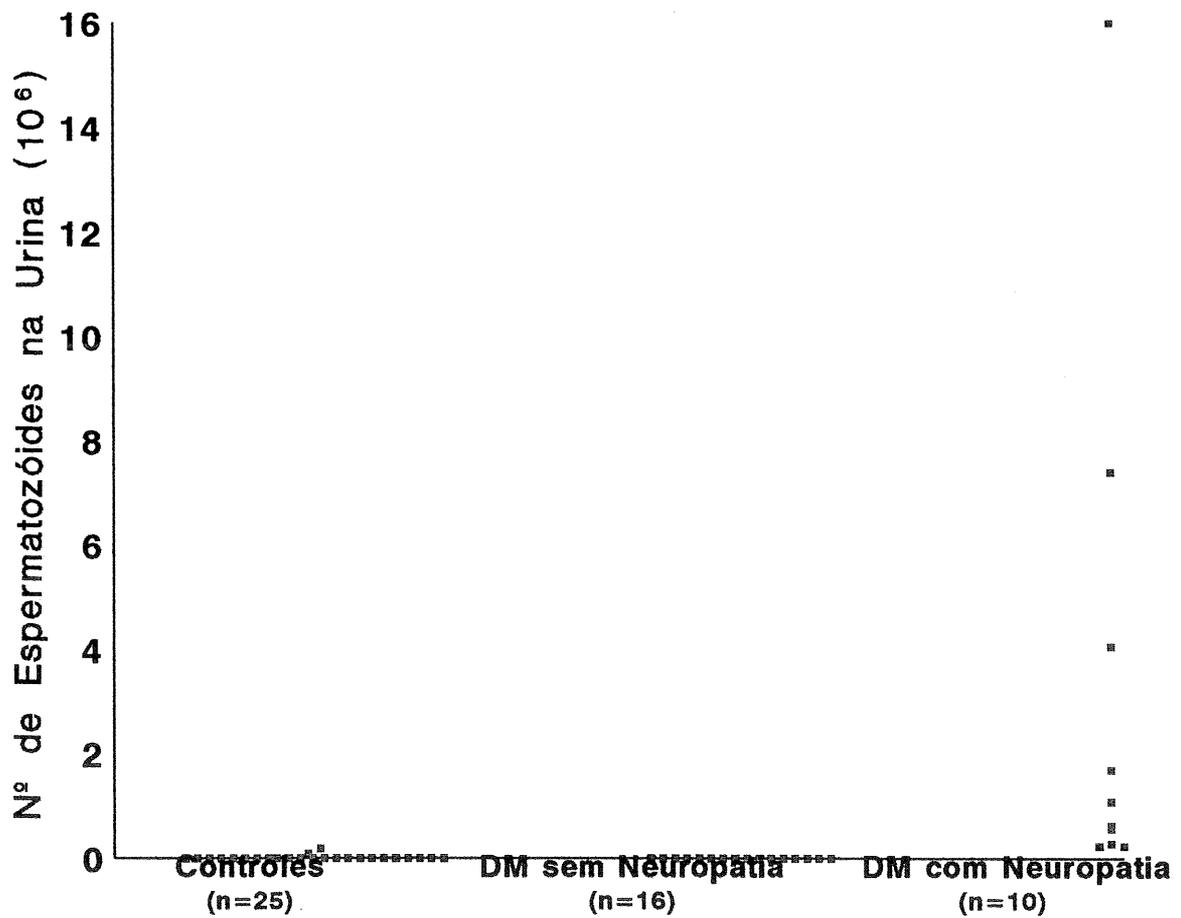


FIGURA 10. Valores do teste da ejaculação retrógrada no grupo controle, em indivíduos diabéticos sem neuropatia e em indivíduos diabéticos com neuropatia autonômica.

Tabela XI. Sintomas autonômicos e teste da ejaculação retrógrada .

Sintomas	Teste da ejaculação retrógrada alterado	Teste da ejaculação retrógrada normal	P
Tontura	60 6/10	12.5 (1) 2/16 (2)	0.0461 ³
Vômitos	0 0/10	0 0/16	
Diarréia	20 2/10	0 0/16	0.13846 ³
Incontinência fecal	40 4/10	0 0/16	0.01405 ³
Disfagia	10 1/10	0 0/16	0.38462 ³
Retenção urinária	0 0/10	0 0/16	
Sudorese gustatória	10 1/10	0 0/16	0.38462 ³

(1) % na categoria.

(2) número de indivíduos com sintomas/total na categoria.

(³) Teste exato de Fisher

6.2.2. Relação entre o número de espermatozóides na urina e sintomas de neuropatia autonômica

No grupo de indivíduos diabéticos estudados, os pacientes responderam ao questionário de sintomas para neuropatia autonômica (Neumann, Brachtein, Schmid, 1995). Inicialmente, calculamos a freqüência de respostas positivas para cada um dos sintomas estudados em pacientes divididos quanto a resposta teste da ejaculação retrógrada normal ou alterado (TABELA XI). Observa-se que os sintomas que relacionaram se ao teste da ejaculação retrógrada alterado foram tonturas ao levantar ($p = 0.046$) e perda do controle do esfíncter anal ($p = 0.0014$).

6.2.3. Prevalência do teste da ejaculação retrógrada alterado e sintomas de neuropatia autonômica

Estudamos a prevalência do teste da ejaculação retrógrada alterado e o número de sintomas autonômicos presentes. Os indivíduos diabéticos, que responderam ao questionário para neuropatia autonômica, foram separados em 3 grupos (dois ou mais sintomas, um sintoma, nenhum sintoma) de acordo com o número de respostas afirmativas para os sintomas estudados (com teste da ejaculação retrógrada normal e teste da ejaculação retrógrada alterado). Na TABELA XII, observa-se o percentual dos indivíduos, que não apresentam nenhum sintoma, que apresentam um sintoma e que apresentam dois ou mais sintomas autonômicos, conforme alteração do teste da ejaculação retrógrada.

Houve associação entre o teste da ejaculação retrógrada alterado e neuropatia autonômica sintomática ($p = 0.0069$).

Tabela XII. Prevalência do teste da ejaculação retrógrada alterado e normal e número de sintomas autonômicos presentes

Número de Sintomas	Teste da ejaculação retrógrada alterado	Teste da ejaculação retrógrada normal
2 ou mais sintomas	50 (1) 5/10 (2)	0 0/16
1 sintoma	20 2/10	12.5 2/16
nenhum sintoma	30 3/10	87.5 14/16

(1) % na categoria.

(2) número de indivíduos com sintomas / total na categoria.

Teste exato de Fisher, $P < 0.05$ ($P = 0.0069$)

6.2.4. Correlação entre o Teste da Ejaculação Retrógrada e os Testes Cardiovasculares

No grupo de indivíduos diabéticos estudados, o valor do teste para ejaculação retrógrada foi correlacionado para cada paciente, com o resultado de cada teste cardiovascular.

6.2.4.1. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e à resposta da pressão arterial ao ortostatismo

A distribuição dos valores encontrados na amostra, representados na FIGURA 11, é assimétrica. A média e o erro padrão encontrados para a resposta da pressão arterial ao ortostatismo foram respectivamente -12.1 e 30.9mmHg, podendo-se inferir que existe uma diminuição na pressão arterial ao ortostatismo à medida que aumentam os valores do teste da ejaculação retrógrada. Houve correlação inversa, significativa, entre o teste da ejaculação retrógrada e a resposta da pressão arterial ao ortostatismo ($r_s = - 0.65$, $p = 0.000$).

6.2.4.2. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda

A distribuição dos valores encontrados nos indivíduos diabéticos, representados na FIGURA 12, é assimétrica. A média e o erro padrão dos valores das respostas da frequência cardíaca à respiração foram respectivamente 16 e 64.5 bpm. Houve correlação inversa, significativa, entre o teste da ejaculação retrógrada e a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda ($r_s = - 0.77$, $p = 0.000$). Conforme observa-se na FIGURA 12, esta relação provavelmente é curvilínea.

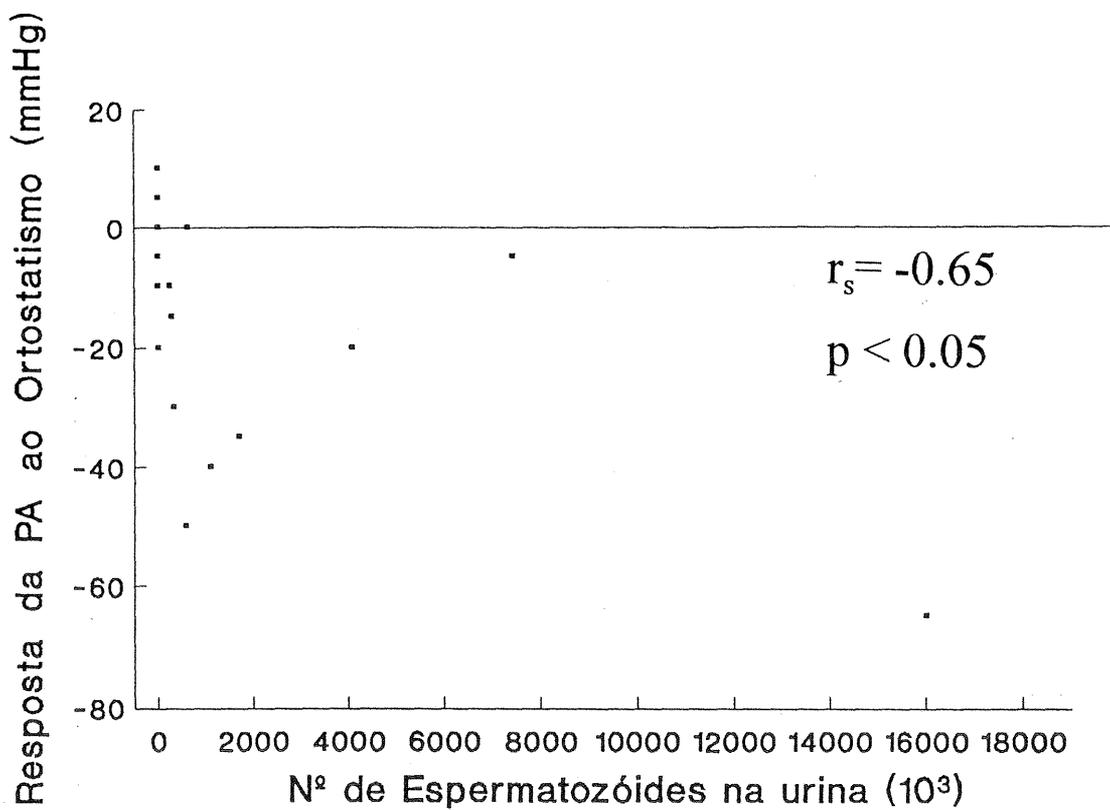


FIGURA 11. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e a resposta da pressão arterial ao ortostatismo.

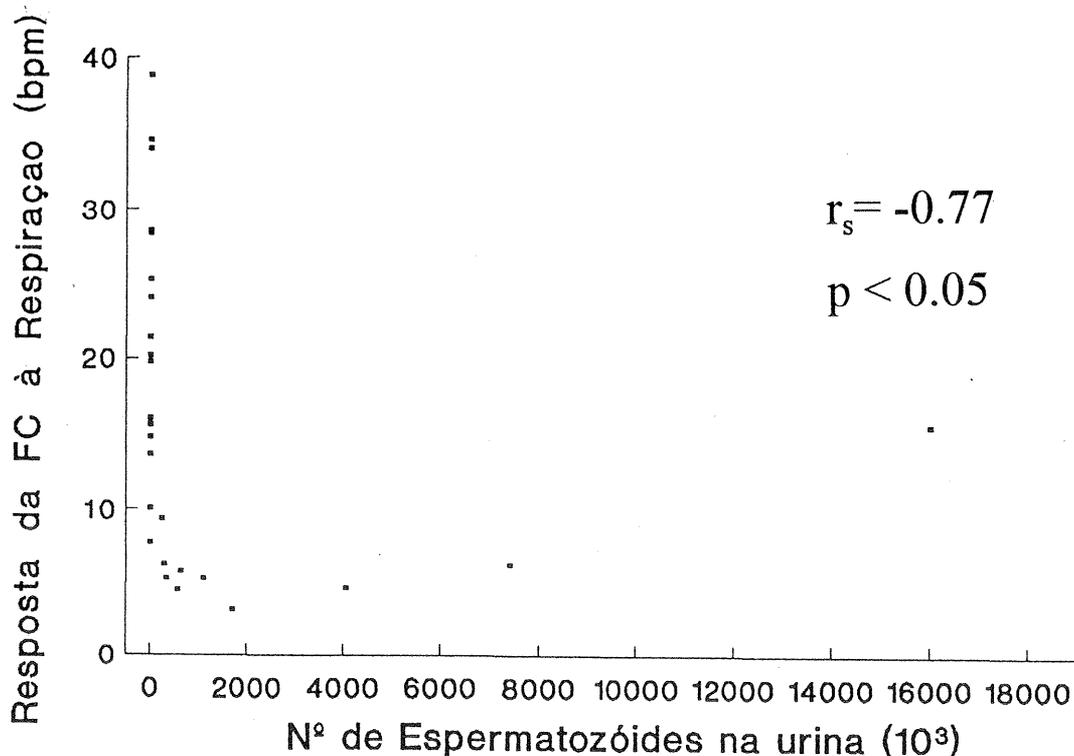


FIGURA 12. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda.

6.2.4.3. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e a resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo

A distribuição dos valores encontrados nos indivíduos diabéticos, representados na FIGURA 13, é assimétrica. A média e o erro padrão dos valores da resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo foram respectivamente 1.3 e 1931. Houve correlação significativa entre os valores do teste da ejaculação retrógrada e as respostas da frequência cardíaca ao ortostatismo ($r_s = -0.79$, $p = 0.000$).

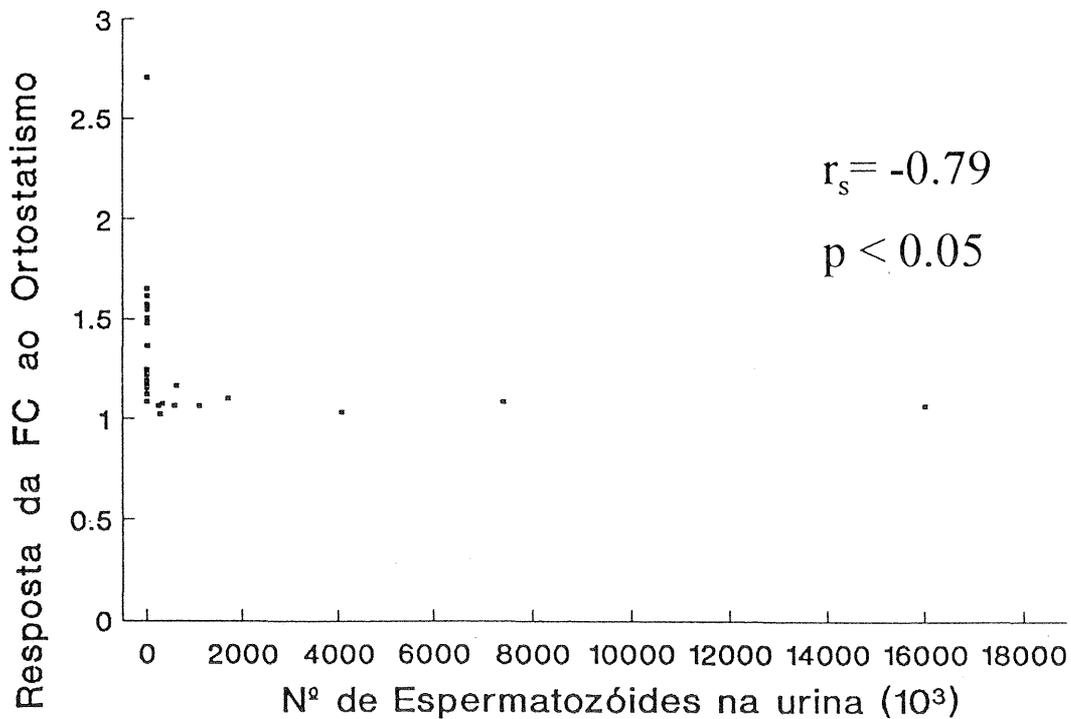


FIGURA 13. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e à resposta da frequência cardíaca ao ortostatismo.

6.2.4.4. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e a resposta da frequência cardíaca ao índice de Valsalva

A distribuição dos valores encontrados na amostra, representados na FIGURA 14, é assimétrica. A média e o erro padrão da resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva são respectivamente 1527.2 e 1.5

Houve correlação, inversa, significativa entre os valores do teste da ejaculação retrógrada e às respostas da frequência cardíaca ao índice de Valsalva ($r_s = -0.81$, $p = 0.000$).

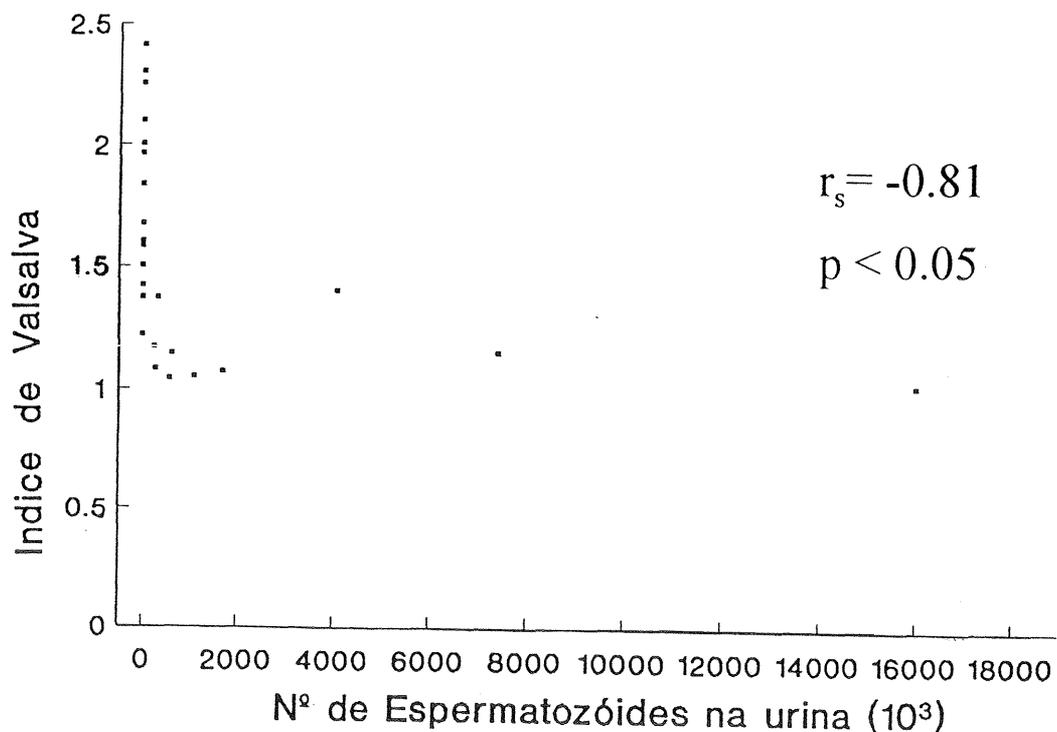


FIGURA 14. Correlação entre o teste da ejaculação retrógrada e a resposta da frequência cardíaca ao índice de Valsalva.

6.2.4.5. Correlação entre os valores do teste da ejaculação retrógrada e o tempo do ciclo da pupila

A média e o erro padrão do tempo do ciclo da pupila são respectivamente 1113.9 + 89.73. Não houve correlação entre os valores obtidos no teste da ejaculação retrógrada e os valores do tempo do ciclo da pupila, ($r_s = 0.28$, $p = 0.10$).

6.2.5. Teste da Ejaculação Retrógrada para Diagnóstico de Neuropatia Autonômica, Padrão- Ouro, Testes cardiovasculares

O teste da ejaculação retrógrada para diagnóstico de neuropatia autonômica apresentou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo de 100% com a probabilidade pós-teste negativa de 0%. De acordo com estes resultados poderíamos inferir que é um ótimo teste tanto para diagnosticar, como para excluir a neuropatia autonômica do diabetes melito quando comparado com o padrão-ouro (testes cardiovasculares). Com o objetivo de avaliar o teste da ejaculação retrógrada em relação a cada teste cardiovascular para diagnóstico de neuropatia autonômica do diabetes melito foram calculados os valores referentes a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo em relação a cada teste cardiovascular TABELA XIII .

Os valores referentes às sensibilidades e valores preditivos negativos foram todos 100%, o que sugere que os resultados negativos são seguros para afastar a possibilidade de neuropatia autonômica.

Tabela XIII. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de presença de Ejaculação Retrógrada em relação a cada teste cardiovascular.

Testes cardiovasculares	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
Respiração profunda	100 %	80%	60%	100%
Ortostatismo (F.C.)	100 %	69.6 %	20 %	100%
Valsalva	100 %	88.9 %	80 %	100 %
Ortostatismo (P.A.)	100 %	76.2 %	50 %	100 %

6.2.6. Relação entre a presença do teste da ejaculação retrógrada alterado e a presença e grau de retinopatia; e relação entre a presença do teste da ejaculação retrógrada alterado com a presença de nefropatia diabética em fase clínica

Observou-se que não houve associação entre o teste da ejaculação retrógrada alterado e presença de retinopatia. Estes dados estão representados na TABELA XIV, (qui-quadrado com correção de Yates, $p > 0.05$). Não houve associação entre o teste da ejaculação retrógrada alterado e a presença e grau de retinopatia diabética (teste de Fisher, $p = 0.105$). Estes dados estão ilustrados na TABELA XV.

Não houve associação entre o teste da ejaculação retrógrada alterado e a presença de nefropatia diabética em fase clínica (teste de Fisher, $p = 0.538$). Estes dados estão representados na TABELA XVI

TABELA XIV. Prevalência do teste da ejaculação retrógrada alterado, e presença de retinopatia diabética.

	Teste alterado	Teste normal
Sem retinopatia diabética	⁽¹⁾ 30 ⁽²⁾ 3/10	62.5 10/6
Com retinopatia diabética	70 7/10	75 2/16

⁽¹⁾ % na categoria

⁽²⁾ número de indivíduos com o teste da ejaculação retrógrada alterado / total na categoria

Teste χ^2 com correção de Yates, $p > 0.05$

TABELA XV. Prevalência do teste da ejaculação retrógrada alterado, conforme presença e grau de retinopatia diabética.

	Teste alterado	Teste normal
Sem retinopatia diabética	⁽¹⁾ 30 ⁽²⁾ 3/10	62.5 10/16
Retinopatia de base	50 5/10	37.5 6/16
Retinopatia proliferativa	20 2/10	0 6/16

⁽¹⁾ % na categoria

⁽²⁾ número de indivíduos com o teste da ejaculação retrógrada alterado/ total na categoria

Teste exato de Fisher, $p > 0.05$

TABELA XVI. Prevalência do teste da ejaculação retrógrada alterado, conforme presença de nefropatia diabética em fase clínica.

	Teste alterado	Teste normal
Sem nefropatia	⁽¹⁾ 80 ⁽²⁾ 8/10	93.8 15/16
Com nefropatia clínica	4 2/10	6.25 1/16

⁽¹⁾ % na categoria

⁽²⁾ número de indivíduos com teste da ejaculação retrógrada alterado/ total na categoria

Teste exato de Fisher, $p > 0.05$

7. DISCUSSÃO:

O período de oscilações pupilares produzidas pelo tempo do ciclo da pupila depende da integridade estrutural e funcional de todos os componentes do reflexo pupilar. Pressupondo que os pacientes estudados não apresentavam outras alterações estruturais, além das autonômicas, pode-se dizer que, em relação ao tempo do ciclo da pupila, houve alta prevalência de respostas anormais em pacientes com neuropatia autonômica avaliada pelos testes cardiovasculares. Quando comparados entre si, indivíduos normais, pacientes diabéticos sem neuropatia autonômica e pacientes diabéticos com neuropatia autonômica, observou-se que a média do tempo do ciclo da pupila foi nitidamente maior no grupo com neuropatia autonômica. Os resultados são concordantes com o estudo de Martyn e Ewing (1986), já que estes autores também demonstraram que a média do tempo do ciclo da pupila aumentava progressivamente à medida que aumentavam o número de testes cardiovasculares alterados.

Alguns sintomas, como presença de tontura ao levantar e sudorese gustatória, usualmente descritos como relacionados à disautonomia, associaram-se com a presença do tempo do ciclo da pupila alterado, indicando, mais uma vez, que o método deve estar avaliando a função autonômica.

Levando em consideração a fisiologia e inervação da pupila, encontramos descrito que a constrição pupilar, em resposta ao reflexo luminoso e ao de aproximação, ocorre devido a contração de fibras musculares lisas do esfíncter pupilar, sendo predominantemente parassimpática. A dilatação pupilar, no entanto, ocorre por mecanismo predominantemente simpático em resposta à inibição central do núcleo de Edinger-Westphal e à ativação da inervação simpática periférica das fibras musculares lisas do músculo dilatador (Lowenstein e Loewenfeld, 1950). Então, tanto

o sistema nervoso simpático como o parassimpático estão envolvidos na contração e dilatação pupilares.

O teste que avalia, através de pupilometrias, o diâmetro da pupila no escuro, encontra-se alterado nas disfunções simpáticas: este mecanismo é proposto a partir de evidências de hipersensibilidade da pupila de pacientes diabéticos a agentes simpaticomiméticos (Hayashi e Ishikawa, 1979).

Já o diâmetro pupilar, avaliado também através de pupilometria em resposta à luz, oferece informações a respeito de inervação parassimpática da pupila: a pupila de pacientes diabéticos com teste alterado é hipersensível aos agentes parassimpaticomiméticos (Hayashi e Ishikawa, 1979).

Quanto a latência e velocidade da resposta do reflexo à luz, existem estudos que sugerem que a resposta dependa da atividade do sistema nervoso simpático (Hayashi e Ishikawa, 1979).

Segundo Martyn e Ewing (1986), o período de oscilações pupilares, induzido pelo método de estímulo da margem pupilar com lâmpada de fenda (como ocorre no método de avaliação do tempo do ciclo da pupila), depende da integridade estrutural e funcional de todos os componentes do arco reflexo. Segundo estes autores, a atividade dos nervos parassimpáticos e a função da musculatura lisa da íris são fatores potencialmente importantes na determinação do tempo do ciclo da pupila. Evidência nesse sentido, é o fato de que pequenas doses de atropina administradas por via endovenosa, assim como, homatropina ou tropicamida instiladas intra-ocularmente resultam em diminuição imediata e dramática do tempo do ciclo da pupila (Martyn e Ewing, 1986).

Considerando a observação, no presente estudo, de correlação entre o tempo

do ciclo da pupila e as respostas da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e ao índice de Valsalva, descritas como alterações precoces de disautonomia no sistema parassimpático cardiovascular (Ewing, Campbell e Clarke, 1981), os resultados sugerem que se esteja no ciclo da pupila, avaliando, sobretudo o parassimpático em acordo com a descrição de Martyn e Ewing (1986). Estudos, no sentido de esclarecer se o teste avalia a função simpática ou parassimpática, deveriam, no entanto, ser realizados. Uma proposta, neste sentido seria a realização do teste em condições basais e utilizando agentes simpáticos e parassimpaticomiméticos em pacientes diabéticos com disautonomia.

Em média, pacientes, cujos reflexos cardiovasculares estavam bastante alterados, tenderam também a ter pupilas que ciclavam lentamente. A associação, entretanto, não é perfeita sendo observados pacientes com testes cardiovasculares normais e tempo do ciclo da pupila prolongado e vice-versa.

Se os resultados dos testes cardiovasculares são utilizados como padrão-ouro, a sensibilidade do tempo do ciclo da pupila como teste diagnóstico é de 58% e a especificidade de 85%, o que sugere que o teste não seja sensível para identificar todos os pacientes com disautonomia, mas que identifica, em 85% dos casos, os indivíduos afetados. Esta pressuposição contudo, talvez não esteja correta, porque se deve considerar que anormalidades nos testes cardiovasculares não, necessariamente, refletem disfunção autonômica em outros sistemas e, desta forma, talvez não sejam o padrão-ouro ideal para avaliar a função autonômica de outros tecidos. Nesse caso, o teste poderia ser auxiliar, somando-se aos testes cardiovasculares para uma identificação mais adequada dos pacientes com neuropatia autonômica.

Em relação ao teste da ejaculação retrógrada, observou-se, neste estudo, que

ocorreu alta prevalência de respostas anormais em pacientes com neuropatia autonômica avaliada pelos testes cardiovasculares. Quando comparados entre si indivíduos normais, pacientes diabéticos sem neuropatia autonômica e pacientes diabéticos com neuropatia autonômica observou-se que a média do número de espermatozoides/ micção, em teste pós emissão, foi nitidamente maior nos pacientes diabéticos com neuropatia autonômica. Não encontramos na literatura estudo que avalie esta relação.

Alguns sintomas como tontura ao levantar e incontinência fecal, usualmente descritos como relacionados à disautonomia, associaram-se com a presença do teste da ejaculação retrógrada alterado indicando, mais uma vez, que o método deve estar avaliando a função autonômica. Esta associação foi calculada através do teste exato de Fisher, para nível de significância de 5%. Através do mesmo teste e mesmo nível de significância, notamos associação entre o teste da ejaculação retrógrada alterado e o número de sintomas autonômicos presentes.

Houve correlação entre os resultados do teste da ejaculação retrógrada e testes que avaliam a função simpática e parassimpática: resposta da pressão arterial ao ortostatismo, resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e ao índice de Valsalva. Esses resultados sugerem que a ejaculação retrógrada pode estar associada tanto às alterações simpáticas como parassimpáticas. Estudos, no sentido de esclarecer se a alteração é do simpático ou parassimpático, poderiam ser realizados utilizando-se agentes simpático e parassimpaticomiméticos em pacientes diabéticos classificados com ejaculação retrógrada e submetidos a novos testes.

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo, para o teste da ejaculação retrógrada em relação aos 4 testes cardiovasculares realizados, foram

de 100%. Com os resultados encontrados, podemos concluir que, isoladamente, o teste da ejaculação retrógrada é um ótimo teste tanto para diagnosticar quanto para excluir neuropatia autonômica. Contudo, apesar de ser um ótimo teste para diagnóstico de neuropatia autonômica, encontramos algumas dificuldades para a execução do teste, entre as quais, citamos a existência de vários fatores de exclusão que dificultam a realização do teste, a recusa de alguns pacientes em realizar o teste da ejaculação retrógrada e a dificuldade que alguns neuropatas têm em atingir a terceira parte do ciclo sexual (orgasmo), o qual é acompanhado pela emissão e ejaculação do sêmen. Devido a isto, provavelmente, os pacientes com neuropatia mais grave não foram avaliados neste estudo, pois, provavelmente, apresentavam diminuição da potência sexual a qual prejudicou a coleta do material.

Devido a isto, entendemos que a presença de ejaculação retrógrada deva ser avaliada em pacientes com suspeita de neuropatia autonômica, e outros testes, tais como os cardiovasculares normais: se presente, na ausência de história de prostatectomia e uso de drogas que podem determinar ejaculação retrógrada, pode-se estabelecer o diagnóstico de neuropatia autonômica.

Considerando a boa correlação do teste da ejaculação retrógrada com os quatro testes cardiovasculares estudados (resposta da pressão arterial ao ortostatismo ; resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e ao índice de Valsalva); sintomas de tontura ao levantar e incontinência fecal (alterações relacionadas sobretudo ao sistema nervoso parassimpático mas também com o simpático), é possível que o teste da ejaculação retrógrada altere-se quando ocorra o comprometimento de ambos os sistemas autonômicos. Essa hipótese, também, está baseada na inervação autonômica da bexiga e uretra (De Groat e Steers, 1990), já que

tem sido observado que a ejaculação retrógrada, ocorrendo em indivíduos diabéticos, é devido à insuficiência simpática dos músculos na região do colo vesical. Além disso, está descrito que fibras simpáticas controlam a emissão do sêmen da vesícula seminal e o fechamento do esfíncter vesical interno (no colo vesical) no momento da ejaculação (Ellenberg e Weber, 1966; Sachs e Meisel, 1988; Elbadawi e Goodman, 1990).

Em resumo, as **CONCLUSÕES** do presente estudo foram:

- 1) Houve diferença entre as médias dos resultados do tempo do ciclo da pupila e das do teste da ejaculação retrógrada no grupo com diabetes melito e neuropatia autonômica em relação aos controles e em relação ao grupo com diabetes melito sem neuropatia.
- 2) Os sintomas de disautonomia, que se associaram ao tempo do ciclo da pupila alterado, foram tontura ao levantar e sudorese gustatória; os que se associaram ao teste da ejaculação retrógrada alterado foram tontura ao levantar e perda do controle do esfíncter anal.
- 3) Os resultados do tempo do ciclo da pupila correlacionaram-se com as respostas da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e ao índice de Valsalva.
- 4) Os resultados do teste da ejaculação retrógrada correlacionaram-se com as respostas da pressão arterial ao ortostatismo e com as respostas da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e ao índice de Valsalva.
- 5) Em termos diagnósticos, foi observado que o tempo do ciclo da pupila possui uma sensibilidade baixa (58%) e uma especificidade um pouco melhor (85%).
- 6) O teste da ejaculação retrógrada possui ótima sensibilidade (100%) e especificidade

(100%).

Sugere-se que o tempo do ciclo da pupila altere-se, sobretudo, quando há comprometimento do parassimpático; e que o teste da ejaculação retrógrada altera-se quando há comprometimento do simpático e do parassimpático.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alexandrilis, E. The pupil Springer . Verlag, New York, 1985.
- Bellavere, F.; Ferry, M.; Guarini, L.; Bax, G.; et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? **Br. Heart J.** 59: 379-383, 1988.
- Bennett, T.; Hasking, D. J., and Hampton, J. R.: Cardiovascular control in diabetes mellitus. **Br. Med. Journal**, 2: 585-587, 1975.
- Bennett, T.; Riggott, P.A.; Hasking, D.J., and Hampton, J.R.: Twenty-four hour monitoring of heart rate and activity in patients with diabetes mellitus: A comparison with clinic investigations. **Br. Med. Journal**, 1: 1250-1251, 1976.
- Bennett, T.; Hasking, D.J., and Hampton, J.R.: Vasomotor responses to the valsalva manoeuvre in normal subjects and in patients with diabetes mellitus. **Br. Heart J.**, 42: 422-428, 1979.
- Bennett, T.; Hasking, D.J., Hampton, J.R.: Cardiovascular response to graded reductions of central blood volume in normal subjects and in patients with diabetes mellitus. **Clin. Science**, 58: 193-200, 1980.
- Beylot, M.; Marrison, D., and Noel, G.: Ultrasonic determination of residual urine in diabetic subjects: relationship to neuropathy and urinary tract infection. **Diabetes Care**, 5: 501-505, 1982.
- Bhatia, S. G.; Nayaki, N. J.; and Diwate, P. G.: Valsalva manoeuvre as a test of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. **J. Assoc. Phys. Ind.**, 24: 89-93, 1976.
- Bolli, G.; De Feo, P.; Compagnucci, P.; et al. .: Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes and impairment glucagon and epinefrine secretion.

Diabetes, 32: 134-141, 1983.

Burnstock, G.: The changing face of autonomic neurotransmission. **Acta Physiologica Scandinavica**, 126: 69-71, 1986.

Campbel, L. V.; Kraegen, E. W.; Lazarus, L. Defective blood glucose counter-regulation in diabetics is a selective form of autonomic neuropathy. **Br. Med. J.**, 2: 1527-1529, 1977.

Canal, N.; Com, G.; Saibene, V.; Mush, B.; Pozza, G.: The relationship between peripheral and autonomic neuropathy in insulin dependent diabetes: a clinical and instrumental evaluation.

In: Peripheral neuropathies, Cana, N.; Pozza, G. (ed). Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, pp. 247-250, 1978.

Chipps, D. R.; Kraegen, E. W.; Zeleka, G. S.; Mcnamara, M. E.; Chisholm, D. J.: Cardiac beat to beat variation: age related changes in normal population and abnormalities in diabetics. **Aust. N. Z. J. Med.**, 11: 604-611, 1981.

Cryer, P. E.: Disorders of sympathetic neural function in human diabetes mellitus: hypoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotension. **Metabolism**, 29 (11 s1): 1186-1189, 1980.

Cryer, P.: Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. **Diabetes**, 41:255-260,1992.

De Groat, W. C.; and Steers, W. D.: The neuroanatomy and neurophysiology of penile erection. **In: Impotence and infertility**, pp 3-27. Williams & Williams, Baltimore, Maryland, 1988.

De Groat, W. C.; and Steers, W.D.: Autonomic regulation of the urinary bladder and

sex organs. In **Central regulation of autonomic functions**, pp: 310-333. Oxford university Press, 1990.

Diabetes, 46(2): 217-226, 1979.

Dyrberg, T.; Benn, J.; Sandahal Christiansen, J.; Hilsted, J.; Nerup, J.: Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. **Diabetologia**, 20: 190-194-, 1981.

Elbadawi, A. and Goodman, D. C.: Autonomic innervation of accessory male genital glands. In: **Male accessory sex glands**. E. Spring-Mills and E. S. E. Hafez (eds), Elsevier, Holland, pp: 101-128, 1980.

Elbadawi, A.; and Goodman, D. C.,: Autonomic innervation of accessory of urinary bladder function follow spinal cord injury. **J. Autonom. Nerv. System**, 30, 571-578, 1990,

Ellemberg, M.; and Weber, H.: Retrograde ejaculation in diabetic neuropathy. **Annals of Internal Medicine**, 65: 1237-1246, 1966.

Ellemberg, M.: Impotence in diabetes: the neurologic factor. **Ann. Intern. Med.**, 75: 213-219, 1971.

Ewing, D. J.; Campbell, I. W.; Burt, A. A.; Clarke, B. F.: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. **Quart. J. Med.**, 49, 95-108, 1980.

Ewing, D.J.; Hume, L.; Campbell, I. W., Murray, A., et al.: Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. **J. Appl. Physiology**, 49 (5): 809-814, 1980.

Ewing, D. J.; Campbell, I. W., And Clarke, B. F.: Heart rate changes in diabetes mellitus. **Lancet.**, 1: 183-185, 1981.

- Ewing, D. J.; Martyn, C. N.; Young, R. J.; Clarke, B. F.: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. **Diabetes Care**, 8(5): 491-498, 1985.
- Ewing, D. J.; Clarke, J.: diabetic autonomic neuropathy: presents insights and future prospects. **Diabetes Care**, 9(6): 648-666, 1986.
- Ewing, D.; Clarke, B.; Diabetic autonomic neuropathy: a clinical viewpoint. In Dyck, P.; Thomas, P.; Asbury, A.; Winegrad, A.; Porte, D. (eds). **Diabetic Neuropathy**. Saunders Co. Philadelphia: 66-88, 1987.
- Feldman, M.; Schiller, L. R.: Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. **Ann. Intern. Med.**, 98: 378-384, 1983.
- Fernandez-Castaner, M.; Mendola, G.; Levy, I.; Gomis, R.; Figuerola, D.: Prevalencia y aspectos clinicos de la neuropatia vegetativa cardiovascular en la poblacion diabetica. **Med. Clin.**, (barc). 84: 215-218, 1985.
- Frimodt-Moller, C.: Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. **Ann. Intern. Med.**, 92: 318-321, 1980.
- Gallo, J.; Morelo-Filho, J.; Maciel, B. C.; et al.: Evaluation of the somatic nervous system of the heart in male patients with mitral prolapse syndrome using respiratory sinus arrhythmia and dynamic exercise. **Cardiology**, 76 (6): 433-441, 1989.
- Gerich-Bunel, L.: Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. **Lancet**: 14-16, 1978.
- Gluck, Z.; Boll, H.; Weidmann, P.; Flammer, J.; And Ziegler, W. H.: Evaluation of neuropathy in diabetes mellitus. Comparison of clinical, functional and biochemical parameters. **Klin. Wochenschr.**, 57: 457-466, 1979.
- Greene, L. F.; Panyotis, P. K.; Richard, E. W.: Retrograde ejaculation of semen due

- to diabetic neuropathy. **Fertility & Sterility**, 14: 617-625, 1963.
- Gundersen, H.J.G.: An abnormality of the central autonomic nervous system in long-term diabetes: absence of hippus. **Diabetologia**, 10: 336-, 1974.
- Guy, R. J. C.; Richards, F.; Edmonds, M. E.; and Watkins, P. J.: Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. **Diabetologia**, 28: 131-137, 1985.
- Harkel, A.; Van Lieshout, J. J.; Van Lieshout, E. L.; Wielling, W.: The assesment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceeding rest. **J. Appl. Physiology**, 68: 147-153, 1990.
- Havel, P. J.; Veith, R. C.; Dunning, B. E.; Taborsky, G. J.: Role for autonomic nervous system to increase pancreatic glucagon secretion during marked insulin-induced hypoglicemia in dogs. **Diabetes**, 40, 1107-1114, 1991.
- Hayashi, M.; Ishikawa, S.: Pharmacology of pupillary responses in diabetics- correlative study of the responses and grade of retinopathy. **Jpn. J. Ophthalmol.**, 23: 65-, 1979.
- Hilsted, J.: Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal, and metabolic studies. **Diabetes**, 31: 730-737, 1982.
- Hilsted, J.; Richter, E.; Madsbad, S.; Tronier, B. et al.: Metabolic and cardiovascular response to epinefrine in diabetic autonomic neuropathy. **New England J. Med.**, 317 (7): 421-426, 1987.
- Hreiderson, A. B.: Pupil size in insulin-dependent diabetes. Relationship to duration, metabolic control, and long-term manifestations. **Diabetes**, 31: 442-448, 1982.
- Hulper, B.; Willians, B.: Investigations of autonomic diabetic neuropathy of cardiovascular system. **Horm. Met. Research Suppl.**, 9: 77-80, 1980.

- Katona, P. J.; Jih, F.: Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. **J. of Applied Physiology**, 39(5): 801-805, 1975.
- Kennedy, W.; Sakuta, M.; Sutherland, D.; Goetz, F.: Quantification of the sweating deficiency in diabetes mellitus. **Ann. Neurol.**, 15: 482-488, 1984.
- Kennedy, W.; Navarro, X.; Sakuta, M.; et al.: Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. **Diabetes Care**, 12(6): 399-408, 1989.
- Kollai, M; Mizsei, G.: Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. **Journal of Physiology**, 424: 329-342, 1990.
- Korner, P. I.; Tonkin, A. M.; Vther, J. B.: Reflex and mechanical circulatory effects of graded valsalva maneuvers in normal man. **J. Applied Physiology**, 40 (3): 434-440.
- Kruter, R. E.; Eizirik, D. L.; Gross, J. L.: Relationship of the valsalva ratio to autonomic neuropathy and others complications of diabetes mellitus. **Brazilian J. med. Biol. Res.**, 15: 35-41, 1982.
- Lehtinen, J. M.; Usitupa, M.; Diitonen, O.; Pyorala, K.: Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. **Diabetes** 38:1307-1313, 1989.
- Levin, A. B.: A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by valsalva maneuver. **American J. Cardiology**, 18, 90-99, 1966.
- Levin, R. J.: The physiology of sexual function in women. **Clin. Obste. Gynecol.**, 7: 213-252, 1988.
- Lloyd-Mostyn, R. H.; Watkins, P. J.: Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. **British Medical J.**, 3: 15-17, 1975.

Low, P. A.; Fealey, R. D.: Sudomotor neuropathy. In: Dyck, P.; thomas, P.; Asbury, A.; Winegrad, A.; Porte, D. (eds). **Diabetic Neuropathy**. Saunders Co. Philadelphia: 140-154, 1987.

Lowenstein, O.; and Loewenfeld, I. E.: Mutual role of sympathetic and parasympathetic in shaping of the pupillary reflex to light. Pupillarigraphic studies. **Arch. Neurol. Psych.**, 64, 314-377, 1950.

Lowenstein, O.; and Loewenfeld, I. E.: The pupil. In: **The eye**. Vol. 3, pp. 255-337. Academic Press, New York, 1969.

Lue, T. F.; and Tanacho, E. A.: Functional anatomy and mechanism of penile erection. In: **Com temporary manegment of impotence and infertility**. Willians and Willians (eds), Baltimore, Maryland. pp. 39-50.

Maher, T. M.; Tanenberg, R. J.; Greenberg, B. Z.; et al., Lack of glucagon response to hipoglicemia in diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes**, 26:196-200, 1980.

Martin, M. M.: Diabetic Neuropathy. A clinical study of 150 cases. **Brain**, 76: 594-624, 1953.

Martyn, C. N.; and Ewing, D. J.: Pupil cycle time: A simple way of measuring and autonomic reflex. **Neurosurgery and Psychiatry**, 49: 771-774, 1986.

McCulloch, D. K.; Campbell, I. W.; Wu, F. C.; Prescott, R.J.; Clarke, B. F.: The prevalence of diabetic impotence. **Diabetologia**. 18: 279-283, 1980.

McCulloch, D. K.; Young, R. J.; Prescott, R. J.; Campbell, I. W.; Clarke, B. F.: The natural history of impotence in diabetic men. **Diabetologia**, 26: 437-440, 1984.

Miller, S. D.; Thomson, H. S.: Pupil cycle time in optic neuritis. **Am. J. Ophthalmol.**, 85: 635, 1978.

Murray, A.; Ewing, D. J.; campbell, I. W.; Neilson, J. M.; Clarke, B. F.: R-R

interval variations in young male diabetics. **British Heart J.**, 37: 882-885, 1975.

Nathanielsz, P. W.; Ross, E. J.: Abnormal response to valsalva manoeuvre in diabetics-relation to autonomic neuropathy. **Diabetes**, 16(7): 462-465, 1967.

Neumann, C.; Brachtein, L.; Schmid, H.: Severe autonomic neuropathy: How many symptoms? **Diabetes Care**, 17: I-II, 1995.

Neumann, C.; Schmid, H.; Martinez, D.: Neuropatia autonômica do diabetes mellitus: Estudo dos testes cardiovasculares e da saturação arterial de oxig nio durante a noite. **Dissertação de mestrado**, apresentado ao Curso de Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1992.

Nishimura, R. A.; Tajik, A. J.: The valsalva maneuver and response revisited. **Mayo Clinic Proc.**, 61: 211-217, 1986.

Pfeifer, M. A.; Weiberg, C. R.; Cook, D. L.; Reenan, A.; et al.: Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. **Diabetes Care**, 7 (5): 447-453, 1984.

Pozza, G.: The relationship between peripheral and autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes: a clinical and instrumental evaluation. In: **Peripheral Neuropathies**. Canz, N.; Pozza, G. (ed). Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, pp. 247-250, 1978.

Rothschild, A. H.; Weiberg, C. R.; Halter, J. H.; et al.: Sensitivity of R-R variation and valsalva ratio in assesment of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, 10 (6): 735-750, 1987.

Rubin, A.; Babbot, B.: Impotence and diabetes melittus. **Jama**, 168: 747-750, 1958.

Rundles, R.W.: Diabetic neuropathy. General review with report of 125 cases.

Medicine, 24: 111-160, 1945.

Sacks, B. D.; and Meisel, R. L.: The physiology of the male sexual behaviour. In: **Physiology of reproduction**, pp. 1393-1482. Raven Press, New York, 1988.

Schoffling, K.; Federlin, K.; Ditschuneit, H.; Pfeiffer, E. F.: Disorders of sexual function in male diabetics. **Diabetes**, 12: 519-527, 1963.

Sharpey-Schaffer, E. P.; Taylor, P. J.: Absent circulatory reflexes in diabetic neuritis. **Lancet.**, March 12: 559-562, 1960.

Shummer, M.; Burton, G.; Burton, C.; et al.: Diabetic neuropathy- Part I. Autonomic nervous system data analysis by a computerized central unit in a multicenter trial. **Am. J. of Medicine**, 85 (S 5A): 137-143, 1988.

Smith, S. A., and Dewhirst, R. R.: A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. **Diabetic Medicine**, 3: 38-41, 1986.

Smith, S. E.; Smith, S. A.; Brown, P.M.; Fox, C.; And Sonken, P. H.: Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. **Br. Med. Journal**, 2: 924-927, 1978.

Sundkivist, G.: autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. **Diabetes Care**, 4(5): 529-534, 1981.

Sussman, K. E.; Crout, J. R.; Marble, A.: Failure of warning in insulin-induced hypoglycemic reaction. **Diabetes**, 12: 38-45, 1963.

Tyrer, G.; Steel, J. M.; Ewing, D. J.; Bancroft, J.; Warner, P.; Clarke, B. F.: Sexual responsiveness in diabetic women. **Diabetologia**, 24: 166-171, 1983.

Wheeler, T.; watkins, P. J.: Cardiac denervation in diabetes. **British Medical Journal**, 4: 584-586, 1973.

White, N. H.; Skor, D. A.; Cryer, P.E.; Levandowski, L.A.; Bier, D. M.;

Santiago, J. V.: Identification of type I diabetic patients at increased risk to hypoglycemic during intensive therapy. **N. England J. Med.**, 308: 485-491, 1983.

Wieling, W.; Borst, C.; Thorman, M. A.: Relationship between impaired parasympathetic and sympathetic cardiovascular control in diabetes mellitus. **Diabetologia**, 24: 422-427, 1983.

9. APÉNDICE

APÊNDICE:

Relação entre o número de espermatozoides, no volume total, na urina e o número de espermatozoides no espermograma.

CONTROLES:

Nº espermatozoides no volume total de urina (x 10 ³ /ml)	Espermograma Nº espermatozoides no ejaculado(x10 ³ /ml)	Relação entre o Nº de espermatozoides na urina e no espermograma x10 ⁴
0.79	72100	0.109
0.26	107000	0.024
0	305000	0
0	763000	0
1.6	35000	0.46
0.05	160000	0.003
1.4	19000	1.59
1.0	10100	0
3.8	135600	4.7
6.4	56600	1.13
0	28600	0
0	115700	0
0	22500	0
0	59600	0
0.94	56000	0.17
0	78600	0
0.5	208700	0.026
1.0	40000	0.25
0	19600	0
0	70000	0
1.3	24400	0.53
0.48	72000	0.06
0	82000	0
0	111900	0
0	107700	0
Média+ DP* 0.8x10 ³ + 1.5x10 ³ /ml (0- 6.4)x10 ³ /ml**	Média+ DP* 95000x10 ³ /ml +66511x10 ³ /ml (22500-305000)x10 ³ /ml **	Média+ DP* 0.17x10 ⁴ +0.3x10 ⁴ (0- 1.1x10 ⁴) **

Relação entre o número de espermatozoides, no volume total, na urina e o número de espermatozoides no espermograma.

Pacientes Diabéticos.

Nº espermatozoides no volume total de urina ($\times 10^3/\text{ml}$)	Espermograma Nº espermatozoides no ejaculado ($\times 10^3/\text{ml}$)	Relação entre o nº de espermatozoides na urina e no espermograma
220.7	0	&
0.166	4200	0.39
153.6	0	&
158	104000	0.19
19.7	61000	0.29
2.3	8100	0.84
0	34400	0
0	21600	0
0.8	18400	0.43
13.07	95200	1.4
0	130000	0
3.9	148000	0.26
20.75	97200	2.13
90.86	152000	5.97
0.15	89600	0.016
48.7	168000	2.9
0	56000	0
0	97600	0
0	72000	0
0	37600	0
104.5	52400	19.9
146.4	300000	4.88
4.8	68300	0.7
0	192000	0
0	60000	0
823.53	750000	1098
Média+DP* $39 \times 10^3/\text{ml} + 64 \times 10^3/\text{ml}$ ($0 - 823,53 \times 10^3$)**	Média+DP* $82704 \times 10^3/\text{ml}$ $+ 226.7 \times 10^3/\text{ml}$ ($0 - 750000 \times 10^3$)**	Média+DP* $4.6 + 8.4 \times 10^4$ ($0 - \&$)**

* Desvio Padrão da Média.

** Os números representam os valores mínimos e máximos da amostra.