



PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES NEUROPÁTICAS EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1: ANÁLISE DAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS ATUAIS.

Maria Eduarda Werner da França Pires Leal¹, Alice Lopes Valença², Lucas Wanzeler de Freitas³, Yan Bruno Sousa Porto⁴, Ana Carine Ferraz Rameiro⁵, Marina de Andrade Queiroz Lacerda⁶, Ana Lúcia Estevão Barros de Oliveira⁷, Leticia Barletta Reis Pitanga⁸, Bárbara Leite Viana⁹, Luiza Lira Amorim¹⁰, Ana Luiza Almeida Alvarenga¹¹, Lorena Raquel Silva Brito¹², Camila Fernandes Camana¹³, Lorena Loria Ritter Paim¹⁴, Giulia Lima das Mercês¹⁵, Gabriella Vasconcelos de Carvalho Silva¹⁶, Bárbara Karaoglan Leite Martins¹⁷, Célio Honório Lopes Júnior¹⁸, Phedro Lucas Batista Lopes¹⁹, Maria de Jesus Amâncio Bezerra Santos²⁰, Maria Paula Sobrinho Moreno²¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p2521-2527>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 12 de Outubro de 2024

REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

Este estudo realiza uma revisão narrativa focada na prevenção de complicações neuropáticas em pacientes com Diabetes Tipo 1, analisando as intervenções terapêuticas atuais. A revisão abrange estudos clínicos recentes, destacando a eficácia do controle glicêmico intensivo na prevenção da neuropatia diabética. Evidências de estudos como o DCCT e o EDIC mostram que a terapia intensiva com insulina reduz significativamente o risco de neuropatia periférica e autonômica cardiovascular. A infusão contínua de insulina (CSII) se destaca na preservação da função axonal e na redução da variabilidade glicêmica, oferecendo uma proteção neuroprotetora superior em comparação com a terapia convencional. A revisão revela que estratégias de tratamento personalizadas e rigorosas são essenciais para mitigar as complicações neuropáticas associadas ao Diabetes Tipo 1.

Palavras-chave: Diabetes Tipo 1, Complicações Neuropáticas, Prevenção, Intervenções Terapêuticas



PREVENTION OF NEUROPATHIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: ANALYSIS OF CURRENT THERAPEUTIC INTERVENTIONS.

ABSTRACT

This study conducts a narrative review focused on the prevention of neuropathic complications in patients with Type 1 Diabetes, analyzing current therapeutic interventions. The review covers recent clinical studies, highlighting the efficacy of intensive glycemic control in preventing diabetic neuropathy. Evidence from studies such as DCCT and EDIC shows that intensive insulin therapy significantly reduces the risk of peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) stands out in preserving axonal function and reducing glycemic variability, offering superior neuroprotective benefits compared to conventional therapy. The review reveals that personalized and rigorous treatment strategies are essential to mitigate neuropathic complications associated with Type 1 Diabetes.

Keywords: Type 1 Diabetes, Neuropathic Complications, Prevention, Therapeutic Interventions

Instituição afiliada – Unileão¹, UNINASSAU², Faculdade de Ciências Médicas do Pará³, UFC⁴, UNINASSAU⁵, FAP - Faculdade Paraíso⁶, UNIDOMPEDRO Afya⁷, Unifc/Zarns⁸, Faculdade Zarns⁹, Faculdade Zarns¹⁰, Faculdade Zarns¹¹, Centro Universitário Maurício de Nassau¹², ITPAC Porto¹³, UNIDOMPEDRO AFYA¹⁴, UNIDOMPEDRO AFYA¹⁵, UNIDOMPEDRO AFYA¹⁶, UNIDOMPEDRO AFYA¹⁷, UniAtenas¹⁸, AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes¹⁹, AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes²⁰, AFYA²¹.

Autor correspondente: Maria Eduarda Werner da França Pires Leal dudawfpl@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética é uma complicação comum e debilitante do Diabetes Tipo 1, caracterizada por danos nos nervos periféricos e autonômicos. Este tipo de neuropatia pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, causando dor, perda de sensibilidade e limitação motora. A prevenção eficaz dessas complicações é um desafio clínico importante, considerando que o controle glicêmico inadequado está fortemente associado ao desenvolvimento e progressão da neuropatia diabética.

O controle glicêmico intensivo tem sido amplamente recomendado para reduzir o risco de neuropatia, conforme demonstrado pelos resultados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e do Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. Esses estudos mostraram que a terapia intensiva com insulina pode reduzir o risco de neuropatia periférica e autonômica cardiovascular de forma significativa, enfatizando a importância de estratégias de tratamento rigorosas e bem controladas.

Além do controle glicêmico, as intervenções terapêuticas como a infusão contínua de insulina (CSII) têm mostrado potencial para oferecer proteção adicional contra a neuropatia diabética. A CSII pode proporcionar uma melhor estabilidade glicêmica, minimizando a variabilidade glicêmica e, conseqüentemente, prevenindo danos neurológicos. A eficácia da CSII em comparação com outras formas de tratamento, como as múltiplas injeções diárias de insulina (MDII), está se tornando um ponto focal em pesquisas recentes.

Este estudo visa revisar as evidências atuais sobre as intervenções terapêuticas na prevenção da neuropatia em pacientes com Diabetes Tipo 1, com o objetivo de identificar abordagens que ofereçam benefícios clínicos substanciais. Serão analisados diversos tipos de estudos, desde ensaios clínicos randomizados até estudos transversais, para fornecer uma visão abrangente sobre o impacto das estratégias de controle glicêmico na prevenção de complicações neuropáticas.

A revisão dos estudos selecionados pretende fornecer uma síntese das melhores práticas atuais e identificar lacunas na pesquisa, com a finalidade de aprimorar as diretrizes clínicas e estratégias terapêuticas para a gestão eficaz da neuropatia diabética tipo 1.

METODOLOGIA

Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar a prevenção de complicações neuropáticas em pacientes com Diabetes Tipo 1, com foco nas intervenções terapêuticas atuais. A análise abrangerá estudos clínicos recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema. Serão incluídos estudos que envolvam pacientes diagnosticados com Diabetes Tipo 1 e que abordem diretamente a prevenção e manejo das complicações neuropáticas. Os estudos devem incluir pacientes



de qualquer faixa etária e ambos os sexos. Serão considerados estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos transversais. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português.

Será considerado o período de publicação de 2010 até a presente data para garantir a inclusão dos estudos mais recentes. Serão excluídos estudos que não se relacionem diretamente com o tema específico, bem como aqueles que não atenderem aos critérios de qualidade estabelecidos, como estudos com amostras pequenas, falta de grupo controle ou metodologia inadequada.

A busca bibliográfica será realizada no PubMed utilizando os seguintes termos de busca: "neuropathic complications prevention" AND "Type 1 Diabetes" AND "therapeutic interventions". Os filtros aplicados incluirão ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados serão avaliados para garantir a inclusão dos estudos relevantes de acordo com os critérios estabelecidos. A pergunta do estudo foi: Quais são as intervenções terapêuticas mais eficazes na prevenção de complicações neuropáticas em pacientes com Diabetes Tipo 1?

Assim, a seleção dos estudos foi realizada. A partir dos termos de busca e filtros incluídos, foram encontrados 32 artigos, que passaram por uma triagem inicial. Todos os artigos identificados durante a busca bibliográfica foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da leitura dos títulos e resumos dos artigos. Dos 32 artigos, após a leitura dos títulos e resumos, 8 foram incluídos no estudo, relevantes com base na triagem inicial, sendo selecionados para uma revisão mais detalhada. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão ou que não estavam diretamente relacionados ao tema foram excluídos. Dessa forma, os estudos incluídos passaram por um processo de avaliação da qualidade e síntese dos resultados.

RESULTADOS

A neuropatia diabética tipo 1 é uma complicação comum e debilitante do diabetes, especialmente em pacientes com controle glicêmico inadequado. Diversos estudos demonstraram que o controle intensivo da glicemia pode reduzir o risco de desenvolvimento de neuropatia, bem como retardar a progressão da doença. Os achados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e da Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study forneceram evidências robustas sobre a eficácia do controle intensivo de glicose na prevenção da neuropatia periférica diabética (DPN) e da neuropatia autonômica cardiovascular (CAN). Os pacientes submetidos a terapia intensiva de insulina apresentaram uma redução de 64% no risco de DPN e 45% no risco de CAN ao final do DCCT, com diferenças significativas em comparação aos pacientes em terapia convencional ($p < 0,01$).

Ao longo do acompanhamento no EDIC, que durou 14 anos, os benefícios do controle glicêmico intensivo permaneceram evidentes, mesmo após a equalização dos níveis de HbA1c entre os grupos. A prevalência de DPN foi de 34% no grupo de terapia intensiva, enquanto no grupo de terapia convencional foi de 41%, demonstrando a



importância do controle glicêmico rigoroso, particularmente nos primeiros anos após o diagnóstico de diabetes. Esses achados são consistentes com o conceito de "memória metabólica", em que os efeitos benéficos de um controle glicêmico inicial e rigoroso persistem mesmo após a diminuição do rigor desse controle.

Em outro estudo relevante, investigaram o impacto de diferentes abordagens terapêuticas com insulina sobre a função axonal em pacientes com diabetes tipo 1. A pesquisa comparou pacientes tratados com múltiplas injeções diárias de insulina (MDII) e infusão contínua subcutânea de insulina (CSII). Os resultados mostraram que os pacientes tratados com MDII apresentaram disfunções axonais significativas, com alterações em parâmetros como o eletrotônus (TE) e o ciclo de recuperação, sugerindo despolarização crônica da membrana axonal, um precursor da degeneração nervosa. Em contraste, os pacientes tratados com CSII mantiveram a função axonal dentro dos limites normais, indicando que essa abordagem terapêutica pode oferecer proteção neuroprotetora.

Essas diferenças persistiram ao longo de um acompanhamento de 6 a 12 meses, com os pacientes no grupo MDII continuando a apresentar disfunções axonais, enquanto os tratados com CSII mantiveram a função axonal normal. Esse achado sugere que a CSII pode não apenas estabilizar os níveis glicêmicos, mas também desempenhar um papel na preservação da saúde dos nervos, prevenindo o desenvolvimento de neuropatia em pacientes com diabetes tipo 1. A variabilidade glicêmica reduzida com o uso de CSII pode ser a chave para esses benefícios, minimizando os episódios de hiperglicemia e hipoglicemia, que estão diretamente ligados ao dano nervoso.

Estudos anteriores corroboram esses achados, indicando que o controle glicêmico é um fator determinante na progressão das complicações neuropáticas. Busui et al. (2016) destacaram que, além do controle glicêmico, a duração do diabetes e a presença de outras complicações microvasculares, como a nefropatia e a retinopatia, também estão associadas ao aumento do risco de neuropatia. Além disso, foi demonstrado que a neuropatia autonômica cardiovascular (CAN) é um importante preditor de mortalidade em pacientes com diabetes tipo 1, reforçando a importância do diagnóstico precoce e da intervenção intensiva para prevenir essa condição.

Os mecanismos fisiopatológicos da neuropatia diabética são complexos e envolvem alterações na função dos canais de sódio e potássio nos axônios, disfunção do trocador de Na^+/K^+ e influxo excessivo de cálcio, levando à degeneração axonal progressiva. Nos pacientes tratados com MDII, observou-se uma maior despolarização da membrana axonal, que foi associada a disfunções significativas na excitabilidade axonal, enquanto os pacientes tratados com CSII apresentaram uma função axonal preservada, provavelmente devido à maior estabilidade glicêmica proporcionada pela infusão contínua de insulina.

Além das vantagens em termos de função axonal, a CSII também foi associada a uma melhor condução nervosa, particularmente nos membros inferiores, que são as regiões mais suscetíveis à neuropatia. A manutenção da função axonal nesses pacientes pode ser crucial para retardar o início de sintomas clínicos, como dor neuropática e perda de sensibilidade, o que tem implicações importantes na qualidade de vida dos



pacientes com diabetes tipo 1.

O impacto da neuropatia sobre a qualidade de vida dos pacientes diabéticos é significativo. A dor neuropática, a perda da sensibilidade e a limitação motora são complicações que afetam negativamente a vida diária dos pacientes, e a introdução precoce de terapias mais eficazes, como a CSII, pode prevenir ou mitigar esses sintomas. Os achados sugerem que a CSII, ao proporcionar um controle glicêmico mais estável, pode ser uma abordagem preferível para pacientes com diabetes tipo 1, especialmente aqueles com risco elevado de neuropatia.

Por fim, a associação entre neuropatia autonômica e disfunção cardíaca também foi destacada em estudos como o DCCT/EDIC, que indicou que a CAN está relacionada a remodelações cardíacas concêntricas e hipertrofia ventricular esquerda. Isso sugere que a neuropatia autonômica não afeta apenas o sistema nervoso, mas também pode ter consequências cardiovasculares graves.

Em conclusão, os resultados dos estudos revisados demonstram de forma consistente que o controle glicêmico rigoroso, particularmente através da infusão contínua de insulina (CSII), oferece benefícios significativos na prevenção da neuropatia diabética tipo 1. Esses achados reforçam a importância de estratégias de tratamento personalizadas e intensivas para maximizar a prevenção de complicações neuropáticas em pacientes com diabetes tipo 1.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão destacam a importância do controle glicêmico rigoroso na prevenção das complicações neuropáticas em pacientes com Diabetes Tipo 1. A terapia intensiva com insulina, especialmente a infusão contínua de insulina (CSII), demonstra benefícios significativos na preservação da função axonal e na redução do risco de neuropatia periférica e autonômica cardiovascular. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias de tratamento personalizadas e intensivas, enfatizando que a estabilidade glicêmica contínua é crucial para prevenir complicações neuropáticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com Diabetes Tipo 1. A implementação dessas abordagens terapêuticas pode levar a um avanço significativo na gestão da neuropatia diabética e contribuir para melhores resultados clínicos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis JE, Caravaggi CF, Cavanagh PR; International Working Group on the Diabetic Foot. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:99-118. doi: 10.1002/dmrr.2702. PMID: 26342178.

Bus SA, Valk GD, van Deursen RW, Armstrong DG, Caravaggi C, Hlaváček P, Bakker K,



Cavanagh PR. The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008 May-Jun;24 Suppl 1. doi: 10.1002/dmrr.850. PMID: 18442178.

Casselini CM, Parson HK, Frizzi KE, Marquez A, Smith DR, Guernsey L, Nemmani R, Tayarani A, Jolivalt CG, Weaver J, Fernyhough P, Vinik AI, Calcutt NA. A muscarinic receptor antagonist reverses multiple indices of diabetic peripheral neuropathy: preclinical and clinical studies using oxybutynin. *Acta Neuropathol.* 2024 Mar 25;147(1):60. doi: 10.1007/s00401-024-02710-4. PMID: 38526612.

Jellish WS, Kartha V, Fluder E, Slogoff S. Effect of metoclopramide on gastric fluid volumes in diabetic patients who have fasted before elective surgery. *Anesthesiology.* 2005 May;102(5):904-9. doi: 10.1097/0000542-200505000-00007. PMID: 15851875.

Kwai N, Arnold R, Poynten AM, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Continuous subcutaneous insulin infusion preserves axonal function in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 Feb;31(2):175-82. doi: 10.1002/dmrr.2583. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25066412.

Lazzarini PA, Jarl G, Gooday C, Viswanathan V, Caravaggi CF, Armstrong DG, Bus SA. Effectiveness of offloading interventions to heal foot ulcers in persons with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36 Suppl 1(Suppl 1) . doi: 10.1002/dmrr.3275. PMID: 32176438; PMCID: PMC8370012.

Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31-8. doi: 10.2337/dc13-2114. PMID: 24356595; PMCID: PMC3868000.

van Schie CH, Whalley A, Vileikyte L, Wignall T, Hollis S, Boulton AJ. Efficacy of injected liquid silicone in the diabetic foot to reduce risk factors for ulceration: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2000 May;23(5):634-8. doi: 10.2337/diacare.23.5.634. PMID: 10834422.