

Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia

Rafael José Soares Dias*
Armando Pereira Carneiro**

RESUMO

A neuropatia afeta a maioria dos diabéticos de longa evolução. Sua melhor compreensão é de fundamental importância na formação de um correto raciocínio clínico. As principais vias fisiopatológicas conhecidas, a apresentação clínica e os achados eletrofisiológicos são revisados por meio de pesquisa na MedLine e alguns dados pessoais são apresentados. O conhecimento da fisiopatologia, da clínica e da eletrofisiologia são essenciais para uma abordagem crítica e racional dessa heterogênea e complexa patologia.

UNITERMOS

Neuropatia diabética, Fisiopatologia, Eletrofisiologia

SUMMARY

The neuropathy affects most of the diabetics of long term. Its best understanding is of up importance in the development of a correct clinical ratiocination. The main physiopathological way, clinical presentation and electrophysiological feature are revised by means of research in MedLine and some personal data are presented. Knowledge of patophysiology, clinical, and electrophysiology is essential for a critical and rational of that heterogeneous and complex pathology.

KEYWORDS

Diabetic neuropathy, Physiopathology, Electrophysiology

Introdução

A incidência estimada do diabetes melito é de cerca de 3,5%, gerando um custo em cuidados de saúde cerca de 2,4 vezes maior que os da população geral¹⁻³. Os efeitos deletérios da doença envolvem múltiplos órgãos e sistemas; desses, o sistema nervoso periférico (SNP) é um dos mais importantes justamente pela correlação que faz entre o sistema nervoso central e todos os órgãos efetores periféricos. A neuropatia provocada pelo diabetes melito afeta o indivíduo tanto do ponto de vista físico-orgânico quanto emocional-social, levando a uma evidente queda em sua qualidade de vida⁴.

A definição de neuropatia diabética periférica que melhor englobou a heterogeneidade da doença foi a feita por Grenne et al.⁵, que a descreveram como: “Grupo de síndromes clínicas e subclínicas

* Médico formado no Curso de Especialização em Fisiatria do Hospital Arapiara e residente do Curso de Medicina Eletrodiagnóstica na Clínica de Eletroneurofisiatria Armando Carneiro, BH, MG.

** Médico fisiatra e neurofisiologista. Clínico da Clínica de Eletroneurofisiatria Armando Carneiro e do Hospital Arapiara, BH, MG.

Endereço para correspondência:

Rafael José Soares Dias. Rua Lagoa Dourada, 461 – apto 204, Prado – Belo Horizonte, MG. CEP 30410-390. Tel.: (0xx31) 337-8412. E-mail: rafadias@bhnet.com.br

de etiologia, manifestação clínica e laboratoriais variadas, caracterizadas por dano difuso ou focal das fibras nervosas periféricas somáticas ou autonômicas, resultante do diabetes melito". Para fins práticos, como os do *Guidelines* para diagnóstico e condução ambulatorial da neuropatia diabética periférica⁶, ela foi definida como: "A presença de sintomas e/ou de sinais de disfunção dos nervos periféricos em pessoas com diabetes melito, após exclusão de outras causas".

A real prevalência da neuropatia diabética é controversa, tendo sido relatados valores entre 5% e 100%^{7,8} dessa patologia. Acredita-se que essa discordância é devido à pequena amostra dos estudos realizados, aos diferentes critérios empregados para diagnosticar a disfunção neural e ao tipo de população estudada. No estudo Rochester de neuropatia diabética, Dick et al.⁹ avaliaram 380 pacientes diabéticos nos quais encontraram 60% de neuropatia, definida pelos critérios sugeridos na Conferência de Santo Antônio sobre neuropatia diabética¹⁰(ver adiante). Usando os mesmos critérios, num estudo de coorte, Sangiorgio et al.¹¹, na Itália, observaram 45% de neuropatia em 374 diabéticos. Em nosso meio, também em estudo de coorte, Rafael Dias et al. (artigo aceito para publicação em março de 1999, Medicina de Reabilitação) relataram 80% de neuropatia em diabéticos que se encontravam sob cuidados em uma clínica multidisciplinar especializada na condução de problemas dos pés de diabéticos. Entretanto, os dados recentes mais relevantes são os do estudo prospectivo de Partenan et al.¹², no qual se observou uma incidência de neuropatia, segundo critérios clínicos e neurofisiológicos, de 17% com 5 anos e 42% após 10 anos de diabetes melito diagnosticado. Importante observação é que, em todos os estudos, a incidência de neuropatia é significativamente maior após 20 anos de evolução, comparada com menos de 10 anos de doença diagnosticada, e que a presença de neuropatia sintomática é cerca de metade ou menos da neuropatia assintomática^{9,12}.

Nesse artigo, foi feita uma revisão da fisiopatologia, da classificação, da apresentação clínica e das alterações eletro-neurofisiológicas da neuropatia diabética; tópicos fundamentais na formação de um raciocínio clínico-lógico e conseqüente abordagem terapêutica objetiva. Para tanto, foi utilizada a *National Library of Medicine* do serviço de pesquisa da MedLine para obtenção dos dados da literatura médica mundial.

Fisiopatologia

Observações anatomopatológicas revelam lesões nos elementos neural, glial, vascular e do

tecido conjuntivo dos nervos periféricos, sem definição de qual deles é acometido primeiramente. O marco estrutural da neuropatia diabética pode ser considerado como sendo a atrofia e a perda de fibras mielinizadas e não-mielinizadas, acompanhadas de degeneração walleriana, desmielinização paranodal e segmentar, associada a uma fraca resposta regenerativa⁵. As anormalidades do tecido conectivo observadas são proliferação do tecido conectivo endoneural e espessamento e duplicação da membrana basal com tumefação e proliferação das células endoteliais da vasculatura endo e perineural^{5,13-15}.

A alteração neuronal mais precoce detectável em modelos experimentais é a tumefação do axônio nas regiões nodal e paranodal, associada à lentificação da condução nervosa e ao aumento de até cinco vezes na concentração intranodal de sódio. Essas mudanças foram revertidas nos estágios agudos com a reposição intensiva de insulina; porém, em ratos cronicamente diabéticos, tal reposição restaurou apenas parcialmente a condução do nervo, sugerindo que mudanças estruturais mais avançadas e menos responsivas se sobrepõem⁵. A possibilidade de tal fato ocorrer devido à atrofia residual foi excluída, pois os parâmetros morfológicos foram normalizados^{16,17}.

A análise da voltagem das fibras nervosas demonstrou uma persistente diminuição do potencial de equilíbrio da membrana no nodo de Ranvier, associada a uma marcada diminuição da permeabilidade da membrana ao sódio. A diminuição do potencial de equilíbrio da membrana axonal é causada pelo mau funcionamento da bomba de sódio/potássio que leva ao acúmulo de sódio no axônio. A diminuição da permeabilidade da membrana ao sódio tem como base morfológica uma anormalidade no complexo juncional axonoglia paranodal. Acredita-se que a junção axonoglia impeça a migração lateral dos canais de sódio nodais para dentro do internodo, no qual perderiam sua função sobre a permeabilidade da membrana. Essa disjunção é especulada como sendo conseqüente ao deslocamento ou ao mau funcionamento de substratos moleculares adesivos. Esse é o marco inicial da desmielinização paranodal que é seguida por remielinização e formação de nodos intercalados^{5,14}.

A axonopatia é caracterizada por anormalidades na organização do citoesqueleto axonal. Foram observados, na região subaxolemal, neurofilamentos mal orientados, refletindo a lentificação do transporte axonal. Esses neurofilamentos são mais tarde seqüestrados pelas células de Schwann, reduzindo, assim, o volume axonoplasmático e contribuindo para a atrofia axonal. A diminuição da capacidade de produção

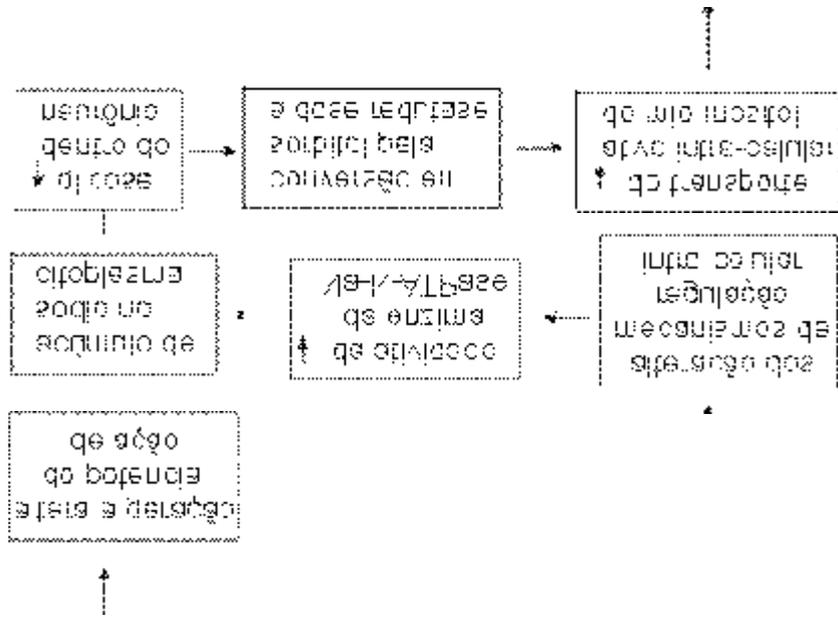


Figura 1 – Via polioli.

de proteínas do citoesqueleto pelo pericário também contribui para a atrofia axonal, preferencialmente afetando o axônio distal até o ponto em que ele sofre degeneração walleriana^{5,13,14}. O padrão de acometimento neural mais comum é, por isso, compatível com uma degeneração axonal distal retrógrada (*dying-back*) que afeta preferencialmente as fibras mais longas¹⁸.

Os mecanismos que levam a essas lesões não são totalmente compreendidos, mas há evidências da participação de duas vias principais, a metabólica e a isquêmica, com mútua inter-relação entre elas^{5,8,14,15}.

Via metabólica – hipótese polioli

É o mecanismo metabólico mais largamente citado envolvido na neuropatia diabética. A glicose penetra em níveis anormalmente altos dentro dos nervos periféricos e é convertida em sorbitol pela enzima aldose redutase presente normalmente no axonoplasma. O acúmulo de sorbitol intracelular provoca diminuição do transporte ativo de vários metabólitos entre eles o mio-inositol. A diminuição do mio-inositol altera os mecanismos de regulação intracelular, dessa forma, reduzindo a atividade da enzima sódio-potássio-ATPase que, por sua vez, reduz a atividade da bomba Na/K, com o conseqüente acúmulo de sódio intracelular e alterações do potencial de repouso da membrana. Essas anormalidades diminuem a velocidade de condução neural e produzem as primeiras e reversíveis

alterações estruturais nos nodos de Ranvier. De fato, foi demonstrado que inibidores da enzima aldose redutase normalizam ou melhoram várias funções alteradas do nervo periférico do diabético¹⁹. Entretanto, alguns autores não consideram a via polioli como fator na patogênese da neuropatia periférica crônica experimental²⁰.

A via polioli provê ainda um potencial mecanismo adicional para a glicotoxicidade microvascular no nervo periférico. O acúmulo de sorbitol no endotélio endoneural e o subseqüente edema podem, diretamente, alterar a produção de prostaciclina e comprometer a difusão do O₂. Talvez o mais intrigante seja a possibilidade da aldose redutase competir com a enzima óxido nítrico sintetase pelo NADPH, diminuindo assim a produção desse potente vasodilatador⁵.

Via isquêmica

A função da isquemia na patogênese da neuropatia diabética é difícil de discernir. A hipoxia generalizada do nervo tem sido proposto como mecanismo baseado na demonstração de redução do fluxo sanguíneo, aumento da resistência vascular e diminuição da tensão de O₂ de nervos anestesiados de ratos diabéticos crônicos^{5,14}. De fato, poucas dúvidas existem de que a isquemia contribui para o surgimento da síndrome neuropática focal aguda⁵.

Numerosas anormalidades microvasculares endoneurais têm sido observadas, incluindo espessamento e duplicação da membrana basal,

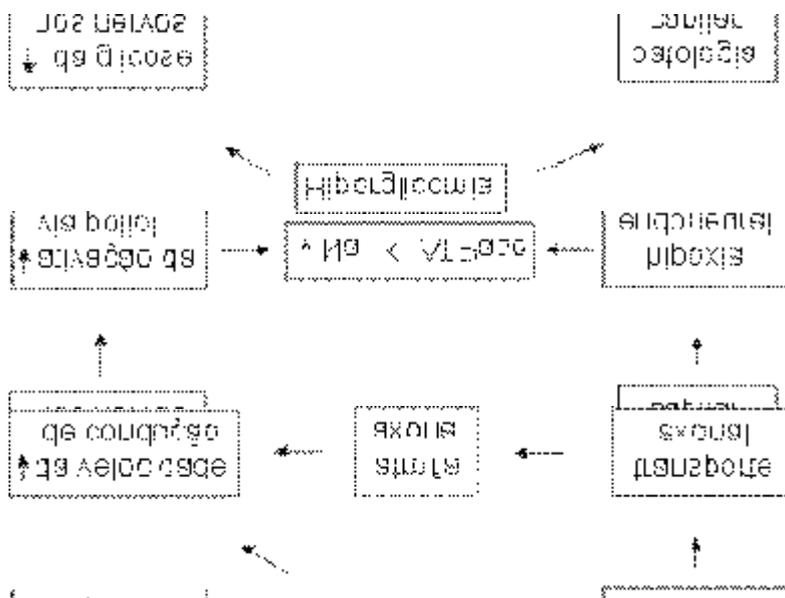


Figura 2 – Via isquêmica/metabólica².

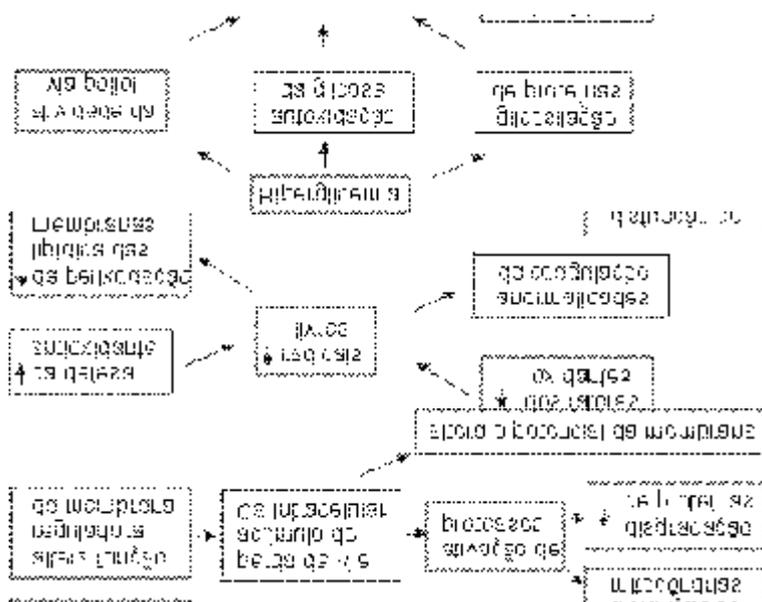
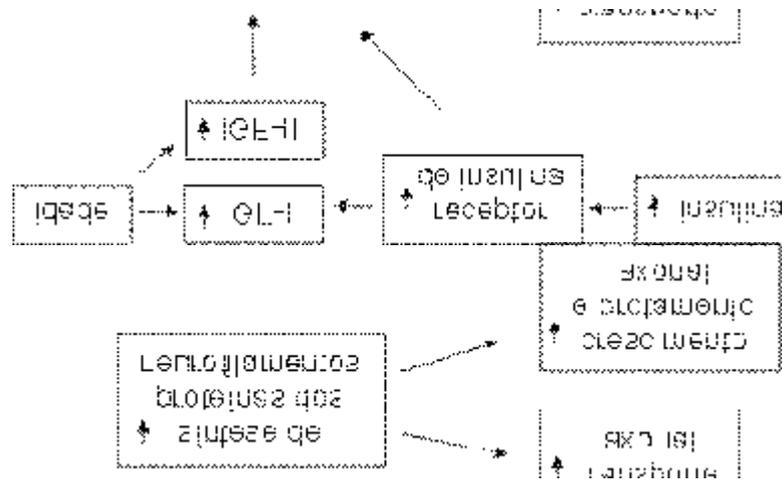


Figura 3 – Estresse oxidativo⁶.

inchaço e proliferação da célula endotelial, proliferação da célula muscular lisa intimal e trombo plaquetário oclusivo. Os mecanismos que geram tais alterações provavelmente são os mesmos que afetam as fibras nervosas diretamente, porém o grau de implicação dessas alterações sobre a gênese da neuropatia periférica permanece desconhecido. Também não se conhece bem o efeito da perda da inervação vascular autônoma

sobre o fluxo sanguíneo do nervo. A possibilidade dessa perda provocar um excessivo *shunt* arteriovenoso e, por conseqüência, uma isquemia neural não foi demonstrada. Sabe-se, porém, que a auto-regulação é limitada nos vasos que suprem o sistema nervoso periférico e talvez, apenas, os vasos epineurais e perineurais a possuam.

Outro mediador do dano hiperglicêmico aos tecidos é o estresse oxidativo, levando a um

Figura 4 – Neurotrofismo¹⁴.

aumento na formação de radicais livres, tanto pela via polioliol quanto pelos produtos finais da glicosilação avançada e metabolismo prostanoídes. Dessa forma, influi na formação da microangiopatia e também altera o potencial transmembrana¹⁵.

Neurotrofismo

Um outro mecanismo possivelmente envolvido na fisiopatologia da neuropatia diabética é a perda do neurotrofismo¹⁴. A insulina, *insulin-like growth factor* (IGF) e outros *nerve growth factor* (NGF) são capazes de prover importante suporte neurotrófico aos neurônios sensitivos, motores e autonômicos. Em experimentos laboratoriais, foi observado aumento na produção de RNA mensageiro dos IGFs após um nervo ser esmagado, assim como a ação direta dos IGFs sobre as células do sistema nervoso¹⁴. Existem receptores específicos para a insulina, IGF I e IGF II. Os receptores da insulina e IGF I são estruturalmente semelhantes, mas os receptores do IGF II são diferentes daqueles; entretanto, todos podem ser encontrados no corpo do neurônio e ao longo do axônio, incluindo as terminações nervosas. Esses fatores agem estimulando a formação de RNA-m para a produção de subunidades dos neurofilamentos. Eles também estão envolvidos na formação de sinapses. Os IGFs I e II são produzidos no cérebro, na medula espinhal, no fígado, no músculo e na célula de Schwann. Antes de explicarmos a teoria, é importante ressaltar que o termo diminuição da atividade engloba redução ou perda da produção ou atividade de

insulina e IGF, aumento do seqüestro de IGF por IGFBP (proteínas ligadoras de IGF), redução do número ou atividade dos receptores e redução da quantidade ou atividade das moléculas transportadoras pós-receptoras. Porém, em estudos mais recentes, déficits na captura dos NGFs têm sido postulados como principal fator, após a observação de aumento da produção de RNA-m de NGF na pele da panturrilha de diabéticos²¹.

Teoria – O declínio da atividade da insulina reduz o aporte neurotrófico, porém tal redução é suprida pelos IGFs. No diabético, o declínio da atividade da insulina causa também redução parcial da atividade da IGF I, entretanto a IGF II mantém o suporte neurotrófico, principalmente nos mais jovens. A IGF II, por sua vez, sofre declínio de sua atividade com o passar do tempo, com a conseqüente diminuição na produção de proteínas essenciais na formação dos neurofilamentos e manutenção do transporte axonal imprescindível para seu crescimento e regeneração. Dessa forma, permite-se que a neuropatia gradualmente se instale. Um aspecto diferente desse modelo é que a neuropatia é relativamente independente do estado glicêmico. De fato, Partenian¹² encontrou um aumento da prevalência de neuropatia em diabéticos com hipoinsulinemia. Além disso, há relato de melhora eletrofisiológica da neuropatia em ratos diabéticos hipoinsulinêmicos tratados com fator de crescimento neural, apesar de persistente hiperglicemia²². Os estudos sobre o uso de fatores de crescimento no tratamento de neuropatias periféricas em humanos mostram alguns resultados preliminares favoráveis²³.

Outros mecanismos

Há também a possibilidade de participação de outros mecanismos como o ataque auto-imune ao sistema nervoso periférico. Krendel²⁴ e Stewart²⁵ publicaram cada um uma série de casos de polineuropatia mista em diabéticos que tinham características de uma polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) e que melhoraram de forma importante com terapia imunossupressora. A presença de anticorpos contra as células do gânglio simpático foi demonstrada em pacientes com neuropatia diabética autonômica, porém sem função patogênica definível²⁶.

Classificação e clínica

A neuropatia diabética pode apresentar-se de múltiplas formas, o que tem gerado muitos esquemas de classificação. Para fins práticos, podemos classificá-la de acordo com o padrão de distribuição dos nervos afetados (Quadro 1).

É importante ressaltar que um mesmo paciente pode apresentar-se com mais de um tipo de neuropatia concomitantemente.

A forma mais comum, superior à 50% em algumas séries⁹, é a polineuropatia periférica simétrica sistal. Na Clínica de Eletro-neurofisiatria Armando Carneiro, os autores examinaram 436 pacientes no 1º semestre de 1999, sendo que 22% tinham polineuropatia, desses, 18% tiveram como causa o diabetes melito (dados não publicados). Essa forma de neuropatia pode ser sensitiva ou sensitivo-motora e normalmente tem início lento com dormência, formigamento ou queimor, afetando os artelhos e, em seguida, os pés e as pernas; somente mais tarde as mãos serão envolvidas, formando o clássico padrão de luvas e botas. A exacerbação noturna dos sintomas é comum. A dor no início é freqüentemente do tipo queimação, acompanhada por hiperalgesia e

alodinia, que são características de acometimento das fibras C²⁷. Algumas vezes, também, percebe-se hipoestesia na linha média abdominal, geralmente nos casos mais graves. A fraqueza muscular distal também se instala lentamente, sendo observada, mais tardiamente, como incapacidade de ficar de pé sobre os calcanhares. Entretanto, em testes mais acurados de força muscular, com utilização de dinamômetro isocinético, percebe-se que a fraqueza é bem mais precoce, mesmo na presença de reinervação²⁸. Tal fato sugere que a reinervação seja insuficiente, provavelmente devido à perda do suporte neurotrófico²⁸. Em sua série, Rafael Dias et al. encontraram arreflexia em 67% e hipoestesia em 63% dos pacientes avaliados. É importante observar nessa forma de neuropatia a evolução arrastada dos sintomas, pois casos de evolução subaguda, com perda mais rápida da função sensitiva e motora, podem estar relacionados a uma PDIC. Tal distinção assume importância crítica diante da possibilidade de um tratamento eficiente para a PDIC com imunoterapia^{24,25}. Correlacionando a clínica com a fisiopatologia, Dumitru¹⁸ enfatiza que a redução do número de axônios produz a maioria dos sintomas dos pacientes e relaciona a perda de fibras sensitivas à redução da sensibilidade e a desmielinização à parestesia e à disestesia. Dick¹³ aponta a dor e a parestesia como fenômenos relacionados com impulsos surgidos em geradores ectópicos de membranas instáveis de axônios lesados ou de brotamentos. Pfeifer et al.²⁹ fazem a seguinte análise da dor neuropática:

1. Queimação e formigamento superficial ⇒ Aumento do disparo de fibras danificadas ou anormalmente excitáveis, particularmente brotamentos e fibras em regeneração.
2. Fincadas ou choques ⇒ Atividade espontânea e aumento da mecanossensibilidade próximo ao corpo celular do gânglio da raiz dorsal. Perda da inibição segmentar das fibras mielinizadas grossas e das fibras finas amielínicas. Impulsos ectópicos gerados em áreas desmielinizadas de axônios mielinizados. Aumento do disparo causado por estimulação fisiológica das terminações aferentes nociceptivas que inerva a própria bainha nervosa.
3. Câimbra e dor muscular ⇒ Lesão do nervo motor. Há uma alça reflexa na qual uma entrada noceptiva ativa o neurônio motor dentro da medula espinal, levando a espasmo muscular que, por sua vez, ativa os nociceptores musculares que leva um novo estímulo à medula espinal, perpetuando o espasmo.

Quadro 1
Formas de neuropatia diabética

Tipos	Subtipos
Polineuropatia periférica	Simétrica distal Autonômica Dolorosa aguda Desmielinizante inflamatória crônica
Mononeuropatias múltiplas	Proximal dos membros inferiores Neuropatia troncular Polirradiculopatia
Mononeuropatia	Mononeuropatias cranianas Síndromes de aprisionamento

Uma forma autonômica pura não é mencionada na literatura; ela geralmente acompanha em graus variáveis a neuropatia simétrica distal. Sua incidência não é baixa, gastroparesia, por exemplo, está presente em cerca de 50% dos diabéticos de longa evolução, sendo que metade é assintomática³⁰. O sinal clínico de acometimento autonômico mais comum e mais precoce é a anidrose distal dos pés. Outras alterações observadas são disfunção das glândulas lacrimais, alteração da resposta pupilar à luz, hipotensão postural, arritmia cardíaca, dismotilidade esofágica, constipação intestinal, diarreia, disfunção erétil e bexiga neurogênica. Clinicamente, os testes mais usados para avaliação de neuropatia autonômica são aqueles relacionados à disfunção cardiovascular^{31,32}, por causa de sua influência sobre a morbidade e mortalidade dos diabéticos^{33,34}. Estes são: variação da pressão sangüínea diastólica ao levantar (normal ≤ 10 mmHg), variação da frequência cardíaca (FC) durante a respiração profunda (normal, $FC_{\text{mín}} - FC_{\text{máx}} \geq 15$ bpm), variação da frequência cardíaca durante a manobra de valsalva (normal, $FC_{\text{mín}}, FC_{\text{máx}} \geq 1,21$) e variação da pressão sangüínea diastólica durante a contração sustentada do membro (normal ≥ 16 mmHg).

A síndrome de neuropatia dolorosa aguda é incomum e manifesta-se de forma súbita com dor intensa, em queimor, acompanhada de disestesia, principalmente nas extremidades inferiores, mais distalmente. Pode se observar, também, perda de peso, depressão e insônia, com discreta hipostesia, fraqueza muscular distal e hipo ou normorreflexia. Presença de ataxia, com sinal de Romberg positivo, também tem sido citada¹⁸, associado a acometimentos das fibras sensitivas mais grossas.

A forma proximal dos membros inferiores, também chamada amiotrofia diabética, é rara e geralmente se sobrepõe à polineuropatia generalizada. Ela pode ocorrer em paciente com diabetes leve que desenvolve uma rápida perda da função. Geralmente, afeta idosos nos quais normalmente se observa dor acompanhada de uma fraqueza proximal e assimétrica das extremidades inferiores²⁷. O início pode ser agudo ou subagudo com fraqueza e hipotrofia principalmente do iliopsoas, dos quadríceps e dos adutores, ocasionalmente também afetando os glúteos. Pode ou não associar-se à dor intensa.

A neuropatia troncular apresenta-se com dor de início agudo ou gradual no tórax ou abdome, com disestesia e, às vezes, evidente fraqueza da musculatura abdominal. Sua importância está no diagnóstico diferencial com infarto agudo do miocárdio e abdome agudo.

As mononeuropatias cranianas são incomuns, porém devem ser lembradas. Elas são mais frequentes em idosos e acometem geralmente o 3º par (oculomotor)^{7,35}, eventualmente o 6º (abducente) e raramente o 4º par (troclear) e o 7º par (facial). Acometimento subclínico do 5º par (trigêmio) também foi demonstrado³⁶. Geralmente se observa oftalmoplegia e ptose de início súbito, com preservação da função pupilar, porém com cefaléia, dentro dos olhos ou sobre os mesmos, podendo preceder a paralisia do olhar em horas ou dias. O acometimento do 7º par pode ser confundido com a paralisia de Bell. Normalmente, há recuperação espontânea da função em 3 a 5 meses.

As síndromes de aprisionamento ou encarceramento são bastante comuns. No estudo Rochester⁹, a síndrome do túnel do carpo (STC) estava presente em 34% dos pacientes, sendo a maioria assintomática. No levantamento de dados pessoais feito pelos autores, de 127 STCs diagnosticadas no 1º semestre de 1999, 4% estavam presentes em diabéticos. Das neuropatias por aprisionamento em diabéticos, sem dúvida, a STC é a mais comum, porém não podemos nos esquecer de que os ulnares, fibulares e femorais também podem ser acometidos. Caracteristicamente, essas síndromes têm início insidioso e progressão contínua. Podem cursar com dor crônica, hipostesia, hipotrofia e fraqueza muscular. No caso da STC, os sintomas podem espalhar-se por todo o membro superior, o que pode confundir o médico examinador²⁷.

Exame eletrodiagnóstico

Devido à multiplicidade de formas de apresentação da neuropatia diabética, a avaliação da condução dos nervos e o estudo miográfico devem ser também amplos. Dumitru¹⁸ sugere um membro superior, um membro inferior e músculos do tronco. Os padrões mínimos de conduta em exames eletrodiagnósticos (artigo aceito para publicação, Neurofisiologia e Clínica) da Sociedade Mineira de Eletro-neuromiografia e Potenciais Evocados (SOMEPE) recomendam que o exame do diabético seja feito nos quatro membros devido à necessidade de estadiar a lesão, definir sua gravidade e fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias.

Polineuropatia periférica simétrica

No estudo da condução sensitiva, as principais alterações observadas estão nas amplitudes dos potenciais de ação do nervo sensitivo (Pans),

além de redução nas velocidades de condução na ordem de 15% a 30% do normal. Tais achados são condizentes com perda axonal e mielínica^{37,38}. As alterações são primeiro notadas nos membros inferiores, especialmente nas porções mais distais dos nervos mais longos (p. ex.: plantar medial)^{6,32}. A ausência do reflexo H ou o prolongamento de sua latência geralmente ocorre precocemente no curso da doença, entretanto não devemos esquecer que idosos saudáveis podem ter ausência do reflexo H.

Anormalidades na condução central podem estar presentes em algumas pessoas, como demonstrado pelo prolongamento do tempo de condução central das vias somatossensitivas.

O estudo do nervo motor revela resultados semelhantes aos do sensitivo, sendo que a maioria dos autores relata que seu envolvimento é mais tardio^{18,39}. Entretanto, com a técnica mais difundida para estudo da condução sensitiva no nervo sural em trajeto da perna até o maléolo lateral (14 cm)⁴⁰, foi observado, no estudo de Rafael Dias et al., uma maior incidência de alterações na condução motora, 80%, comparada à sensitiva, 67%. Andersen et al.⁴¹ encontraram em 33% dos diabéticos, com velocidade normal nos surais, redução da velocidade de condução motora dos fibulares. A redução das velocidades costuma ser da ordem de 15% a 30%, havendo também leve a moderado aumento das latências distais e redução na amplitude dos potenciais de ação muscular composto (PAMC). A ausência de PAMC é comum quando o registro é feito em músculos intrínsecos dos pés, devido a sua hipotrofia e substituição fibrosa. É interessante notar que, a despeito da desmielinização segmentar, o bloqueio de condução é raramente observado no diabético.

O estudo da onda F tem mostrado que a lentificação é difusa, porém mais acentuada nos segmentos mais distais. Baseado na menor variabilidade do valor de referência da latência mínima de F, comparado à velocidade de condução sensitiva e à amplitude dos PAMCs, foi sugerida a sua utilização na detecção de polineuropatia diabética⁴¹⁻⁴⁴. Outros autores consideram os parâmetros padrões da onda F (latência, velocidade e cronodispersão) insensíveis e de limitado valor em pacientes com neuropatia periférica subclínica¹⁸.

A evolução das alterações da condução, semelhante ao que ocorre com os sintomas, é de progressão bem lenta. Brill et al.⁴⁵ não encontraram mudanças nas velocidades de condução ou nas amplitudes de suas respostas sensitivas e motoras durante um acompanhamento de 12 meses.

O exame eletroneuromiográfico de agulha revela variados graus de fibrilação e ondas

positivas nos músculos mais distais dos membros inferiores. Costuma haver também aumento da amplitude e duração dos potenciais de ação de unidades motoras (Paum), assim como diminuição do recrutamento de unidades motoras ao esforço máximo. O estudo de fibra única revela aumento do *jitter* e densidade consistente das fibras com perda axonal¹⁸. A técnica da macroeletromiografia também demonstra aumento da densidade e amplitude dos Paums²⁸.

Em 1988, foi realizada em Santo Antônio, uma conferência sobre neuropatia diabética em busca de consenso em relação à definição de neuropatia e métodos de pesquisa¹⁰. Foram então recomendados os critérios diagnósticos de polineuropatia periférica simétrica, baseados em cinco tópicos:

1. Presença de sintomas de neuropatia: queimor, dormência, formigamento fadiga e câimbra, e sua relação com horário do dia e atividade física.
2. Alterações ao exame clínico: arreflexia aquiliana e hipossensibilidade vibratória, térmica e dolorosa.
3. Teste de sensibilidade quantitativo: limiar de detecção vibratória e limiar de detecção do frio e calor.
4. Avaliação da função autonômica: intervalo R-R (deflexão R do complexo QRS) e sua variação com respiração profunda e manobra de valsalva. Teste de controle da pressão sanguínea. Teste de controle sudomotor.
5. Exame eletrodiagnóstico: estudo da condução do nervo.

Foi recomendado que a neuropatia seja definida pela presença de duas avaliações alteradas, sendo uma delas o estudo eletrodiagnóstico ou o teste da função autonômica. Dessas avaliações, a menos variável e a mais confiável é o exame eletrodiagnóstico, especificamente o estudo da condução neural. Medida da amplitude dos potenciais não foi recomendada devido a sua variabilidade em testes repetitivos e em estudos multicêntricos, o que foi demonstrado posteriormente⁴⁵.

Embora o estudo seriado de eletroneuromiografia tenha sido considerado de valor, não existe um estagiamento padronizado para a polineuropatia periférica simétrica. Dyck¹³ tem proposto um estagiamento baseado na apresentação clínica.

N0 = Ausência de polineuropatia (não preenche os critérios anteriormente citados);

N1 = Preenche os critérios de polineuropatia porém o paciente é assintomático;

Subtipo A - O paciente não tem fraqueza dos dorsiflexores dos tornozelos;

Subtipo B - Paciente com fraqueza muscular dos dorsiflexores dos tornozelos;
 N2 = Paciente neuropata sintomático;
 Subtipo A - Sem fraqueza muscular;
 Subtipo B - Com fraqueza muscular;
 N3 = Paciente neuropata com achados incapacitantes motor, autonômico ou sensitivo.

Neuropatia proximal dos membros inferiores

Pode ser uni ou bilateral, quando bilateral, geralmente é assimétrica. Pode estar associada à polineuropatia periférica simétrica distal. Apresenta dois subtipos básicos. O primeiro costuma estar associado à polineuropatia e ao diabetes leves. Tende a ter início súbito, associado à dor dorsal, inguinal e nas coxas, assim como fraqueza mais evidente dos quadriceps. A anormalidade eletromiográfica primária é a presença de fibrilações e ondas positivas nos iliopsoas, nos quadriceps e nos adutores da coxa. Especula-se que a causa seja isquemia do plexo lombar. O segundo e maior subgrupo engloba os casos de início mais lento, sem dor e associados à perda de peso. Nesses casos é comum um envolvimento maior dos nervos periféricos distais. À miografia observam-se fibrilações e ondas positivas nos músculos proximais anteriormente citados, mas também nos glúteos e nos músculos paraespinais, além de alterações mais discretas nos músculos distais. Acredita-se que, nesse caso, exista um envolvimento polirradicular induzido pelo diabetes, talvez auto-imune²⁷. A associação entre alterações axonais distais e proximais com redução importante da velocidade de condução leva a pensar na possibilidade de uma PDIC (polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica)^{24,25,27}.

Neuropatia troncular

Sua presença comumente é confundida com outros quadros clínicos, devendo por isso tê-la sempre em mente ao avaliar um paciente diabético. A condução periférica pode ser normal ou estar presente uma polineuropatia periférica simétrica. O procedimento eletrodiagnóstico que define sua presença é a miografia de agulha com os achados de fibrilações e ondas positivas na musculatura torácica paraespinal e/ou nos músculos abdominais retos ou oblíquos.

Mononeuropatias

É definida pela presença de atraso da condução por meio de pontos de estreitamentos anatômicos, tais como o túnel do Carpo, canal de

Guyon e cabeça da Fíbula. Anormalidades consistentes com perda axonal (redução da amplitude ou ausência de Pans ou PAMC e/ou leve redução da velocidade de condução), assim como desmielinização (redução da velocidade de condução, aumento da dispersão temporal e prolongamento das latências distais) fora de proporção com a neuropatia generalizada, são indicativos de superposição de uma mononeuropatia.

Conclusão

A evolução dos conhecimentos sobre a fisiopatologia da neuropatia diabética adquiridos nos últimos anos tem reflexos importantes na melhoria do arsenal terapêutico para essa patologia de tão difícil condução, e enfatiza a importância de uma boa definição clínica e eletrofisiológica que nos possa encaminhar à melhor opção de tratamento. Embora ainda nos faltem critérios sensíveis e objetivos para acompanhamento da evolução da forma mais comum da patologia, que é muito arrastada, a definição de melhora pode ser mais bem documentada nos estudos eletrofisiológicos seriados.

Referências bibliográficas

1. CURRIE, C.J.; MORGAN, C.L.; PETERS, J.R. – The epidemiology and cost of inpatient care for peripheral vascular disease, infection neuropathy, and ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 21: 42-48, 1998.
2. SELBY, J.V.; RAY, G.T.; ZHANG, D.; COLBY, C.J. – Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care* 20: 1396-1402, 1997.
3. CABEZAS-CARRERO, J. – The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 41: 1263-1269, 1998.
4. BENBOW, S.J.; WALLYMAHMED, M.E.; MacFARLANE, I.A. – Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *Q J Med* 91: 733-737, 1998.
5. GRENNE, D.A.; SIMA, A.A.F.; STEVENS, M.J.; FELDMAN, E.L.; LATTIMERS, A. – Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care* 15: 1902-1925, 1992.
6. BOULTON, A.J.M.; GRIES, F.A.; JERVELL, J.A. – Guidelines for the diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diab Med* 15: 508-514, 1998.
7. THOMAS, P.K.; TOMLINSON, D.R. – Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Dick, P.J. – *Peripheral neuropathy*. 3ª ed. Philadelphia: Saunders, 1219-1250, 1993.
8. ROSS, M.A. – Neuropathies associated with diabetes. *Med Clin North Am* 77: 111-124, 1993.
9. DYCK, P.J.; KRATZ, K.M.; KARNES, M.S. 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* 43: 817-824, 1993.
10. AMERICAN DIABETES ASSOCIATIONS; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY – Report and recommendations of the Santo Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 11: 592-596, 1988.
11. SANGIORGIO, L.; IEMMOLO, R.; LE MOLI, R. et al. – Diabetic neuropathy: prevalence, concordance between clinical

- and electrophysiological testing and impact of risk factors. *Panminerva Med* 39: 1-5, 1997.
12. PARTANEN, J.; NISKANEN, L.; LEHTINEN, J. et al. – Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 333: 89-94, 1995.
 13. DYCK, P.J.; KARNES, J.L.; DAUBE, J. et al. – Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of the diabetic polyneuropathy. *Brain* 108: 861-880, 1985.
 14. ISHII, D.N. – Implications of insulin-like growth factors in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Brain Research Reviews* 20: 47-67, 1995.
 15. GIUGLIANO, D.; CIRIELLO, A.; PAOLISSO, G. – Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 19: 257-267, 1996.
 16. SIMA, A.A.F.; BRISMAR, T. – Reversible diabetic nerve dysfunction: structural correlates to electrophysiological abnormalities. *Ann Neurol* 18: 21-29, 1985.
 17. BRISMAR, T.; SIMA, A.A.F.; GREINNE, D.A. – Reversible and irreversible nodal dysfunction in diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 21: 504-507, 1987.
 18. DUMITRU, D. – Generalized peripheral neuropathies. In: DUMITRU, D. – *Electrodiagnostic medicine*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 741-850, 1995.
 19. SCHMIDT, R.E.; DORSEY, D.A.; BEAUDET, L.N. et al. – Effect of sorbitol dehydrogenase inhibition on experimental diabetic autonomic neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 1175-1189, 1998.
 20. LOW, P.A. – Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 10: 121-128, 1987.
 21. DIEMEL, L.T.; CAI, F.; ANAND, P. et al. – Increased nerve growth factor mRNA in lateral calf skin biopsies from diabetic patients. *Diad Med* 16: 113-118, 1999.
 22. ELIAS, K.A.; CRONIN, M.J.; STEWART, T.A. et al. – Peripheral neuropathy in transgenic diabetic mice. *Diabetes* 47: 1637-1642, 1998.
 23. APFEL, S.C.; KESSLER, J.A.; ADORNATO, B.T. et al. – Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 51: 695-702, 1998.
 24. KRENDEL, D.A.; COSTIGAN, D.A.; HOPKINS, L.C. – Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 52: 1053-1061, 1995.
 25. STEWART, J.D.; MCKELVEY, R.; DURCAN, L. et al. – Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in diabetics. *J Neurol Science* 142: 59-64, 1996.
 26. LOW, P.A. – Autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 11: 531-537, 1998.
 27. VINIK, A.I. – Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clinics in Geriatric Medicine* 51: 293-321, 1999.
 28. ANDERSEN, H.; STALBERG, E.; GJERSTAD, M.D.; JAKOBSEN, J. – Association of muscle strength and electrophysiological measures of reinnervation in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 21: 1647-1654, 1998.
 29. PFEIFER, M.A.; ROSS, D.R.; SCHRAGE, J.P. et al. – A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 16: 1103-1115, 1993.
 30. KONG, M.A.; HOROWITZ, M.; DIPAPPSCI, K.L.J.; HARDING, P.E. – Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 22: 503-507, 1999.
 31. DUCHER, M.; CERUTTI, C.; GUSTIN, M.D. et al. – Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 22: 388-393, 1999.
 32. EWING, D.J.; MARTYN, C.N.; YONG, R.J.; CLARCE, B.F. – The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years of experience in diabetes. *Diabetes Care* 8: 494-498, 1985.
 33. JERMEND, J.; DAVIDOVITS, Z.; KHOOR, S. – Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 17: 1231-1232, 1994.
 34. RATHMAN, W.; ZIEGLER, D.; JAHNKE, M. et al. – Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 10: 820-824, 1993.
 35. WATANABE, K.; HAGURA, R.; AKAMURA, Y. et al. – Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diad Res Clin Pract* 10: 19-27, 1990.
 36. URBAN, P.P.; FORST, T.; LENFERS, M. et al. – Incidence of subclinical trigeminal and facial involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 39: 267-272, 1999.
 37. QUASTHOFF, S. – The role of axonal ion conductances in diabetic neuropathy: a review. *Muscle Nerve* 21: 1246-1255, 1998.
 38. WILSON, J.R.; STITTSWORTH, J.D.; KADIR, A.; FISHER, M.A. – Conduction velocity versus amplitude analysis: evidence for demyelination in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 21: 1228-1230, 1998.
 39. KRAFT, G.H. – Peripheral neuropathies. In: JOHNSON, E.W. – *Practical Electromyography*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 246 - 318, 1988.
 40. DELISA, J.A.; LEE, H.J.; BARAN, E.M.; LAI, K.S.; SPIELHOLZ, N. – *Manual of nerve conduction velocity and clinical neurophysiology*. 3ª ed. New York: Raven Press, 144-145, 1994.
 41. ANDERSEN, H.; STALBERG, E.; FALCK, B. – F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 20: 1296-1302, 1997.
 42. FALCK, B.; STALBERG, E.; BISCHOFF, C. – Sensory nerve conduction studies with surface electrodes. *Methods Clin Neurophysiol* 5: 1-20, 1994.
 43. STALBERG, E.; FALCK, B. – Clinical motor nerve conduction studies. *Methods Clin Neurophysiol* 4: 61-80, 1993.
 44. TOYOKURA, M.; ISHIDA, A. – Clinical significance of the F-wave area in diabetic polyneuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 39: 93-99, 1999.
 45. BRIL, V.; ELLISON, R.; NGO, M. et al. – Electrophysiological monitoring in clinical trials. *Muscle Nerve* 21: 1368-1373, 1998.