Rev Dor. São Paulo, 2010 jul-set;11(3):262-265

RELATO DE CASO

Neuropatia diabética: diagnóstico e tratamento. Relato de caso*

Diabetic neuropathy: diagnosis and treatment. Case report

Durval Campos Kraychete[1], Rioko Kimiko Sakata[2]

* Recebido do Ambulatório de Dor da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As neuropatias periféricas são frequentes e muitos pacientes permanecem sem causa definida, sendo importante a avaliação apropriada. O objetivo foi usando um relato de caso, discutir as alternativas para o diagnóstico, a fisiopatologia e o tratamento da neuropatia diabética.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 65 anos, com queixa de dor nos pés há três anos, em queimação, agulhadas, picadas, e às vezes em choque. Ao exame físico havia diminuição da sensibilidade em ambos os pés até 5 cm proximal ao tornozelo, alodínia e diminuição do reflexo Aquileu. O paciente usava anti-inflamatórios não esteroides e 600 mg de carbamazepina ao dia sem resultado. A introdução de 900 mg/dia de gabapentina e 25 mg/dia de nortriptilina, e 200 mg/dia de tramadol produziram alívio adequado da dor.

CONCLUSÃO: O diagnóstico de neuropatias de fibras finas requer a utilização de exame físico, neurológico e complementar pelos inúmeros diagnósticos diferenciais. O tratamento da dor consiste na introdução de forma progressiva de fármacos como os antidepressivos e os anticonvulsivantes.

Descritores: Dor, Diabetes *mellitus*, Polineuropatia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Peripheral neuropathies are frequent and many patients remain without defined cause, being important the adequate evaluation. Our objective was, using a case report, to discuss diagnostic alternatives, pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy.

CASE REPORT: Male patient, 65 years old, with feet burning, needle prick, sting and sometimes shock pain complaint for three years. At physical evaluation there was decreased sensitivity of both feet up to 5 cm proximal to the ankle, allodynia and decreased Achilles reflex. Patient was under nonsteroid anti-inflammatory drugs and 600 mg carbamazepine per day without result. The introduction of 900 mg/day gabapentin, 25 mg/day nortriptyline and 200 mg/day tramadol has produced adequate pain relief.

CONCLUSION: Thin fiber neuropathies diagnosis requires physical, neurological and complementary evaluation due to numerous differential diagnoses. Pain treatment consists on the progressive introduction of drugs such as antidepressants and anticonvulsivants.

Keywords: Diabetes mellitus, Pain, Polineuropathy.

INTRODUÇÃO

As neuropatias periféricas são frequentes e a prevalência estimada na população geral é de cerca de 2%, sendo que em adultos com mais de 55 anos pode chegar a 8%[1]. Por outro lado, a avaliação e o diagnóstico das neuropatias periféricas podem ser um grande desafio pelas inúmeras possibilidades etiológicas. Assim, a despeito da avaliação apropriada, muitos pacientes com neuropatias permanecem sem causa definida. O diagnóstico diferencial das neuropatias é importante e evita a solicitação de exames que não são necessários. O objetivo do estudo foi avaliar, através de um relato de caso, o diagnóstico, a fisiopatologia e o tratamento da neuropatia diabética.

1. Professor Adjunto de Anestesiologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Coordenador do Ambulatório de Dor. Salvador, BA, Brasil.
2. Professora Associada e Coordenadora do Setor de Dor da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência :
Dr. Durval Campos Kraychete
Rua Rio de São Pedro 327/401 – Graça
40150-350 Salvador, BA.
E-mail: dkt@terra.com.br

©Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

11 - Neuropatia Diabetica.indd 262 21.09.10 16:51:13

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 65 anos, com história de diabete *mellitus* há cerca de 20 anos, revelou que cerca de 5 anos começou a apresentar formigamento nos pés que, com o tempo estendeu para pernas. Há três anos começou a apresentar dor nos pés e nas pernas. A dor é em queimação, agulhadas, picadas, e, às vezes, em choque. A dor piora quando anda. Os sapatos, as meias e o leve toque do cobertor o incomodam, limitando sua atividade de vida diária. Ao exame físico observou-se diminuição da sensibilidade em ambos os pés até 5 cm proximal ao tornozelo, força muscular grau V e diminuição do reflexo Aquileu.

Os tratamentos prévios foram anti-inflamatório não esteroide (AINE) por via sistêmica e 200 mg de carbamazepina a cada 8h, até a consulta. A hipótese diagnóstica foi de polineuropatia periférica diabética dolorosa. A conduta inicial foi 300 mg de gabapentina ao dia, 50 mg de tramadol a cada 6h, e 10 mg de nortriptilina ao dia. Houve aumento progressivo da dose dos fármacos e na terceira semana de tratamento o paciente recebia 900 mg de gabapentina, 25 mg de nortriptilina e 200 mg de tramadol ao dia, com alívio da intensidade da dor em 60%. Houve relato de sonolência e discreto edema dos pés que não interferiu nas atividades diárias do paciente.

DISCUSSÃO

Trata-se de uma polineuropatia periférica crônica progressiva de natureza sensitiva e provavelmente de fibras finas, associada principalmente a manifestações sensitivas positivas. As três causas mais frequentes são diabete *mellitus*, alcoolismo e desnutrição com deficiência de tiamina. Outras possibilidades são a amiloidose, a síndrome de Sjögren e a deficiência de cobre.

A polineuropatia pode ser dolorosa ou não, com ou sem alteração sensitiva. Nas polineuropatias geralmente a instalação dos sinais e sintomas é lenta, ocorre o comprometimento dos axônios e a alteração motora evolui da porção distal para a proximal do membro afetado.

As manifestações normalmente não são intensas, mas quase sempre incapacitantes. Na maioria das vezes na diabete *mellitus*, a neuropatia é observada após muitos anos de controle inadequado da doença[2]. A prevalência é maior em doença de longa duração, como no presente caso, em que o paciente sofria com a doença há 20 anos.

A polineuropatia simétrica distal crônica geralmente progride gradualmente, iniciando com adormecimento e formigamento dos pés, que se estende em direção proximal, seguida de dor como ocorreu neste caso.

Há predomínio de alteração sensitiva e autonômica, podendo haver queimação intensa de pés e pernas que aumenta à tarde ou no final da noite e alivia parcialmente com o movimento. É acompanhada de sensação de edema de pés, alodínia, parestesia, disestesias, hipoestesia, hiperalgesia, alteração do reflexo tendíneo e distúrbios autonômicos. As câimbras constituem um sintoma motor, encontrado em estágios avançados de polineuropatia. A neuropatia autonômica apresenta prevalência em torno de 20%[3] e pode se manifestar com alterações pupilares, cardiovasculares, sudomotoras, gastrintestinais e geniturinárias. A intensidade das manifestações evolui de forma imprevisível e independente do grau de lesão do nervo, que pode persistir por muitos anos. A remissão da dor ocorre com controle metabólico ou quando há perda sensitiva completa. Pode haver, contudo, nova deterioração do quadro clínico, principalmente se houver comprometimento psíquico.

Não se sabe por que alguns pacientes com o mesmo tipo de lesão neurológica não desenvolvem dor, e parece haver influência de outras doenças concomitantes ou de transtornos psíquicos como ansiedade e depressão na definição da expressão do sintoma.

O envolvimento de fibras finas é característica de neuropatias dolorosas. Na polineuropatia diabética há envolvimento de fibras Aδ e C, além de fibras grossas Aα e Aβ. A redução ou perda de fibras finas provoca redução da sensibilidade térmica e mecânica, e queimação. A perda de fibras grossas causa redução ou perda da sensação vibratória, da discriminação tátil e pressórica, além de ataxia. A perda de fibras-C epidérmicas e de fibras grossas mielinizadas provoca parestesias e disestesias.

A dor pode estar relacionada a descargas ectópicas e disparos espontâneos de fibras-C e alterações neuroplásticas associadas ao aumento dos canais de sódio, condução anormal de estímulos nociceptivos por fibras Aβ, e alterações neuroquímicas no gânglio da raiz dorsal e no corno dorsal da medula espinhal.

Na neuropatia diabética, ocorrem alterações decorrentes do excesso de glicose fora da célula, que causa fluxo de glicose aumentado para via poliol ou para via hexosamina, ativação excessiva ou inapropriada da fosfocinase de proteína-C, acúmulo de produtos finais glicosilados, desequilíbrio do estado reduzido da via mitocondrial, e aumento da formação de radicais superóxidos. Há também alteração da angiogênese, com espessamento da membrana basal capilar, proliferação do endotélio vascular e da musculatura lisa do vaso, alteração da permeabilidade capilar, vasoespasmo, redução do fluxo sanguíneo do nervo e hipóxia do tecido neural. A ativação das vias

11 - Neuropatia Diabetica.indd 263 21.09.10 16:51:13

oxidativas, além da alteração da bomba sódio-potássio ATPase na membrana neural, provoca a ativação de fatores transcricionais (NF- κB), liberação de citocinas pro-inflamatórias (IL6, TNF- α, IL- 1α), endotelinas, trombomodulinas e mudanças fenotípicas que culminam com morte mitocondrial e celular que poderiam explicar a persistência da alteração da condução nervosa no paciente diabético[3,4].

O teste sensorial quantitativo pode revelar disfunção sensorial térmica para quente ou frio, no pé com aumento do limiar de atividade das fibras C. Esse achado, contudo, não é preditivo para presença ou intensidade dos sintomas dolorosos. Também, é útil a biópsia de pele para registro de anormalidades de fibras pouco mielinizadas intraepidérmicas. Ocorre, então, redução da densidade das fibras C intraepidérmicas em pacientes diabéticos, e essa diminuição é mais pronunciada nos portadores de dor neuropática. Por outro lado, pode haver anormalidades de fibras C em pacientes com poucos sinais de neuropatia periférica, mas com queixa de dor de início recente. Naqueles, entretanto, com neuropatia avançada pode não haver anormalidades. Há, então, degeneração e regeneração de fibras finas mielinizadas em pacientes com dor e naquelas sem dor há redução da densidade de fibras C intra-epidérmicas[3-8]. A eletroneuromiografia pode ser normal nas neuropatias de fibras finas[5]. Os testes autonômicos avaliam a função cardiovascular, a sudomotora e a latência da resposta pupilar[4].

Por outro lado, o tratamento da dor neuropática exige o emprego de fármacos que reduzam a hiperexcitabilidade neuronal[9]. São fármacos de primeira linha, os antidepressivos com inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina, a gabapentina e a pregabalina. Os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos de recaptação da serotonina e de noradrenalina como a duloxetina e a venlafaxina, são fármacos de primeira linha[10-12]. A gabapentina e a pregabalina tem sido bem utilizados na neuropatia diabética, e são considerados agentes de primeira linha no tratamento da dor neuropática. A infusão de lidocaína por via venosa é indicada para alívio de dor neuropática de diferentes causas com efeitos adequados[13-15]. São fármacos de segunda linha o tramadol e os opioides, com eficácia comprovada em pacientes com tipos diferentes de dor neuropática. Devido as preocupações quanto à segurança, são recomendados para os pacientes que não obtêm alívio com fármacos de primeira linha. Entretanto, estes fármacos podem ser utilizados como tratamento de primeira linha para os pacientes com dor neuropática aguda, dor neuropática devida a câncer e exacerbações episódicas de dor neuropática intensa, assim como quando se necessita de alívio imediato da dor durante a titulação de um dos fármacos de primeira linha.

Neste paciente a gabapentina foi aumentada lenta e progressivamente até atingir a dose adequada. No período inicial foi administrado tramadol para complementar o efeito analgésico. Foi escolhida a nortriptilina em associação com a gabapentina, por causar menos efeitos colaterais que a amitriptilina, com resultado satisfatório. Os fármacos de terceira linha indicados para pacientes que não toleram, ou que não obtiveram adequado alívio com fármacos de primeira e segunda linha, inclui os antidepressivos como a bupropiona, citalopram e paroxetina, os anticonvulsivantes como a carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato e ácido valpróico, a capsaicina, o dextrometorfano, a memantina e a mexiletina[16].

Outros fármacos que podem ser eficazes no alívio da dor neuropática são os bloqueadores de receptores NMDA como a cetamina, os agonistas adrenérgicos-α_2 como a clonidina e a dexmedetomidina, os canabioides e os inibidores das encefalinazes[17]. Nenhum desses fármacos, contudo, é recomendado isoladamente, pois, além de provocarem efeitos adversos, não são validados por ensaios clínicos bem controlados. A capsaicina está bem indicada na neuropatia diabética[12]. Outros agentes que interferem nas vias metabólicas estão sendo estudados, contudo, ainda não são preconizados pela literatura especializada.

REFERÊNCIAS

1. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62(4):310-8.
2. Cornblat DR. Peripheral neuropathy. In: Tollison CD, (editor). Handbook of chronic pain management. Baltimore: Williams&Wilkins; 1989. p. 424-9.
3. Cornell RS, Ducic I. Painful diabetic neuropathy. Clin Podiatr Med Surg 2008;25(3):347-60.
4. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. - Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther 2008;120(1):1-34.
5. Stojkovic T. Peripheral neuropathies: the rational diagnostic process. Rev Med Interne 2006;27(4):302-12.
6. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. Eur J Neurol 2005;12(10):747-58.
7. Mauermann ML, Burns TM. Pearls and Oy-sters: evaluation of peripheral neuropathies. Neurology 2009;72 (6):e28-31.
8. Perrot S, Trèves R. Les douleurs neuropathiques en

11 - Neuropatia Diabetica.indd 264 21.09.10 16:51:13

rhumatologie. Rev Rhum 2002;69:961-70
9. Smith HS, Sang CN. The evolving nature of neuropathic pain: individualizing treatment. Eur J Pain 2002;6(2):13-18.
10. Bohlega S, Alsaadi T, Amir A, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the middle East region. J Int Med Res 2010;38(2):295-317.
11. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005;118(3):289-305.
12. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, et al. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. MedGenMed 2007;9(2):36.
13. Baron R, Binder A, Ludwig J, et al. Diagnostic tools and evidence-based treatment of complex regional pain syndrome. Pain - An Update Review: Refresher Course Syllabus. IASP 2005;293-306.
14. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, et al. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. Neurology 2004;62(2):218-25.
15. Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. Anesthesiology 2005;102(5):1023-30.
16. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85(Suppl 3):S3-S14.
17. LoGrasso P, McKelvy J. Advances in pain therapeutics. Curr Opin Chem Biol 2003;7(4):452-6.

Apresentado em 06 de julho de 2010.
Aceito para publicação em 09 de setembro de 2010.

11 - Neuropatia Diabetica.indd 265 21.09.10 16:51:13