



# EMIC

Educação Médica Continuada

## DOR



## Neuropatia Diabética

Fernando Gerchman, Pablo Brea Winckler,  
Vanessa Piccoli e Pedro Schestatsky

## NEUROPATIA DIABÉTICA

### **Fernando Gerchman**

Especialista em Medicina Interna, Endocrinologia e Metabologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Doutor em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), *Postdoc Clinical Research Fellowship* em Metabolologia, Endocrinologia e Nutrição pela Universidade de Washington, Professor do Departamento de Medicina Interna da UFRGS.

### **Pablo Brea Winckler**

Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS, Médico Neurologista e Neurofisiologista do HCPA e do Hospital Moinhos de Vento, Coordenador do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HCPA.

### **Vanessa Piccoli**

Médica Graduada pela UFRGS, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Endocrinologia da UFRGS.

### **Pedro Schestatsky**

Coordenador do DC de Dor da ABN. Neurofisiologista do HCPA, Doutorado pela Universidade Barcelona, Pós-doutorado pela Universidade de Harvard, Professor do Departamento de Medicina Interna da UFRGS.

### **Regulamento do Curso EMC**

- Neste curso haverá prova *online* no formato de gabarito, contendo 12 perguntas sobre Neuropatia Diabética.
- Para participar acesse [www.abneuro.org](http://www.abneuro.org). Os sócios da ABN deverão acessar com login e senha e os não-sócios deverão preencher cadastro.
- As provas estarão disponíveis até o dia 31/12/14.
- Este curso terá pontuação pela CNA.

### **Importante**

- É obrigatório informar os dados corretamente, pois serão cadastrados na CNA para a devida acreditação na revalidação do título de especialista.

# Neuropatia diabética • Revisão

Fernando Gerchman, Pablo Brea Winckler,  
Vanessa Piccoli e Pedro Schestatsky

## Resumo

A neuropatia diabética (ND) é um grupo heterogêneo de síndromes que afeta cerca de 50% dos pacientes com diabetes. Pode ocorrer também no pré-diabetes e na síndrome metabólica na ausência de graus mais significativos de hiperglicemia. Tem como sua maior morbidade o desenvolvimento de ulceração do membro inferior, evolução para gangrena e consequente amputação. O diagnóstico não deve ser realizado na presença isolada de um sinal ou sintoma, ou mesmo de uma alteração laboratorial. Para tal, devem ser preenchidos pelo menos dois critérios entre sintomas, sinais, déficit de condução nervosa, testes de sensibilidade quantitativos, ou de avaliação do sistema nervoso autonômico. O padrão clássico é o da neuropatia sensitivo-motora distal de fibras grossas e/ou finas com manifestações de déficit motor e sensitivo padrão botas e luva. No entanto, outros tipos de neuropatias podem ocorrer, incluindo as focais, as com predomínio motor, as autonômicas ou as puramente dolorosas (fibras finas). A identificação dos diferentes tipos de ND é fundamental, pois apresentam manejos e prognósticos distintos.

## Summary

### Diabetic neuropathy

Diabetic neuropathy (DN) is a heterogeneous group of syndromes that affects about 50% of patients with diabetes. It may also occur in pre-diabetes and metabolic syndrome in the absence of more significant degrees of hyperglycemia. The DN main cause of morbidity is the development of ulceration of the lower limb, its progression to gangrene and subsequent amputation. The diagnosis should not be performed based solely in the presence of a sign or symptom, or even a laboratory abnormality. In order to establish a correct diagnosis at least two criteria of signs and symptoms, as well as abnormalities in nerve conduction and quantitative sensory abnormalities must be present. The classic pattern of presentation is distal sensorimotor neuropathy affecting thick and/or small fibers in a sensory stock-and-glove pattern. However, other types of neuropathies can occur, including focal, predominantly motor, autonomic, or purely painful (small fibers) neuropathies. Detection of different types of DN is essential, because this might implicate in distinct management and prognosis.

## DEFINIÇÃO

A neuropatia diabética (ND) é um grupo heterogêneo de síndromes clínicas que afetam regiões distintas do sistema nervoso causando uma ampla variedade de manifestações clínicas, compatíveis com disfunção de nervos periféricos em pacientes com diabetes melito (DM) após exclusão de outras causas<sup>1,2</sup>. Até 10% dos pacientes com neuropatia apresentaram causas distintas não relacionadas à ND<sup>3</sup>. Sendo assim, um erro frequente ao se estabelecer o diagnóstico de ND é não se descartar outras doenças para os sintomas atribuídos à ND.

## EPIDEMIOLOGIA

A prevalência estimada varia de 5% a 100%, dependendo do critério de diagnóstico utilizado. Essa prevalência foi de 45% em uma coorte de 4.400 pacientes com DM seguidos por 25 anos<sup>4</sup>. Tem sido demonstrado que a ND pode ocorrer no pré-diabetes e na síndrome metabólica na ausência de graus mais significativos de hiperglicemia<sup>5,6</sup>. É responsável por 50% a 75% das amputações não traumáticas<sup>7,8</sup> e aumenta significativamente o risco de queda, especialmente naqueles pacientes que apresentam fraqueza em membros inferiores, ataxia e diminuição da capacidade funcional<sup>9</sup>. A depressão complica



EDITORA OMNIFARMA LTDA.  
Rua Capitão Otávio Machado, 410  
São Paulo, SP - CEP 04718-000  
PABX: 55.11.5180-6169  
E-mail: atendimento@editoraomnifarma.com.br

**Diretor Executivo:** Marcelo Valente. **Diretor:** José Eduardo Valente. **Assistente Administrativo:** Marcello Colosimo. **Contato:** Magali de Souza. **Coordenador de Produção:** Edson Honorio. **Diagramação:** Fernando F. dos Santos. **Revisão:** Renata Del Nero. © 2014 Editora OMNIFARMA Ltda. - Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/98. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, sem autorização prévia, por escrito da Editora OMNIFARMA Ltda., sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. O conteúdo deste material é de inteira responsabilidade dos autores. Cód. da Publicação: 4171[2].2014. **Distribuição exclusiva à classe médica.**

o manejo da dor neuropática e é um preditor de sua progressão<sup>10</sup>.

A ND tem como sua maior morbidade o desenvolvimento de ulceração e evolução para gangrena e amputação. Esse risco aumenta 12 vezes na presença de deformidade e 36 vezes na presença de história prévia de ulceração<sup>11</sup>. Quando a neuropatia autonômica diabética (NAD) está presente, a expectativa de vida reduz-se significativamente e a mortalidade pode ocorrer em 25% a 50% dos pacientes acometidos em cinco a dez anos<sup>12-15</sup>.

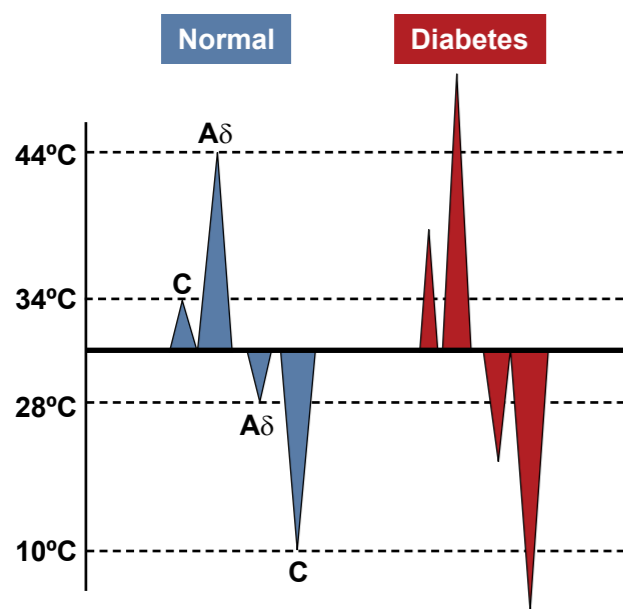
## CLASSIFICAÇÃO

De acordo com a Convenção de San Antonio, os principais grupos de ND são os seguintes<sup>16</sup>:

- ▶ Neuropatia subclínica, determinada por anormalidades eletrofisiológicas e nos testes quantitativos sensitivos.
- ▶ Neuropatia clínica difusa com síndromes sensitivo-motoras simétricas distais e autonômicas.
- ▶ Síndromes focais.

## HISTÓRIA NATURAL

As neuropatias sensitivas e autonômicas costumam ser insidiosas e progredir com o tempo de DM, enquanto que as mononeuropatias, radiculopatias e neuropatias dolorosas agudas manifestam-se através de um quadro



**Figura 1.** Limiares térmicos elevados na neuropatia diabética de fibras finas.

agudo, intenso e de curta duração, mas com regressão espontânea.

Embora houvesse um conceito de que as fibras grossas fossem as primeiras a serem acometidas, novos estudos sugerem que a lesão nas fibras finas podem anteceder a lesão de fibras grossas. A Figura 1 mostra um teste quantitativo sensitivo de temperatura de um paciente com diabetes incipiente demonstrando limiares térmicos aumentados indicativos de neuropatia de fibras finas. Nesses casos, pode haver dor neuropática concomitante (cerca de 20% das neuropatias de fibras finas são dolorosas). Há poucos dados referentes à progressão da neuropatia que acomete as fibras finas, embora seja definido que o quadro pode ocorrer já no pré-diabetes e possa responder à mudança de estilo de vida<sup>17</sup>.

Pouco se sabe a respeito da progressão da NAD. Sua progressão é significativa dois anos após o diagnóstico de DM<sup>18</sup>. Sua taxa de mortalidade tem sido estimada em 44% nos primeiros dois anos após o desenvolvimento de suas manifestações clínicas<sup>12</sup>. Uma metanálise demonstrou 29% de mortalidade 5,8 anos após o diagnóstico da neuropatia autonômica<sup>19</sup>. Outra metanálise demonstra que a presença de um maior número de critérios para o diagnóstico de ND cardíaca associa-se a um maior risco de mortalidade<sup>14</sup>. A análise de 15 estudos totalizando 2.900 pacientes demonstrou que esse risco é duas vezes maior em sua presença, aumentando para 3,5 se o número de critérios eleva-se para 2<sup>15</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico não deve ser realizado na presença de apenas um sinal, sintoma ou teste anormal. Devem ser preenchidos pelo menos dois critérios entre sintomas, sinais, déficit de condução nervosa, testes de sensibilidade quantitativos ou de avaliação do sistema nervoso autonômico<sup>20</sup>. O padrão clássico é o da neuropatia sensitivo-motora distal de fibras finas ou grossas com manifestações de déficit motor (leve) e sensorial de padrão “botas e luva”<sup>16,20</sup>.

No entanto, outros tipos de neuropatias podem ocorrer, incluindo as focais, as com predomínio motor, as autonômicas e as que cursam com dor intensa. Adicionalmente, as neuropatias periféricas podem ter manifestações de difícil diferenciação da doença arterial periférica e seu diagnóstico diferencial deve ser rea-

**Tabela 1.** Dor neuropática (DN) versus doença arterial periférica (DAP).

Características	DN	DAP
Local	Pés mais que panturrilha	Panturrilha, coxa e nádegas
Qualidade	Pontada, queimação, formigamento, superficial	Dor profunda
Dor em repouso	Frequente	Apenas em quadros avançados
Dor ao deambular	Melhora	Piora
Dor pior ao deitar	Sim	Não
Melhora do controle glicêmico	Retenção urinária, impotência	Pode piorar

lizado (Tabela 1). A identificação dos diferentes tipos é fundamental, pois apresentam-se manejos distintos e diferentes prognósticos.

## NEUROPATIAS DIFUSAS

### Neuropatia de fibras grossas

Podem envolver nervos motores ou sensitivos, ou ambos. Afeta as fibras mielinizadas podendo ser detectadas já em sua forma subclínica através da eletro-neuromiografia<sup>16,20</sup>. As manifestações clínicas ocorrem de maneira retrógrada, dos pododáctilos para os pés. A dor pode ser mínima, e o paciente relatar que caminha sobre algodão, ou que sente o pisar no chão estranho. Pode haver dificuldade e limitação ao virar a página de um livro ou ao se discriminarem moedas. Ao exame físico, pode haver atrofia dos pequenos músculos dos pés, levando a fraqueza e incapacidade de caminhar nas pontas dos dedos e calcanhares<sup>16,20</sup>. Os pododáctilos podem se tornar em martelo e os pés, equinos e quentes, por aumento de fluxo sanguíneo. As mãos também podem apresentar fraqueza. Deve ser avaliado o déficit de sensibilidade vibratória com o diapasão de 128 Hz, do senso de posição, de reflexos tendinosos profundos. O uso do monofilamento de 10g de *Semmes-Weinstein* deve ser feito em quatro locais por pé: hálux e cabeça do primeiro, terceiro e quinto metatarsianos a fim de se acessar o risco de ulceração<sup>21,22</sup>. Entretanto, deve se utilizar o monofilamento de 1g ou menos para se aumentar a sensibilidade do diagnóstico de 60% para 90%<sup>23</sup>.

### Neuropatia motora proximal

Afeta primariamente o idoso, com início insidioso ou rápido de dor unilateral de coxa, quadril ou nádegas, com evolução para acometimento bilateral, seguida

de fraqueza significativa de músculos proximais dos membros inferiores. Os pacientes apresentam dificuldade para se levantar da cadeira ou do chão (sinal de Gowers), enquanto que a marcha sobre dedos ou calcanhar é surpreendentemente preservada<sup>24</sup>. Pode coexistir com a neuropatia sensitivo-motora distal e a presença de fasciculações<sup>24</sup>.

Na presença desse padrão de neuropatia devem ser descartadas a polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP), a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), as vasculites inflamatórias ou a presença de anticorpos antigangliosídeos (GM1) e células neuronais<sup>25</sup>.

Estima-se que metade dos pacientes que se apresentam com neuropatia motora proximal apresente alguma forma de vasculite, enquanto que 9% apresentam CIDP, síndrome de anticorpo gangliosídeo ou MGUS<sup>9,25</sup>. Apesar de apresentar na maioria dos casos uma resolução espontânea em 1,5 a 2 anos, as neuropatias mediadas por anticorpos apresentam boas respostas com o uso de imunoterapia, imunoglobulina, etanercept ou azatioprina a curto prazo, e sua resposta ao tratamento depende da velocidade com que o diagnóstico é realizado<sup>26</sup>.

O diagnóstico pode ser realizado por biópsia do nervo obturador que demonstra desmielinização, deposição de imunoglobulina e infiltração de células inflamatórias no vasa nervorum<sup>27</sup>. O liquor revela aumento dos níveis de proteínas e pleocitose linfocítica. As opções de tratamento incluem imunoglobulina intravenosa para CIDP, plasmáfereze para MGUS e esteroides<sup>28</sup>. Para vasculites utilizam-se azatioprina, ciclofosfamida ou se suspendem os medicamentos que possam estar relacionados com seu desenvolvimento<sup>24,26,28,29</sup>.

Essas condições devem ser diferenciadas das este-

noses de coluna. Quando ocorre compressão do sistema vascular por processos degenerativos da coluna, a claudicação tipicamente ocorre na descida de lombas, aliviando ao inclinar o corpo para a frente, originando-se normalmente entre T12 e L1-2. Compressão de raiz nervosa é mais típica em L5-S1 e é identificada pela ressonância magnética da coluna lombossacra<sup>20,29</sup>. O tratamento pode variar, desde fisioterapia até a descompressão cirúrgica, definido pela intensidade dos achados, ou na presença de déficit motor, incontinência urinária ou fecal<sup>20</sup>.

### Neuropatia de fibras finas

A neuropatia de fibras curtas ocorre mais precocemente, seguidamente sem sinais objetivos ou eletrofisiológicos de lesão nervosa<sup>34</sup>. Ocorre dor e hiperalgesia nos membros inferiores preferencialmente à noite, mais em pés do que em mãos, seguida por perda de sensibilidade térmica (Figura 1) e redução da sensibilidade ao toque fino e ao monofilamento<sup>35</sup>. Pode ser precipitada até seis meses após a introdução da insulina, denominando-se, nesse caso, neurite insulínica<sup>36</sup>. Episódios agudos de dor podem ser severos e associados à limitação funcional. O paciente queixa-se de dor em pontada, lancinante ou aguda. Parestesias ou distorção da sensação, como agulhadas, formigamento, dormência, frio ou queimação também podem ocorrer. A porção inferior das pernas pode ficar desproporcionalmente dolorosa ao tato leve (alodinia), com dor excruciante ao toque dos pelos<sup>37</sup>. Por esse motivo, atividades diárias básicas e que cursam com contato dos membros inferiores com objetos, como sentar à mesa, podem se tornar de difícil realização e devem ser um dos itens questionados ao paciente na entrevista. O exame físico pode revelar ainda um pé frio, com pele seca e hiper-reatividade vasomotora à mudança de posição dos pés. A força e os reflexos encontram-se preservados. O diagnóstico clínico pode ser realizado com o monofilamento de 1g<sup>38</sup>.

A eletroneuromiografia não demonstra um padrão de anormalidade definido para essa situação, que pode ser confirmada de outras maneiras. A biópsia de pele quantifica a fibra nervosa curta epidérmica através da coloração com antígeno PG9,5<sup>27,39-41</sup>. Mais recentemente o acesso às fibras finas tem sido realizado através de microscopia confocal da córnea, resposta

ao pulso de *laser* com Doppler ou acetilcolina, resposta sudomotora ao estímulo colinérgico e potencial evocado de contato por calor (CHEPS)<sup>42-45</sup>.

### Neuropatia dolorosa crônica

A cronificação da dor pode ocorrer na neuropatia distal anos após o início do DM. A dor persiste por mais de seis meses e torna-se limitante. É extremamente resistente a todos os tipos de medicamentos, gera adição a narcóticos e é frustrante para pacientes e para a equipe médica. A melhora da dor pode estar relacionada à progressão de doença por perda neuronal<sup>46</sup>.

### Caquexia neuropática

Associa-se com perda de peso profunda e depressão severa. Ocorre predominantemente em homens em qualquer momento ao longo do curso do DM tipo 1 e tipo 2. É autolimitada e controlada por sintomáticos. Nessas situações devem-se descartar: doença de Fabry, amiloidose, infecção por HIV, intoxicação por metais pesados, especialmente arsênio, e consumo excessivo de álcool. Pode ocorrer sobreposta à neuropatia de fibras finas, e as manifestações de dor podem ser similares<sup>47</sup>.

### Neuropatia autonômica

A NAD associa-se a uma ampla variedade de sintomas que podem associar-se a diversos sistemas, incluindo cardiovascular, gastrointestinal e genitourinário (Tabela 2).

A NAD associa-se a um maior risco de doença cardiovascular e mortalidade<sup>14,15</sup>. Na coorte prospectiva do estudo EURODIAB, reunindo 2.700 pacientes com DM tipo 1, a NAD foi o fator independente mais associado à mortalidade<sup>48</sup>. A NAD também pode causar anidrose com formação de rachaduras nas plantas dos pés, calosidades e atrofia das unhas, aumentando o risco de ulceração e infecção de pele<sup>49</sup>. Além disso, pode ocorrer sudorese em face quando o paciente se alimenta (sudorese gustativa), resposta pupilar anormal, com perda de visão noturna e resposta de hormônios contrarregulatórios (glucagon e catecolaminas) prejudicada, causando dificuldade na identificação da hipoglicemia relacionada ao tratamento do DM<sup>49</sup>. Os principais fatores de risco para seu desenvolvimento são: tempo prolongado de DM, mau controle glicêmico e outros fatores de risco cardiovascular (hipertensão, tabagismo, índice de massa corporal elevado e hipertrigliceridemia)<sup>50</sup>.

**Tabela 2.** Manifestações clínicas da neuropatia autonômica diabética.

Sistema	Sintomas	Sinais
Cardiovascular	Tontura, síncope	Hipotensão postural, taquicardia fixa, morte súbita, infarto silencioso
Gastrointestinal	Gastroparesia, constipação, diarreia, incontinência fecal	Hipoglicemia, náuseas, vômitos, plenitude pós-prandial, emagrecimento.
Genitourinário	Retenção urinária, impotência	Retenção urinária, ITU de repetição, déficit de ereção

ITU: infecção do trato urinário.

### Tratamento da neuropatia autonômica diabética.

No ensaio clínico Steno de pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria utilizaram-se múltiplas intervenções farmacológicas e de mudança de estilo de vida, como aconselhamento nutricional, exercício e orientações quanto à suspensão do fumo, visando se atingirem metas para o tratamento de glicemia, dislipidemia e pressão arterial, além do uso de ácido acetilsalicílico e antioxidantes. A prevalência de NAD na avaliação inicial foi de 28%. Houve uma redução de 63% na incidência de NAD, mas não de neuropatia periférica, após 7,8 anos de seguimento<sup>51</sup>. Esse benefício persistiu por 13,3 anos de seguimento, com uma incidência 47% menor no grupo que foi submetido às múltiplas intervenções. Em pacientes com DM tipo 1, a incidência de NAD cardiovascular foi reduzida em 53% com a realização de um controle glicêmico intensivo no DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), com esse benefício persistindo após 14 anos de seguimento<sup>52</sup>.

### SUBTIPOS ESPECÍFICOS

#### NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR (NAC)

O paciente deve, quando possível, ser inserido num programa de exercício com o objetivo de melhorar a performance cardiovascular tendo em vista evidências sugerindo melhora da NAD cardiovascular precoce ou avançada com essa intervenção<sup>53,54</sup>. Um teste ergométrico é recomendado antes. Também se deve:

- ▶ Realizar mudança postural lentamente para os que apresentam sintomas posturais.
- ▶ Tensionar as pernas ao cruzá-las, ao se levantar aumenta o débito cardíaco em 16% e a pressão arterial

em 13% na presença de NAD e pode ter algum impacto nos sintomas posturais<sup>55</sup>.

- ▶ Realizar dorsiflexão dos pés e apertar uma pequena bola de borracha com as mãos antes de se levantar.
- ▶ Nos casos mais graves, pode-se utilizar o mineralocorticoide fludrocortisona (0,1 a 0,4 mg) e uma dieta hipersódica para aumentar o volume plasmático renal, medidas associadas a edema periférico e piora da hipertensão<sup>56</sup>.
- ▶ Tratamento de anemia com o uso criterioso eventual de eritropoietina pode ser útil<sup>57</sup>.
- ▶ Para os pacientes com hipotensão ortostática diurna e hipertensão ao deitar, o uso de anti-hipertensivos com meia-vida mais curta (captopril, diltiazem ou verapamil) deve ser indicado em casos individuais.

### NEUROPATIA AUTONÔMICA DO TRATO GASTROINTESTINAL

#### Gastroparesia diabética

Gastroparesia é uma síndrome cujos sintomas decorrem de esvaziamento gástrico tardio na ausência de obstrução mecânica. Os sintomas mais comuns são náusea, vômitos, sensação de estufamento e dor abdominal. O manejo do paciente com gastroparesia consiste de modificações dietéticas, hidratação e otimização do controle glicêmico<sup>58</sup>. Orienta-se o consumo de pequenas e frequentes porções de alimentos pobres em gorduras e ricos em fibras solúveis ao longo do dia<sup>58</sup>. Em caso de pacientes que não toleram alimentos sólidos, as refeições podem ser liquidificadas, e podem ser oferecidos suplementos vitamínicos em forma líquida<sup>59</sup>. A terapia farmacológica com uso de procinéticos e antieméticos é recomendada em casos de sintomas intensos ou persistentes<sup>58,59</sup>.

## Enteropatia diabética

A enteropatia diabética apresenta-se como diarreia com fezes líquidas, predominantemente à noite, podendo estar associada à incontinência fecal. Os pacientes podem apresentar períodos de hábito intestinal normal ou de constipação intercalados com períodos de diarreia<sup>58</sup>. O tratamento deve priorizar o manejo de desequilíbrios hidroeletrolíticos, o controle da glicemia e a avaliação de deficiências nutricionais<sup>58</sup>. Em caso de frequentes episódios de hipoglicemia, decorrentes de uso de insulina por pacientes que apresentam trânsito enteral alterado ou defeitos de absorção, o uso de nutrição parenteral pode ser indicado<sup>58,59</sup>.

## NEUROPATIA AUTÔNOMICA DO TRATO GENITOURINÁRIO

### Disfunção erétil

A prevalência de disfunção erétil aumenta com a idade e é mais comum em indivíduos portadores de doenças sistêmicas crônicas, tais como o DM. O controle intensivo da glicemia reduz as chances do desenvolvimento de disfunção erétil, porém não existem dados que demonstrem que isso possa melhorar ou reverter os sintomas<sup>51</sup>.

Em uma metanálise da Cochrane com oito estudos e 976 pacientes diabéticos com disfunção erétil agrupados, o tratamento com inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil, vardenafila ou tadalafila) demonstrou melhora em diversos índices de disfunção erétil em relação ao grupo controle. O risco de desenvolvimento de efeitos adversos foi maior no grupo intervenção e os eventos adversos mais comuns foram cefaleia e *flush*.

Apesar de a disfunção erétil em diabéticos ter etiologia predominantemente orgânica, aconselha-se avaliação e acompanhamento psicológico como terapia adicional ao tratamento farmacológico<sup>60</sup>.

### Incontinência urinária

O volume e a frequência urinária podem estar aumentados em pacientes sem controle adequado da glicemia. Incontinência por transbordamento ou por alteração de fluxo urinário pode ocorrer em casos de NAD, decorrentes da diminuição de percepção de enchimento vesical, secundária à perda da inervação autonômica aferente<sup>61</sup>.

A avaliação urodinâmica deve ser realizada para confirmação dos casos de disfunção vesical. O tratamento inclui manejo comportamental, com estabelecimento de horários fixos e frequentes para urinar, acompanhado de manobras específicas de fisioterapia. Os casos mais avançados de incontinência podem requerer sondagens vesicais de alívio intermitentes e até mesmo intervenção cirúrgica em casos específicos<sup>61</sup>.

## NEUROPATIAS FOCAIS

As mononeuropatias ocorrem predominantemente em idosos<sup>30</sup>. Apresentam curso agudo, autolimitado, associado à dor, com resolução em seis a oito semanas<sup>30</sup>. Ocorrem por obstrução vascular e entram em remissão quando fascículos nervosos adjacentes aos lesionados assumem a função dos atingidos. Devem ser diferenciados das síndromes de compressão que começam de maneira mais lenta, progredindo e persistindo sem intervenção. Os locais comuns de compressão em indivíduos com DM são os nervos radial, ulnar, mediano, femoral, cutâneo lateral da coxa, fibular, plantar lateral e medial<sup>30</sup>.

A síndrome do túnel do carpo ocorre duas a três vezes mais nos pacientes com DM, afetando até um terço dessa população<sup>31,32</sup>. O diagnóstico é realizado na presença dos sinais de Tinel e pela manobra de Phalen ou, quando necessária, com eletroneuromiografia. A terapia é realizada com descanso e uso de imobilizador de pulso de dia e de noite, e anti-inflamatórios não esteroides<sup>32</sup>. Na ausência de resposta adequada realiza-se a dissecação do ligamento volar carpal<sup>33</sup>. A indicação da intervenção cirúrgica deve levar em conta a gravidade dos sintomas, o aparecimento de déficit motor e a falência do tratamento clínico<sup>30</sup>.

## TRATAMENTO DA ND PERIFÉRICA

### Controle glicêmico intensivo

O *Diabetes Control and Complications Trial Research Group* demonstrou redução de 50% na incidência de ND em pacientes com DM tipo 1 sem ND e 56% daqueles com algum grau de ND subclínica e que foram tratados de maneira intensiva com insulina por cinco anos<sup>62</sup>. No UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), o grupo de pacientes com DM tipo 2 manejados de forma intensiva apresentou melho-

ra da condução nervosa e da percepção de vibração ao longo do tempo<sup>63-65</sup>. O controle glicêmico intensivo é definido como o manejo da glicemia capaz de atingir valores de hemoglobina glicada menores que 7%. Estudos recentes demonstraram que o controle intensivo deve ser particularizado de acordo com o perfil clínico do paciente<sup>66</sup>. Enquanto que pacientes conscientes, aderentes, com pouco tempo de DM e sem complicações devem atingir metas de controle glicêmico mais estritas (valores de HBA1c menor que 7%), aqueles mais idosos, com tempo de DM mais prolongado, que apresentam complicações micro ou macrovasculares devem ter seu controle glicêmico flexibilizado, podendo se aceitarem valores de HBA1c mais elevados (HBA1c menor que 8%)<sup>66</sup>.

## MANEJO FARMACOLÓGICO DA DOR

O tratamento sintomático da ND dolorosa segue uma ordem racional que leva em conta a eficácia do fármaco na redução da dor, seu perfil de efeitos adversos e custos<sup>20</sup>. Antes de se começar o tratamento deve se confirmar que a dor é causada pela ND. Lesão discal deve ser considerada se o quadro é abrupto ou após trauma. Nessa situação a dor é mais seguidamente unilateral, enquanto que na ND é bilateral<sup>20,37</sup>.

Doença arterial periférica deve ser descartada. A presença de diminuição de reflexos tendinosos profundos e a perda de sensibilidade não permitem afirmar que a dor seja causada por ND. Uma série de características permite diferenciar essas duas condições (Tabela 1).

O tratamento sintomático da ND dolorosa segue uma ordem racional que leva em conta a eficácia do fármaco em reduzir a dor, seus custos e efeitos adversos. A ND dolorosa pode sofrer resolução espontânea. Em um pequeno estudo observacional, a remissão ocorreu em 55% dos casos, especialmente se a ND relacionou-se a melhora do controle metabólico, tempo de DM curto, ou perda de peso significativa ocorreu antes de seu aparecimento<sup>67</sup>.

## ANTICONVULSIVANTES

A pregabalina é um inibidor pré-sináptico da liberação de neurotransmissores excitatórios, como substância P, glutamato, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina<sup>72</sup>. Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados de curta duração com 1.510 pacientes demonstrou que

doses progressivamente maiores (150, 300, 450 e 600 mg) associaram-se à progressiva melhora dos escores de dor, embora acompanhada por um aumento dos eventos adversos, como sonolência, tontura, sintomas visuais, ataxia, confusão e edema periférico. Deve ser levada em consideração na prescrição desse fármaco no tratamento da ND a sua associação com ganho de peso significativamente maior que com placebo (2% a 3,9% versus 0,7% de ganho maior que 7% do peso basal)<sup>73</sup>. A dose é inicialmente de 75 mg duas vezes ao dia e deve ser progressivamente aumentada até 300 mg/dia, a dose máxima aprovada para DM. A gabapentina apresenta atividade similar à da pregabalina, porém apresenta atividade no receptor GABA ou benzodiazepínico. Apresenta resultados conflitantes no manejo da ND e sua indicação deve ser restrita para seu tratamento<sup>74,75</sup>.

Enquanto que o ácido valproico (500 a 1.200 mg/dia) e a carbamazepina apresentam evidências de benefício em pequenos ensaios clínicos para a ND, o topiramato não se demonstrou eficaz em uma revisão sistemática<sup>76-78</sup>.

## ANTIDEPRESSIVOS

Tricíclicos são superiores a inibidores da recaptção da serotonina, com melhora progressiva da dor entre duas e seis semanas após o início do tratamento<sup>68</sup>. Embora seja necessário se atingirem doses menores do que aquelas usadas para depressão, a dose média efetiva para se obter controle dos sintomas foi 111 mg/dia para desipramina e 105 mg para amitriptilina. Em um ensaio clínico randomizado cruzado a eficácia da duloxetine foi similar à da amitriptilina para melhora da dor (55% versus 59%)<sup>69</sup>. Enquanto que a duloxetine causou menos boca seca que a amitriptilina (24% versus 55%), houve mais constipação em quem usou a primeira (37% versus 17%)<sup>69</sup>.

Tanto a amitriptilina quanto a desipramina podem ser usadas com pregabalina ou anticonvulsivantes, mas não com duloxetine. Nortriptilina pode substituir a amitriptilina na presença de sintomas colinérgicos. Tanto a amitriptilina quanto a nortriptilina são contraindicadas na presença de doença cardíaca. Nesses casos podem-se usar duloxetine ou venlafaxina. Antidepressivos tricíclicos devem ser introduzidos ao dormir à noite devido a seu efeito sedativo.

A eficácia da duloxetine na dose de 60 ou 120 mg foi

comprovada através da revisão sistemática de três ensaios clínicos de curta duração demonstrando obtenção de alívio em menos de uma semana. Eventos adversos mais comuns desse fármaco são: sonolência, tontura, redução de apetite, constipação e leve piora da glicemia<sup>70</sup>. A náusea pode ser reduzida com a tomada com estômago cheio<sup>70</sup>. Venlafaxina de liberação estendida na dose de 150 a 225 mg por dia demonstrou ser eficaz na redução da dor em um ensaio clínico de curta duração envolvendo 244 pacientes. Efeitos adversos comuns foram náuseas, sonolência, podendo ocorrer aumento da pressão arterial e alteração do ritmo cardíaco<sup>71</sup>.

## OUTROS FÁRMACOS

### Capsaicina

Componente natural da pimenta que causa analgesia através da aplicação tópica em creme que resulta em depleção local da substância P. Ensaios clínicos demonstram um efeito modesto, mas significativo de redução da dor na ND<sup>79,80</sup>. Pode ser adicionada como creme a 0,075% três a quatro vezes por dia em pacientes refratários ou intolerantes a antidepressivos e anticonvulsivantes. Muitos pacientes não toleram a dor em queimação local, que é exacerbada em contato com água quente ou temperatura ambiente elevada<sup>81</sup>.

### Ácido alfalipoico

É um potente antioxidante e tem sido associado com benefício para ND em alguns ensaios clínicos demonstrando uma redução da dor maior que 50% em uma maior proporção de pacientes em uso do fármaco *versus* placebo (50% a 62% *versus* 26%)<sup>82</sup>. Não

houve vantagens em se utilizarem doses maiores que 600 mg/dia<sup>83</sup>.

Apesar de o benefício a longo prazo não ter sido testado, esse fármaco deve ser utilizado em pacientes refratários ao tratamento com antidepressivos e anticonvulsivantes. Os principais efeitos adversos são: náusea, vômito e vertigem<sup>81,83</sup>.

### Opioides

Ensaios clínicos pequenos e de pequena duração demonstraram eficácia na redução de dor em ND<sup>81</sup>. Apesar de sua eficácia, os opioides não são recomendados para o tratamento de ND, pelo potencial de adição a longo prazo e pela carência de dados demonstrando eficácia a longo prazo<sup>81</sup>.

### Combinação de fármacos

A gabapentina foi testada em combinação com morfina e nortriptilina e foi mais eficaz que o uso desses fármacos em monoterapia em ensaios clínicos de curta duração<sup>84</sup>.

### Estimulação elétrica nervosa

Dois pequenos ensaios clínicos sugerem eficácia em reduzir os sintomas relacionados à ND com estimulação elétrica<sup>85,86</sup>. Três ensaios clínicos pequenos sugerem o mesmo benefício com a estimulação elétrica percutânea<sup>87-89</sup>.

### Outros agentes

Acetil-L-carnitina, isosorbida *spray* e anti-inflamatórios não esteroides foram testados em ensaios clínicos e os resultados sugerem benefício para redução de dor na ND<sup>81,90,91</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009;72(2):177-84.
- Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):947-99, xi.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, 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*. 1993;43(4):817-24.
- Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl)]. *Diabete & metabolisme*. 1977;3(4):245-56.
- Pittenger GL, Ray M, Burcus NI, McNulty P, Basta B, Vinik AI. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1974-9.
- Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology*. 2001;57(9):1701-4.
- Holzer SE, Camerota A, Martens L, Cuerton T, Crystal-Peters J, Zagari M. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther*. 1998;20(1):169-81.
- Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 1994;331(13):854-60.
- Resnick HE, Stansberry KB, Harris TB, Tirivedi M, Smith K, Morgan P, Vinik AI. Diabetes, peripheral neuropathy, and old age disability. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):43-50.
- Vileikyte L, Peyrot M, Bundy C, Rubin RR, Leventhal H, Mora P, et al. The development and validation of a neuropathy- and foot ulcer-specific quality of life instrument. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2549-55.
- Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-9.
- Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik AI. The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care*. 1996;19(7):751-4.
- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993;10(9):820-4.
- 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(6):1895-901.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
- Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988;11(7):592-7.
- Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1294-9.
- Karamitsos DT, Didangelos TP, Athyros VG, Kontopoulos AG. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;42(1):55-63.
- Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev*. 1994;10(4):339-83.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
- Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. *J Fam Pract*. 2000;49(11 Suppl):S17-29.
- Mayfield JA, Reiber GE, Nelson RG, Greene T. Do foot examinations reduce the risk of diabetic amputation? *J Fam Pract*. 2000;49(6):499-504.
- Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB, Holland MT, McNitt PM, Colen LE. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1995;18(6):574-84.
- Sander HW, Chokroverty S. Diabetic amyotrophy: current concepts. *Semin Neurol*. 1996;16(2):173-8.
- Steck AJ, Kappos L. Gangliosides and autoimmune neuropathies: classification and clinical aspects of autoimmune neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57 Suppl:26-8.
- Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, Martinez-Arizala A, Bradley WG. Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol*. 2002;59(5):751-7.
- Griffin JW, McArthur JC, Polydefkis M. Assessment of cutaneous innervation by skin biopsies. *Curr Opin Neurol*. 2001;14(5):655-9.
- Milicevic Z, Newlon PG, Pittenger GL, Stansberry KB, Vinik AI. Anti-ganglioside GM1 antibody and distal symmetric "diabetic polyneuropathy" with dominant motor features. *Diabetologia*. 1997;40(11):1364-5.
- Vinik AI. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clin Geriatr Med*. 1999;15(2):293-320.
- Vinik AI, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1783-8.
- Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE. Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus, and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg*. 2002;48(3):269-73.
- Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(3):565-9.
- Dawson DM. Entrapment neuropathies of the upper extremities. *N Engl J Med*. 1993;329(27):2013-8.
- Hanson P, Schumacker P, Debugne T, Clerin M. Evaluation of somatic and autonomic small fibers neuropathy in diabetes. *Am J Phys Med Rehabil*. 1992;71(1):44-7.
- Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Luzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*. 1992;15(12):1926-75.
- Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, Ward JD. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia*. 1996;39(3):329-35.
- ird SJ, Brown MJ. The clinical spectrum of diabetic neuropathy. *Semin Neurol*. 1996;16(2):115-22.
- Valk GD, de Sonnaville JJ, van Houtum WH, Heine RJ, van Eijk JT, Bouter LM, Bertelsmann FW. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. *Muscle Nerve*. 1997;20(1):116-8.
- McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*. 1998;55(12):1513-20.
- Dalsgaard CJ, Rydh M, Haegerstrand A. Cutaneous innervation in man visualized with protein gene product 9.5 (PGP 9.5) antibodies. *Histochemistry*. 1989;92(5):385-90.
- McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, Hauer P, Macko C, Cornblath DR, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology*. 1995;45(10):1848-55.
- Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(3):193-200.
- Medici C, Barraza G, Castillo CD, Morales M, Schestatsky P, Casanova-Molla J, Valls-Sole J. Disturbed sensory perception of changes in thermoalgesic stimuli in patients with small fiber neuropathies. *Pain*. 2013;154(10):2100-7.
- Schestatsky P, Stefani LC, Sanches PR, Silva Junior DP, Torres IL, Dall-Agnol L, et al. Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):943-8.
- Schestatsky P, Gerchman F, Valls-Sole J. Neurophysiological tools for small fiber assessment in painful diabetic neuropathy (comment letter). *Pain Med*. 2009;10(3):601; author reply 602.
- Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs*. 2007;67(4):569-85.

47. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes*. 1974;23(5):418-23.
48. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(2):334-9.
49. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
50. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.
51. 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(5):383-93.
52. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998;41(4):416-23.
53. Howorka K, Pumplra J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):206-14.
54. Pagkalos M, Koutlianos N, Kouidi E, Pagkalos E, Mandroukas K, Deligiannis A. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *Br J Sports Med*. 2008;42(1):47-54.
55. Ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Wieling W. Effects of leg muscle pumping and tensing on orthostatic arterial pressure: a study in normal subjects and patients with autonomic failure. *Clin Sci (Lond)*. 1994;87(5):553-8.
56. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. *Br Med J*. 1976;1(6014):872-4.
57. Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med*. 1993;329(9):611-5.
58. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-622.
59. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18-37.
60. McCulloch DK, Hosking DJ, Tobert A. A pragmatic approach to sexual dysfunction in diabetic men: psychosexual counselling. *Diabet Med*. 1986;3(5):485-9.
61. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, Howards SS, Stamm WE, Stapleton AE. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):177-85.
62. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
63. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
64. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
65. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
66. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
67. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995;38(6):869-80.
68. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992;326(19):1250-6.
69. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(4):818-22.
70. Duloxetine (Cymbalta) for diabetic neuropathic pain. *Med Lett Drugs Ther*. 2005;47(1215-6):67-8.
71. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2004;110(3):697-706.
72. Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA. Inhibition of K(+)-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci Lett*. 2000;280(2):107-10.
73. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1448-54.
74. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1831-6.
75. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):251-2.
76. Kocher DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes — a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(5):248-52.
77. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia*. 1969;5(4):215-8.
78. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD008314.
79. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. Capsaicin Study Group. *Diabetes Care*. 1992;15(2):159-65.
80. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care*. 1992;15(1):8-14.
81. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011;76(20):1758-65.
82. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770-6.
83. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365-70.
84. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1324-34.
85. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1702-5.
86. Forst T, Nguyen M, Forst S, Disselhoff B, Pohlmann T, Pflutzner A. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17(3):163-8.
87. Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname ES, Ahmed HE, Proctor TJ, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care*. 2000;23(3):365-70.
88. Oyibo SO, Breislin K, Boulton AJ. Electrical stimulation therapy through stocking electrodes for painful diabetic neuropathy: a double blind, controlled crossover study. *Diabet Med*. 2004;21(8):940-4.
89. Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G, Peretti E, Cordonio MC, et al. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48(5):817-23.
90. Quattraro A, Roca P, Donzella C, Acampora R, Marfella R, Giugliano D. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1995;38(1):123.
91. Yuen KC, Baker NR, Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1699-703.

### 1. Qual a causa mais comum de polineuropatia no mundo?

- [A] Quimioterapia  
[B] Hanseníase  
[C] Uremia  
[D] Vasculites  
[E] Diabetes

### 2. A neuropatia diabética é uma das complicações mais comuns do diabetes melito que pode resultar em dor, perda de mobilidade e até mesmo amputação. Em relação a essa condição clínica, qual a afirmação INCORRETA?

- [A] Pacientes do sexo masculino desenvolvem neuropatia diabética mais precocemente do que aqueles do sexo feminino.  
[B] Não existe influência da raça em relação à predisposição para neuropatia diabética.  
[C] Hiperglicemia crônica, duração de diabetes melito, idade do paciente, hipertensão, tabagismo e dislipidemia são fatores de risco para desenvolvimento e progressão da polineuropatia diabética.  
[D] Medicamentos anticonvulsivantes como gabapentina, pregabalina e carbamazepina podem ser utilizados no tratamento da dor desencadeada pela neuropatia diabética.  
[E] A dor neuropática ocorre em cerca de 15% daqueles pacientes com neuropatia diabética.

### 3. Qual das seguintes intervenções demonstrou ser eficaz na diminuição do risco ou atraso para o surgimento da polineuropatia simétrica nos pacientes diabéticos tipo I.

- [A] Controle glicêmico agressivo.  
[B] Inibidores da aldolase redutase.  
[C] Antioxidantes.  
[D] Fator de crescimento nervoso.  
[E] Precusores opiáceos.

### 4. Um paciente de 35 anos de idade, com diabetes melito tipo I diagnosticado aos 12 anos, iniciou com disestesias nos dedos dos pés aos 22, evoluindo com aumento progressivo da área dos sintomas ao longo dos anos. Atualmente, apresenta disestesias na altura dos joelhos e também nos dedos da mão. Ao exame físico, a sensação termalgésica é diminuída nos joelhos, com um gradiente progressivo distalmente. O reflexo tendinoso Aquileu é presente, porém diminuído bilateralmente, demais reflexos tendinosos são normais. A eletroneuromiografia revela neuroconduções normais. Qual das seguintes condições melhor caracteriza o quadro?

- [A] Espondilose cervical.  
[B] Hipoperfusão talâmica.  
[C] Parestesia psicogênica.  
[D] Neuropatia de fibras finas.  
[E] Siringomielia.

### 5. Qual dos seguintes testes apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de neuropatia de fibras finas?

- [A] Variabilidade da frequência cardíaca durante a inspiração profunda.  
[B] Velocidade de neurocondução nervosa.  
[C] Teste quantitativo sensitivo (teste de limiares térmicos).  
[D] Resposta simpática cutânea.  
[E] Índice de Valsalva.

### 6. Paciente de 70 anos com diabetes tipo II apresentando há três meses sensação de dor e parestesias nos pés. O exame físico e a

investigação eletroneuromiográfica são sugestivos de polineuropatia sensitiva e motora, axonal e desmielinizante simétrica distal. Qual dos seguintes testes deve ser solicitado na sequência da avaliação clínica?

- [A] Nenhum.  
[B] Anticorpos para síndromes paraneoplásicas.  
[C] Cobre sérico.  
[D] Eletroforese de proteínas.  
[E] Metais pesados urinários.

### 7. Qual das seguintes opções é um forte preditor de mortalidade num paciente com diabetes tipo I diagnosticado há dez anos?

- [A] Idade.  
[B] Tempo de duração da diabetes.  
[C] Disautonomia.  
[D] Níveis de colesterol LDL.  
[E] Hipertensão arterial.

### 8. Qual das seguintes alternativas não é compatível com o diagnóstico de diabetes?

- [A] Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL.  
[B] Teste de tolerância a 75 g de glicose aos 120 min.  $\geq 126$  mg/dL.  
[C] HbA1c  $\geq 6,5\%$ .  
[D] Todas acima.  
[E] Nenhuma acima.

### 9. São sinais/sintomas de disautonomia:

- [A] Arritmia cardíaca.  
[B] Náusea.  
[C] Disfunção erétil.  
[D] Anidrose.  
[E] Todas acima.

### 10. Quais abaixo são sintomas característicos de amiotrofia diabética?

- [A] Dor lombar irradiada para coxa.  
[B] Atrofia muscular.  
[C] Fraqueza muscular proximal dos membros inferiores.  
[D] Nunca acomete os membros superiores.  
[E] Alternativa A e B.

### 11. São complicações secundárias à neuropatia diabética, exceto:

- [A] Pé diabético.  
[B] Obesidade.  
[C] Dor neuropática.  
[D] Disautonomia.  
[E] Fraqueza muscular.

### 12. Um homem de 70 anos apresenta-se com neuropatia diabética dolorosa. Levando em consideração sua história de hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, quais das seguintes medicações utilizadas no tratamento da neuropatia diabética dolorosa deveria ser evitado devido a seu significativo risco de elevação da pressão arterial.

- [A] Amitriptilina.  
[B] Imipramina.  
[C] Morfina.  
[D] Tramadol.  
[E] Venlafaxina.





# Devolva o alívio<sup>1,2</sup> com dorene<sup>®</sup> pregabalina

ONEI

## O alívio da dor<sup>1,2</sup> ao alcance do paciente.<sup>3</sup>

Na Fibromialgia:<sup>4</sup>  
Eficaz na redução da dor (grau de recomendação A),<sup>5</sup> melhora da fadiga e da qualidade de vida.<sup>6</sup>

Na Dor Neuropática:<sup>4</sup>  
Eficácia comprovada<sup>7</sup> e melhora dos distúrbios do sono e da ansiedade.<sup>8</sup>

A pregabalina com preço mais acessível do mercado.<sup>3</sup>

PMC<sup>3</sup>  
ICMS  
18%

<b>Prebictal</b>	<b>Lyrice</b>
R\$ 35,43 75 mg x 14 caps	R\$ 54,52 75 mg x 14 caps
R\$ 70,87 75 mg x28 caps	R\$ 109,03 75 mg x30 caps
R\$ 108,68 150 mg x 28 caps	R\$ 167,20 150 mg x 28 caps

<b>dorene<sup>®</sup></b> pregabalina
R\$ 30,18 75 mg x 15 caps
R\$ 60,37 75 mg x 30 caps
R\$ 92,56 150 mg x 30 caps



**Referências Bibliográficas:** 1. TOLLE, T. et al. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *European Journal of Pain*, v. 12, n. 2, p. 203-213, 2008. 2. OHTA, H. et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, v. 14, N. 217, 2012. 3. Kairos Web Brasil. Disponível em: <http://brasil.kairosweb.com>. Acesso em: Junho 2014. 4. Bula do produto DORENE: cápsulas. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Guarulhos, SP Achê Laboratórios Farmacêuticos S.A. 5. HEYMANN, R.E. et al. Consenso Brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*, v. 50, n.1, p.56-66, 2010. 6. ZAREBA, G. New treatment options in the management of fibromyalgia: role of pregabalin. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 4, n.6, p. 1193-1201, 2008. 7. MOORE, R.A. et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*. In: The Cochrane Library, v. 8, n. CD007076, 2009. 8. FINNERUP, N.B.; JENSEN, T.S. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 3, n.6, p.885-891, 2007.

**DORENE (pregabalina) 75 mg e 150 mg. Cápsula. USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (vide Indicações).** Indicações: Dor Neuropática; Epilepsia; Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG); Fibromialgia. **Contraindicações:** Dorene é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula. **Precauções e advertências:** Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem utilizar pregabalina cápsulas. Alguns pacientes diabéticos sob tratamento com pregabalina que obtiverem ganho de peso podem necessitar de ajuste da medicação hipoglicêmica. Houve relatos de reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema. Pregabalina deve ser descontinuado imediatamente se ocorrerem sintomas de angioedema, tais como edema facial, perioral ou da via aérea superior. O tratamento com pregabalina está associado com tontura e sonolência, que pode aumentar a ocorrência de acidentes (queda) na população idosa. Pacientes devem ser alertados para ter cautela até que os efeitos potenciais de pregabalina sejam familiares. Visão borrada transitória e outras alterações na acuidade visual foram reportadas por pacientes tratados com pregabalina. A descontinuação da pregabalina pode resultar na resolução ou melhora desses sintomas visuais. Foram observados sintomas de retirada em alguns pacientes após a descontinuação do tratamento prolongado e de curto prazo com pregabalina. Os seguintes eventos foram mencionados: insônia, dor de cabeça, náusea, ansiedade, hiperidrose e diarreia (vide item Reações Adversas). Como é o caso com qualquer droga ativa do SNC, deve-se avaliar cuidadosamente o histórico de pacientes quanto ao abuso de drogas e observá-los quanto a sinais de abuso da pregabalina. Foi relatada melhora da função renal após a descontinuação ou redução da dose de pregabalina. Houve relatos pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes recebendo pregabalina. Devido aos dados limitados de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, Dorene deve ser administrado com cautela nesses pacientes (vide item 9. Reações Adversas). **Efeitos sobre a Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas:** Dorene pode produzir tontura e sonolência que, portanto, podem prejudicar a habilidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir, operar máquinas complexas, ou se engajar em outras atividades potencialmente perigosas até que se saiba se este medicamento afeta a sua capacidade de executar tais atividades. **Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco:** Vide item Posologia. **Gravidez e lactação:** Não há dados adequados sobre o uso de pregabalina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial a humanos é desconhecido. Portanto, Dorene não deve ser utilizado durante a gravidez. Métodos contraceptivos eficazes devem ser utilizados por mulheres com potencial de engravidar. **A pregabalina é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** **Uso durante a Lactação:** Não se sabe se a pregabalina é excretada no leite materno de humanos. Entretanto, está presente no leite de ratas. Portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Dorene. **Interações medicamentosas:** A pregabalina provavelmente não inibe o metabolismo de fármacos *in vitro* e nem se liga a proteínas plasmáticas. A pregabalina pode potencializar os efeitos do etanol e lorazepam. A pregabalina parece ser aditiva no prejuízo da função cognitiva e coordenação motora grosseira causado pela oxicodeona. Em experiência pós-comercialização, houve relatos de insuficiência respiratória e coma em pacientes sob tratamento de pregabalina e outros medicamentos antidepressivos do SNC. Há relatos pós-comercialização de eventos relacionados à redução da função do trato gastrointestinal inferior (por ex, obstrução intestinal, íleo paralítico, constipação) quando a pregabalina foi coadministrada com medicamentos que têm o potencial para produzir constipação, tais como analgésicos opioides. Não foram conduzidos estudos de interação farmacodinâmica específica em voluntários idosos. **Reações adversas:** As reações adversas mais comuns foram tontura e sonolência, em geral, de intensidade leve a moderada. As reações adversas comuns foram: Aumento de apetite, Confusão, desorientação, irritabilidade, humor eufórico, diminuição da libido, insônia, Ataxia, coordenação anormal, transtorno de equilíbrio, amnésia, distúrbios de atenção, dificuldade de memória, tremores, disartria, parestesia, sedação, letargia, Visão turva, diplopia, Vertigem, Vômitos, distensão abdominal, constipação, boca seca, flatulência, disfunção erétil, edema periférico, edema, marcha anormal, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga e aumento de peso. **As seguintes reações adversas foram relatadas durante a pós-comercialização:** Sistema imune: angioedema, reação alérgica, hipersensibilidade. Sistema nervoso: dor de cabeça, perda de consciência, prejuízo mental. **Oftalmológicos:** ceratite. **Cardíacos:** insuficiência cardíaca congestiva. **Respiratório e torácico:** edema pulmonar. **Gastrointestinais:** edema de língua, diarreia, náusea. **Pele e tecido subcutâneo:** inchaço da face, prurido. **Renais e urinários:** retenção urinária. **Reprodutor e mamas:** ginecomastia. **Geral:** mal-estar. **Idosos (acima de 65 anos de idade):** Num total de 998 pacientes idosos, não foram observadas diferenças quanto a segurança geral, em comparação aos pacientes com menos de 65 anos de idade. **Posologia:** Dorene deve ser utilizado por via oral, com ou sem alimentos. Cada cápsula de Dorene contém 75 mg ou 150 mg de pregabalina. **Dor Neuropática:** A dose inicial recomendada de Dorene é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Para a maioria dos pacientes, 150 mg duas vezes ao dia é a dose ideal. Com base na resposta individual e na tolerabilidade do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, até uma dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia após mais uma semana. **Epilepsia:** A dose inicial recomendada de Dorene é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após 1 semana. A dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia pode ser atingida após mais 1 semana. **Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG):** A dose varia de 150 a 600 mg/dia, divididas em duas ou três doses. A necessidade para o tratamento deve ser reavaliada regularmente. **Fibromialgia:** A dose recomendada de Dorene é de 300 a 450 mg/dia. A dose deve ser iniciada com 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos, e a dose pode ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia (300 mg/dia) em uma semana baseado na eficácia e tolerabilidade individuais. **Descontinuação do Tratamento:** Se Dorene for descontinuado, recomenda-se que isto seja feito gradualmente durante no mínimo 1 semana. **Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** A redução da dosagem em pacientes com a função renal comprometida deve ser individualizada de acordo com o clearance de creatinina. Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose diária de Dorene deve ser ajustada com base na função renal. Além da dose diária, uma dose suplementar deve ser administrada imediatamente após cada tratamento de 4 horas de hemodiálise. **Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática. **Uso em Crianças:** A segurança e a eficácia de pregabalina em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade ainda não foram estabelecidas. O uso em crianças não é recomendado. **Uso em Adolescentes (12 a 17 anos de idade):** Pacientes adolescentes com epilepsia podem receber a dose como adultos. A segurança e a eficácia de pregabalina em pacientes abaixo de 18 anos de idade com dor neuropática não foram estabelecidas. **Uso em Pacientes Idosos (acima de 65 anos de idade):** Pacientes idosos podem necessitar de redução da dose de Dorene devido à diminuição da função renal. **Dose Omitida:** Caso o paciente esqueça de tomar Dorene no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. **Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. MS - 1.0573.0457. MB 02\_VP SAP 4475900.**

**Contraindicações:** Dorene não deve ser utilizado se você tem hipersensibilidade (alergia) conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula. **Interações medicamentosas:** A pregabalina pode potencializar o efeito da oxicodeona (analgésico), bebidas alcoólicas e de lorazepam (tranquilizante). Quando usado com analgésicos opioides, a pregabalina pode reduzir a função do trato gastrointestinal inferior (por ex, obstrução intestinal, constipação – intestino preso). Houve relatos de insuficiência respiratória e coma em pacientes sob tratamento de pregabalina e outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central.

**CAC**  
Central de  
atendimento  
a clientes  
0800 701 6900  
cac@ache.com.br  
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

**Campanha**  
**RESPEITO**  
PELA PRESCRIÇÃO  
E PELA ADESAO  
AO TRATAMENTO  
achê

Material técnico-científico de distribuição exclusiva a profissionais de saúde habilitados à prescrição e/ou dispensação de medicamentos.

7013164 – Agosto/2014

**achê**  
Quem valoriza a vida, valoriza a prescrição médica.