

Gastroparesia Diabética – Relevância clínica e actuação médica

Diabetic Gastroparesis – clinical significance and management

Ana Isabel Branco¹, Miguel Azevedo¹

¹ Médicos Internos de Medicina Geral e Familiar: *Unidade de Saúde Familiar Nova Via – ACES Grande Porto IX – Espinho/ Gaia

Correspondência: Ana Isabel Branco · Av. Dr. Antunes Guimarães, 79 -3º, 4100-079 Porto · anisabranco@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 14/05/2010, revisto em 25/05/2010 e aceite para publicação em 30/05/2010.

RESUMO

Objectivos: A Gastroparesia Diabética (GPD) apresenta-se como um desafio diagnóstico e terapêutico pela inespecificidade de sintomas, múltiplos diagnósticos diferenciais e opções de tratamento limitadas. O presente artigo propõe-se definir apresentação clínica da GPD, abordagem diagnóstica e terapêutica.

Métodos: Pesquisa de artigos de revisão, ensaios clínicos, estudos de coorte e normas de orientação clínica, nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane*, *UpToDate* e Sociedades Médicas de Endocrinologia, publicados nos últimos 10 anos, em inglês ou português, com *abstract* disponível. Foram também revistas referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Resultados: Dos 38 artigos encontrados, foram incluídos uma revisão sistemática, 11 artigos de revisão clássica, três ensaios clínicos aleatorizados controlados, três ensaios clínicos aleatorizados não controlados e dois estudos de coorte. O diagnóstico da GPD implica um alto nível de suspeição, porque na maioria dos casos é assintomática, podendo revelar-se apenas por um padrão glicémico errático. Se houver sinais e sintomas gastro-intestinais altos, devem excluir-se lesões da mucosa e obstrução mecânica. Dos meios auxiliares de diagnóstico disponíveis, a cintigrafia é de eleição, no entanto carece de standardização do método. A terapêutica visa: controlo glicémico; alívio sintomático; nutrição e hidratação adequadas; melhoria do esvaziamento; prevenção de complicações. A terapia nutricional é o primeiro passo, seguida de procinéticos/anti-eméticos e nos casos refractários recurso à cirurgia ou pacemaker gástrico.

Conclusões: A GPD é uma complicação grave da DM. Torna-se fundamental um alto índice de suspeição para estabelecer o diagnóstico, evitar complicações e refractariedade terapêutica. Além da terapia nutricional, os fármacos de primeira linha são os procinéticos, embora com benefício limitado segundo as orientações clínicas internacionais. Dada a fraca disponibilidade de estudos que comparem intervenções terapêuticas, permanece a necessidade de determinar a abordagem óptima da GPD. Imprescindível é a colaboração de uma equipa multidisciplinar.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes mellitus; Gastroparesia; Gastroparesia diabética; Controlo glicémico; Morbimortalidade.

ABSTRACT

Goals: Establishing the diagnosis and managing diabetic gastroparesis (DGP) is challenging given the nonspecific nature of the symptoms, multiple differential diagnosis and limited treatment options. This article reviews the clinical presentation, diagnostic and therapeutic approach of DGP.

Methods: Research for review articles, clinical trials, cohort studies and clinical guidelines, at

Pubmed, Cochrane, UpToDate and Endocrine Societies, published in the last 10 years, in english or portuguese, with abstract available.

Results: Of 38 articles considered, there were selected: a systematic review, 11 classical reviews, three randomized controlled clinical trials, three randomized clinical trials and two cohort studies.

The diagnosis of DGP implies a high level of suspicion, because in most cases patients are asymptomatic, with suboptimal glycemic control. If upper gastrointestinal symptoms or signs are present, it should be excluded mucosal disorders and mechanical obstruction. Scintigraphic measurement of gastric emptying is considered gold standard, unfortunately there is a lack of standardization of techniques. The goal of management is to maintain adequate glucose control, control upper gastrointestinal symptoms, ensure adequate hydration and nutrition, improve gastric emptying and prevent complications. In addition dietary recommendations, prokinetic and antiemetic drugs form the mainstay of therapy, and, in refractory cases, surgery or gastric pacemaker may be required.

Conclusions: Because DGP can be a disabling condition, it is important to recognize it early, avoid complications and refraction to therapy. Besides dietary therapy, prokinetics are first-line agents, although with limited benefit according to international clinical guidelines. There are few studies comparing therapeutic interventions, so the need for determination of the optimal management of DGP subsists. The involvement of an interdisciplinary team reveals fundamental.

KEYWORDS

Diabetes mellitus; Gastroparesis; Diabetic gastroparesis; Glycemic control; Morbimortality.

INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética, presente em cerca de 50% dos diabéticos, pode atingir qualquer parte do sistema nervoso e deve ser suspeitada em todos os doentes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e naqueles com diabetes tipo 1 com 5 anos de evolução. Pode ser de ordem sensitivo-motora ou autonómica, classificando-se esta última segundo o sistema afectado. Quando há atingimento do sistema gastro-intestinal (GI), pode ocorrer atonia gástrica, diarreia, obstipação ou incontinência fecal¹.

A gastroparesia diabética (GPD) define-se como um atraso do esvaziamento gástrico, na ausência de obstrução mecânica, num doente diabético. Dois estudos realizados em indivíduos diabéticos verificaram haver diminuição do número de axónios do nervo vago^{2,3} e ainda uma prevalência aumentada de GPD nos doentes com neuropatia autonómica cardiovascular⁴.

No entanto alguns estudos não comprovam essa correlação, ocorrendo GPD em

DM2 sem evidência de outro tipo de neuropatia autonómica⁵. Outro mecanismo envolvido na sua patogénese poderá ser a hiperglicemia crónica, no entanto os dados sobre a correlação entre HbA1c e atraso do esvaziamento gástrico são contraditórios, ficando por estabelecer se a resposta à hiperglicemia depende da taxa de esvaziamento gástrico durante períodos de euglicemia, do controlo glicémico a longo prazo e/ou da função nervosa autonómica⁶.

Segundo dados norte-americanos, a GPD é prevalente em 25 a 50% dos diabéticos⁵. Prevê-se um aumento do impacto dos doentes com sintomas GI altos e GPD ao nível dos cuidados de saúde, devido ao aumento contínuo do número de DM2. Apresenta consequências relevantes, como sejam deficiente controlo glicémico, alterações na absorção de fármacos, má nutrição, desidratação, formação de bezoares, candidíase esofágica, hospitalizações frequentes, o que em última análise leva a diminuição da qualidade de vida^{7,8}. Dado manifestar-se com sintomas inespecíficos, com um amplo

leque de diagnósticos diferenciais, e muitas vezes ser diagnosticada tardiamente, quando já se instalaram complicações e refractariedade terapêutica, configura-se como um desafio diagnóstico e terapêutico⁷. O presente artigo propõe-se rever, com base na literatura actual, a apresentação clínica, abordagem diagnóstica e terapêutica da GPD.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de artigos de revisão, ensaios clínicos, estudos de coorte e normas de orientação clínica, nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane*, *UpToDate* e Sociedades Médicas de Endocrinologia, que tivessem *abstract* disponível, publicados nos últimos 10 anos, nas línguas inglesa ou portuguesa. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: *diabetes mellitus*, *gastroparesis*, *diabetic gastroparesis*, *glycemic control*, *morbimortality*. Foram também revistas referências bibliográficas dos artigos selecionados. Dos 38 artigos encontrados, foram incluídos uma revisão sistemática, 11 artigos de revisão clássica, três ensaios clínicos aleatorizados controlados, três ensaios clínicos aleatorizados não controlados e dois estudos de coorte.

RESULTADOS

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

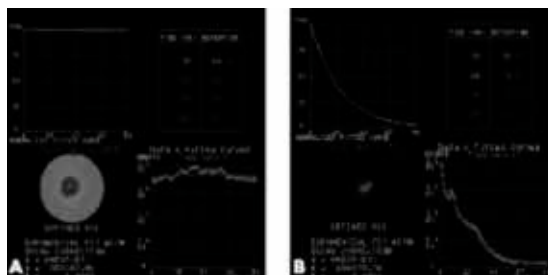
Na maioria dos casos a GPD é assintomática, podendo manifestar-se apenas através de um deficiente controlo glicémico. Este explica-se pela retenção de alimentos no estômago, que conduz a um atraso na absorção dos hidratos de carbono, originando picos tardios de hiperglicemia, com ausência de sincronia entre a ingestão de alimentos e a administração de anti-diabéticos orais/ insulina. Torna-se assim fundamental um elevado índice de suspeição para um reconhecimento precoce e inter-

venção terapêutica^{5,8}. Noutros casos, o doente pode apresentar sinais e sintomas GI altos, de início insidioso – anorexia, saciedade precoce, enfiamento pós-prandial, distensão abdominal, náuseas, vômitos, epigastralgias, gorgolejo gástrico, perda ponderal e má-nutrição^{5,8}.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Nos casos de sintomatologia GI alta, é necessário considerar diagnósticos diferenciais, antes de atribuir os sintomas às complicações da DM. Os exames requisitados destinam-se à avaliação da mucosa e exclusão de obstrução, nomeadamente através de endoscopia digestiva alta ou rx seriado. Caso estes se revelem anormais, tratar-se-á de acordo; se normais, deverá proceder-se a uma prova de esvaziamento gástrico. Este é o exame de primeira linha na avaliação do doente assintomático com mau controlo glicémico e o seu *gold standard* a cintigrafia de esvaziamento gástrico⁸. Apresenta uma sensibilidade (S) de 90% e uma especificidade (E) de 70%. É um exame que não pode ser realizado ao nível dos Cuidados de Saúde Primários. Requer 12 horas de jejum e mede o tempo de esvaziamento gástrico de uma refeição marcada com Tc99, sendo que a emissão gama do radioisótopo é registada ao longo do tempo sob a forma de gráfico. Considera-se GPD quando o tempo de esvaziamento excede o valor normal em 2 desvios-padrão (Figura 1). Apesar de ser o método de eleição, apresenta limitações consideráveis, como a falta de padroniza-

FIGURA 1: Resultados de cintigrafias de esvaziamento gástrico anormal (A) e normal (B): aos 60 minutos, a retenção gástrica é 98% em (A) e 9% em (B). Retenção normal $\leq 50\%$ ⁷.



ção de centro para centro (tipo de refeição, método de scanning e cálculo, velocidade de decomposição do isótopo, valores standard) e a exposição a radiações^{5,8}.

O teste respiratório do ácido octanóico tem uma S de 86% e uma E de 80% quando comparado com a cintigrafia. O doente ingere uma refeição sólida contendo ácido octanóico marcado com carbono 13 e a medição de $^{13}\text{CO}_2$ no ar exalado fornece uma estimativa do tempo médio de esvaziamento gástrico. Dado o seu baixo custo e correlação positiva com a cintigrafia, poderá tornar-se um exame de rastreio no futuro, no entanto não pode ser aplicado a doentes com enfisema, cirrose, doença celíaca ou insuficiência pancreática⁸.

A ecografia permite a avaliação seriada de alterações do volume remanescente no antro, ao longo do tempo. É preferível à cintigrafia nas grávidas e crianças. É um exame mais eficaz para medição de taxas de esvaziamento de líquidos (raramente atingido), mas é afectado pela obesidade e gás intra-abdominal⁸.

A cápsula telemétrica, com uma S de 82% e uma E de 83%, figura como um método promissor não radioactivo. As suas limitações são o custo elevado, a indisponibilidade e o facto de estar contra-indicado nas GPD severas⁸.

Os estudos referem que outros métodos como a electrogastrografia e a manometria gastro-duodenal não são úteis na avaliação da GPD^{8,9}. O rx seriado com papa baritada tem como objectivo excluir lesões da mucosa ou compressão mecânica extrínseca, não sendo um método de estudo funcional, e apresentando uma baixa sensibilidade (difícil quantificar a fracção de papa retida no estômago - o bário não é uma refeição fisiológica)⁸.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Os objectivos do tratamento são atingir um controlo glicémico adequado (objectivo primordial), controlar os sintomas GI altos,

assegurar uma nutrição e hidratação adequadas, melhorar o esvaziamento gástrico e prevenir complicações⁷.

Inicialmente deve proceder-se à avaliação do estado/ risco nutricional. Apesar da ausência de estudos comparativos de larga escala para avaliação do estado vitamínico e mineral dos doentes com GPD, preconiza-se a medição dos níveis de ferritina, vitaminas D e B12. Aconselham-se as seguintes medidas dietéticas: realizar refeições pequenas, fracionadas (refeições em grande quantidade atrasam o esvaziamento gástrico e diminuem o tónus do esfíncter esofágico inferior), evitar alimentos ricos em fibras indigeríveis (a GPD predispõe à formação de bezoares, diminuindo assim a capacidade de eliminar as fibras do estômago), evitar alimentos ricos em gorduras, consumir uma maior percentagem de calorias sob a forma de líquidos (o esvaziamento líquido está habitualmente preservado até um estado avançado da GPD).

Nos casos refractários à terapêutica nutricional per os, há a possibilidade de recorrer à nutrição entérica (para doentes incapazes de manter o peso ideal) ou parentérica (quando há refractariedade à terapêutica entérica; dismotilidade grave com risco de complicações infecciosas e custos mais elevados)¹⁰.

No que respeita ao arsenal farmacológico, os fármacos de primeira linha são os pró-cinéticos (metoclopramida, domperidona e eritromicina), que deverão ser administrados cerca de 30 minutos antes das refeições e de deitar. Aliviam sobretudo as náuseas, os vómitos e a distensão abdominal. A evidência que o tratamento crónico com pró-cinéticos melhora directamente o controlo glicémico é restrita⁵. A metoclopramida (dose de 10mg) apresenta propriedades pró-cinéticas e anti-eméticas. O seu uso crónico induz tolerância à acção pró-cinética e uma incidência de 30% de efeitos laterais (irritabilidade, sonolência, tonturas, hiperprolactinemia e efeitos extra-piramidais). A Domperidona (dose de 10mg) não ultrapas-

sa a barreira hemato-encefálica, sendo desprovida de efeitos extra-piramidais. A sua utilização por mais de 30 dias diminui a eficácia⁷. Segundo uma meta-análise, a eritromicina revelou-se o estimulador mais potente do esvaziamento gástrico. A posologia recomendada é de 50 a 100mg tid po. De referir que das formulações disponíveis em Portugal, a que melhor se adapta a esta recomendação é a suspensão oral de 250mg/5ml. O uso continuado deste fármaco induz taquifilaxia, podendo ser descontinuado durante 2 semanas. Apresenta efeitos laterais como cólicas abdominais, náuseas, diarreia e rash cutâneo. Se associado a inibidores do CYP3A (anti-psicóticos, anti-arrítmicos, anti-fúngicos, antagonistas do cálcio, anti-depressivos, anti-eméticos) acarreta risco aumentado de torsade de pointes e paragem cardíaca súbita. Foi ainda demonstrado que a eritromicina aumenta independentemente os níveis de insulina na DM2, possivelmente através da estimulação das células beta^{9,5}. Como recomendações de segunda linha, no caso dos pró-cinéticos serem ineficazes ou tóxicos, surgem os anti-eméticos isolados: antagonistas 5-HT3 (ondansetron, tropisetron – indisponíveis em ambulatório), anti-histamínicos H1 (dimenidrinato, prometazina), anti-depressivos tricíclicos em baixas doses. Em último recurso poderá associar-se pró-cinéticos e anti-eméticos⁷.

Nos casos refractários ao tratamento médico ou com exacerbações prolongadas e frequentes (2-5%), existe a possibilidade de cirurgia – gastrostomia (descompressão); jejunostomia (alimentação); gastrectomia parcial ou total (palição) – ou de pacemaker gástrico (se sintomas de GPD há mais de um ano refractários ao tratamento médico e com retenção gástrica anormal).

Estão ainda em fase de investigação o sildenafil e a toxina A botulínica injectável, que poderão ser potencialmente eficazes no relaxamento do piloro⁸.

CONCLUSÕES

A GPD, definida como um atraso do esvaziamento gástrico na ausência de obstrução mecânica, num doente diabético, é uma complicação grave da DM. Por se apresentar na maioria das vezes de uma forma assintomática, implica um alto índice de suspeição. Só assim se poderá evitar complicações e refractariedade terapêutica. Sendo pouco frequente na ausência de neuropatia clinicamente detectável, deve levar à investigação da possibilidade de neuropatia autonómica cardiovascular e génito-urinária. No diabético com sinais e sintomas GI altos, deverão considerar-se diagnósticos diferenciais, excluir lesões da mucosa e obstrução mecânica.

O exame auxiliar de diagnóstico de eleição é a cintigrafia, no entanto detém limitações relativas à standardização do método e as sensibilidades variam. Além da terapia nutricional, os fármacos de primeira linha são os pró-cinéticos, embora com benefício limitado.

Dada a fraca disponibilidade de estudos que comparem medicações e intervenções terapêuticas, permanece a necessidade de determinar a abordagem óptima da GPD. A abordagem desta entidade deverá ser efectuada por uma equipe multidisciplinar – médico de família, endocrinologista, gastroenterologista, nutricionista, psicólogo, cirurgião. Subsiste a necessidade de aumentar os conhecimentos da história natural e patogénese da GPD, de modo a possibilitar o desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes no tratamento da gastroparesia, dos sintomas GI altos e da DM^{8,7,5}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aring AM, Jones DE, Falko JM. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am Fam Physician*. 2005;71:2123-30.
2. Guy RJC, Dawson JL, Garrett JR, Laws JW, Thomas PK, Sharma AK et al. Diabetic gastroparesis from autonomic neuropathy: surgical considerations and changes in vagus nerve morphology. *J Neurol Neurosurg* 1984;47:686-91.
3. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Lee D, Ah-See AK, Clarke BF. Vagus nerve morphology in diabetic gastropathy. *Diabet Med* 1990;7:780-7.
4. Buysschaert M, Moulart M, Urbain JL, et al. Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 1987;10:448-52.
5. Nicolas I, Kenneth L. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9:270-9.
6. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med*. 2002;19:177-94.
7. Ajumobi AB, Griffin RA. Diabetic gastroparesis: evaluation and management. *Hosp Physician*. 2008 Mar:27-35.
8. Caldeira A, Calmeiro E, Moreno C, Bragança G, Gonçalves R, Silva R. Gastroparesia diabética II - o seu interesse. *Rev Soc Port Med Interna*. 2009 Ap/Jun;16(2):76-82.
9. Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol*. 2009;15(1):25-37.
10. Parrish CR, Pastors JG. Nutritional management of gastroparesis in people with diabetes. *Diab Spectrum*. 2007;20(4):231-4.