
Diabetes mellitus e suas complicações neuropáticas

Atlante da Silva Mendes *

O diabetes mellitus é uma doença de natureza endócrina que afeta mais de 100 milhões de pessoas ao redor do mundo. Esta doença é causada pela deficiência ou produção não efetiva de insulina, um hormônio produzido pelo pâncreas. Essas alterações nas concentrações de insulina contribuem para a modulação das concentrações de glicose no sangue, que leva ao desenvolvimento de lesões em muitos sistemas do corpo, particularmente vasos sanguíneos, olhos, rins, coração e nervos. O diabetes mellitus é comumente classificado em dois tipos: o diabetes mellitus dependente de insulina (tipo 1) e o diabetes mellitus não-dependente de insulina (tipo 2).

O diabetes tipo 1 é uma doença autoimune caracterizada por uma reação inflamatória local no pâncreas, que causa a seletiva destruição das células produtoras de insulina (as ilhotas) e o declínio na produção de insulina. O diabetes tipo 2, por sua vez, é caracterizado por insensibilidade à insulina devido ao aumento da resistência tecidual à insulina, ao declínio de produção desse hormônio ou à falência das células da ilhota em produzi-lo. Isto contribui para a diminuição da captação de glicose pelas células musculares, fígado e adipócitos.

Dentre as complicações clínicas crônicas associadas ao diabetes mellitus, a neuropatia periférica diabética é o mais prevalente. O termo neuropatia diabética refere-se a uma coleção de condições clínicas que afetam o sistema nervoso como consequência da hiperglicemia e microangiopatia (modificações patológicas em pequenos vasos sanguíneos com prejuízo do aporte sanguíneo para o sistema nervoso). A forma mais comum é a polineuropatia sensitivo-motora simétrica distal que se desenvolve de maneira lenta e progressiva em ambas as extremidades superiores e inferiores do corpo de ambos os lados (simétrica), apresentando primariamente sintomas sensoriais e evoluindo, em casos graves, para o comprometimento motor.

A maioria dos pacientes sintomáticos experimentam sintomas sensitivos positivos, como hiperalgesia (resposta dolorosa excessiva a um estímulo ou espontânea) e parestesia (queimação, dormência, coceira, picadas, formigamento). Em alguns casos, os pacientes acometidos podem apresentar desequilíbrios ou quedas em resposta ao comprometimento de vias nervosas relacionadas ao reconhecimento da posição corporal no espaço (propriocepção). Os sintomas sensitivos negativos também estão presentes e se apresentam como hipoalgesia (resposta reduzida a um determinado estímulo) e perda de sensibilidade.

Estudos experimentais sugerem uma patogênese multifatorial para a polineuropatia simétrica distal mas as causas ainda permanecem a ser elucidadas. Hiperglicemia crônica, um dos principais fatores, pode causar dano celular de diversas formas, incluindo a ativação metabólica da via dos polióis, a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e o acúmulo de produtos derivados de glicação (modificação pós-traducional de proteínas através de adição de carboidratos à sua estrutura). O estado de deficiência de insulina associado ao diabetes mellitus também favorece o desenvolvimento de

neuropatia visto que a insulina possui efeitos neurotróficos que influenciam o crescimento e a sobrevivência neuronal.

Para uma abordagem terapêutica efetiva dos pacientes com neuropatia diabética, medidas gerais como controle metabólico e mudanças de estilo de vida devem ser consideradas. O controle glicêmico é fundamental para o manejo desses pacientes. O tratamento dos sinais e sintomas da neuropatia dolorosa é baseado em drogas que agem sobre os mecanismos fisiopatológicos e sobre os sintomas neuropáticos.

As drogas de primeira-linha para o controle dos sintomas neuropáticos incluem os antidepressivos tricíclicos, moduladores anticonvulsivantes e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. Os opioides são as drogas de segunda-linha e são uma alternativa para a falência total ou parcial de resultados da terapêutica anterior. Agentes tópicos (capsaicina) são indicados no caso de dores localizadas e anti-inflamatórios não-esteroidais devem ser usados com cuidado e por curtos períodos de tempo, devido ao agravamento de condições renais pré-existentes.

O tratamento baseado na patogênese da neuropatia diabética inclui o ácido tióctico, um potente antioxidante que inibe a formação de radicais livres e auxilia nos processos mitocondriais energéticos. A benfotiamina, por sua vez, é um precursor solúvel da vitamina B1 que diminui o estresse oxidativo e a formação de produtos derivados de glicação, prevenindo os efeitos vasculares observados no diabetes. Outras drogas utilizadas na prática clínica e em laboratórios apresentaram potenciais melhoras nos sintomas neuropáticos tais como, L-acetil-carnitina, inibidores da ECA, inibidores de PARP, sildenafil, fatores de crescimento neuronal e neurotrofinas, inibidores de aldose redutase, análogos de prostaglandinas e flavonoides.

Referências:

- Bruschi, LKM et al. Diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases* 2017; 7:12-21.
- Igbal Z et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clinical Therapeutics* 2018; 40(6):828-849.
- Pop-Busui, R et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association. *Diabetes Care* 2017; 40:136-154.

* Doutorando em Farmacologia da FMRP-USP