

Gastroparesia diabética II – o seu interesse

Diabetic Gastroparesis II – the interest

Caldeira A.*, Calmeiro E.**, Moreno C.**, Bragança G.***, Gonçalves R.§, Silva R.§§

Resumo

A função gastrointestinal (GI) é controlada pelo sistema nervoso intrínseco (plexo entérico – o pequeno cérebro digestivo) e pelo sistema nervoso extrínseco (simpático e parassimpático). As manifestações GI na Diabetes Mellitus (DM) podem atingir todo o tubo digestivo. O atingimento do Sistema Nervoso Autónomo (SNA), particularmente no que diz respeito ao aparelho gastrointestinal, é de difícil diagnóstico na população diabética sendo geralmente assintomático ou manifestando-se por sintomas inespecíficos.

A prevalência da Neuropatia Diabética (NPD) é muito variável, consoante as séries; pode ser clinicamente debilitante e de difícil tratamento.

Os autores pretendem salientar a importância do estudo da GPD, na medida em que esta permite ajudar o clínico e o diabético na escolha do esquema de insulina mais adequado e do horário ideal para a sua administração. Segundo os estudos realizados, o bom controlo metabólico da glicemia e as medidas higieno-dietéticas são os pilares mais importantes do seu tratamento.

Palavras chave: Diabetes mellitus, neuropatia autonómica, gastroparésia diabética, cintigrama gástrico, procinético, pacemaker gástrico.

Abstract

Gastrointestinal (GI) function is controlled by the intrinsic nervous system (the enteric plexuses - the little digestive brain) and by the extrinsic nervous system (sympathetic and parasympathetic). Gastrointestinal tract symptoms in patients with Diabetes mellitus (DM) can affect all the digestive tract. Diagnosing autonomic nervous system (SNA) affection, particularly in what concerns to the GI function, in patients with diabetes is a very hard task, because it is usually asymptomatic or reveals no specific symptoms.

Diabetic Neuropathy prevalence is very variable depending on the series. Nevertheless the treatment itself can be complex and clinically fallible.

The authors present a short revision of the theme, emphasizing the importance of the Diabetic Gastroparesis (GPD) study, so that it can help both the doctor and the patient in the choice of the most appropriate insulin scheme as well as the main point of the treatment is the rigorous glycemic control associated with a good improvement in a required diet.

Key Words: Diabetes mellitus, Autonomic Neuropathy, Diabetic Gastroparesis, Gastric Cintigram, Prokinetic agent, Gastric pacemaker.

Introdução

A Diabetes mellitus desempenha um papel de destaque entre as doenças sistémicas que cursam com atingimento do sistema nervoso autónomo (SNA). O atingimento gastrointestinal do SNA é de difícil diagnóstico na população diabética, sendo geralmente assintomático ou manifestando-se por sintomas inespecíficos.

Em 1958, Kassender reconheceu pela primeira vez a retenção gástrica assintomática nos doentes diabéticos e denominou-a *Gastroparesis diabetorum*. Desde a sua origem, o termo, tem sido usado para definir retenção gástrica, quer seja sintomática ou assintomática.

Epidemiologia

Segundo a American Diabetes Association (ADA) a neuropatia autonómica diabética apresenta uma prevalência muito variável, que oscila entre 1,9 a 90%, dependendo dos exames usados no diagnóstico.¹ Da revisão de alguns artigos publicados conclui-se que cerca de 50% dos doentes com diabetes têm atraso no esvaziamento gástrico, e mais de três quartos referem, pelo menos, um sintoma GI, geralmente obstipação.²

Algumas séries estudadas estimam uma prevalência de gastroparesia em cerca de 30% em diabéticos

*Interna do Internato Médico de Gastrenterologia

**Internas do Internato Médico de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar de Cardiologia

§Assistente Hospitalar de Gastrenterologia

§§Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Hospital Amato Lusitano (HAL) de Castelo Branco

Recebido para publicação a 07.05.07

Aceite para publicação a 29.08.08

tipo 2 e de 40 a 50% em diabéticos tipo 1.

Geralmente, constitui um achado tardio na população de diabéticos tipo 1, mas pode detectar-se precocemente nos doentes com diabetes tipo 2.

Na verdade, os sintomas gastrintestinais são frequentemente encontrados nos diabéticos. Feldman and Schiller relataram a presença de, pelo menos, 1 sintoma GI em 76% dos doentes referenciados a uma clínica de Diabetes.³ Num segundo estudo, Clouse também identificou a presença de sintomas GI em 20% dos diabéticos do General Clinical Research Center.³ Contudo, no Rochester Diabetic Neuropathy Study, apenas 1% dos diabéticos tinham sintomas de gastroparesia, e apenas 0,6% apresentavam diarreia nocturna.³

Paradoxalmente, um estudo de Olmsted County demonstrou uma prevalência reduzida de azia entre uma população estudada de diabéticos tipo 1. Isto pode dever-se a duas razões: a presença de neuropatia vagal reduz a sensação de azia; por outro lado a diminuição da toma de AINES nestes diabéticos, por recomendação dos clínicos (pelo risco de nefropatia), diminui a frequência deste sintoma.⁴

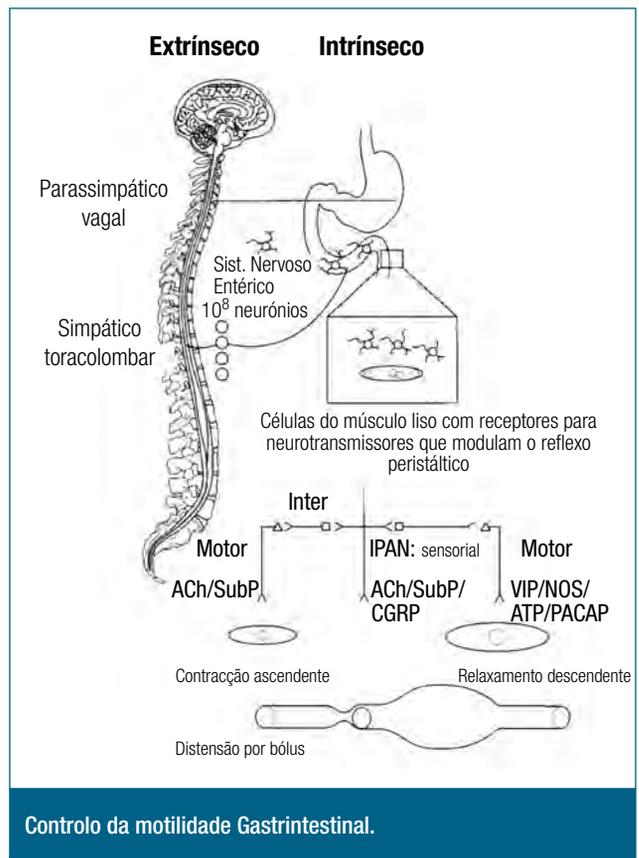
Contudo, é importante lembrar que a elevada prevalência de patologia funcional GI nas civilizações ocidentais, como o cólon irritável, obstipação crónica ou dispepsia funcional, confunde qualquer estimativa da presença de gastroparesia diabética que se baseie exclusivamente em sintomas.³

Fisiopatologia

A função GI é controlada pelo sistema nervoso intrínseco (plexo entérico – o pequeno cérebro digestivo) e pelo sistema nervoso extrínseco ou autónómico (simpático/parassimpático). As lesões podem afectar tanto as fibras aferentes como eferentes do SNA simpático e parassimpático. Qualquer porção do tubo digestivo pode ser atingida, desde o esófago até ao ânus.

São vários os mecanismos que explicam os diversos sinais e sintomas de disfunção GI (Fig. 1). A disfunção do vago está, provavelmente, associada à estase gástrica de alimentos sólidos. As alterações do controlo intrínseco estão sobretudo a cargo das células de Cajal, no que diz respeito à regulação da motilidade GI.⁵

A actividade eléctrica intrínseca do estômago produz potenciais de acção que originam contracções, denominadas “ondas lentas”. As “ondas lentas” são geradas a uma frequência de três ciclos por minuto,



Controlo da motilidade Gastrintestinal.

FIG. 1

tendo origem num foco que funciona como “pacemaker” localizado próximo da transição do fundo para o corpo na grande curvatura do estômago. As “ondas lentas” são produzidas pelas células de Cajal e são transmitidas lentamente de célula para célula. Todo o processo é controlado pelo sistema intrínseco ou entérico, que é modulado pelo sistema nervoso extrínseco simpático e parassimpático. A actividade motora gástrica é também influenciada por vários neuropeptídeos e hormonas como a gastrina, colecistocinina e motilina, entre outras.² Normalmente, a conjugação dos vários processos leva ao esvaziamento gástrico completo entre 90 a 120 minutos após ingestão de alimentos.

Apresentação Clínica

A GPD pode manifestar-se por sinais e sintomas inespecíficos que surgem de forma insidiosa, tais como: anorexia, enfartamento pós-prandial, saciedade precoce, náuseas e vómitos, epigastralgia, gorgolejo gástrico pela estase, alterações do trânsito intestinal (diarreia/

	Manifestações GI da diabetes	Doenças associadas	Apresentação clínica
	↓ motilidade da vesícula biliar		Lítíase da vesícula biliar
	Hipomotilidade antral Espasmo do piloro	Insuficiência pancreática exócrina	Estase gástrica, bezoares
	↓ Tônus α_2 -adrenérgico nos enterócitos	Sprue celíaco	Diarreia esteatorreia
	Dismotilidade do Intestino Delgado (ID)	Profileração bacteriana ID	Estase gástrica ou ID ou trânsito acelerado no ID
	Dismotilidade do cólon	Malabsorção ácidos biliares	Obstipação ou diarreia
	Disfunção anorectal Neuropatia sensorial Neuropatia IAS – simpático EAS – pudendo		Diarreia ou incontinência

Formas de manifestação gastrointestinal da diabetes e sua apresentação clínica.

FIG. 2

obstipação) ou perda de peso (Fig. 2). No entanto, na maioria dos casos, a gastroparesia é clinicamente silenciosa, não impedindo, contudo, que nas formas mais severas, represente a mais debilitante de todas as complicações gastrointestinais da diabetes.

Diagnóstico

O esvaziamento gástrico eficaz é determinante para o controlo metabólico adequado. O seu estudo resulta, fundamentalmente, do grau de suspeita do médico. A sua confirmação exige a documentação do atraso do esvaziamento gástrico por técnicas de diagnóstico, sendo o cintigrama considerado o exame de eleição.⁶ Este exame consiste na ingestão de uma refeição, preferencialmente sólida, marcada com isótopos radioactivos.^{7,8} Realizam-se imagens gástricas onde se contabiliza a proporção de radioisótopo retido no estômago entre 2 e 4 horas, permitindo distinguir a

função normal da presença de gastroparesia com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 70%.³ No entanto, esta técnica cintigráfica carece de consenso no que diz respeito aos valores standard considerados normais.

Existem outros testes não invasivos, recentemente utilizados, embora pouco divulgados em Portugal; é o caso do Teste de Absorção do Acetaminofeno e do Teste Respiratório do Ácido Octanóico. O acetaminofeno é um composto fracamente absorvido a nível gástrico, sendo a sua absorção preferencialmente duodenal. Desta forma, permite avaliar o esvaziamento gástrico, bem como a absorção duodenal. A curva de absorção é realizada com base em colheitas seriadas de sangue. Contudo, é um teste pouco específico sendo, por esse motivo, pouco usado na prática clínica. O Teste Respiratório do Ácido Octanóico parece, no entanto, promissor no diagnóstico da GPD. Utiliza

uma refeição standard constituída por um biscoito (por exemplo) enriquecido com ¹³C, um isótopo estável, que se liga ao octanoato, um triglicérideo de cadeia média. Após ingestão e esvaziamento gástrico, o ¹³C-octanoato é absorvido no intestino delgado e metabolizado rapidamente por via hepática, sendo o ¹³CO₂, então, exalado. A medição do ¹³CO₂ contido no ar expirado por meio de espectrometria de massa permite, indirectamente, estimar o tempo médio de esvaziamento gástrico. Este exame deverá implicar menores custos, pelo que poderá vir a tornar-se no exame de rastreio para a GPD. Apresenta, porém, algumas limitações em doentes com enfisema, cirrose, doença celíaca ou insuficiência pancreática, patologias que podem influenciar o resultado do exame.^{8,9}

Cada vez menos usada, a radiografia com a papa baritada é um método pouco sensível na medição do esvaziamento gástrico, por ser difícil quantificar a

QUADRO I**Patofisiologia da Gastroparesia Diabética**

Neuropatia autonómica (Vagal)
Neuropatia intrínseca: Nervos excitatórios e inibitórios Células Intersticiais de Cajal
Elevação aguda da glicemia
Factores psicossomáticos

fracção de papa retida no estômago e porque o bário não é uma “refeição fisiológica”. Sendo sugestivos de gastroparesia a retenção de bário no estômago após 6 horas ou o esvaziamento da papa baritada muito reduzido ou ausente nos primeiros 30 minutos. O grande valor deste exame prende-se com a possibilidade de excluir determinadas lesões da mucosa ou a presença de compressão mecânica extrínseca.

A manometria gastroduodenal é uma técnica que permite saber a pressão interna no estômago e intestino. De acordo com a fisiopatologia, já referenciada, a hipomotilidade do antro é uma importante causa de disfunção motora e de aumento do tempo de esvaziamento gástrico.

A Endoscopia Digestiva Alta deve preceder qualquer investigação de suspeita de gastroparesia, sendo importante na exclusão de qualquer patologia orgânica do esófago ou estômago, tais como úlcera gastroduodenal, gastrite, neoplasia gástrica, estenose pilórica, candidíase esofágica, entre outros, que possam justificar a clínica do doente.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da GPD é extenso. Cerca de 76% dos diabéticos referem queixas digestivas.¹⁰ No interrogatório deve pesquisar-se toma de fármacos, tais como: antidepressivos, opiáceos, agentes anticolinérgicos, atropínicos, bloqueadores ganglionares, agonistas beta-adrenérgicos e vincristina. A gastroparesia pode ser observada nos carcinomas mamário, brônquico ou esofágico, quando cursam com invasão do nervo vago.¹¹ Pode, também, enquadrar-se numa síndrome paraneoplásica dos tumores carcinóides e do carcinoma pulmonar de pequenas células.

Qualquer patologia que envolva disfunção neuromuscular do aparelho gastrointestinal pode causar gastroparesia. A esclerodermia, amiloidose e hipoti-

QUADRO II**Diagnóstico diferencial de gastroparesia diabética**

Gastroparesia idiopática
Tumores metastáticos acometendo o nervo vago
Neuropatia visceral paraneoplásica
Medicações que retardam o esvaziamento gástrico
Esclerose múltipla
Herpes zoster local
Traumatismo craniano
Meduloblastoma de fossa posterior
Distrofia miotónica
Amiloidose
Gastroparesia pós-radioterapia
Tirotoxicose
Gastroparesia pós-doenças virais agudas
Isquemia gástrica
Anorexia nervosa
Esclerose sistémica progressiva
Dermatopolimiosite
Pseudo-obstrução digestiva crónica idiopática
Bulimia

roidismo podem resultar no atraso do esvaziamento gástrico, bem como obstipação crónica, dismotilidade intestinal ou pseudobstrução. Muitas são as causas possíveis de atraso no esvaziamento gástrico; contudo, as etiologias mais frequentes associam-se a neuropatia diabética, idiopática ou a situações pós-cirúrgicas.²

Complicações da GPD

As complicações mais frequentes são:

- Mau controlo metabólico dos diabéticos.
- Formação de bezoares pelo atraso no esvaziamento de partículas não digeríveis.
- Dilatação gástrica aguda durante os episódios de cetoacidose, podendo necessitar de aspiração por sonda.
- Candidíase esofágica em 15%, provavelmente por estase e refluxo gastroesofágico secundário à GPD.
- Empactamento gastroesofágico
- Outras complicações directas ou indirectas, tais como: enfisema gástrico, absorção incorrecta de fármacos, agravamento da émise gravídica, perda de peso, desnutrição, pneumonias por aspiração.¹⁰

Tratamento

O rigoroso controlo glicémico, associado a medidas dietéticas, constitui o ponto de partida na terapêutica da GPD. O tratamento deve contemplar modificações na dieta, como refeições ligeiras frequentes e o uso de suplementos líquidos. Aconselha-se uma dieta pobre em resíduos, para evitar a formação de bezoares. Se por um lado, todos os diabéticos devem fraccionar as suas refeições e, desse modo, contribuir para um bom controlo metabólico e prevenção/tratamento da sua GPD, temos, por outro lado, o contra-senso de pedir aos diabéticos a redução da ingestão de fibras que são um importante elemento da sua dieta.

O uso de procinéticos estará indicado em doentes que, após terem atingido um bom controlo metabólico, evidenciem clínica de atraso no esvaziamento gástrico. Os agentes procinéticos usados no tratamento da gastropatia diabética são a metoclopramida, domperidona, cisapride e eritromicina.

A metoclopramida foi um dos primeiros fármacos usados na GPD. Numa dose de 10mg cerca de 30 minutos antes da refeição, apresenta propriedades antieméticas, estimula a libertação de acetilcolina no plexo mientérico e é antagonista dopaminérgico. Actua coordenando o relaxamento pilórico, o peristaltismo duodenal e a contracção do músculo liso gástrico, acelerando o seu esvaziamento. Tem, contudo, efeitos secundários a nível do Sistema Nervoso Central, pelo que não deve ser usado de forma crónica. São descritos efeitos colaterais como irritabilidade, sonolência, mioclonias, galactorreia e manifestações extrapiramidais.

A domperidona, um antagonista selectivo da dopamina com a vantagem de praticamente não ultrapassar a barreira hematoencefálica, causa menos efeitos adversos que a metoclopramida. A sua administração pode melhorar o esvaziamento gástrico; contudo, a sua utilização superior a 30 dias reduz a sua eficácia, apesar de persistir alguma acção a nível do estômago proximal, facilitando o esvaziamento para líquidos.¹²

O cisapride aumenta a motilidade GI, ao estimular a libertação de acetilcolina nos neurónios mientéricos pós-ganglionares. Normaliza a actividade do antro em jejum ou com alimento, acentua a coordenação antroduodenal e activa a motilidade do intestino delgado. Vários estudos demonstram que o cisapride é superior à metoclopramida como acelerador do esvaziamento gástrico (este fármaco foi recentemente retirado do

mercado em Portugal, pelo perigo de perturbações do ritmo cardíaco).¹³

Alguns antibióticos parece terem algum interesse neste contexto, sendo exemplo disso a eritromicina, que tem um efeito potente na estimulação dos receptores GI da motilina. Demonstrou eficácia na aceleração do esvaziamento gástrico. Em quadros agudos pode usar-se por via endovenosa (250 mg durante 20 min cada 8h), porém o uso continuado pode provocar taquifilaxia.^{14,15}

O tegaserod é o mais recente agente procinético, aprovado pela US Food and Drug Administration indicado no tratamento da obstipação associada à Síndrome do Cólon Irritável. Trata-se de um agonista do receptor 5-HT₄ selectivo. Com efeito, estudos em animais e no homem demonstraram a sua actividade na estimulação motora do tracto digestivo. Estudos mais recentes comprovaram o benefício da sua administração em doentes com gastroparesia, melhorando a sintomatologia bem como o tempo de esvaziamento gástrico. A dose recomendada deste fármaco é 6mg em duas tomas diárias, oralmente. O tegaserod não tem propriedades antieméticas, pelo que deverá ser administrado em combinação com antiemético.¹⁶

Todos os fármacos até hoje utilizados na prática clínica parecem possuir um benefício limitado, não existindo actualmente nenhum fármaco específico indicado nas guidelines internacionais para o tratamento da GPD.^{15,17,18}

Outras alternativas terapêuticas sob investigação incluem Sildenafil e Toxina A Botulínica injectável, ambas potencialmente eficazes no relaxamento do piloro. Estudos preliminares sugerem eficácia transitória no alívio dos sintomas na gastroparesia diabética e idiopática após administração da Toxina Botulínica, contudo são necessários estudos adicionais neste campo.^{16,19}

Nos casos mais severos refractários ao tratamento médico ou com exacerbações prolongadas e frequentes pode optar-se pelo tratamento cirúrgico, sendo a nutrição enteral ou parenteral e a nutrição por jejunostomia outras opções disponíveis.

O pacemaker gástrico apresenta-se como uma alternativa promissora. A sua implantação faz-se a nível subcutâneo na parede abdominal, durante a laparotomia, ou laparoscopia, em que os eléctrodos são colocados no músculo liso a cerca de 9,5 a 10 cm do piloro, ao longo da grande curvatura do antro. Constitui indicação para a sua eventual colocação:

a presença de sintomas de GPD por um período superior a 1 ano, refractários ao tratamento médico e com retenção gástrica anormal (>60% em 2h, >10% em 4h com refeição pouco calórica). A utilização do pacemaker gástrico permitirá reduzir o número de hospitalizações e os custos com a saúde, bem como melhorar a qualidade de vida destes doentes.^{15,16,20}

Conclusão

A retenção dos alimentos no estômago conduz a atrasos na absorção dos hidratos de carbono e, consequentemente, a picos tardios de hiperglicemia, podendo resultar na ausência de sincronia entre a ingestão de alimentos e a administração de insulina. Pelo que, o estudo da GPD pode ajudar o clínico e o diabético na escolha do esquema de insulina mais adequado e no *timing* ideal da sua administração.

Os autores salientam, ainda, que a GPD é pouco frequente na ausência de neuropatia clinicamente detectável. Sabendo que a GPD se enquadra no contexto da Neuropatia Autonómica, o clínico deve investigar a possível presença de neuropatia cardiovascular e genito-urinária. A prevalência da GPD é muito variável, consoante as séries. Porém, o seu impacto na disfunção autonómica com repercussão na mortalidade é um dado inegável.⁷

Segundo a revisão da literatura, no que diz respeito ao prognóstico, a presença de GPD *per se*, não está associada a maior risco de mortalidade. Todavia, a gastroparesia quer sintomática quer assintomática possui um importante impacto na vida diária do doente, afectando o perfil glicémico e impedindo um controlo metabólico adequado.

Como é evidente, a GPD não surge isolada na DM, pelo que, além de condicionar a qualidade de vida dos doentes, também, seguramente, na prática clínica, irá conduzir de modo indirecto à mortalidade precoce. ■

Bibliografia

1. Reviewed and Renewed. American Diabetes Association Reviews Diabetic Neuropathies CME 2006.
2. Hornbuckle KMD, Barnett JLM. The diagnosis and Work-up of the Patient with Gastroparesis (Clinical Reviews: New Techniques). Journal of Clinical Gastroenterology 2000; 3 : 117-124.
3. Vella A, Camilleri M. Gastrintestinal and autonomic complications of diabetes mellitus. Textbook of type 2 Diabetes. 19 : 275-288
4. Camilleri M. Reviews in Gastroenterological Disorders. Advances in Diabetic Gastroparesis 2002; 2 : 47-55.
5. Ordog T, Takayama I, Cheung WKT, Ward M, Sanders KM. Remodeling

of Networks of Interstitial Cells of Cajal in a Murine Model of Diabetic Gastroparesis. Diabetes 2000; 49 : 1731.

6. Jordão A, Duarte R. Neuropatia Diabética Autonómica. Diabetologia Clínica. Lidel 2002; 28: 355-368.

7. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural History of Diabetic Gastroparesis, Diabetes Care 1999; 22 :503-507.

8. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Diagnosis and Treatment of Gastroparesis. Gastroenterology 2004; 127 : 1589-1591.

9. Burge MR, Tuttle MS, Violett JL, Stephenson CL, Schade DS. Breath Hydrogen Testing Identifies Patients With Diabetic Gastroparesis. Diabetes Care 2000; 23 : 860-861.

10. Cesarini PR, Ferreira SRG, Gastroparésia Diabética- artigo de revisão. Rev. Ass. Med. Brasil 1997; 43 : 163-168.

11. Kinsley BT, Gramm HF, Rolla AR. Diabetic Gastroparesis: a review. J Diabet Complications 1991; 5 : 207-217.

12. Farup, CE; Leidy, NK; Murray, M; Williams, GR; Helbers, L; Quigly, EMM. Effect of domperidone on the Health related Quality of Life of Patients With Symptoms of Diabetic Gastroparesis. Diabetes Care 1998; 21 : 1699-1706.

13. Borovicka J, Lehmann R, Kunz P, Fraser R, Kreiss C, Crelier G *et al.* Evaluation of Gastric Emptying and Motility in Diabetic Gastroparesis with Magnetic Resonance Imaging: Effects of Cisapride. The American Journal of Gastroenterology 1999; 94 : 2866-2872.

14. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral Erythromycin and symptomatic relief of Gastroparesis: A Systematic Review. The American Journal of Gastroenterology 2003; 98 : 259-262.

15. Beard, PL. Methods for Treating Diabetic Gastroparesis. Journal of Infusion Nursing 2002; 25 : 105-108.

16. Buckles DC, Forster J, McCallum RW. The treatment of gastroparesis in the Age of the Gastric Pacemaker: A review. Medscape General Medicine 2003; (www.medscape.com/viewarticle/460632)

17. Talley NJ. Diabetic Gastropathy and Prokinetics. The American Journal of Gastroenterology 2003; 98 : 264-269.

18. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic Autonomic Neuropathy. Semin Neurol 2003; 23 : 365-372.

19. Lacy BE, Crowell MD, Schettler-Duncan A, Mathis C, Pasricha PJ. The Treatment of Diabetic Gastroparesis With Botulinum Toxin Injection of the Pylorus. Diabetes Care 2004; 27 : 2341-2347.

20. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW. Treatment of Diabetic Gastroparesis by High-Frequency Gastric Electrical Stimulation. Diabetes Care 2004; 27 : 1071-1076.