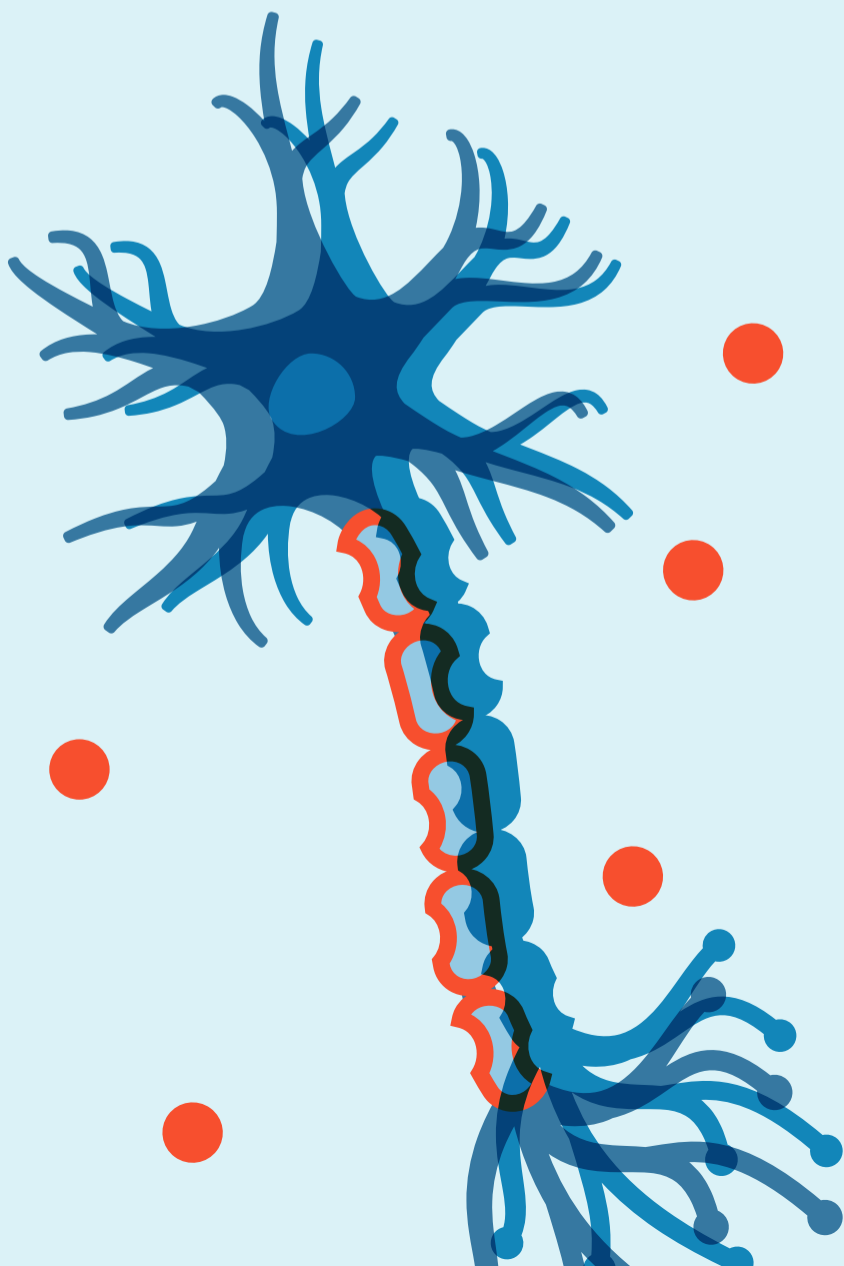


NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA

O PAPEL FUNDAMENTAL DAS
VITAMINAS B NA REGENERAÇÃO
NERVOSA E NEUROPROTEÇÃO



A neuropatia diabética periférica (NDP) é uma das complicações mais comuns da diabetes, aumentando o risco de lesões despercebidas, que levam a infecções, principalmente nos pés (pé diabético).

Uma revisão científica da literatura demonstra o impacto positivo das vitaminas B na regeneração nervosa e na neuroproteção na NDP, algo fundamental e decisivo quando se sabe que a ulceração do pé diabético com amputação tem uma mortalidade em cinco anos superior à do enfarte do miocárdio ou do acidente vascular cerebral prévio.

DIABETES: UMA DOENÇA GENERALIZADA E EM CRESCIMENTO

A **diabetes mellitus** é um dos maiores desafios da saúde à escala mundial, constituindo **uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo**. A sua manifestação mais comum é o tipo 2, que representa aproximadamente 90% dos casos.

Trata-se de uma doença generalizada, de elevada prevalência e em constante crescimento, sabendo-se que, desde há várias décadas, o número de pessoas com diabetes tem aumentado exponencialmente e de forma persistente.

Além da sua enorme incidência, a **diabetes está frequentemente associada a várias comorbilidades e complicações**, que, além de diminuírem a qualidade de vida de quem delas sofre, podem constituir risco de vida.

A **neuropatia diabética periférica (NDP)** é uma das complicações mais comuns e mais graves da diabetes pelos sintomas debilitantes associados e pelo elevado risco de outros problemas, em particular os relacionadas com os membros inferiores, sendo na maioria das vezes abordada no contexto do pé diabético. Contudo, e apesar da sua gravidade e elevada prevalência, a **NDP continua a ser uma complicação subdiagnosticada**.



2021

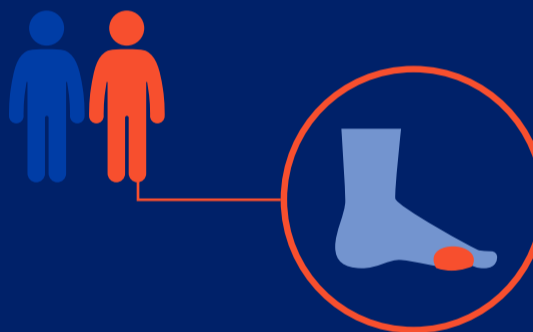


Estimava-se que **537 milhões de adultos** em todo o mundo sofriam de diabetes

2045



Previsões indicam que **783 milhões de pessoas com idades entre 20 e 79 anos** serão atingidas por esta patologia¹



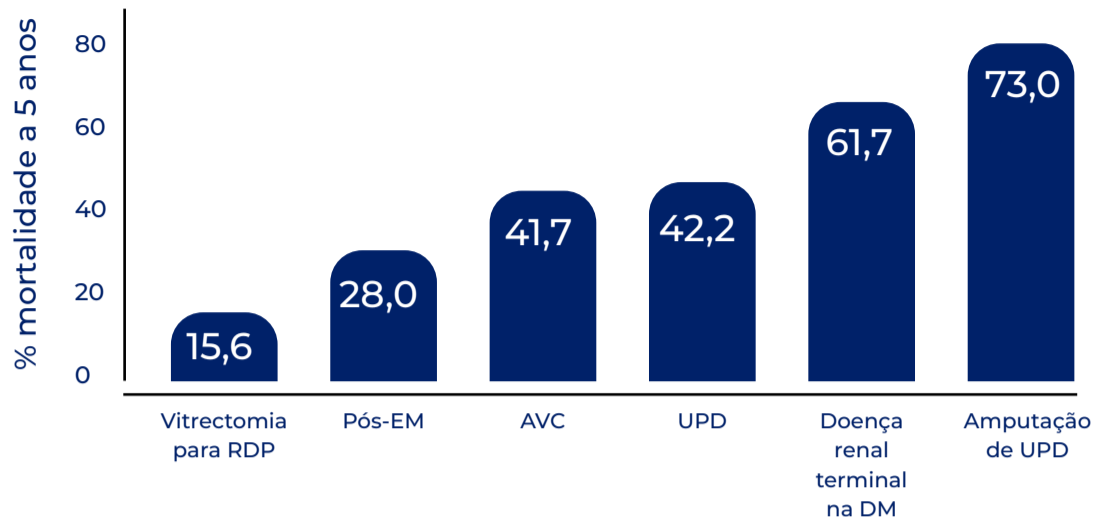
Os dados disponíveis demonstram que **1 em cada 2 doentes diabéticos² acabam por desenvolver NDP no curso da sua doença e que até 34% sofrem de dor neuropática.**

Os doentes correm o risco de desenvolver lesões sem se aperceberem, que podem levar ao surgimento de infeções, que acontecem principalmente nos pés.^{2,4}

Com efeito, o pé diabético é uma complicação comum da NDP, sabendo-se que **até 80% das amputações decorrem de uma úlcera ou lesão no pé.⁴**

A título de exemplo, a ulceração do pé diabético com amputação tem uma mortalidade em cinco anos superior à do enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévio⁵ (figura 1).

Figura 1



RDP = retinopatia diabética proliferativa; EM = enfarte do miocárdio; AVC = acidente vascular cerebral; DM = diabetes *mellitus*; UPD = ulceração do pé diabético

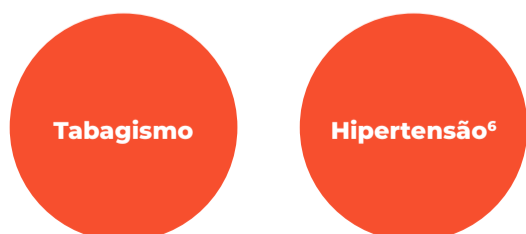
FISIOPATOLOGIA DA NDP É UM QUEBRA-CABEÇAS COMPLEXO

Embora a diabetes seja uma doença tão antiga como a humanidade e já tenha sido reconhecida há milhares de anos, como prova o papiro Ebers, documento egípcio escrito por volta de 1.500 AC, apenas há dois séculos surgiram os primeiros trabalhos sobre as suas complicações neurológicas.

De facto, a **fisiopatologia da NDP é muito complexa e ainda não totalmente compreendida**. (figura 2). De qualquer forma, é reconhecido que vários fatores, além da hiperglicemia, podem contribuir para o seu desenvolvimento.⁴ Entre estes incluem-se:



Mas também fatores de risco vasculares:



A complexa fisiopatologia da NDP

Figura 2



HIPERGLICEMIA

A diabetes é um estado essencialmente hipermetabólico. E, como tal, promove a entrada celular de elevadas concentrações de glicose. Esta elevada concentração de açúcar leva à formação de produtos de glicação avançada (AGE), que, por sua vez, aumentam o *stress* oxidativo celular. Adicionalmente, é sabido que a hiperglicemia também

desencadeia a apoptose das células nervosas e enfraquece o sistema de defesa antioxidante.⁷ No entanto, o **controle rígido para a diminuição da glicose não é suficiente para interromper o desenvolvimento de NDP, especialmente na diabetes mellitus tipo 2** devido aos diferentes mecanismos patogénicos vs. diabetes mellitus tipo 1.⁸

DÉFICE DE VITAMINAS B

Os doentes diabéticos têm frequentemente défice em vitaminas B1, B6 e/ou B12. Isso acontece devido ao aumento da excreção/degradação, “resistência metabólica citosólica” ou outros mecanismos.⁹

LESÕES DOS NERVOS PERIFÉRICOS PODEM TER MÚLTIPLAS CAUSAS SUBJACENTES

Muitos doentes diabéticos têm **mais do que uma causa subjacente para os danos nos nervos periféricos**. Ou seja, a sua neuropatia periférica (NP) não é resultado apenas da diabetes em si, mas também de outras comorbilidades.¹² Isso mesmo foi demonstrado num estudo retrospectivo, que utilizou a anamnese e extensos estudos laboratoriais, e que analisou 103 doentes diabéticos com NP, revelando que:

53% tem, pelo menos, uma causa adicional para a NP.

25% apresentavam mais que uma causa adicional de dano nervoso.¹³

Uma vez que estas vitaminas B neurotróficas têm funções vitais no sistema nervoso periférico, é natural que o seu défice leve ao desenvolvimento de NDP.¹⁰

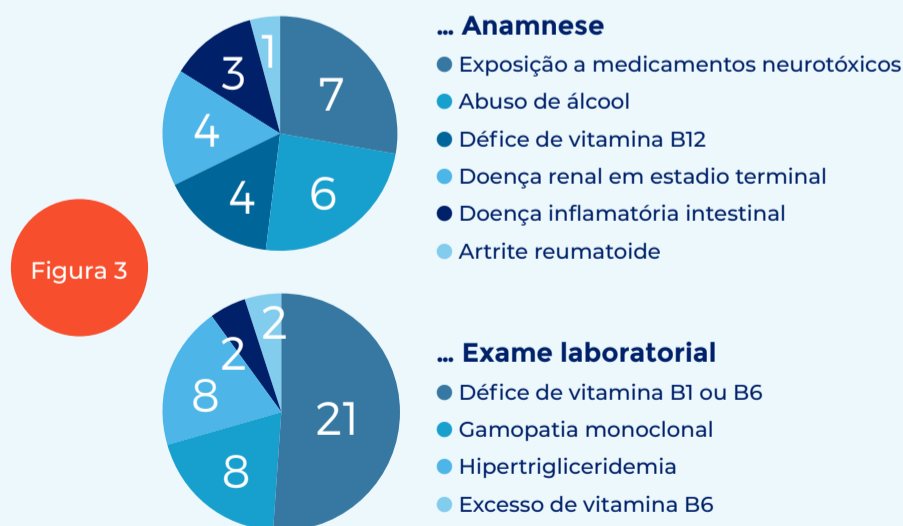
DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A hiperglicemia também favorece o surgimento de desequilíbrios entre os mecanismos vasoconstritores e vasodilatadores, conduzindo à microangiopatia, que antecede a NDP e outras complicações. Sabe-se que **a disfunção endotelial precede à resistência à insulina e parece ser uma característica precoce e persistente nos processos subjacentes à NDP.¹¹**

Uma causa adicional comum decorrente da anamnese realizada pelo médico foi o **uso de medicamentos neurotóxicos** (por exemplo, quimioterapia), o **abuso de álcool** ou ainda o **défice em vitamina B12 e doença renal em estadiu avançado.¹³**

Já os estudos laboratoriais identificaram outras causas, até essa altura desconhecidas pelos doentes, sendo que **o défice de vitaminas B1 ou B6 foi a causa mais identificada**. Além disso, num número considerável de doentes foi descoberta uma gamopatia monoclonal,¹⁴ que poderia potencialmente evoluir para um mieloma múltiplo (figura 3).

Causas adicionais de danos nos nervos



Baseado e adaptado de Gorson KC, 200613. Números absolutos de doentes.

Outras possíveis causas adicionais de NP em diabéticos incluem doenças inflamatórias crónicas, neuropatia hereditária, vasculite e tabagismo.^{8, 12, 14}

REDUZIR O RISCO DE NDP? 5 CONSELHOS PARA PRÁTICA CLÍNICA

- 1 > Todos os diabéticos devem fazer o rastreio da NDP, pelo menos, uma vez por ano, começando à data do diagnóstico para os diabéticos tipo 2 e cinco anos após o diagnóstico para os diabéticos tipo 1.
- 2 > A avaliação deve incluir uma história clínica pormenorizada, teste de monofilamento de 10g nos hálux distais e ≥ 1 dos seguintes testes: teste de sensação de vibração (usando diapasão de 128 Hz), teste de sensação de temperatura e/ou teste de sensação dolorosa (com um objeto pontiagudo)⁴.
- 3 > Devem ser tidos em conta outros fatores, além da diabetes, nomeadamente se o doente fuma ou bebe, quais os seus hábitos nutricionais, se tem outras doenças subjacentes e quais os medicamentos que toma.
- 4 > Através de uma cuidadosa anamnese e exames laboratoriais é possível identificar outras condições, corrigir défices e alterar medicamentos neurotóxicos.
- 5 > Se várias causas de danos nos nervos forem identificadas e tratadas, a gestão da NDP pode tornar-se mais simples e a progressão da doença mais lenta.

PRÉ-DIABETES E NEUROPATIA PERIFÉRICA: POTENCIAIS COMPLICAÇÕES

A **pré-diabetes** é também uma doença em ascensão, afetando cerca de **373,9 milhões de pessoas em todo o mundo** em 2019. Já as previsões para 2045 indicam que este número aumentará para aproximadamente 548,4 milhões de adultos com idades compreendidas entre 20 e 79 anos¹⁵.

Também conhecida como **hiperglicemia intermédia**, a pré-diabetes refere-se à **tolerância diminuída à glicose e/ou glicemia de jejum alterada, ou uma HbA1C de 6,0-6,4%**.

O excesso de peso ou obesidade, bem como um historial familiar de diabetes, hipertensão, níveis elevados de triglicéridos e sedentarismo são alguns dos fatores de risco.¹⁶

À semelhança do que acontece com a diabetes, a **neuropatia periférica (NP) é também uma complicação comum na pré-diabetes**. Como tal, deve sempre ser excluída como causa de NP no momento do diagnóstico, pois muitos doentes com NP idiopática podem ter pré-diabetes sem que o saibam.

NEUROPATIA PRÉ-DIABÉTICA PERIFÉRICA VS. NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA

Embora a pré-diabetes seja o principal fator de risco para diabetes tipo 2, esta não evolui neces-

Até 90% das pessoas com pré-diabetes permanecem sem diagnóstico.¹⁷ Entre 25 a 62% dos doentes com NP idiopática têm realmente pré-diabetes, enquanto a prevalência de NP entre doentes pré-diabéticos se situa entre 9,7 e 25%, manifestando em dor neuropática em 13 a 26% dos casos, o que pode ter um impacto muito grande na qualidade de vida.¹⁸⁻²¹

sariamente para diabetes.^{22,23} Em ambas as patologias, a **hiperglicemia parece ser o principal fator etiológico para o desenvolvimento de NP**, mas, como já afirmado, a fisiopatologia é complexa e não completamente compreendida. De uma forma geral, a NP pré-diabética é habitualmente menos grave do que a NP diabética.²⁴

> A **NP pré-diabética parece afetar principalmente pequenas fibras nervosas não mielinizadas** e, portanto, mais vulneráveis e responsáveis pela perceção de temperatura e dor.

> Já a **NP diabética é caracterizada pelo comprometimento de fibras grossas**, levando a deficiências na vibração e perceção do toque leve com mais frequência.²⁴

COMO RECONHECER OS SINTOMAS DE NP?

No caso dos doentes pré-diabéticos, a NP afeta predominantemente as capacidades sensoriais e a função autonómica, enquanto as capacidades motoras são relativamente poupadas.²⁴

Os sinais e sintomas mais comuns a serem observados são:

- › Dor e insensibilidade à temperatura;
- › Dor neuropática (queixa mais frequente e mais dolorosa^{24,25}). De salientar que a dor pode ser útil como um indicador clínico de lesão axonal hiperglicémica precoce.²⁵



Embora sejam sintomas de difícil descrição, os doentes relatam principalmente:



- › Perda de sensação/sensibilidade e de dor nos membros inferiores e superiores;
- › Dormência e formigueiro;
- › Sensação de “alfinetes e agulhas” ou de ardor e pontada;
- › Sensação de “choques elétricos”, alodinia e hiperalgesia, que muitas vezes piora à noite.²¹

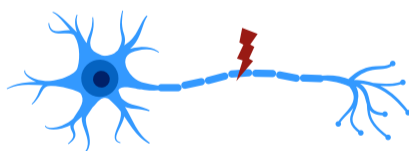
IMPACTO DAS VITAMINAS B NEUROTRÓFICAS NA REGENERAÇÃO NERVOSA E NEUROPROTEÇÃO

VITAMINAS B NEUROTRÓFICAS PODEM COMBATER A MANIFESTAÇÃO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA²⁶

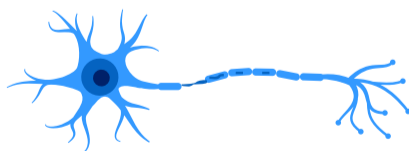
Um novo artigo de revisão, publicado recentemente na BioMed Research International²⁶, fez

uma avaliação profunda sobre a importância das vitaminas B1, B6, B12 na saúde e regeneração nervosas, concluindo que as vitaminas B neurotróficas têm o potencial de combater a manifestação da neuropatia periférica (figura 4).

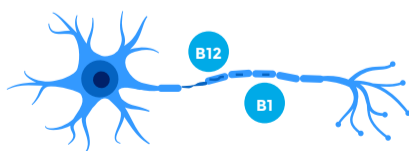
Regeneração nervosa



A danificação nervosa pode acontecer devido ao desequilíbrio entre fatores protetores e acumulação de stress e toxinas.

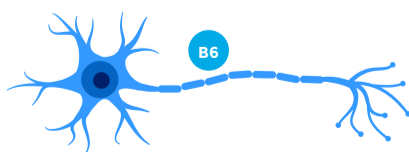


Bainhas de mielina danificadas resultam na transmissão de um sinal perturbado.



As vitaminas B neurotróficas suportam a regeneração nervosa* através de diferentes modos de ação:

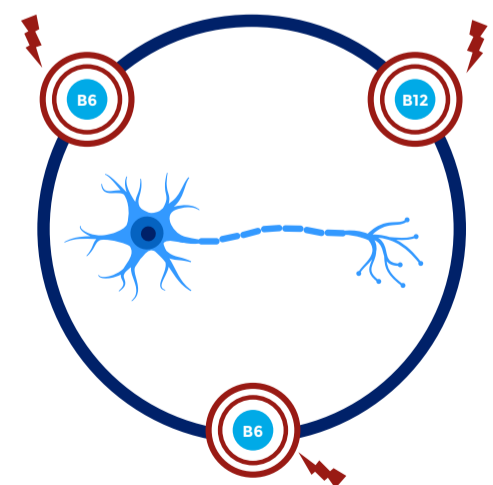
- › A vitamina B1 facilita o uso de hidratos de carbono para a produção de energia;
- › A vitamina B12 promove a sobrevivência das células nervosas e a remielinização;
- › A vitamina B6 garante a síntese do neurotransmissor e, desta forma, a transmissão do sinal.



Função do nervo periférico preservada.

* Só é possível até o “ponto sem retorno” (<50% das fibras nervosas danificadas).

Neuroproteção



- › A vitamina B1 fornece energia às fibras nervosas e protege-as contra o stress oxidativo;
- › A vitamina B12 preserva a bainha da mielina;
- › A vitamina B6 equilibra o metabolismo neurológico.

Figura 4

VITAMINAS B1, B6 E B12 DESEMPENHAM PAPÉIS FUNDAMENTAIS NA REGENERAÇÃO E PROTEÇÃO NEUROLÓGICA

O estudo da BioMed Research International demonstra que as **vitaminas B neurotróficas B1, B6 e B12 são elementos-chave na manutenção da viabilidade neuronal**, pois são utilizadas como coenzimas numa variedade de importantes vias bioquímicas. Após a danificação neuronal, a presença de vitaminas B1, B6 e B12 abre caminho para a fundamental regeneração e remielinização dos nervos, apoiando o desenvolvimento de novas estruturas celulares.

Com efeito, supõe-se que essas vitaminas criam as condições ambientais necessárias a uma bem-sucedida e eficaz regeneração e neuroproteção do nervo.

Vitamina
B1

› **Facilita a produção de energia** necessária para os processos regenerativos e protege os nervos do *stress* oxidativo;

Vitamina
B6

› **É crucial para a síntese de neurotransmissores e para inibir a libertação de glutamato neurotóxico;**

Vitamina
B12

› **Promove uma forte remielinização nervosa, a sobrevivência das células nervosas e a manutenção das bainhas de mielina.**

TRATAMENTO COM DOSES ELEVADAS DE VITAMINAS B NEUROTRÓFICAS EFICAZ NA NEUTRALIZAÇÃO DA NP

Os medicamentos tipicamente prescritos para NP dolorosa incluem anticonvulsivantes, como a gabapentina, Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), antidepressivos tricíclicos e opioides. Contudo, é também conhecido que **esses medicamentos permitem aliviar a dor, mas não abordam a causa subjacente, o dano do nervo.**

Em contraste, **existem substâncias ativas disponíveis que atuam ao nível da causa subjacente à lesão do nervo, principalmente devido aos seus efeitos neurotróficos e neuroprotetores.** Conforme descrito no artigo de revisão, **as vitaminas B1, B6 e B12 além de ajudarem a manter a saúde neuronal, em doses elevadas também contribuem para a regeneração dos nervos.** Esses efeitos podem ser observados ao nível celular em estudos de investigação básica e na forma de alívio dos sintomas de NP em ensaios clínicos.

O tratamento com doses elevadas de vitaminas B neurotróficas tem o potencial de aliviar a manifestação da neuropatia periférica, evitar o comprometimento a longo prazo dos nervos periféricos e melhorar a qualidade de vida do doente.

DIAGNÓSTICO PRECOCE É ESSENCIAL PARA EVITAR ULTRAPASSAR O “PONTO SEM RETORNO”

Embora os nervos periféricos tenham uma forte capacidade de regeneração, não conseguem recuperar de danos a partir de determinada extensão. Segundo a evidência científica atual, a regeneração nervosa só é possível se menos de 50% das fibras nervosas no tecido nervoso estiverem danificadas. Este é considerado o “ponto sem retorno”, após o qual a probabilidade de recuperação é baixa.

Para evitar ultrapassar esse ponto, são essenciais o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz da NP, de preferência na sua fase inicial.

TAKE-HOME MESSAGES

▶ **A fisiopatologia da NDP é muito complexa e ainda não totalmente compreendida.** Contudo, sabe-se que além da hiperglicemia, existem outros fatores que podem contribuir para o seu desenvolvimento, nomeadamente:



- ▶ **A deficiência de vitaminas B;**
- ▶ **A disfunção endotelial;**
- ▶ **A hiper-homocisteinemia;⁴**
 - ▶ **O tabagismo;**
 - ▶ **A hipertensão.⁶**

▶ **Muitos doentes diabéticos têm mais do que uma causa subjacente para os danos nos nervos periféricos.** Ou seja, a sua neuropatia periférica não é resultado apenas da diabetes em si, mas também de outras comorbidades.¹²



- ▶ **Em 53% dos casos existe, pelo menos, uma causa adicional para a NP;**
- ▶ **Em 25% dos casos existe mais do que uma causa adicional de dano nervoso.¹³**

▶ **Tal como na diabetes, a NP é também uma complicação comum na pré-diabetes.** Deve sempre ser excluída como causa de NP no momento do diagnóstico, uma vez que muitos doentes com NP idiopática podem ter pré-diabetes sem que o saibam.



▶ **As vitaminas B – B1, B6 e B12 – conseguem criar as condições necessárias para a regeneração bem-sucedida do nervo.**

A ausência destas vitaminas favorecerá a degeneração permanente do nervo e a dor, podendo levar à neuropatia periférica.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edition; 2021.
2. Pop-Busui R, et al. Diabetes Care. 2017;40: 136–154;
3. Abbott CA, et al. Diabetes Care 2011;34:2220–2224;
4. Miranda-Massari JR, et al. Curr Clin Pharmacol. 2011;6: 260–273;
5. Malik RA, et al. J Diabetes Investig. 2020;11: 1097–1103;
6. Tesfaye S, et al. N Engl J Med. 2005;352: 341–350;
7. Singh R, et al. Pharmacol Res. 2014;80: 21–35;
8. Callaghan BC, et al. Lancet Neurol. 2012;11: 521–534;
9. Adaikalakoteswari A, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2012;95: 415–424;
10. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. CNS Neurosci Ther. 2020;26: 5–13;
11. Kalani M. Vasc Health Risk Manag. 2008;4: 1061–1068;
12. Freeman R. Curr Diab Rep. 2009;9: 423–431;
13. Gorson KC, Ropper AH. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77: 354–358;
14. Sloan G, et al. Nat Rev Endocrinol. 2021;17: 400–420;
15. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th edition; 2019;
16. Kumar S, et al. Laser Therapy 2016;25: 141–144;
17. www.webmd.com/diabetes/what-is-prediabetes;
18. Ziegler D, et al. Handb Clin Neurol. 2014;126:3-22;
19. Singleton JR, et al. Muscle Nerve. 2001 Sep;24(9):1225-8;
20. Lee CC, et al. The PROMISE Cohort. Diabetes Care. 2015 May;38(5):793-800;
21. Singleton JR, Smith AG. Curr Diab Rep. 2007 Dec;7(6):420-4;
22. Grundy SM. J Am Coll Cardiol. 2012;59: 635–643;
23. Goldenberg R, Can J Diabetes. 2013 Apr;37 Suppl 1:S8-11;
24. Papanas N, et al. Curr Diab Rep. 2012 Aug;12(4):376-83;
25. Cortez M, et al. Handb Clin Neurol. 2014;126:109-22;
26. Baltrusch BioMed Research International Volume 2021, Article ID 9968228, 9 pages;
27. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2021.