

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Complicações Neurológicas da Diabetes Mellitus

Neurological Complications of Diabetes Mellitus

 Catarina Borges ^{1,*};  André Costa ¹; Pedro Guimarães ^{1,2};  Vanessa Pires ³;  Michel Mendes ¹

1-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

2-Unidade de Neurofisiologia, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

3-Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/132/2026>

Resumo

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença com elevada prevalência global, que pode conduzir frequentemente a complicações neurológicas. O envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) pela diabetes inclui a polineuropatia (PNP) sensitivo-motora, neuropatia de pequenas fibras, neuropatia autonómica, a radiculoplexopatia lombossagrada, neuropatias cranianas e mononeuropatias compressivas. Relativamente às complicações do sistema nervoso central (SNC), estas podem dividir-se em crónicas, nomeadamente doença cerebrovascular e deterioração cognitiva, e agudas, tais como cetoacidose diabética, síndrome hiperosmolar hiperglicémico, mimetizadoras de evento vascular agudo, hemicoreia-hemibalismo, alterações de estado de consciência e crises epiléticas. Com a presente revisão narrativa, pretende-se sistematizar as várias complicações neurológicas da DM, com particular interesse na apresentação clínica e diagnóstico.

Abstract

Diabetes *mellitus* (DM) is a disease with a high global prevalence that can often lead to neurological complications. Involvement of the peripheral nervous system (PNS) by diabetes includes sensory-motor polyneuropathy (PNP), small fiber neuropathy, autonomic neuropathy, lumbosacral radiculoplexopathy, cranial neuropathies and compressive mononeuropathies. Regarding central nervous system (CNS) complications, these can be divided into chronic, namely cerebrovascular disease and cognitive deterioration, and acute, such as diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic state, stroke mimics, hemichorea-hemiballismus, altered state of consciousness and epileptic seizures. The aim of this narrative review is to summarise the various neurological complications of DM, with particular interest in clinical presentation and diagnosis.

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 26, Número 1, janeiro-março 2026. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Review Article, published in Sinapse, Volume 26, Number 1, January-March 2026. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2026. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2026. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Complicações da Diabetes; Diabetes Mellitus; Doenças do Sistema Nervoso; Neuropatias Diabéticas.

Keywords:

Diabetes Complications; Diabetes Mellitus; Diabetic Neuropathies; Nervous System Diseases.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Catarina Borges
Serviço de Neurologia,
Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro,
Avenida da Noruega Lordelo
5000-508 Vila Real, Portugal
catarinambgsilva@gmail.com

Recebido / Received: 2024-12-15

Aceite / Accepted: 2026-01-10

Ahead of Print: 2026-03-20

Publicado / Published: 2026-03-31

Introdução

A diabetes mellitus (DM) consiste num distúrbio do metabolismo dos hidratos de carbono, no qual a disfunção dos processos de gliconeogénese e glicogenólise conduz, simultaneamente, à sobreprodução de glicose e à subutilização da mesma para a produção de energia. Tais alterações levam, conseqüentemente, a um estado de hiperglicemia.¹⁻³

A sua prevalência é elevada, afetando, aproximadamente, 1,1 milhões de pessoas em Portugal² e 537 milhões de adultos no mundo.¹

A DM divide-se em 4 tipos principais: a DM tipo 1, a DM tipo 2, a diabetes gestacional e DM por outras causas (síndromes monogénicas, patologia pancreática ou iatrogenia medicamentosa), sendo os dois primeiros tipos mais frequentes.³ A DM tipo 1 é uma doença autoimune de prevalência crescente, de apresentação tipicamente em idade jovem, sendo caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina. A DM tipo 2, a mais prevalente, de apresentação habitualmente na idade adulta e associada à síndrome metabólica, caracteriza-se por uma produção insuficiente de insulina ou incapacidade do organismo em utilizá-la (insulinorresistência).³

A DM pode conduzir a lesões macro e microvasculares com envolvimento multiorgânico. As complicações macrovasculares da DM incluem a doença arterial coronária, doença cerebrovascular e a doença arterial periférica, constituindo a doença cardiovascular a principal causa de morte nesta população.⁴ Dentro das complicações microvasculares destacam-se a nefropatia diabética, a retinopatia diabética e a neuropatia diabética.⁵ Mais recentemente outras complicações foram associadas à DM, tais como distúrbios cognitivos e do humor, doença hepática, doença periodontal, distúrbios cutâneos, doença óssea, cancro e infeção.^{3,4}

Os efeitos deletérios da DM sobre o sistema nervoso são conhecidos de longa data. Neste sentido, a presente revisão pretende sistematizar as complicações neurológicas que podem advir da evolução natural da DM e que afetam não só o SNP (sistema nervoso periférico) como também o SNC (sistema nervoso central).

Complicações ao Nível do Sistema Nervoso Periférico:

1. Neuropatia Diabética

Atualmente, a DM é a principal causa de neuropatia, podendo conduzir a diferentes síndromes neuropáticas,

cada uma com características particulares, tal como demonstrado na **Tabela 1**.⁶

A neuropatia diabética pode envolver quer os nervos periféricos quer os nervos cranianos, comprometendo as grandes e/ou pequenas fibras, bem como o sistema nervoso autónomo. Esta constitui uma das neuropatias mais frequentes e uma das complicações mais comuns da diabetes, mesmo com bom controlo glicémico, podendo ser das primeiras manifestações da doença. A apresentação clínica é heterogénea e depende do tipo de neuropatia subjacente, sendo que as mais prevalentes são a polineuropatia (PNP) sensitivo-motora distal simétrica e a neuropatia autonómica. Por esse motivo, é recomendada a sua exclusão em todos os novos doentes diagnosticados com DM tipo 2 e ao fim de 5 anos após o diagnóstico de DM tipo 1.⁷

Perante a suspeita de neuropatia diabética, deve-se proceder a uma anamnese cuidada e dirigida às alterações de sensibilidade tátil, algica e térmica (ex.: se surgem feridas sem se aperceber, se apresenta formigamentos nos pés e/ou mãos, se tem dificuldade em distinguir a temperatura da água ou se apresenta alodinia), às queixas motoras e aos sintomas disautonómicos (ex.: tonturas, síncope ou lipotímias com ortostatismo, enfartamento precoce pós-prandial, incontinência urinária, disfunção erétil e xerodermia).⁷ Em seguida importa avaliar a força segmentar, pesquisar os reflexos osteotendinosos e avaliar as sensibilidades: algica (com recurso a agulha ou alfinete), térmica (avaliando a sensibilidade ao quente e ao frio), tátil (com recurso a algodão ou monofilamento), vibratória (com recurso a diapasão de 128Hz)⁷ e proprioceptiva. Na pesquisa da neuropatia diabética autonómica importa proceder à avaliação da pressão arterial em decúbito dorsal e ao fim de 3 minutos em ortostatismo, no sentido de pesquisar a presença de hipotensão ortostática.⁷ Na presença de alterações é também importante excluir outras etiologias, nomeadamente causas carenciais, iatrogénicas, imunomediadas e infecciosas.⁷

2. Polineuropatia Sensitivo-Motora Distal Simétrica

A polineuropatia distal simétrica (PNDS) diabética, é a neuropatia mais frequente da diabetes, com uma prevalência de 30%-50%, sendo mais comum na DM tipo 2.⁸⁻¹⁰ O desenvolvimento desta neuropatia parece relacionar-se com a presença de outros fatores de risco vascular, o número de anos de doença e a sua severidade.^{10,11}

Tabela 1. Subtipos de neuropatia diabética.

Envolvimento simétrico e difuso
PNP sensitivo-motora diabética (PNP simétrica distal)
Neuropatia de pequenas fibras
Neuropatia autonómica
Neuropatia induzida pelo tratamento da diabetes
Caquexia diabética
Envolvimento assimétrico e focal
Mononeuropatia (STC, neuropatia cubital, neuropatia peroneal)
Mononeuropatia múltipla
Radiculoplexopatia lombossagrada diabética
Radiculoplexopatia cervical diabética
Radiculopatia torácica
Neuropatia craniana

Neuropatia Disautonómica		
Cardiovascular	Genito-urinária	Gastrointestinal
Hipotensão ortostática	Disfunção sexual Bexiga neurogénica	Gastroparesia Alteração da motilidade intestinal (obstipação/ diarreia)

Adaptado de Izenberg *et al.*

A neuropatia induzida pelo tratamento da diabetes não será abordada especificamente por fugir do âmbito do artigo. Caracteriza-se por quadro de dor neuropática severa em queimadura ou tipo choque que pode exibir um padrão dependente de comprimento associada a alodinia, hiperalgesia e sintomas autonómicos, de instalação aguda. Tipicamente ocorre ao fim de 8 semanas após um rápido controlo glicémico (queda de HbA1C superior a 4% em 3 meses) [8].

PNP: polineuropatia; STC: síndrome do túnel do carpo

Caracteriza-se por perturbação de sensibilidade (hipoestesia, parestesias, hiperalgesia/alodinia) nos pés, de instalação insidiosa e lentamente progressiva, com envolvimento distal e simétrico com progressão proximal em padrão “de meia”. Na fase em que existe envolvimento da perna, os sintomas sensitivos progredem para os membros superiores com padrão “de luva”, existindo progressão ascendente e dependente do comprimento das fibras nervosas. O doente pode também mencionar dificuldade em distinguir o quente do frio, sensação de caminhar sob algodão e fazer feridas nas extremidades sem dor associada. Ainda que incomum, com a evolução do quadro poderá haver também envolvimento motor, tipicamente distal. Em fases avançadas da doença, podem associar-se sintomas disautonómicos. Ao exame neurológico constata-se, inicialmente, hipoestesia à picada, à temperatura e táctil, à qual acresce compromisso das sensibilidades vibratória e propriocetiva. Os reflexos, inicialmente, os aquilianos e, subsequentemente, os estilorradaiais estarão diminuídos ou mesmo abolidos. Em fases avançadas, pode ser objetivada fraqueza e/ou atrofia muscular de predomínio distal.⁶⁻¹⁰

O seu diagnóstico é clínico. Nos casos de apresentação atípica (rápida evolução, sem padrão dependente do comprimento, assimetria ou predomínio de sintomas motores ou disautonómicos) está recomendada a realização de estudos neurofisiológicos e a exclusão de outras etiologias.^{12,13}

Dada a ausência de terapêutica modificadora de doença, a abordagem terapêutica deverá focar-se no controlo de fatores modificadores da doença, nomeadamente adequado controlo glicémico e perda ponderal, no sentido de evitar a progressão da polineuropatia.¹⁴⁻¹⁵ Paralelamente, deverá promover-se o controlo da dor neuropática, como ilustrado na Tabela 2.¹⁶

Tabela 2. Abordagem terapêutica da neuropatia diabética.

Controlo de fatores de modificação de doença
Adequado controlo glicémico
Perda ponderal
Controlo de outros fatores de risco vascular
Terapêutica sintomática de dor neuropática
1) Antiepilépticos: gabapentina (300 mg TID até 1200 mg TID), pregabalina (150 mg BID até 300 mg BID), oxcarbazepina (300 mg BID até 900 mg BID) ou lamotrigina (50 mg BID até 200 mg BID)
2) IRSN: duloxetine (30 mg OD até 60 mg OD), venlafaxina (37,5 mg até 225 mg OD)
3) Anti-depressivos tricíclicos: amitriptilina (10-25 mg OD até 150 mg OD)
Abordagem terapêutica da hipotensão ortostática
Reforço hídrico (1,5-3L/dia), liberalizar o consumo de sal, meias compressivas até à coxa ou bandas de compressão abdominal
Fludrocortisona (0,1mg OD), midodrina (2,5mg BID)

OD: 1x/dia; BID: 2x/dia; TID: 3x/dia; IRSN: inibidores de recaptção de serotonina-noradrenalina
A escolha da terapêutica mais adequada ao doente deverá ter em consideração as suas comorbilidades e os efeitos adversos do fármaco em questão.
Polineuropatia distal simétrica: Em caso de refratariedade, ponderar terapêutica combinada
Em concordância com a Norma DGES nº 043/2011 de 23/12/2011, atualizada em 13/07/2017 (73).

3. Neuropatia de Pequenas Fibras e Neuropatia autonómica

As neuropatias de pequenas fibras e autonómica diabéticas são menos comuns e tendem a ser mais frequentes na DM tipo I. Podem ocorrer isoladamente ou em associação com outras formas de neuropatia diabética.¹⁷

Relativamente à neuropatia de pequenas fibras, esta caracteriza-se por parestesias, alodinia e dor intensa tipo

queimadura, tipicamente, com envolvimento distal com início nos pés, mas também pode adquirir um carácter generalizado, envolvendo outros segmentos corporais (tronco, abdómen, face, escalpe).¹⁷ Ao exame neurológico verifica-se exclusivamente compromisso distal de sensibilidade de pequenas fibras, portanto, térmico-álgica, com reflexos osteotendinosos preservados. Os estudos neurofisiológicos convencionais são normais. Para a confirmação diagnóstica é útil a realização de testes sensitivos quantitativos (QST, *quantitative sensitive testing*) e de biópsia/punch cutâneo para determinação da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas.

A neuropatia autonómica diabética ocorre em cerca de 30% dos doentes¹⁸ e divide-se em várias formas de disautonomia: gastroparesia, obstipação, disfunção vesical, sexual, pupilar ou sudomotora e neuropatia autonómica cardiovascular, esta última associada a um maior risco de eventos cardiovasculares.¹ O risco de desenvolver esta neuropatia aumenta com a idade e com a duração da hiperglicemia (quer por inadequado controlo de glicemia, quer pelo tempo de evolução de DM).^{18,19} Na DM tipo 2, o desenvolvimento desta neuropatia autonómica também parece relacionar-se com outros fatores de risco vascular, nomeadamente hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia.²⁰

Na neuropatia autonómica cardiovascular diabética, há envolvimento de fibras simpáticas e parassimpáticas, seguindo um padrão dependente do comprimento, motivo pelo qual, inicialmente, ocorre disfunção parassimpática devido à lesão do nervo vago, seguida de disfunção simpática.¹⁰ Numa fase inicial é frequentemente assintomática, mas com a progressão da doença surgem tonturas, taquicardia, hipotensão ortostática, diminuição de tolerância ao exercício físico e síncope.¹⁹ Esta entidade associa-se a um maior risco de mortalidade.²¹ pelo que deve ser ativamente pesquisada em todos os doentes com complicações microvasculares da DM.¹²

À semelhança da PNP sensitivo-motora, o tratamento é sobretudo sintomático, conforme ilustrado na **Tabela 2**.^{22,23}

4. Radiculoplexopatia Lombossagrada

A radiculoplexopatia lombossagrada diabética, também conhecida como amiotrofia diabética ou síndrome de Bruns-Garland, é uma entidade rara, mais comum na DM tipo 2.²⁴ Tipicamente ocorre em homens com mais de 50 anos de idade, frequentemente com diagnóstico

de DM recente e controlo glicémico relativamente adequado, estando comumente associado a uma perda ponderal superior a 4,5 kg.²⁵ O mecanismo fisiopatológico subjacente decorre de um fenómeno de vasculite dos *vasa nervorum* e, consequente, lesão isquémica de nervo.²⁴

Clinicamente, caracteriza-se por dor neuropática unilateral e severa, de tipo queimadura, de instalação aguda localizada na região lombar, anca e coxa, à qual se associa, posteriormente, fraqueza muscular que pode progredir ao longo de meses. Inicialmente, focal de domínio proximal e, subsequentemente, com envolvimento de todo o membro inferior. Com a evolução do quadro, objetiva-se, além do défice motor, atrofia muscular associada. Em alguns doentes, ocorre envolvimento de outro segmento corporal, sendo o mais frequente o torácico, seguido do cervical. Pode cursar ainda com disautonomia ou hipoestesia crural, ainda que esta última seja pouco frequente e ligeira.^{10,17}

Ao exame neurológico, em função do tempo decorrido desde o início da clínica, constata-se défice motor assimétrico do membro inferior, inicialmente proximal e subsequentemente distal, com atrofia muscular associada, hipo ou arreflexia rotuliana e aquiliana e, eventualmente, com PNP concomitante.¹⁷

O curso desta neuropatia é tipicamente monofásico e unilateral. Evolui com melhoria paulatina da sintomatologia álgica e da força muscular, cuja recuperação pode prolongar-se por vários meses. O processo pode evoluir para o membro contralateral ao fim de algumas semanas ou meses.^{25,26}

O diagnóstico desta entidade é clínico, e pode ser suportado pelos resultados dos exames complementares de diagnóstico, como demonstrado na **Tabela 3**.^{6,10}

Pela ausência de tratamento eficaz dirigido, a abordagem terapêutica deve privilegiar a fisioterapia e o controlo da dor com os fármacos mencionados na **Tabela 2**, podendo-se instituir corticoterapia se dor refratária.¹⁰

De mencionar, que também estão descritos casos de radiculoplexopatia cervical, cujo curso de evolução é similar e que se pauta por dor neuropática num dos membros superiores, seguida de fraqueza e atrofia muscular.⁶

5. Mononeuropatias

Os doentes diabéticos têm maior suscetibilidade de desenvolver mononeuropatias compressivas. A compressão nervosa ocorre em locais habituais de pressão,

Tabela 3. Alterações nos exames complementares de diagnóstico que suportam o diagnóstico de radiculoplexopatia lombossagrada diabética

Biópsia de nervo	Análise sérica e do LCR	Estudos de condução nervosa	Eletromiografia	RM do plexo lombossagrado
Perda de focal/multifocal de fibras nervosas com inflamação perivascular, neovascularização, desmielinização segmentar e degenerescência axonal	Elevação ligeira da CK sérica Hiperproteinorráquia, sem leucorráquia	Potenciais de ação motores dos nervos peroneal/tibial ausentes ou de baixa amplitude + potenciais de ação sensitivos do nervo sural ausentes ou de baixa amplitude; Tipicamente padrão assimétrico nos membros inferiores	Potenciais de recrutamento de unidades motoras diminuídos, fibrilhações e aumento da atividade insercional dos músculos para-espinhais lombares e torácicos.	Hipersinal T2 e espessamentos das raízes envolvidas <i>Particularmente útil na exclusão de diagnósticos diferenciais.</i>

CK: creatinina quinase; LCR: Líquido cefalorraquidiano; RM: ressonância magnética.

sendo a clínica, estudos eletrofisiológicos, tratamento e prognóstico similar aos doentes que desenvolvem mononeuropatias na ausência de diabetes.¹⁷

A compressão do nervo mediano no punho (síndrome de túnel cárpico) é a mononeuropatia mais frequente, sendo cerca de três vezes mais frequente na população diabética.^{6,17} A compressão do cubital no cotovelo, do nervo peroneal na cabeça do perónio e do nervo cutâneo femoral lateral da coxa (meralgia parestésica) são outras mononeuropatias mais prevalentes nestes doentes do que na população geral.

Raramente, podem ocorrer mononeuropatias agudas e dolorosas secundárias a isquemia do nervo, em locais não habituais de compressão.¹⁷

6. Neuropatias Cranianas

Os doentes com DM podem desenvolver neuropatias cranianas por fenómenos de isquemia microvascular ao nível dos *vasa nervorum*.²⁸ Os pares cranianos mais envolvidos, por ordem decrescente, são o III, IV e VI e o VII.^{6,17} Os principais fatores de risco associados são um inadequado controlo glicémico, DM de longa data, hipertensão arterial, doença arterial coronária, tabagismo, hipertrofia ventricular esquerda e elevação do hematócrito.^{17,28}

A parésia do III nervo craniano caracteriza-se por ptose ipsilateral, desvio infero-lateral do olho afetado e limitação da supra e infraversão e de adução do olho ipsilateral com diplopia, sem afecção pupilar.⁶ A ausência de envolvimento pupilar é característico de isquemia microvascular. Contudo, deve-se sempre excluir etiologias compressivas, particularmente aneurisma da artéria comunicante posterior,²⁹ nomeadamente com recurso a estudo de imagem cerebral com estudo de vaso [angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) cerebral ou angio-ressonância magnética (RM)]. Além disso, devem-se considerar e investigar outras etiologias, caso

a diplopia binocular presente certas características: contexto pós-traumatismo craniano, um carácter fluctuante/predomínio vespertino, não ser explicada por parésia isolada de um nervo craniano ou associar-se ao desenvolvimento subsequente de outras neuropatias cranianas. Feita esta avaliação, poder-se-á, no doente com DM, assumir etiologia diabética. A oftalmoparésia tende a regredir espontaneamente ao fim de cerca de 3 meses (o mesmo se aplica às parésias do IV e VI).³⁰

Face ao bom prognóstico das parésias oculomotoras, a abordagem terapêutica recomendada inclui a promoção de um controlo glicémico adequado e a oclusão ocular para conforto (preferencialmente do olho com menor acuidade visual). Perante persistência de diplopia por vários meses, deve-se referenciar à consulta de neurooftalmologia/oftalmologia para ponderar o recurso a lentes prismáticas ou cirurgia para estrabismo.³¹

A paralisia facial periférica idiopática pode apresentar prevalência de até 10% entre doentes diabéticos. Clinicamente, manifesta-se por défice motor de uma das hemifaces, raramente associada a perturbação do paladar. A presença de outros sinais neurológicos deve conduzir à consideração de diagnósticos diferenciais. A recuperação tende a ocorrer em semanas a meses, contudo, nos casos de paralisia facial grave a recuperação pode ser mais lenta ou incompleta.¹⁷

Complicações ao Nível do Sistema Nervoso Central

I. Complicações Crónicas da Diabetes Mellitus

I.1. Doença Cerebrovascular

Existe uma relação causal entre a DM tipo 2 e, simultaneamente, a doença vascular cerebral de pequenos vasos e a doença aterosclerótica de grandes vasos, sendo que o desenvolvimento destas complicações pode ser minorado através do controlo glicémico, tal como de outros fatores de risco vascular.³⁶

A retinopatia diabética constitui uma causa importante de morbidade na DM e a sua prevalência correlaciona-se sobretudo com o controlo glicémico e a duração da DM.³⁷ A lesão retiniana decorre de vários mecanismos fisiopatológicos que atingem os vasos retinianos, nomeadamente o aumento de permeabilidade vascular, a oclusão vascular e, conseqüentemente, isquemia e neovascularização. Estes fenómenos ao nível da vasculatura retiniana conduzem a lesão dos neurónios da retina e conseqüente hipovisão.³⁷

A evidência é robusta no que concerne a associação entre a DM e um maior risco de eventos vasculares cerebrais agudos,^{32,33} quer permanentes quer transitórios.³⁵ Este risco é superior no sexo feminino.³⁴

Além disso, a presença de hiperglicemia persistente na fase aguda do acidente vascular cerebral (AVC) correlaciona-se com um pior prognóstico, sobretudo no AVC isquémico, estando indicado o controlo glicémico rigoroso nas primeiras 24 horas do evento visando valores entre 140-180 mg/dL.³⁸

1.2. Demência

A associação entre a DM e o risco de deterioração cognitiva, nomeadamente défice cognitivo ligeiro e demência, está bem fundamentada na literatura.^{39,40} Esta relação está mais bem documentada para a DM tipo 2,⁴¹ contudo, também está descrita disfunção cognitiva em adultos com DM tipo 1, mas que tende a permanecer estável ao longo do tempo.^{42,43}

Este risco é potenciado por outros fatores, tais como a idade, baixo nível educacional, coexistência de uma síndrome depressiva, doença micro e macrovascular e a duração da diabetes.^{44,45} Além disso, os doentes com declínio cognitivo ligeiro e DM têm maior probabilidade de evoluírem para demência.⁴⁶ Os domínios cognitivos tipicamente mais afetados são a memória e funções executivas.⁴⁵

A DM condiciona não só um maior risco de desenvolvimento de demência vascular, como também parece aumentar o risco de doença de Alzheimer, ainda que a primeira seja mais provável.^{40,47} A **Fig.1** ilustra os vários processos patofisiológicos possivelmente envolvidos no contributo da diabetes para a deterioração cognitiva.⁴⁸

Perante a evidência acumulada, a DM foi considerada um dos catorze fatores modificáveis na prevenção da demência.⁴⁹

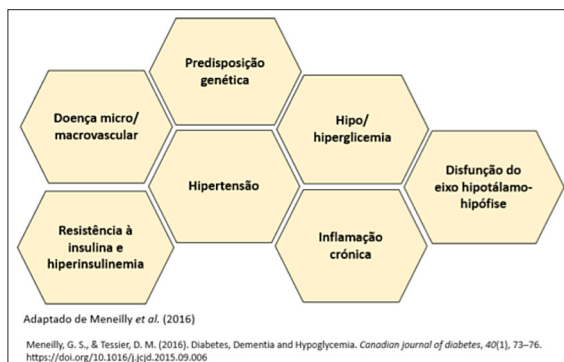


Figura 1. Fatores fisiopatológicos envolvidos na associação entre a diabetes e a deterioração cognitiva.

2. Complicações Agudas da Diabetes Mellitus

As principais complicações neurológicas agudas da DM decorrem da síndrome hiperosmolar hiperglicémica (SHH) e da hipoglicemia. Também a cetoacidose diabética (CAD) pode conduzir à disfunção neurológica, particularmente à alteração do estado de consciência. Estas entidades clínicas devem ser diagnosticadas e tratadas precocemente, no sentido de melhorar o prognóstico dos doentes.⁵⁰

A SHH é uma complicação da DM, sobretudo do tipo 2, que se define por um estado de hiperglicemia com glucose >600 mg/dL e osmolaridade sérica >320 mOsm/kg na ausência de cetoacidose.^{51,52} Afeta mais frequentemente idosos ou indivíduos com múltiplas comorbidades e⁵ pode ser precipitada por intercorrências infecciosas, não adesão à terapêutica, eventos cardiovasculares e fármacos.⁵² Em geral a clínica instala-se ao longo de dias ou semanas e, frequentemente, podem estar presentes sintomas neurológicos.^{53,54} O espectro de disfunção neurológica é muito amplo, podendo cursar com sinais neurológicos focais mimetizadores de evento vascular, crises epiléticas focais ou generalizadas, hemicoreia-hemibalismo ou coma.⁵³ O SHH constitui uma condição clínica grave, com uma mortalidade que pode chegar aos 20%, requerendo uma abordagem terapêutica atempada.⁵¹

A CAD constitui uma complicação da DM tipo 1 ou 2, bastante prevalente, e que se define por um estado de hiperglicemia (>200-250 mg/dL) ou diagnóstico prévio de DM, acidose metabólica (pH<7,3 ou bicarbonato<18 mmol/L) e cetonemia ou cetonúria.^{50,53} Os fatores precipitantes são semelhantes ao SHH.⁵² A clínica instala-se em horas a dias e caracteriza-se por hálito frutado, poliúria, polidipsia, náuseas, vômitos, dor

abdominal, hipotensão ortostática, taquicardia, taquipneia com padrão respiratório de Kussmaul, alterações visuais, letargia e alteração da consciência, podendo culminar em coma.^{50,54}

O tratamento do SHH e CAD assenta, além do tratamento da causa precipitante, em três aspetos fundamentais: fluidoterapia, insulino-terapia e correção dos distúrbios hidroeletrólíticos. A fluidoterapia deve ser feita com recurso a solução salina isotónica (cloreto de sódio a 0,9%), sendo que no SHH o volume administrado é condicionado pela volémia do doente e por antecedentes de compromisso de função renal ou cardíaca. Após reposição do défice de volume e da diurese pode ajustar-se a fluidoterapia instituída com base na natremia corrigida. Na CAD, a insulina deve ser iniciada o mais precocemente possível e o protocolo de administração endovenosa é condicionado pela severidade do estado hiperglicémico. Os alvos de glicemia a atingir são de 150-250 mg/dL na CAD e de 200-250 mg/dL no SHH. Na CAD, a correção da glicemia precede a da cetonemia, com o objetivo de glicemia <250 mg/dL em 4-8 horas. No SHH, a correção da hiperglicemia deve ser mais lenta, ocorrendo em 8-10 horas, para evitar edema cerebral. Assim que a hiperglicemia esteja corrigida, deve-se acrescentar dextrose a 5%-10% à solução salina administrada, ajustando a taxa de perfusão da fluidoterapia e reduzindo o ritmo de perfusão de insulina para metade.⁵⁵

Durante este processo é necessária uma vigilância clínica contínua, com determinação do estado de consciência, sinais vitais e débito urinário. Deve-se ainda proceder a monitorização regular (horária e depois a cada 2-4 horas) da glicemia, pH, eletrólitos, e função renal. A correção da glicemia e da acidose, aliadas à expansão de volume, conduzem à diminuição dos níveis séricos de potássio. No sentido de prevenir a hipocaliémia, deve-se proceder a suplementação de potássio (adicionado à fluidoterapia) assim que níveis inferiores a 5 mmol/L, visando níveis entre 4-5 mmol/L. A administração de bicarbonato ou fósforo apenas deve ser considerada, respetivamente, se pH <7,0 ou se fosfato inferior a 1,0 mmol/L ou em doentes com insuficiência cardíaca ou respiratória, anemia grave ou disfunção músculo-esquelética. Deve-se também monitorizar a calcemia e sinais de tetania.⁵⁵

A CAD é considerada resolvida assim que cetonemia <0,6 mmol/L, pH >7,2 ou bicarbonato >17 mmol/L

com glicemia <200 mg/dL. Relativamente ao SHH, apesar de não existir consenso, este pode considerar-se resolvido quando a osmolaridade sérica é <300 mOsm/kg, glicemia <250 mg/dL, débito urinário >0,5 mL/kg/h e melhoria do estado de consciência.⁵⁵ A conversão da insulina endovenosa para subcutânea deve ser feita quando o doente estiver a alimentar-se normalmente e clinicamente estável.⁵⁵

A hipoglicemia classifica-se em 3 níveis: nível 1 (ligeira) se glicose 54-70 mg/dL, nível 2 (moderada) se glicose <54 mg/dL e o nível 3 (grave) define-se por um evento severo que se caracteriza por alteração do estado de consciência e/ou sintomas físicos que requer assistência de outra pessoa para correção da glicemia.⁵⁷ Os níveis 1 e 2 de hipoglicemia manifestam-se, sobretudo, sob a forma de sintomas autonómicos/adrenérgicos, mas os níveis 2 ou 3 acompanham-se de sintomas neuroglicopénicos. Os sintomas autonómicos/adrenérgicos resultam da ativação do sistema nervoso autónomo simpático no contexto da hipoglicemia e incluem sintomas como tremor, irritabilidade, taquicardia, diaforese, fome e formigueiros.⁵⁶ Os sintomas neuroglicopénicos decorrem da privação de glicose ao nível cerebral e incluem fraqueza generalizada, lentificação psicomotora, confusão, sonolência e, em casos severos, coma.^{56,57} De mencionar que nos doentes com DM com a recorrência de hipoglicemia pode haver compromisso da resposta contrarreguladora, conduzindo a uma dessensibilização de alguns sintomas da hipoglicemia, particularmente os autonómicos.^{56,57} A hipoglicemia também se pode apresentar clinicamente sob a forma de quadros mimetizadores de AVC, crises epilépticas e, mais raramente, distúrbios hipercinéticos. Os principais fatores precipitantes da hipoglicemia são a insuficiente ingestão de hidratos de carbono, dose excessiva de insulina ou fármacos secretagogos de insulina, a diminuição da produção endógena de glicose (ex.: ingestão de álcool), o aumento da utilização da glicose (ex.: exercício físico intenso), a polifarmácia (que prejudica o seu reconhecimento), a insuficiência renal ou hepática e o aumento da sensibilidade à insulina por défice hormonal (ex.: doença de Addison, hipopituitarismo).^{56,57}

2.1. Crises Epilépticas

Os distúrbios metabólicos constituem uma das principais causas de crises sintomáticas agudas, definidas pela ILAE (International League Against Epilepsy) como

crises epiléticas que ocorrem em relação temporal com um insulto metabólico grave ou um agudo do SNC.

Dentro dos distúrbios metabólicos, tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia, podem constituir uma causa de crises sintomáticas agudas. Estima-se que possam ocorrer crises epiléticas em cerca de 25% dos doentes com DM. Ocorrem habitualmente quando atingidos valores de glicemia, respetivamente, abaixo de 36 mg/dL ou acima de 450 mg/dL, sendo que estes valores deverão ser documentados em estudo analítico dentro do período de 24 horas em relação à crise epilética.⁵⁸

As crises epiléticas podem ser generalizadas ou focais. No caso do SHH, as crises epiléticas “de novo” e o estado de mal epilético constituem a complicação neurológica mais frequente. As crises focais motoras, nomeadamente sob a forma de epilepsia parcial contínua, são as mais prevalentes, seguidas das crises focais não motoras (tipicamente manifestas por sintomas visuais). Em praticamente metade dos casos documentam-se hipointensidades subcorticais ou hiperintensidades corticais em T2 com restrição à difusão em RM cerebral.⁵⁹

Em apenas 18% dos casos de SHH se atinge um adequado controlo das crises, pelo que poderá haver necessidade de administrar fármaco anticrise epilética.⁵⁹ Contudo, globalmente, as crises sintomáticas agudas têm uma reduzida probabilidade de recorrência, nomeadamente se etiologia não estrutural e após a correção do distúrbio metabólico subjacente, pelo que, na maioria dos casos, não se preconiza manter o fármaco anticrise epilética.⁶⁰

2.2. Coma

Tanto os estados hiperglicémicos como a hipoglicemia, podem conduzir a alteração do estado de consciência, cuja gravidade é condicionada pela severidade do distúrbio metabólico.⁶¹

Nos estados hiperglicémicos a alteração do estado de consciência pode variar dentro de um espectro amplo, desde letargia, obnubilação ou coma. Cerca de metade dos doentes exibem letargia ou estupor e, menos de 20% dos casos evoluem com coma, sendo que este é mais frequente no SHH.⁶¹

A hipoglicemia de nível 2 ou 3 cursa com sintomas neuroglicopénicos, incluindo alteração do estado de consciência. Em casos de hipoglicemia severa e de reconhecimento tardio pode haver evolução para coma com lesões cerebrais ou mesmo morte.⁶²

2.3. Stroke Mimics

A ocorrência de défices neurológicos focais de instalação súbita e com topografia concordante com território arterial e, por isso, mimetizadores de AVC isquémico no contexto de SHH e hipoglicemia está bem documentado.⁶³⁻⁶⁶ Tal fundamenta e justifica a avaliação da glicemia capilar na abordagem protocolar da Via Verde de AVC.⁶⁷

No caso de mimetizadores de AVC isquémico em contexto de SHH, em alguns casos estão descritas alterações do estudo de neuroimagem com RM cerebral precoce (<6 horas), nomeadamente áreas de restrição à difusão ou *mismatch* de perfusão em localizações congruentes com os défices apresentados. Classicamente, após normalização da glicemia, há resolução clínica e imagiológica completa.⁶³ No entanto, Marren *et al*,⁶⁴ reportaram o caso de um doente com clínica compatível com evento vascular em contexto de SHH, cujos défices neurológicos reverteram na totalidade após alcançada normoglicemia, mas sem resolução da lesão isquémica em localização concordante em RM-CE realizada *a posteriori*, alertando para o facto do SHH e do AVC isquémico poderem ocorrer de forma simultânea. Aliás, os doentes com SHH têm um risco aumentado de evento vascular isquémico, condicionado pela diabetes e pelo estado pró-trombótico relacionado com o SHH.⁶⁵

Os mimetizadores de AVC isquémico em contexto de hipoglicemia têm uma evolução similar com resolução do quadro deficitário após correção da hipoglicemia. Ocasionalmente, pode identificar-se uma lesão cerebral transitória em localização concordante com a clínica.⁶⁶

2.4. Estriatopatia Diabética

A estriatopatia diabética é uma complicação rara da DM que ocorre, mais frequentemente, em contexto de hiperglicemia e que se manifesta por um distúrbio hiper-cinético pautado por coreia/balismo, podendo associar-se a alterações imagiológicas reversíveis ao nível dos gânglios da base e cuja etiopatogenia permanece por esclarecer.⁶⁸ Este distúrbio parece resultar da disrupção da barreira hemato-encefálica e isquemia neuronal transitória pela hiperviscosidade secundária à hiperglicemia e também do compromisso da autorregulação cerebral via diminuição da disponibilidade de GABA (ácido gama-aminobutírico) no estriado. A apresentação clínica, tipicamente, caracteriza-se por hemicoreia/hemibalismo apendicular de instalação aguda/subaguda, mas numa

minoria dos casos a coreia/balismo pode ser bilateral.⁶⁹

Ocorre mais frequentemente em idosos com DM tipo 2, do sexo feminino e de descendência asiática,⁷⁰ sendo que nalguns casos a estriatopatia diabética constitui apresentação inicial da DM.⁶⁶

Classicamente, na fase aguda estão descritas hiperintensidades em T1-weighted na RM cerebral ou hiperdensidade em TC crânio-encefálica ao nível do putamen ou núcleo caudado contralaterais com resolução em estudos de imagem cerebral subsequentes.⁶⁸ Após a correção da hiperglicemia, verifica-se a resolução progressiva destas alterações, sendo que esta ocorre mais lentamente em relação à resolução da clínica e num período de tempo muito variável.⁶⁸⁻⁷⁴

A maioria dos casos descritos ocorre em contexto de SHH, o qual constitui a segunda causa mais prevalente de hemicoreia-hemibalismo de instalação aguda/subaguda.⁷⁰ A gestão terapêutica desta entidade passa pelo controlo glicémico, contudo, poderá haver necessidade de associar terapêutica farmacológica (por exemplo, antagonistas dopaminérgicos), para um melhor controlo sintomático.^{68,69}

O distúrbio hipercinético tende a melhorar e resolver em dias a semanas após controlo glicémico adequado, existindo, contudo, registos de casos refratários.⁷¹ Também existem descritos alguns casos de hemicoreia em contexto de hipoglicemia.⁷²

Conclusão

A DM é uma doença de elevada prevalência, pelo que é expectável que um extenso número de doentes desenvolvam complicações neurológicas, as quais acarretam morbilidade significativa. Por esse motivo é importante conhecê-las para proporcionar um diagnóstico precoce e tratamento dirigido. O controlo glicémico é uma medida fundamental, não só na prevenção destas complicações, como também no seu tratamento. Esta revisão pretendeu resumir a evidência científica existente sobre esta temática. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CB: Desenho, pesquisa, aquisição de dados e escrita do manuscrito

AC: Pesquisa e aquisição de dados.

PG, VP: Interpretação de dados, revisão do manuscrito.

MM: Desenho do trabalho, revisão do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

CB: Design, research, data acquisition, and manuscript writing.

AC: Research and data acquisition.

PG, VP: Data interpretation, manuscript revision.

MM: Study design, manuscript revision.

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Apoio Financeiro: Este trabalho não recebeu qualquer subsídio, bolsa ou financiamento.

Proveniência e Revisão por Pares: Não solicitado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

References / Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels: IDF; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2019, 2020 e 2021. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 03/2023. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia;2022.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024;47: S20–S42
4. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18:110-6. doi: 10.2174/1570161117666190405165151.
5. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes*.2008; 26:77–82. doi:10.2337/diaclin.26.2.77
6. Izenberg A, Perkins BA, Bril V. Diabetic Neuropathies. *Semin Neurol*. 2015;35:424-30. doi: 10.1055/s-0035-1558972.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47:S231-43. doi: 10.2337/dc24-S012.
8. Sun J, Wang Y, Zhang X, Zhu S, He H. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2020;14:435-44. doi:10.1016/j.pcd.2019.12.005
9. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. 3rd, Service FJ. 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*. 1993;43:817-24. doi: 10.1212/wnl.43.4.817. Erratum in: *Neurology*. 1993;43:2345.
10. Vianello A, Racca F, Vita GL, Pierucci P, Vita G. Motor neuron, peripheral nerve, and neuromuscular junction disorders. *Handb Clin Neurol*. 2022;189:259-70. doi: 10.1016/B978-0-323-91532-8.00014-8.
11. Callaghan BC, Gao L, Li Y, Zhou X, Reynolds E, Banerjee M, et al. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5:397-405. doi: 10.1002/acn3.531.
12. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement

- by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-54. doi: 10.2337/dc16-2042.
13. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal symmetric polyneuropathy: a review. *JAMA*. 2015; 314:2172-81. doi:10.1001/jama.2015.13611
 14. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD007543. doi:10.1002/14651858.CD007543.pub2
 15. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 2017;60:980-8. doi:10.1007/s00125-017-4253-z
 16. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98:31-43. doi: 10.1212/WNL.0000000000013038.
 17. Engel AG. 2014 Diabetic Neuropathies. In: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL, editors. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. New York: Springer; 2014. p. 1073-9
 18. Ko SH, Park SA, Cho JH, Song KH, Yoon KH, Cha BY, et al. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2008;31:1832-6. doi: 10.2337/dc08-0682.
 19. Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, Rodrigues LF. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J Diabetes*. 2021;12: 855-67. doi:10.4239/wjd.v12.i6.855
 20. Tang Y, Shah H, Bueno Junior CR, Sun X, Mitri J, Sambataro M, et al. Intensive Risk Factor Management and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes: The ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2021;44:164-73. doi: 10.2337/dc20-1842.
 21. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26:1895-901.
 22. Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014;37:31-8. doi:10.2337/dc13-2114.
 23. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93. doi: 10.1056/NEJMoa021778.
 24. Ng PS, Dyck PJ, Laughlin RS, Thapa P, Pinto MV, Dyck PJ. Lumbosacral radiculoplexus neuropathy: Incidence and the association with diabetes mellitus. *Neurology*. 2019;92:e1188-94. doi: 10.1212/WNL.0000000000007020.
 25. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999;53:2113-21. doi: 10.1212/wnl.53.9.2113
 26. Barohn RJ, Sahenk Z, Warmolts JR, Mendell JR. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol*. 1991;48:1130-5. doi: 10.1001/archneur.1991.00530230038018.
 27. Asbury AK, Daroff RB, Mackey EA. Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinic-pathological study. *Brain*. 1970;93:555-66.
 28. Lajmi H, Hmaied W, Ben Jalel W, Chelly Z, Ben Yakhlef A, Ben Zineb F, et al. Oculomotor palsy in diabetics. *J Fr Ophthalmol*. 2018;41:45-49. doi: 10.1016/j.jfo.2017.06.010.
 29. Dhume KU, Paul KE. Incidence of pupillary involvement, course of anisocoria and ophthalmoplegia in diabetic oculomotornerve palsy. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61:13-7.
 30. Park UC, Kim SJ, Hwang JM, Yu YS. Clinical features and natural history of acquired third, fourth and sixth nerve palsy. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:81-4.
 31. Kung NH, Van Stavern GP. Isolated Ocular Motor Nerve Palsies. *Semin Neurol*. 2015;35:539-48. doi: 10.1055/s-0035-1563568.
 32. Bell DS. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care*. 1994;17:213-9.
 33. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41:4317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz828.
 34. Lindegård B, Hillbom M. Associations between brain infarction, diabetes, and alcoholism: observations from the Gothenberg population cohort study. *Acta Neurol Scand*. 1987;75:195-200.
 35. Palumbo PJ, Elveback LR, Whisnant JP. Neurological complications of diabetes mellitus: transient ischaemic attack, stroke, and peripheral neuropathy. *Adv Neurol*. 1978;19: 593-601.
 36. Georgakis MK, Harshfield EL, Malik R, Franceschini N, Langenberg C, Wareham NJ, et al. Diabetes mellitus, glycemic traits, and cerebrovascular disease: a mendelian randomization study. *Neurology*. 2021;96:e1732-42. doi: 10.1212/WNL.00000000000011555.
 37. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:412-8. doi: 10.2337/dc16-2641. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017;40:809. doi: 10.2337/dc17-er06e. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017;40:1285. doi: 10.2337/dc17-er09.
 38. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Erratum in: *Stroke*. 2019;50:e440-e441. doi: 10.1161/STR.0000000000000215.
 39. Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev*. 2019;55:100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944.
 40. Monette MC, Baird A, Jackson DL. A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*. 2014;38:401-8. doi: 10.1016/j.cjcd.2014.01.014.
 41. Savellieff MG, Chen KS, Elzinga SE, Feldman EL. Diabetes and dementia: Clinical perspective, innovation, knowledge gaps. *J Diabetes Complications*. 2022;36:108333. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108333.
 42. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:726-35.
 43. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group; Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356:1842-52. doi: 10.1056/NEJMoa066397. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009;361:1914.
 44. Karter AJ, Laiteerapong N, Chin MH, Moffet HH, Parker MM, Sudore R, et al. Ethnic Differences in Geriatric Conditions and Diabetes Complications Among Older, Insured Adults with Diabetes: The Diabetes and Aging Study. *J Aging Health*. 2015;27:894-918. doi: 10.1177/0898264315569455.
 45. Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med*. 2015;31:101-15.
 46. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:246-55. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70088-3.

47. Smolina K, Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of dementia in patients hospitalized with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998–2011: A retrospective national record linkage cohort study. *Diabetologia*. 2015;58:942–50.
48. Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, Dementia and Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2016;40:73-6. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.09.006.
49. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404:572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0.
50. Karslioglu FE, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients *BMJ*. 2019; 365 :l1114 doi:10.1136/bmj.l1114.
51. Mustafa OG, Haq M, Dashora U, Castro E, Dhatriya KK; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care Group. Management of Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) in Adults: An updated guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care Group. *Diabet Med*. 2023;40:e15005. doi: 10.1111/dme.15005.
52. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37:3124–31.
53. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1335–43
54. Umpierrez GE, Murphy MB, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectr*. 2002;15:28–36.
55. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*. 2024;67:1455-79. doi: 10.1007/s00125-024-06183-8.
56. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47:S111-S125. doi: 10.2337/dc24-S006.
57. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:12-28. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05820.x.
58. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51:671–5. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
59. Licchetta L, Ferri L, Morsillo F, Faustini-Fustini M, Toni F, Pondrelli F, et al. Clinical characterization of non-ketotic hyperglycemia-related seizures: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Seizure*. 2023;106,:50–7. doi:10.1016/j.seizure.2023.01.018.
60. Herzog-Nichtweiß J, Salih F, Berning S, Malter MP, Pelz JO, Lochner P, et al. Prognosis and management of acute symptomatic seizures: a prospective, multicenter, observational study. *Ann Intensive Care*. 2023;13:85. doi: 10.1186/s13613-023-01183-0.
61. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 131– 53
62. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycaemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014;63:2188-95.
63. Bala MI, Chertcoff A, Saucedo M, Gonzalez F, Miquelini LA, Bonardo P, et al. Teaching NeuroImages: Nonketotic hyperglycemic hyperosmolar state mimicking acute ischemic stroke. *Neurology*. 2020;95:e2600-1. doi: 10.1212/WNL.00000000000010649.
64. Marren SM, Beale A, Yiin GS. Hyperosmolar hyperglycaemic state as a stroke cause or stroke mimic: an illustrative case and review of literature. *Clin Med*. 2022;22:83-6. doi: 10.7861/clinmed.2021-0734.
65. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012;11:261–71.
66. Sharma M, Menon B, Manam G. Hypoglycemic hemiparesis as stroke mimic with transient splenial lesion and internal capsule involvement: A reversible clinico-radiological concurrence. *J Postgrad Med*. 2022;68:109-11. doi: 10.4103/jpgm.jpgm_817_21. P
67. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211.
68. Arecco A, Ottaviani S, Boschetti M, Renzetti P, Marinelli L. Diabetic striatopathy: an updated overview of current knowledge and future perspectives. *J Endocrinol Invest*. 2024;47:1-15. doi: 10.1007/s40618-023-02166-5.
69. Chua CB, Sun CK, Hsu CW, Tai YC, Liang CY, Tsai IT. "Diabetic striatopathy": clinical presentations, controversy, pathogenesis, treatments, and outcomes. *Sci Rep*. 2020;10:1594. doi: 10.1038/s41598-020-58555-w.
70. Aras YG, Ulas SN, Acar T, Acar BA. Hemiballism and chorea with acute/subacute onset: a retrospective series. *Acta Neurol Belg*. 2023;123:591–7. doi:10.1007/s13760-023-02206-0
71. Oh SH, Lee KY, Im JH, Lee MS. Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a meta-analysis of 53 cases including four present cases. *J Neurol Sci*. 2002;200:57-62. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00133-8. PMID: 12127677.
72. Cincotta M, Walker RH. One Side of the Story; Clues to Etiology in Patients with Asymmetric Chorea. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2022;12:3. doi: 10.5334/tohm.675.
73. Direção Geral da Saúde. Norma para o Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática no Adulto e Idoso nº 043/2011 de 23/12/2011 atualizada em 13/07/2017. [Acedido em 26-01-2025]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/tratamento-farmacologico-da-dor-neuropatica-no-adulto-e-idoso.pdf>
74. Lai PH, Tien RD, Chang MH, Teng MM, Yang CF, Pan HB, et al. Chorea-ballismus with nonketotic hyperglycemia in primary diabetes mellitus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:1057-64.