

Diabetes Mellitus: Neuropatia

*Autoria: Sociedade Brasileira
de Endocrinologia e Metabologia
Sociedade Brasileira de Cirurgia da Mão
Sociedade Brasileira de Reumatologia
Associação Médica Brasileira de Acupuntura*

Elaboração Final: 1 de fevereiro de 2005

Participantes: Moreira RO, Leite NM, Cavalcanti F, Oliveira FJD

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline, Cochrane, SciELO e Embase. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais. Devido ao enorme número de artigos relacionados ao tema, a busca foi realizada da seguinte maneira: utilizando a ferramenta "Limits" do Medline, foram cruzadas as palavras ["Diabetes Mellitus" and "Neuropathy"] de modo a identificar inicialmente as meta-análises e revisões sistemáticas sobre o assunto. Utilizando as mesmas palavras-chave, foi, então, realizada nova busca (mais uma vez utilizando a ferramenta "Limits") para identificar os "Randomized Controlled Trials". Finalmente, uma terceira busca foi realizada para identificar os "Practice Guidelines" das sociedades. Os artigos restantes incluídos na diretriz foram selecionados após criteriosa avaliação crítica da força de evidência científica. Foi, também, realizada pesquisa de referências bibliográficas na base de dados Medline, usando o descritor "diabetes neuropathy AND surgical decompression of nerves".

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

- Fornecer informações básicas sobre a neuropatia diabética para o clínico e especialista;
- Citar os melhores métodos de avaliação do paciente com suspeita de neuropatia diabética;
- Descrever as opções de tratamento atualmente disponíveis para a neuropatia diabética;
- Descrever os benefícios da descompressão cirúrgica de nervos periféricos em pacientes com neuropatia diabética.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 6.

INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética, uma das principais complicações que aparece com o tempo de evolução crônica do diabetes mellitus¹(A), é caracterizada pela degeneração progressiva dos axônios das fibras nervosas. Existem evidências sugerindo que o stress oxidativo causado pelo aumento da formação de radicais livres também funciona como mecanismo patogênico importante²(D). Sua prevalência ainda é incerta, diretamente influenciada pelo critério diagnóstico utilizado, variando de 13% a 47%, em estudos populacionais e em pacientes ambulatoriais e de 19% a 50%, em pacientes hospitalizados³(D).

A principal alteração eletrofisiológica na neuropatia diabética parece ser uma diminuição na amplitude das respostas sensitivas e motoras dos nervos periféricos. Entretanto, parece existir também uma ação desmielinizante pela hiperglicemia, o que leva à diminuição na velocidade de condução nervosa e outros achados eletroneuromiográficos⁴(B).

A lesão axonal característica da neuropatia diabética tende a ser progressiva com o tempo, afetando pacientes com pior controle glicêmico de maneira mais agressiva do que pacientes com controle mais satisfatório⁵(B). A terapia intensiva com insulina está relacionada à uma diminuição na progressão da neuropatia diabética, tanto da lesão dos nervos periféricos como do sistema nervoso autônomo, em pacientes com diabetes tipo 1⁶(A). Da mesma forma, o tratamento intensivo de pacientes com diabetes tipo 2 também está relacionado à diminuição na incidência da neuropatia diabética⁷(A).

Embora existam diversas escalas e escores para avaliação dos sinais e sintomas da neuropatia diabética, não existe um consenso sobre qual é o melhor método de avaliação, além de existir uma boa correlação entre os diversos instrumentos comumente utilizados⁸(D). O exame clínico é atualmente considerado o padrão ouro e inclui tanto a obtenção de uma história clínica completa como um exame detalhado dos pés com a avaliação das sensibilidades dolorosa, vibratória, ao toque leve, além do reflexo aquileu⁹(D). Um método comumente empregado para avaliação da neuropatia diabética é o monofilamento, utilizado para determinar áreas de

sensibilidade diminuída nos pés de pacientes diabéticos¹⁰(D). Dentre os exames utilizados para avaliação funcional dos nervos, a relação da amplitude dos nervos sural/radial¹¹(B) e a latência da onda F¹²(C) parecem ser os achados eletro-neuromiográficos mais sensíveis para o diagnóstico e avaliação da progressão da neuropatia diabética.

A neuropatia diabética se associa às lesões compressivas de nervos em locais onde estes passam por espaços anatômicos estreitos, adicionando o efeito de compressão extrínseca. Nos membros superiores, devemos observar o nervo mediano em sua passagem no túnel do carpo e o nervo ulnar no cotovelo e no punho. Nos membros inferiores, o foco será voltado para o nervo fibular comum no joelho, fibular profundo no tornozelo e tibial no túnel do tarso. O tratamento cirúrgico é complemento da terapêutica clínica e está indicado aos pacientes que apresentem sinais de compressão localizados de nervos, como sinal de Tinel positivo na região afetada, alteração da sensibilidade e dor irradiada, tanto proximal quanto distal. Manobras provocativas ajudam no diagnóstico clínico, por exemplo, a de Phalen no punho. A velocidade de condução dos nervos ulnar, fibular, peroneal e tibial posterior é significativamente mais lenta em diabéticos com síndrome do túnel do carpo assintomática do que em controles normais¹³(B).

A cartilagem articular é uma das estruturas que recebe a maior força compressiva e o maior choque mecânico entre todos os tecidos conjuntivos do corpo humano. O comprometimento axonal interfere com a percepção do impacto, especialmente nos membros inferiores. O aumento do estresse mecânico aumenta a atividade de síntese dos condrocitos da cartilagem.

A perda da proporção correta entre o poder de resistência do tecido e a demanda da carga do movimento altera o comportamento da cartilagem articular no manuseio das forças compressivas e tensionais. A primeira descrição da neuroartropatia diabética, especialmente das articulações metatarsofalangeanas, tarsometatarsais e intertarsais, remonta de 1936, com a neuropatia sensitiva com destruição progressiva articular. Assim, não somente temos a dor neuropática, mas também a dor inflamatória e degenerativa. O controle adequado da glicemia e do peso corporal são recomendações para prevenir. A utilização de anti-inflamatórios não hormonais deve ser considerada no controle da inflamação¹⁴(D).

TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

A principal maneira de impedir a progressão da neuropatia diabética é com um controle rígido da glicemia¹⁵(A). A utilização do ácido α -lipóico está associada a melhora dos sintomas e dos déficits relacionados à neuropatia diabética¹⁶(A).

Os antidepressivos tricíclicos, em particular a amitriptilina, imipramina, clomipramina e desipramina, são os medicamentos mais estudados e eficazes no tratamento da neuropatia diabética, embora não exista uma evidente diferença de efeito entre eles¹⁷(A). A amitriptilina e a desipramina se tornam as drogas mais utilizadas, provavelmente devido à grande disponibilidade de estudos¹⁸(D). Os efeitos dos inibidores seletivos de recaptção da serotonina na dor neuropática permanecem objeto de discussão¹⁹(A). Enquanto que a fluoxetina não se mostrou melhor que o placebo²⁰(A), a paroxetina²¹(A) e o citalopram²²(B) mostraram efeitos semelhantes aos observados com os antidepressivos tricíclicos. A venlafaxina também pode ser utilizada no tratamento da dor neuropática, com efetividade

avaliada no prazo de seis semanas, semelhante aos antidepressivos tricíclicos²³(A).

Os anticonvulsivantes representam uma importante opção de tratamento na dor relacionada à neuropatia diabética²⁴(D). Embora um estudo comprove a eficácia da defenilfenitoína na dor neuropática²⁵(B), estes resultados não foram posteriormente confirmados²⁶(B). Além disso, seu uso é limitado pelos efeitos colaterais, principalmente sedação e distúrbios motores, e pela farmacocinética complicada²⁴(D). Enquanto que a carbamazepina²⁷(B) já se mostrou eficaz no tratamento da dor na neuropatia diabética, os efeitos do topiramato ainda permanecem objeto de discussão²⁴(D). A gabapentina, por sua vez, possuiu grande eficácia no tratamento da dor neuropática, com um efeito dose-dependente²⁸(A).

Outro tratamento seguro que parece ser eficaz é a acupuntura. Um ensaio clínico não controlado mostrou que a acupuntura aliviou significativamente os sintomas em 77% dos casos e reduziu ou eliminou doses usuais dos medicamentos analgésicos em 67% deles, após 18-52 semanas de seguimento²⁹(B). Outra opção que já foi utilizada é a capsaicina tópica, com alguns resultados satisfatórios³⁰(A). Entretanto, são necessários estudos adicionais para melhor definir sua efetividade. Finalmente, os inibidores da aldose redutase, embora tenham obtido alguns resultados satisfatórios no tratamento da neuropatia diabética, foram retirados do mercado devido à falta de eficácia e não devem ser utilizados³¹(A).

As alterações nas estruturas nervosas causadas pelo diabetes vêm somar-se àquelas causadas pela compressão. A série de casos publicada em 1987 demonstrou pela primeira

vez que a neuropatia periférica não constitui contra-indicação para descompressão do túnel do carpo³²(C), em 60 cirurgias realizadas houve melhora sintomática em 92% e alívio completo em 72%. Mais recentemente, em estudo comparado com portadores de síndrome do túnel do carpo idiopática, o diabetes não foi considerado fator de risco de mau prognóstico para a cirurgia de descompressão do nervo medial³³(B).

A descompressão cirúrgica está indicada para os pacientes com síndrome do túnel do carpo resistentes ao tratamento clínico. Um estudo retrospectivo em pacientes diabéticos com a síndrome do túnel do carpo submetidos à descompressão confirmou bons resultados em 75%. Os 25% restantes apresentavam sinais discretos ou mesmo ausentes ao exame eletrodiagnóstico³⁴(C). Em 154 descompressões cirúrgicas de membros superiores e inferiores, melhora clínica foi observada em 100% dos que apresentavam diagnóstico clínico de compressão localizada, 80% nos diagnósticos de neuropatia periférica somada à compressão e 50% nos diagnósticos de neuropatia periférica. A progressão da neuropatia no membro contra-lateral à descompressão cirúrgica foi observada em metade dos pacientes que mantiveram a boa resposta no membro operado³⁵(B).

A evolução para úlcera e amputação também é evitada com a descompressão dos nervos fibular e tibial, pois há melhora da sensibilidade com esta forma de tratamento, fundamental para a proteção dos pés contra traumatismos³⁶(B). A ausência de novas úlceras e a redução de complicações de úlceras já existentes para 11% foi constatada no seguimento pós-descompressão do nervo tibial posterior³⁷(C). Da mesma forma, 50 pacientes

operados somente de um membro, tendo o membro contra-lateral servido de controle, foram seguidos em média por 4 anos e meio. Os pacientes entraram na coorte se submetidos a procedimentos cirúrgicos do tipo neulise nos nervos fibular comum no joelho, fibular profundo no dorso do pé ou descompressão do nervo tibial nos 4 túneis mediais ao tornozelo e pé. Foi observado como resultado que nenhum paciente evoluiu com úlcera e amputação no lado operado, enquanto no lado não operado foram observados pacientes com úlceras e outros com amputações.

Sessenta e um por cento dos pacientes diabéticos com amputação de extremidades apresentam neuropatia, 46% isquemia, 59% infecção, 81% ferida com dificuldade de cicatrização, 84% úlcera cutânea, 55% gangrena e 81% pequeno traumatismo como fator desencadeante³⁸(C). Meta-análise confirmou estas observações³⁹(B). Há mudança da história natural da neuropatia diabética com a descompressão nervosa, pela melhora da sensibilidade.

Concluindo, o tratamento intensivo do diabetes mellitus está relacionado à diminuição na progressão da neuropatia diabética, tanto em pacientes com diabetes tipo 1 como diabetes tipo 2^{6,7,15}(A). O uso do ácido α -lipóico está associado à melhora tanto dos sintomas como dos déficits funcionais da neuropatia diabética¹⁶(A). A eficácia dos antidepressivos pode ser classificada em ordem crescente da seguinte maneira: placebo \leq inibidores seletivos de recaptção da serotonina $<$ venlafaxina \leq antidepressivos tricíclicos¹⁸(D). A gabapentina é um dos anticonvulsivantes com eficácia comprovada no tratamento da dor neuropática, com um efeito dose-dependente²⁸(A). Outras opções efetivas incluem a acupuntura²⁹(B) e a descompressão cirúrgica dos nervos^{35,36,39}(B).

CONFLITO DE INTERESSE

Moreira RO: recebeu da companhia Merck do Brasil S/A, empresa responsável pelo produto Thioctacid (Ácido Alfa Lipóico), verba referente à produção de material de divulgação para classe médica.

REFERÊNCIAS

1. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;333:89-94.
2. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(suppl 2):S38-S42.
3. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 1999;7:245-52.
4. Herrmann DN, Ferguson ML, Logigian EL. Conduction slowing in diabetic distal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26:232-7.
5. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF. Incidence of distal symmetric (Sensory) neuropathy in NIDDM: The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:322-9.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837-53.
8. Kahn R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1081-3.
9. Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. Diabetes Metab* 1998; 24(Suppl 3):55-65.
10. Sociedade Brasileira de Diabetes. Detecção e tratamento das complicações do Diabetes Mellito. Consenso Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43:7-20.
11. Rutkove SB, Kothari MJ, Raynor EM, Levy ML, Fadic R, Nardin RA. Sural/radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1997;20:1236-41.
12. Andersen H, Stalberg E, Falck B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997; 20:1296-302.
13. Kim WK, Kwon SH, Lee SH, Sunwoo IN. Asymptomatic electrophysiologic carpal tunnel syndrome in diabetics: entrapment or polyneuropathy. *Yonsei Med J* 2000; 41:123-7.
14. Sharma L. The role of proprioceptive deficits, ligamentous laxity, and malalignment in development and progression of knee osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2004;70:87-92.

15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-23.
16. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114-21.
17. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-27.
18. Petroianu G, Schmitt A. First line symptomatic therapy for painful diabetic neuropathy: a tricyclic antidepressant or gabapentin? *Int J Diabetes Metabolism* 2002;10:1-13.
19. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med* 1997;12:384-9.
20. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-6.
21. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-44.
22. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547-52.
23. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.
24. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6(Suppl. A): 61-8.
25. Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 1978;26:403-6.
26. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:196-9.
27. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano-Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5:215-8.
28. Mellekers MA, Furlan AD, Mailis A. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 2001;17:284-95.

29. Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39:115-21.
30. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-22.
31. Nicolucci A, Carinci F, Cavaliere D, Scorpiglione N, Belfiglio M, Labbrozzi D, et al. A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. The Italian Study Group. The St. Vincent Declaration. *Diabet Med* 1996;13:1017-26.
32. Clayburgh RH, Beckenbaugh RD, Dobyns JH. Carpal tunnel release in patients with diffuse peripheral neuropathy. *J Hand Surg [Am]* 1987;12:380-3.
33. Mondelli M, Padua L, Reale F, Signorini AM, Romano C. Outcome of surgical release among diabetics with carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:7-13.
34. al-Qattan MM, Manktelow RT, Bowen CV. Outcome of carpal tunnel release in diabetic patients. *J Hand Surg [Br]* 1994;19:626-9.
35. Dellon AL. Treatment of symptomatic diabetic neuropathy by surgical decompression of multiple peripheral nerves. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:689-99.
36. Aszmann O, Tassler PL, Dellon AL. Changing the natural history of diabetic neuropathy: incidence of ulcer/amputation in the contralateral limb of patients with a unilateral nerve decompression procedure. *Ann Plast Surg* 2004; 53:517-22.
37. Hollis Caffee H. Treatment of diabetic neuropathy by decompression of the posterior tibial nerve. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:813-5.
38. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13:513-21.
39. Aszmann O, Tassler PL, Dellon AL. Changing the natural history of diabetic neuropathy: incidence of ulcer/amputation in the contralateral limb of patients with a unilateral nerve decompression procedure. *Ann Plast Surg* 2004; 53:517-22.

