

# Neuropatia diabética

Neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, excluindo-se outras causas de neuropatia (A).<sup>1-5</sup> Em geral, o acometimento patológico do sistema nervoso é muito amplo e, muitas vezes, bastante grave no diabetes *mellitus* (DM). A prevalência da neuropatia diabética atinge níveis elevados com a evolução temporal da doença, chegando geralmente a frequências de 50% de lesão neuropática em diferentes grupos de pacientes analisados nos âmbitos nacional e internacional. Entretanto, essa prevalência pode aumentar significativamente, chegando a valores próximos a 100% de acometimento, quando se utilizam métodos diagnósticos de maior sensibilidade, como os eletrofisiológicos (A).<sup>6-10</sup> Pode-se detectar distúrbio neurológico precocemente na evolução de DM do tipo 2 (DM2), muitas vezes desde o momento do diagnóstico, enquanto nos pacientes diabéticos do tipo 1 geralmente surge cinco ou mais anos após o diagnóstico. É notório, então, que o acometimento neuropático dos pacientes seja geralmente precoce e de alta prevalência, a maioria constituindo-se em triopatia diabética – oftalmo, nefro e neuropatia – e sendo um importante problema de saúde, que ocasiona morbidade e mortalidade e piora significativamente a qualidade de vida por incapacitação e diminuição de sobrevida. Atualmente, não há dúvida de que o bom controle metabólico do

diabetes reduz a frequência e a intensidade da lesão neurológica, conforme se demonstrou em importantes estudos prospectivos recentemente divulgados, os quais envolveram indivíduos diabéticos dos tipos 1 (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]) e 2 (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS]) (A).<sup>11-14</sup>

Nessa situação patológica, a lesão neurológica é extensa no organismo humano diabético, envolvendo amplamente todo o sistema nervoso periférico em seus componentes sensorimotor e autônomo, com clínica característica e concordante com as hipóteses patogênicas de natureza metabólica e/ou microvascular. Nos estudos que se têm realizado com grupos de pacientes diabéticos usando-se metodologia clínica rotineira, verifica-se predominância nítida da neuropatia sensorimotora. Entretanto, essa situação pode ocorrer em razão da metodologia empregada, já que os testes de função autônoma são de uso rotineiro mais difícil, envolvendo métodos e equipamentos mais sofisticados. Desse modo, o quadro clínico da neuropatia pode variar amplamente, desde formas assintomáticas até a presença de muitas manifestações pouco específicas, somáticas e/ou autonômicas. Como se mencionou anteriormente, o acometimento patológico na neuropatia diabética geralmente é amplo no organismo, apresentando-se de duas formas principais (A):<sup>15-25</sup>

- Polineuropatia sensorimotora simétrica.

- Neuropatia autonômica (cardiovascular, respiratória, digestiva e genit urinária).

Menos frequentemente, a lesão neuropática é mais localizada, apresentando-se nas formas de:

- Mononeuropatia focal (tibiais, medianos e pares cranianos III, IV, VI e VII).
- Neuropatia multifocal radicular (geralmente intercostal, toracoabdominal e lombar).
- Neuropatia multifocal multiplexos (localização variada).
- Plexopatia ou amiotrofia.

O diagnóstico das formas mais frequentes de neuropatia diabética baseia-se na caracterização do quadro clínico com os sintomas e sinais clínicos mais típicos e na realização de testes neurológicos. As principais manifestações clínicas de comprometimento somático são de dormência ou queimação em membros inferiores, formigamento, pontadas, choques, agulhadas em pernas e pés, desconforto ou dor ao toque de lençóis e cobertores e queixas de diminuição ou perda de sensibilidade tátil, térmica ou dolorosa. Ainda que a predominância de sintomas e sinais se localize nos membros inferiores, os membros superiores (mãos e braços) podem também ser afetados. É importante destacar que a ausência de sintomas e sinais de parestesia anteriormente mencionada não exclui a neuropatia, pois alguns pacientes evoluem direto para a perda total

de sensibilidade. Os testes neurológicos básicos envolvem a avaliação de sensibilidade, pesquisa de reflexos tendinosos e medidas de pressão arterial (deitado e em pé) e de frequência cardíaca (A):<sup>26-46</sup>

- Avaliação de sensibilidades dolorosa (palito ou agulha), tátil (algodão ou monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 – 10 g), térmica (quente/ frio) e vibratória (diapasão de 128 Hz ou bioestesiômetro).
- Pesquisa de reflexos tendinosos (aquileu, patelar e tricipital).
- Medida de pressão arterial sistêmica em posições deitada e ortostática (hipotensão postural: queda da pressão arterial sistólica > 20 mmHg 1 minuto após assumir posição ortostática).
- Frequência cardíaca de repouso: sugestiva de disautonomia cardiovascular quando o valor estiver acima de 100 bpm. Outros testes neurológicos mais complexos e de difícil realização rotineira confirmam lesão neurológica, como:
- Avaliação de neurocondução, especialmente em membros inferiores, ou testes sensoriais quantitativos.
- Testes da regulação autonômica cardiovascular: medidas do inter-

valo entre duas ondas R, manobra de Valsalva, teste postural passivo, arritmia sinusal respiratória e esforço isométrico.

- Cintigrafia com metaiodobenzilguanidina e tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 11-c-hidroxi-fedrina: medidas diretas da integridade simpática cardíaca.

### TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

#### CONTROLE METABÓLICO (A)<sup>12,14,47</sup>

Sem dúvida, o bom controle metabólico do diabetes é o principal fator preventivo da neuropatia, tanto inibindo o aparecimento de lesões, como sua intensidade e extensão. Alguns estudos (p. ex., DCCT) também sugerem que o bom controle metabólico pode melhorar a neuropatia já estabelecida. Além disso, têm sido indicadas outras medidas terapêuticas, como o uso de inibidores da aldose redutase, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou agentes antioxidantes, como ácido lipoico, ácido tióctico ou benfotiamina, mas ainda não há completa confir-

mação de efeitos benéficos na lesão neurológica diabética.

### TRATAMENTO DOS SINTOMAS E SINAIS DA NEUROPATIA SENSORIMOTORA(D)<sup>48,49</sup>

Especialmente em relação à dor neuropática, as principais opções terapêuticas para as parestesias e dores da neuropatia diabética são:

- Acupuntura.
- Medicamentos antidepressivos tricíclicos: amitriptilina (25 a 150 mg), imipramina (25 a 150 mg) e nortriptilina (10 a 150 mg) por via oral/dia.
- Medicamentos anticonvulsivantes: carbamazepina (200 a 800 mg) e gabapentina (900 a 1.800 mg) por via oral/dia.
- Neuroléptico: flufenazina (1 a 6 mg, por via oral/dia).
- Capsaicina (0,075%) em creme: uso tópico.
- Mexiletina (300 a 400 mg, por via oral/dia).
- Clonidina (0,1 a 0,3 mg/dia).
- Duloxetina (60 a 120 mg/dia).

Os medicamentos utilizados no tratamento da neuropatia sensorimotora encontram-se no Quadro 1.

**QUADRO 1** Drogas para tratamento da neuropatia sensorimotora

DROGAS ANTIDEPRESSIVAS	DOSE/DIA	NOME COMERCIAL
Amitriptilina	25 a 150 mg	Imipra®
Imipramina	25 a 150 mg	Toframil® Imipra®
Nortriptilina	10 a 150 mg	Pamelor®
DROGAS ANTICONVULSIVANTES	DOSE/DIA	NOME COMERCIAL
Carbamazepina	200 a 800 mg	Carbamazepina® Tegretol® Tegretol CR®
Gabapentina	900 a 1.800 mg	Neurontin® Gabapentina® Progresse®

## TRATAMENTO DOS SINTOMAS E SINAIS DE NEUROPATIA AUTÔNOMICA (D)<sup>48,50-54</sup>

- Disautonomia cardiovascular:
  - Hipotensão postural:** devem-se evitar mudanças posturais bruscas, uso de meias ou calças compressivas, elevação da cabeceira do leito (30 cm) e, quando necessário, uso de fludrocortisona (Florinefe®) 0,1 a 0,4 mg/dia por via oral.
- Disautonomia gastrointestinal:

– **Gastresofágica:** metoclopramida, cisaprida e domperidona.

– **Intestinal (diarreia/constipação intestinal):** antibiótico de amplo espectro e loperamida e difenoxilato; aumento da ingestão de fibra alimentar.

Os medicamentos para o tratamento da disautonomia encontram-se no Quadro 2.

- Disautonomia geniturinária:
  - Bexiga neurogênica:** treinamento para esvaziamento vesical programado (completo com manobras

de compressão abdominal e auto-sondagem); antibioticoterapia nas infecções urinárias e na sua prevenção, cloridrato de betanecol em caso de volume residual pós-miccional significativo (mais de 100 mL).

– **Disfunção erétil:** atualmente, a primeira escolha inclui os medicamentos do grupo dos inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, vardenafila e tadalafila). Utilizam-se também drogas de uso intracavernoso ou intrauretral (papaverina, fentolamina

### QUADRO 2 Drogas para tratamento da disautonomia gastrointestinal

	DOSE	NOME COMERCIAL	MODO DE UTILIZAÇÃO
Metoclopramida	5 a 20 mg	Plasil® Digeplus®	Trinta minutos antes das refeições e à noite, ao deitar
Cisaprida	10 a 20 mg	Prepulsid®	Trinta minutos antes das refeições
Domperidona	10 a 20 mg	Motilium® Peridona® Domperol®	Trinta minutos antes das refeições e à noite, ao deitar
Loperamida	2 mg	Drasec® Enterosec® Imosec®	Duas vezes ao dia
Difenoxilato	2,5 mg	Lomotil®	Duas vezes ao dia

### QUADRO 3 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, excluindo-se outras causas de neuropatia	A
O bom controle metabólico do diabetes reduz a frequência e a intensidade da lesão neurológica	A
O acometimento patológico na neuropatia diabética geralmente é amplo no organismo, apresentando-se de duas formas principais: polineuropatia sensorimotora simétrica e neuropatia autonômica (cardiovascular, respiratória, digestiva e geniturinária)	A
Os testes neurológicos básicos envolvem a avaliação de sensibilidade, pesquisa de reflexos tendinosos e medidas de pressão arterial (deitado e em pé) e frequência cardíaca	A
O tratamento da neuropatia sensorimotora e autonômica é geralmente medicamentosa e dirigida aos sintomas e sinais da doença	D
A presença de neuropatia autonômica está associada a aumento significativo de mortalidade na população diabética acometida	B

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

e prostaglandinas), prótese peniana e dispositivos a vácuo.

## REFERÊNCIAS

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956.
2. American Diabetes Association/American Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1988;11:592.
3. England JD, Gronseth GS, Franklin G et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005;64:199.
4. Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ et al. Diabetic neuropathy. In: Porte D, Sherwin R, Rifkin H, editors. *Diabetes mellitus*. East Norwalk: Appleton & Lange;1995.
5. Greene DA, Sima A, Pfeifer MA et al. Diabetic neuropathy. *Annu Rev Med*. 1990;41:303.
6. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:2345.
7. Mulder DW, Lambert EH, Bastron JA, Sprague RG. The neuropathies associated with diabetes mellitus. A clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. *Neurology*. 1961;11(4)Pt1:275.
8. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:89.
9. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM et al. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;20:322.
10. Young MJ, Boulton AJ, Macleod AF et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150.
11. Crofford OB. Diabetes control and complications. *Annu Rev Med*. 1995;46:267.
12. Diabetes Control and Complications Trial. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995;38:869.
13. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet Med*. 1995;12:566.
14. The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995;122:561.
15. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994;43:836.
16. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44:1973.
17. Dyck PJ, Hansen S, Karnes J et al. Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82:2513.
18. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17:1281.
19. Forrest KY-Z, Maser RE, Pambianco G et al. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. A prospective study. *Diabetes*. 1997;46:665.
20. Johnson PC, Doll SC, Cromey DW. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1986;19:450.
21. Kelkar P, Masood M, Parry, GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology*. 2000;55: 83.
22. Kilo S, Berghoff M, Hiltz M, Freeman R. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology*. 2000;54:1246.
23. King RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol*. 2001; 54: 400.
24. Malik RA. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46 (suppl. 2):S50.
25. Pftzner A, Forst T, Engelbach M et al. The influence of isolated small nerve fibre dysfunction on microvascular control in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18:489.
26. Aronson D, Weinrauch LA, D'Elia JA et al. Circadian patterns of heart rate variability, fibrinolytic activity, and hemostatic factors in type I diabetes mellitus with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999;84: 449.
27. Bannister R, Mathias CJ. Management of postural hypotension. In: Bannister R, editors. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press. 1988;p. 569.
28. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB et al. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:177.
29. Cohen JA, Estacio RO, Lundgren RA et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased

- incidence of strokes. *Auton Neurosci*. 2003;108:73.
30. Deanfield JE, Daggett PR, Harrison MJG. The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration. *J Neurol Sci*. 1980;47:203.
  31. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology*. 1991;41:799.
  32. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1983;98:378.
  33. Forsen A, Kangro M, Sterner G et al. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med*. 2004;21: 852.
  34. Franse LV, Valk GD, Dekker JH et al. 'Numbness of the feet' is a poor indicator for polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2000;17:105.
  35. Jones KL, Russo A, Berry MK et al. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2002;113:449.
  36. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:610.
  37. Malik RA, Veves A, Walker D et al. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001;101:367.
  38. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1895.
  39. Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A et al. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998;21:1960.
  40. Suarez GA, Clark VM, Norell JE et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:240.
  41. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341.
  42. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001;24:339.
  43. Veglio M, Borra M, Stevens LK et al. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia*. 1999;42:68.
  44. Wieling W, Borst C, van Dongen Torman MA et al. Relationship between impaired parasympathetic and sympathetic cardiovascular control in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1983;24:422.
  45. Ziegler D, Laux G, Dannehl K et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*. 1992;9:166.
  46. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999;7:342.
  47. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*. 2004;25:612.
  48. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Treatment of diabetic neuropathy. In: Mazzaferri EL, Bar RS, Kreisberg RA, editors. *Advances in endocrinology and metabolism*. Chicago: Mosby Year Book. 1994;p. 393.
  49. Max MB, Lynch SA, Muir J et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992;326:1250.
  50. Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ. Neuropathy in the diabetic foot: new concepts in etiology and treatment. In: Levin M, O'Neal L (eds.). *The diabetic foot*. Chicago: Mosby Year Book. 1993;p. 135.
  51. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE et al. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1985;30:1.
  52. Horowitz M, Maddox A, Harding PE et al. Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1987;92:1899.
  53. Mason L, Moore A, Derry S et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004;328:1991.
  54. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmermann BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:691.