



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

***ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA***

**Ana Patrícia dos Santos Silva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação da  
Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho**

**2019**





**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

***ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA***

**Ana Patrícia dos Santos Silva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação da  
Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho**

**2019**



## ***ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA***

Declaro ser o(a) autor(a) deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída

---

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



## Agradecimentos

O curso de Ciências Farmacêuticas foi, do ponto de vista pessoal, uma prova de superação. Tive que aprender a acreditar em mim, naquilo que valho e nas competências que tenho. Existiram momentos menos bons, em que a vontade de desistir e o “não sou capaz” pareciam vencer. Nesses momentos, tive a sorte de ter sempre por perto um ombro amigo.

Muito obrigada à Maria Inês Pinho por todas as horas de estudo conjuntas e todas as “forcinhas”.

Muito, muito obrigada à Patrícia Pinto, por nunca me deixar sozinha.

O tempo que passei na UAlg fez-me crescer enquanto pessoa e limar algumas arestas da minha personalidade. Para isso tive uma grande família que me enriqueceu a nível pessoal, como nenhuma outra experiência antes vivida: a *Feminis Ferventis*. A elas, a todas elas, o meu muito obrigada por termos caminhado sempre juntas, com um único objetivo: levar o nosso “barquinho” a bom porto. Por vocês, Faro será sempre Saudade!

À minha família que esteve sempre presente, fosse qual fosse a circunstância, a maior das gratidões para a vida.

À Vanessa, por todas as vezes que me “ralhou” e por todos os sorrisos e lágrimas partilhados, sempre nos momentos certos.

À Sara, por me fazer sonhar e acreditar que posso querer sempre mais.

A todos aqueles que cruzaram o meu caminho e o marcaram de alguma forma, obrigada.

Ao meu avô, que por infortúnio da vida já não teve tempo de ver aquilo com que sonhava: a neta favorita tornar-se Farmacêutica.





## Resumo

A Dor é classificada, pela *Internacional Association for the Study of Pain*, como uma experiência sensorial ou emocional desagradável, associada a uma potencial ou real lesão tecidual.

A Diabetes *Mellitus* é uma doença metabólica crônica, tendo como principal característica o aumento dos níveis de glicose na corrente sanguínea.

A dor neuropática diabética é uma disfunção do sistema somatossensorial, associada à Diabetes *Mellitus*. É considerada uma das principais complicações desta doença, estimando-se que existe em cerca de 50% dos doentes diabéticos de todo o mundo. Sintomas como alodínia, parestesia, hiperestesia e hiperalgesia são característicos de dor neuropática diabética.

Os mecanismos fisiopatológicos da doença ainda não se encontram bem definidos, o que dificulta a abordagem terapêutica. Esta apresenta ainda muitas falhas, especialmente no que toca aos efeitos adversos, uma vez que são utilizadas classes terapêuticas não específicos para a patologia (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noredrenalina, anticonvulsionantes e fármacos opióides).

Novos alvos terapêuticos têm que ser descobertos, de maneira a tornar a abordagem da dor neuropática diabética mais efetiva e segura.

Por outro lado, sabe-se que melhorias nos hábitos alimentares, prática de exercício físico, controlo dos níveis de glicémia e verificação do estado dos pés são medidas não farmacológicas que atrasam a evolução da doença. O farmacêutico detém um papel fulcral tanto na educação do doente para estas medidas, sensibilizando-o para a sua importância, como para a toma correta da medicação.

**Palavras-chave: Dor neuropática; Dor neuropática Diabética; Diabetes *Mellitus***



## Abstract

Pain is classified by the International Association for the Study of Pain as an unpleasant sensory or emotional experience associated with a potential or actual tissue damage.

Diabetes Mellitus is a chronic metabolic disease characterized by high blood glucose levels.

Diabetic peripheral neuropathy is a somatosensory system dysfunction associated with Diabetes Mellitus. It is considered one of the main complications of this condition, affecting about 50% of diabetic patients worldwide. Symptoms such as allodynia, paraesthesia, hyperesthesia and hyperalgesia are characteristic of diabetic peripheral neuropathy.

The pathophysiological mechanisms of the disease are not yet fully known, which makes the therapeutic approach difficult. It still has many limitations, especially adverse effects, due to the lack of targeted treatments for pathophysiology.

New therapeutic targets must be discovered to make the approach of diabetic peripheral neuropathy more effective and safe.

On the other hand, it is known that improvements in eating habits, physical exercise, control of blood glucose levels and verification of the condition of the feet are non-pharmacological measures that delay the evolution of the disease. The pharmacist plays a key role in educating the patient about these measures, making them aware of their importance as well as taking the medication correctly.

**Keywords: Neuropathic pain; Diabetic Perihperal Neuropathy; Diabetes Mellitus**



## Índice

<b>1.</b>	<b>Dor</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1.</b>	<b>Dor neuropática</b> .....	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Diabetes <i>Mellitus</i></b> .....	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Dor Neuropática Diabética</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1.</b>	<b>Epidemiologia</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2.</b>	<b>Fisiopatologia</b> .....	<b>13</b>
3.2.1.	Ativação da via dos polióis .....	14
3.2.2.	Glicação não enzimática de proteínas .....	15
3.2.3.	Aumento da concentração da proteína C quinase .....	15
3.2.4.	Via da Hexosamina .....	15
<b>3.3.</b>	<b>Sintomatologia e Diagnóstico</b> .....	<b>16</b>
3.3.1.	Avaliação da dor .....	19
3.3.1.1.	Escala Analógica.....	19
3.3.1.2.	Escala Numérica.....	19
3.3.1.3.	Escala Qualitativa.....	20
3.3.1.4.	Escala das Faces.....	20
3.3.1.5.	Escala DOLOPLUS.....	21
<b>3.4.</b>	<b>Abordagem Terapêutica</b> .....	<b>22</b>
3.4.1.	Terapêutica Farmacológica .....	23
3.4.1.1.	Fármacos de Aplicação sistémica .....	23
3.4.1.2.	Fármacos de aplicação tópica.....	29
3.4.2.	Tratamento não farmacológico.....	30
3.4.2.1.	Estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS).....	30
3.4.2.2.	Acupuntura .....	31
3.4.3.	Terapêuticas Futuras.....	32
3.4.3.1.	Tanezumab .....	32
3.4.3.2.	Células estaminais derivadas de tecido adiposo (ASCs).....	33
<b>4.</b>	<b>Papel do Farmacêutico na Dor Neuropática Diabética</b> .....	<b>34</b>
<b>4.1.</b>	<b>Educação e informação do doente</b> .....	<b>34</b>
<b>4.2.</b>	<b>Prevenção de úlceras cutâneas nos membros inferiores</b> .....	<b>35</b>

<b>4.3.</b>	<b>Dispensa ativa da medicação .....</b>	<b>35</b>
<b>4.4.</b>	<b>Controlo dos níveis de glicémia, pressão arterial e colesterol .....</b>	<b>36</b>
<b>4.5.</b>	<b>Apoio psicossocial .....</b>	<b>36</b>
<b>5.</b>	<b>Conclusão .....</b>	<b>37</b>
<b>6.</b>	<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>38</b>
<b>7.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>44</b>

## Índice de Figuras

<b>Fig. 1-</b> Utilização do Monofilamento de <i>Semmes-Weintein</i> . Adaptado de (63).....	17
<b>Fig. 2</b> – Ilustração da técnica de pesquisa de reflexos patelares e aquilianos. Adaptado de (61) .....	18
<b>Fig. 3</b> – Escala Visual Analógica ou Escala de <i>Likert</i> . Adaptado de (30).....	19
<b>Fig. 4</b> – Escala Numérica. Adaptado de (30). .....	20
<b>Fig. 5</b> – Escala Qualitativa. Adaptado de (30). .....	20
<b>Fig. 6</b> – Escala das faces ou <i>Faces pain Scale</i> . Adaptado de (32).....	21
<b>Fig. 7</b> – Mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos. Adaptado de (40). .....	24
<b>Fig. 8</b> – Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da recaptção da Serotonina e Noradrenalina. Adaptado de (44). .....	25
<b>Fig. 9</b> – Mecanismo de ação da pregabalina e gabapentina. Adaptado de (62). .....	26
<b>Fig. 10</b> – Tipos de recetores opióides. Adaptado de (6). .....	28
<b>Fig. 11</b> – Aparelho de Estimulação nervosa elétrica transcutânea. Adaptado de (42). .....	30

## Índice de Anexos

<b>Anexo 1</b> - Douleur Neuropathique 4 Questions. ....	<b>44</b>
<b>Anexo 2</b> - Folha de registo de Sinais e Sintomas Vitais. ....	<b>45</b>
<b>Anexo 3</b> - Árvore de Decisão Clínica. ....	<b>46</b>



## Índice de Tabelas

**Tabela 1** – Tipos de manifestações da dor neuropática. Adaptado de (4)..... 7

**Tabela 2** – Sintomas característicos da dor neuropática diabética. Adaptado de (6). ..... **Error!**

**Bookmark not defined.**

**Tabela 3** – Tipos de fibras nervosas. Adaptado de (6). ..... 13

**Tabela 4** – Estádios da dor neuropática diabética. Adaptado de (9). ..... 16

## Siglas

**IASP** – *International Association for the Study of Pain*

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**CGRP** – Péptido relacionado com o gene da calcitonina

**NADPH** – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

**AGE** – Produtos finais de glicação avançada

**PKC** – Proteína C quinase

**DN4** – *Douleur Neuropathique en questions*

**FPS-R** – *Faces Pain scale revised*

**DM** – *Diabetes Mellitus*

**DPN** – *Diabetic Peripheral Neuropathy*

**NCDEG** – *National Center for Diabetes, Endocrinology and Genetics*

**MNSI** – *Michigan Neuropathy Screening Instrument*

**NSS** – *Neuropathy Symptom Score*

**NDS** – *Neuropathy Disability Score*

**TCAs** – Antidepressivos tricíclicos

**SNRIs** – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina

**b.i.d.** – *Bis in die*

**t.i.d.** – *Ter in die*

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GABA** – Ácido aminobutírico

**QOL** – *Quality of Life*

**AAN** – *American Association of Neurology*

**NICE** – *The National Institute of Care and Health Excellence*

**TENS** – *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*

**NGF** – *Nerve Growth Factor*

**TrK** – *Tropomyosin Kinase receptor*

**ASCs** – *Adipose derived stem cells*

**VEGF** – *Vascular Endothelial Growth Factor*

**USF** - Unidade de Saúde Familiar

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

*“O fenómeno doloroso acompanha, de forma transversal, a generalidade das situações patológicas que requerem cuidados de saúde, sendo o seu tratamento um dever dos profissionais, um direito dos doentes e um passo fundamental para a humanização das unidades de saúde em Portugal.”*



## 1. Dor

A dor é definida como uma experiência desagradável, seja ela a nível sensorial ou emocional, associada a lesão tecidual existente ou potencial, e descrita segundo essa mesma lesão (1). É considerada uma sensação que afeta uma, ou várias partes do corpo, mas também é caracterizada como uma experiência emocional. Aleada às componentes física e emocional, está a perceção. A dor é, acima de tudo, uma sensação subjetiva, tendo como base a interpretação de cada indivíduo. Esta última pode dar-nos informações acerca do tipo de dor, localização e intensidade da mesma. Fisiologicamente, a dor é definida como a ocorrência de uma resposta cerebral, resultante de estímulos periféricos (2).

Existem dois tipos distintos de dor (3,4):

**Dor nociceptiva** – Caracterizada por um estímulo nódico, que provoca a ativação dos recetores nociceptivos;

**Dor neuropática** – Caracterizada por uma disfunção ou lesão nociceptiva, ao nível do sistema nervoso central, ou periférico.

### 1.1. Dor neuropática

A dor neuropática é caracterizada por uma lesão ou disfunção do sistema somatossensorial, provocando uma sensação de queimadura, formigueiro, ou choque elétrico, despoletada por estímulos que, outrora, não seriam dolorosos (alodínia) (5):

Na dor neuropática diabética (DPN), esta lesão ou disfunção ocorre ao nível dos nervos periféricos.

Pode manifestar-se de várias formas: através de fenómenos negativos (manifestações motoras, sensoriais e autonómicas) e positivos, como é mostrado na **tabela 1** (4):

Tabela 1 – Sintomas característicos da dor neuropática diabética. Adaptado de (6).

Fenómenos negativos	Fenómenos positivos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Paresia</li><li>• Hipoestesia</li><li>• Hipoalgesia</li><li>• Vasodilatação</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alodínia</li><li>• Distonia</li><li>• Parestesia</li><li>• Hiperestesia</li><li>• Hipoestesia</li><li>• Vasoconstrição</li></ul>

Como manifestação motora ocorrem paresias (paralisias em que existe perda de força muscular) e manifestações sensoriais, que podem ser hipoestésias e hipoalgesia (perda de sensibilidade e sensação dolorosa, respetivamente). No que toca à manifestação autonómica, esta apresenta-se na forma de vasodilatação. Como fenómeno positivo pode manifestar-se através de distonias (contrações involuntárias), hiperalgesia (sensação dolorosa exagerada), alodínia, parestesias (sensação anormal desagradável) e vasoconstrição (4).

Na **tabela 2** encontram-se resumidos os sintomas característicos da dor neuropática (6).

Tabela 2 – Tipos de manifestações da dor neuropática. Adaptado de (4).

Sintomas	Descrição
<b>Parestesia</b>	Sensação anormal desagradável, habitualmente descrita como formigueiro, picadas ou choque elétrico
<b>Hipostesia</b>	Diminuição da sensibilidade a estímulos sensoriais
<b>Hiperestesia</b>	Aumento da sensibilidade a estímulos sensoriais
<b>Hipoalgesia</b>	Resposta dolorosa diminuída a um estímulo doloroso
<b>Hiperalgesia</b>	Resposta dolorosa aumentada a um estímulo doloroso
<b>Alodínia</b>	Dor em resposta a estímulo não doloroso

## 2. Diabetes *Mellitus*

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crónica, de origem metabólica, caracterizada pelo aumento dos níveis de glicose no sangue, ou seja, pela hiperglicemia. Esta pode ser derivada de uma deficiente produção de insulina, ou pela sua insuficiente ação (7).

É uma patologia cada vez mais prevalente na sociedade, podendo provocar lesões nos rins, coração, olhos e nervos periféricos (8).

Existem vários tipos de diabetes, sendo os principais a DM tipo 1 e a tipo 2. A DM tipo 1 é uma condição autoimune, na qual há uma destruição massiva das células produtoras de insulina (células  $\beta$ -pancreáticas), acabando por se manifestar numa deficiente ou inexistente produção de insulina (7).

A DM tipo 2 acontece quando o corpo humano desenvolve insulinoresistência, devido a fatores genéticos (predisposição genética), ambientais (hábitos de vida, sedentarismo) e sociais (stress, ansiedade) (7,8).

### 3. Dor Neuropática Diabética

A DPN é a principal complicação da diabetes, tanto para a DM tipo 1, como para a DM tipo 2. Está criticamente relacionada com o tempo de evolução da doença, o controlo da glicémia e o índice de massa corporal (IMC). Outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de neuropatia são a doença cardiovascular, os níveis de triglicéridos elevados, a hipertensão arterial e o tabagismo (9).

Existem vários tipos de neuropatias diabéticas. A mais comum é a polineuropatia simétrica distal, caracterizada por uma perda de sensibilidade nas extremidades e dor, tanto aguda (inferior a 12 meses), como crónica (superior a 12 meses). É uma dor que está sempre presente, caracterizada por sintomas neuropáticos como hiperalgesia, alodínia e parestesias, que tendencialmente pioram durante a noite (6,9).

Outra neuropatia diabética é a polirradiculopatia, caracterizada por uma dor intensa, associada a incapacidade motora, que afeta uma ou mais zonas nervosas, tais como, o quadril, a coxa e o tórax. Na maioria das situações é uma neuropatia que pode demorar entre 6-12 meses a ser resolvida (6).

A mononeuropatia diabética é também caracterizada por uma dor intensa e perda de capacidade motora, contudo afeta apenas um nervo (6).

Pode ainda ocorrer, em indivíduos com DM tipo 1 ou tipo 2, o desenvolvimento de neuropatia autonómica, à qual está associada uma disfunção dos sistemas noradrenérgicos, colinérgicos ou peptidérgicos. Relaciona-se com o sistema cardiovascular, provocando taquicardia e hipotensão ortostática, e pode interferir com os processos de sudorese, através de alterações ao nível do sistema nervoso simpático, provocando hiperidrose dos membros superiores e anidrose ao nível dos membros inferiores, o que aumenta o risco de pé diabético. Este tipo de neuropatia diabética pode ainda diminuir a sensibilidade à hipoglicémia, podendo colocar o doente em situação de hipoglicémia severa (6).



### 3.1. Epidemiologia

A epidemiologia da DPN é complexa de estudar, devido à carência de dados (10).

A DPN, de entre as várias complicações associadas à DM, é a que mais afeta a qualidade de vida do doente e, portanto, a que apresenta maior mortalidade e morbilidade, afetando cerca de 50% dos diabéticos (11). Além disso, apresenta-se também como a maior causa de amputações não consequentes de traumas (12).

Estima-se que existem cerca de 60 milhões de diabéticos na Europa e 425 milhões em todo o mundo (13). Em 2045, prevê-se que a patologia afete cerca de 629 milhões de indivíduos. No que toca à DPN, sabe-se que esta afeta cerca de 12-50% dos diabéticos (14).

O grande intervalo percentual prende-se ao facto de existirem variações nas populações em estudo, nos critérios de diagnóstico e métodos de seleção (15).

Em Portugal, no ano de 2015, 1% dos casos de internamento nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS), por complicações da diabetes, foi referente a manifestações neurológicas e 7% dos casos foram referentes a manifestações circulatórias periféricas.(16)

No que toca ao pé diabético, a principal complicação associada à DPN, 16,7 num universo de 100 000 habitantes são internamentos associados ao pé diabético.(16)

Em 2015, na Jordânia, foi realizado um estudo transversal, em que foram incluídos doentes DM tipo 2, com idade superior a 18 anos e com visitas regulares ao *National Center for Diabetes, Endocrinology and Genetics* (NCDEG) nos últimos 6 meses.

O estudo incluiu um total de 1003 doentes, tendo-se realizado o recrutamento de novembro de 2014 a fevereiro de 2015 (17).

O diagnóstico para DPN foi realizado com o *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI). Este questionário é composto por duas partes distintas (18): **Historial do doente**, composto por 15 questões a serem respondidas pelo doente; **Avaliação física**, preenchida pelo profissional de saúde, onde são examinados os pés do doente, os seus reflexos e sensibilidades vibratória e à pressão.

A prevalência de DPN no estudo foi de 39,5%. Desta percentagem, 88,1% apresentava um valor igual, ou superior a 7 no MNSI, no que diz respeito ao historial clínico.

Em 2015, na Líbia, foi feito um estudo transversal com um total de 367 indivíduos diagnosticados com DM tipo 2. O estudo decorreu entre maio de 2015 e outubro de 2016 e tinha como objetivo estabelecer a prevalência de DPN na população em estudo. A prevalência de DNP foi de 30,5%, sendo 34,6% doentes do sexo masculino e 65,4% doentes do sexo feminino (15).

Em 2011, na África do Sul, foi feito um estudo transversal e descritivo, onde foram incluídos 1046 doentes de 50 unidades de saúde diferentes. Dos 1046 doentes aceites no estudo, 535 eram do sexo masculino e 510 do sexo feminino. A média das suas idades foi de 55,9 anos. Dos 1046 doentes, apenas 1036 terminaram o estudo. A prevalência de DPN foi estimada no valor de 27,8% (11).

Fazendo a análise dos dados invariáveis, o estudo mostrou que idade, género, raça e duração da diabetes são fatores que afetam significativamente o risco de DPN. Este está aumentado em 71% a partir da faixa etária 50-64 anos, tendo a raça negra a mesma percentagem de risco. O género também se mostrou determinante, tendo as mulheres um risco aumentado de 59%. No que toca ao diagnóstico de diabetes, este torna-se um fator preponderante quando o doente está diagnosticado há mais de 10 anos (aumento de risco de 55%) (11).

Dos doentes que completaram o questionário DN4 (961), 38,3% alegaram não ter qualquer sintoma de dor neuropática, 9,6% reportou um sintoma e 52,2% diz ter dois ou mais sintomas. Os sintomas mais prevalentes do estudo foram sensação de queimadura (reportada por 36,5% dos doentes), picadas e ardor (reportados por 35,4% dos doentes) e formigueiro (sentido por 31,2% dos mesmos) (11).

No Reino Unido, em 2011, foi realizado um estudo observacional coorte, onde se obteve um valor de incidência por cada 10 000 habitantes, por ano, de 3,1 para DPN. Estimou-se também que este valor de incidência tende a aumentar com a idade, tornando-se mais notório a partir dos 75 anos, afetando mais o sexo masculino (19).

Em 2011, também no Reino Unido, foi realizado um estudo observacional coorte numa população diabética, com o objetivo de definir a prevalência de sintomas de DPN, a sua relação com o estadio da patologia e a influência do tipo de diabetes, género, idade e etnia (20).

Para isso foram utilizadas várias ferramentas de apoio. Entre elas, o *Neuropathy Symptom Score* (NSS) e o *Neuropathy Disability Score* (NDS), para confirmar o diagnóstico de neuropatia.

O estudo foi feito com um total de 15 692 doentes, de 6 distritos diferentes de Inglaterra. A prevalência de sintomas de DPN, para a população em estudo, foi de 21% (NSS $\geq$ 5 e NDS $\geq$ 3). Destes, 60% dos diabéticos em estudo sofrem de dor neuropática severa, ou seja, NSS $>$ 8. Apurou-se, ainda, que os sintomas são mais prevalentes em doentes com DM tipo 2, onde a percentagem é de 35%, comparando com 22,7% para DM tipo 1. O género onde a DPN se tornou mais evidente foi no género feminino, prevalecendo em 23% das doentes, enquanto o género masculino deteve 19%. De entre as etnias em estudo, aquela em que os sintomas de DPN foram mais prevalentes foi na população sul asiática (38%), enquanto a europeia e africana ficam-se pelos 34% e 32%, respetivamente.(20)

Em 2003, nos Estados Unidos, foi realizado um modelo de estudo de custo/doença, com o objetivo de quantificar os custos da DPN para o serviço de saúde americano. O estudo decorreu no ano de 2001 e concluiu que a DPN tinha uma prevalência de 59,4% (21).

### 3.2. Fisiopatologia

A fisiopatologia da DPN ainda não é totalmente entendida, contudo, sabe-se que grandes descontrolos da glicémia são a chave para o desenvolvimento da mesma (22).

Uma hiperglicemia prolongada, ou recorrente, provoca a degeneração de neurónios, dando origem a massas fibrosas pouco organizadas, os neuromas. Os neuromas, apresentam hiperexcitabilidade, o que vai gerar impulsos ectópicos, provocando danos em células vizinhas saudáveis (22,23).

Estas lesões traduzem-se em alterações microvasculares e podem ser explicadas através de dois mecanismos: **sensibilização periférica** e **sensibilização central**.

No que toca à sensibilização periférica, esta ocorre com libertação de mediadores inflamatórios, como a bradicinina, fatores de crescimento, prostaglandinas ou leucotrienos, levando a uma ativação das vias de transdução de sinal intracelular, na parte terminal dos nociceptores aferentes primários, ao nível da raiz dorsal da membrana ganglionar (23).

Os nociceptores aferentes primários classificam-se segundo o seu diâmetro, grau de mielinização e velocidade de condução de sinal. Podem ser A ( $\beta$  e  $\delta$ ) ou C. As suas características encontram-se descritas na **tabela 3** (6,22,24).

Tabela 1 – Tipos de fibras nervosas. Adaptado de (6).

Tipos de fibras	Características	Diâmetro	Velocidade de condução	Tipos de Estímulo
A $\beta$	Grossas; Mielinizadas	6-12 $\mu\text{m}$	30-70 m/s	Resposta a toques leves, estímulos de movimento. Existem em regiões que enervam zonas da pele e não estão associadas a dor.
A $\delta$	Finas; Mielinizadas	1-5 $\mu\text{m}$	12-30 m/s	Estímulo mecânico (resposta ao frio); dor nociceptiva. Existem em zonas que enervam a pele.
C	Finas; Não mielinizadas	0,2-1,5 $\mu\text{m}$	0,5-2 m/s	Estímulo mecânico, dor lenta e difusa, resposta a calor e frio. Existem em zonas que enervam a pele, músculo e víscera

Esta ativação aumenta a produção, transporte e alterações dos canais de transdução de iões dependentes da voltagem, como é o caso do Na<sup>+</sup>. – **Regulação positiva de canais de Na<sup>+</sup> dependentes de voltagem** (6).

Quando ocorre este tipo de regulação há um aumento da atividade ao longo do nociceptor aferente primário, levando a hiperexcitabilidade (diminuição do limiar de ativação), hiperreactividade a estímulos e libertação anormal de neurotransmissores, como a substância P, o glutamato e o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) (6).

Depois de se gerar atividade pelos mediadores inflamatórios, durante a sensibilização periférica, ocorre uma indução de excitabilidade na espinal medula. O neurónio aferente primário recebe o sinal e transmite-o ao neurónio aferente secundário, presente na espinal medula. Aqui o sinal percorre o trato espinotalâmico, subindo através do tronco cerebral, até chegar ao tálamo. No tálamo existe uma fissura, denominada adesão intertalâmica, que é a região responsável pela perceção da dor. É quando o sinal chega à adesão intertalâmica que termina a via ascendente da dor. A este processo dá-se o nome de sensibilização central (6,23,25,26).

Estas alterações podem ser explicadas através de vários mecanismos (12,27–29):

- Ativação da via dos polióis;
- Glicação não enzimática de proteínas;
- Aumento da concentração da proteína C quinase;
- Aumento do fluxo da via da hexosamina.

#### 3.1.1. Ativação da via dos polióis

É uma via que tem como enzimas a aldose redutase e a sorbitol desidrogenase. Em condições fisiológicas normais, converte aldeídos tóxicos em álcoois menos ativos. Quando temos um estado de hiperglicemia, ou seja, elevadas concentrações de glicose nas células, a aldose redutase vai reduzir a glicose a sorbitol, com consumo de NADPH. O sorbitol, através da sorbitol desidrogenase, é oxidado a frutose, com consumo de NAD<sup>+</sup> (28).

O consumo de NADPH, aquando da redução da glicose a sorbitol, vai aumentar o *stress* oxidativo intracelular, uma vez que a regeneração da glutathione fica comprometida (o NADPH participa na regeneração da mesma) (12).

Assim, a via dos polióis é apontada como uma das mais importantes para a indução de *stress* oxidativo, e como a principal via para explicar a fisiopatologia da neuropatia diabética (28).

### 3.1.2. Glicação não enzimática de proteínas

Esta via dá-se em três níveis distintos (12):

- **Tecido endotelial:** Ocorrem modificações nas proteínas intracelulares do tecido endotelial, incluindo proteínas envolvidas no processo de transcrição;
- **Difusão de produtos finais de glicação avançada (AGE) e modificação extracelular da matriz molecular:** Ocorre saída de AGE das células, o que vai provocar alterações de sinal entre a matriz molecular e as células, causando disfunção celular;
- **Saída de produtos AGE da célula:** Há difusão dos produtos AGE para o espaço extracelular, o que vai levar a modificações em proteínas que circulam no sangue, nomeadamente, a albumina. Estas alterações vão ativar os produtos AGE, tendo como consequência a produção e libertação de citocinas e fatores de crescimento, mediadores que desencadeiam as alterações microvasculares observadas na neuropatia.

### 3.1.3. Aumento da concentração da proteína C quinase

Na presença de elevadas concentrações de glicose dá-se um aumento da síntese de diacilglicerol, que é responsável por ativar cofatores para a proteína C quinase (PKC). A PKC influencia a expressão de genes, fazendo dois tipos de regulação: regulação negativa, diminuindo a concentração de óxido nítrico endotelial, e regulação positiva da endotelina-1 (vasoconstritor), desencadeando alterações no metabolismo das células *Shwann* e portanto no fluxo axonal (12).

### 3.1.4. Via da Hexosamina

É uma via que também está ligada às altas concentrações de glicose intracelular. Quando esta está aumentada é metabolizada através da glicólise. A frutose-6-fosfato formada dá origem a uridina difosfato-N-acetil glucosamina, resultando daqui alterações na expressão de genes, que provoca neuro-inflamação (12,29).

### 3.2. Sintomatologia e Diagnóstico

Um dos primeiros passos a dar na avaliação e diagnóstico da dor é perceber que tipo de dor está a afetar o doente. Se houver sintomas característicos de dor neuropática pode ser realizado o *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4) que, inicialmente, foi validado em França e Espanha, mas nos dias de hoje está traduzido para outras línguas. É composto por 10 *itens*: 3 referentes a exame físico e 7 a características descritas pelo doente. Cada *item*, em caso de resposta positiva, tem a pontuação de 1 valor. Se a pontuação total for igual ou superior a 4 valores estamos perante a possibilidade de existência de dor neuropática (30). A versão portuguesa encontra-se em **anexo 1** (31).

No que toca à DPN, esta tem uma sintomatologia que, apesar de muito característica, é também muito subjetiva. Os sinais e sintomas podem aparecer apenas em estadios avançados da patologia e, consoante o estadio em que a mesma se encontra, assim são os sintomas associados. No **quadro 4** encontram-se representados os vários graus (9).

Tabela 2 – Estadios da dor neuropática diabética. Adaptado de (9).

Estadio 0/1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sem neuropatia diagnosticada</li><li>• Sem sintomas</li></ul>
Estadio 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Dor crónica:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Sensação de queimadura, formigueiro, ardor, picadas, choque elétrico, tendencialmente piores à noite</li><li>• Reflexos reduzidos ou ausentes</li></ul></li><li>• <b>Dor aguda:</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Dor difusa</li><li>• Hiperestesia</li><li>• Perda de sensibilidade</li></ul></li><li>• <b>Sem dor</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Perda parcial ou total de sensibilidade</li><li>• Sensação térmica diminuída</li></ul></li></ul>
Estadio 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lesões nos membros inferiores</li><li>• Ulcerações</li><li>• Pé de <i>Charcot</i></li><li>• Amputação</li></ul>

No que toca à análise vascular, esta visa avaliar a temperatura do pé, identificar a presença de pulso periférico tibial posterior e pedioso, e analisar a sudação e o estado da pele (9,32).

É feito um exame completo para despistar sinais de infecção ou úlcera, calosidades, deformações e perdas de massa muscular (9).

A observação neurológica é feita com recurso a duas destas quatro sensibilidades:

- Sensibilidade à pressão;
- Sensibilidade táctil;
- Sensibilidade vibratória;
- Sensibilidade térmica;
- Pesquisa de reflexos patelares e aquilianos.

### Sensibilidade à pressão

A sensibilidade à pressão é avaliada através do teste do Monofilamento de *Semmes-Weintein*. O doente deve estar deitado, de barriga para cima, sem ver os locais de aplicação do monofilamento. O teste deve iniciar-se nas mãos, cotovelos ou testa, seguindo-se os pés. Na **figura 1** encontram-se as regiões que devem ser testadas (33).



Fig. 1- Utilização do Monofilamento de *Semmes-Weintein*. Adaptado de (75)

O monofilamento deve ser aplicado de forma perpendicular, com pressão suficiente para o fazer dobrar ligeiramente. O doente vai sendo interrogado acerca do que está a sentir e onde. Deve ser realizado três vezes em cada local, alternando entre toques reais e falsos. É considerada a presença de sensação protetora se, em cada local, duas de três respostas estiverem certa (33,34).



### Sensibilidade Tátil

A sensibilidade tátil é avaliada com recurso a um algodão. Tal como no teste da pressão, é perguntado ao doente o que sente e onde sente (33,34).

### Sensibilidade Vibratória

A sensibilidade vibratória é avaliada através do teste do diapasão. É utilizado um diapasão 128 Hz, que é primeiramente colocado no cotovelo, clavícula ou punho. De seguida, o diapasão é colocado numa parte óssea do lado dorsal da falange distal do primeiro dedo do pé, e é perguntado ao doente se sente alguma vibração e onde. O teste deve ser repetido três vezes, alternando entre toques reais e falsos. Considera-se que o doente detém sensibilidade à vibração se responder corretamente a dois dos três toques vibratórios (34).

### Sensibilidade Térmica

Para o teste da sensibilidade térmica é utilizado o diapasão 128Hz e o Monofilamento de *Semmes-Weintein*. O objetivo é compreender se o doente tem perceção das mudanças de temperatura dos dois objetos (33,34).

### Pesquisa de reflexos patelares e aquilianos

A pesquisa de reflexos é feita para determinar os reflexos musculares, com recurso ao martelo de reflexos. É efetuado nas regiões aquiliana e patelar, como observado na **figura 2** (33,34).



Fig. 2 – Ilustração da técnica de pesquisa de reflexos patelares e aquilianos. Adaptado de (76)

### 3.2.1. Avaliação da dor

Para auxiliar os profissionais de saúde a quantificar a dor de cada doente, foram elaboradas escalas de avaliação da dor. Esta avaliação é feita e registada de forma sistemática, tendo sempre em conta que o doente compreende como funciona a escala em utilização e entende o seu significado. Para efeitos de monitorização, a não ser que haja alguma alteração do estado clínico do doente, que o impossibilite de utilizar a escala usada inicialmente, esta não sofre alteração (35).

Existem várias escalas validadas. Por uma questão de aplicação na prática clínica, abordar-se-ão as seguintes: **Escala Visual Analógica, Escala Numérica, Escala Qualitativa e Escala das Faces e Escala DOLOPLUS** (35,36).

#### 3.2.1.1. Escala Analógica

A escala visual analógica, ou Escala de *Likert* é considerada a escala de primeiro recurso. Consiste numa linha horizontal, ou vertical, com cerca de 10 cm, na qual o doente assinala com uma cruz, o ponto representativo da intensidade da sua dor. A escala tem, numa das extremidades, a designação de “sem dor” e, na outra, “dor máxima”. Posteriormente, é medida a distância entre o início da linha e a cruz do doente, de forma a obter uma classificação quantitativa, em centímetros. Apesar de não ser consensual, estima-se que esta escala possa ser usada a partir dos 6 anos (35).

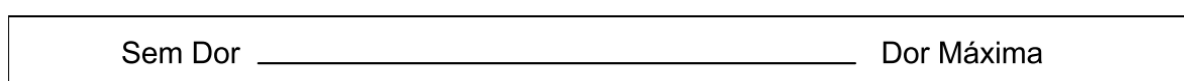


Fig. 3 – Escala Visual Analógica ou Escala de *Likert*. Adaptado de (35)

#### 3.2.1.2. Escala Numérica

A escala numérica encontra-se dividida em 11 quadrículas de tamanhos equivalentes, numeradas de 0 a 10, sendo que o 0 corresponde a “sem dor” e o 10 a “dor máxima”. Pode ser utilizada a partir dos 8 anos, contudo, a idade estabelecida depende unicamente da compreensão dos números, ou seja, no caso de uma criança com idade inferior a 8 anos compreender os números, esta escala aplica-se perfeitamente. O objetivo é que o doente faça uma relação quantitativa entre a intensidade da sua dor e os números. O valor estipulado

pelo doente, no fim, é registado na Folha de Registo dos Sinais e Sintomas Vitais, que se encontra no **anexo 2** (35).

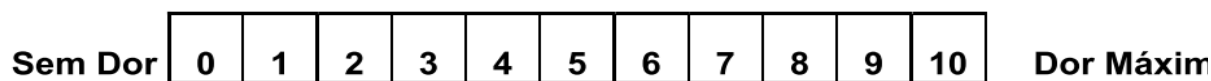


Fig. 4 – Escala Numérica. Adaptado de (35).

### 3.2.1.3. Escala Qualitativa

Nesta escala é pedido ao doente que classifique a intensidade da sua dor com uma das cinco denominações possíveis: **Sem Dor**, **Dor Ligeira**, **Dor Moderada**, **Dor Intensa** e **Dor Máxima**. O resultado é apontado na Folha de Registo dos Sinais e Sintomas Vitais, que se encontra em **anexo 2** (35).

<b>Sem Dor</b>	<b>Dor Ligeira</b>	<b>Dor Moderada</b>	<b>Dor Intensa</b>	<b>Dor Máxima</b>
----------------	--------------------	---------------------	--------------------	-------------------

Fig. 5 – Escala Qualitativa. Adaptado de (35).

### 3.2.1.4. Escala das Faces

Existem vários tipos de Escalas de Faces, mas, de momento, a mais utilizada e recomendada pelo *International Association for the Study of Pain* (IASP) é a *Faces pains scale revised* (FPS-R). É uma escala que é preferencialmente utilizada em crianças, com idade superior a 4 anos (37).

Inicialmente, deve ser explicado à criança que a face no extremo esquerdo corresponde a um estado “sem dor”, e que a intensidade da dor aumenta de cara em cara, culminando numa “dor máxima”, no extremo direito. Posto isto, deve ser pedido à criança que aponte para a face que mais se relaciona com a intensidade da sua dor. Para tornar a escala quantitativa são atribuídas cotações para cada face, sendo a face “sem dor” cotada com 0 pontos e a face de “dor máxima” cotada com 10 pontos. As cotações intermédias aumentam de 2 em 2 pontos (35,38).

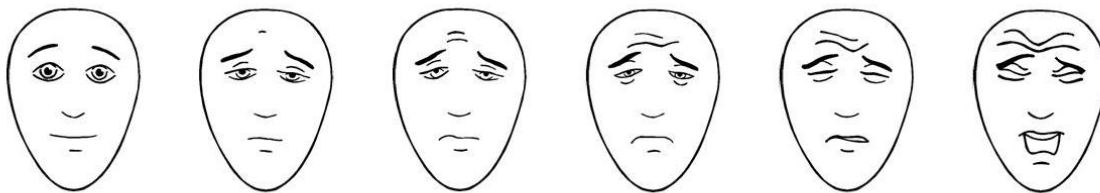


Fig. 6 – Escala das faces ou *Faces pain Scale*. Adaptado de (37).

### 3.2.1.5. Escala DOLOPLUS

A Escala DOLOPLUS é, atualmente, a escala validada para a avaliação da dor na pessoa idosa. Está dividida em vários domínios, de modo a avaliar a **repercussão somática, psicomotora e psicossocial** (39).

A repercussão somática encontra-se dividida em **5 categorias** (39):

- Queixas somáticas, onde o doente exprime a sua dor através de palavras e gestos;
- Posições antálgicas em repouso, onde o profissional de saúde tenta perceber se o doente recorre a alterações de posição, de forma a aliviar a dor;
- Proteção de zonas dolorosas, com o objetivo de entender se o doente tem alguma atitude de proteção de uma determinada zona do corpo ou gestos de defesa;
- Expressão facial, onde o profissional de saúde avalia o aparecimento ou ausência de expressões de dor no rosto e olhar;
- Sono, onde é avaliada a qualidade do sono do doente.

A repercussão psicomotora encontra-se dividida em **2 categorias** (40):

- Higiene/vestir, onde é avaliada a dor do doente nas suas rotinas de higiene e ato de vestir;
- Movimentos, onde é avaliada a dor associada a determinados movimentos e se ocorrem alterações desses movimentos, devido à dor.

A repercussão psicossocial está dividida em **3 categorias** (40):

- Comunicação, com o objetivo de entender se o doente tem tendência ao isolamento, ou se chama a atenção de uma forma exagerada;
- Vida social, onde o profissional de saúde avalia o dia-a-dia do doente, as suas ocupações e atividades;

- Alterações de comportamento.

Cada categoria é cotada com uma nota de 0 a 3 e, para pontuações totais superiores a 5 em 30, considera-se a presença de dor.

No que toca ao diagnóstico de neuropatia diabética periférica este é feito pelo médico tendo em conta, inicialmente, a história clínica do doente. É necessário avaliar os seguintes parâmetros (9):

- Antecedentes;
- Idade do doente;
- Duração da diabetes;
- Circunstâncias sociais;
- Estilo de vida;
- Comorbilidades, como a presença de doença cardiovascular, hipertensão arterial, colesterol, tabagismo e obesidade;
- Outros exames complementares.

Deve ser efetuada uma avaliação rigorosa e cuidada do doente, com especial foco nos pés, uma vez que o pé diabético é a principal complicação da neuropatia diabética periférica. Assim, é feita uma observação neurológica e vascular.

### 3.3. Abordagem Terapêutica

A abordagem da DPN é extremamente complexa. Os fármacos que são utilizados na prática clínica não têm os seus mecanismos de ação bem definidos para a DPN, o que faz com que o tratamento apresente ainda muitas falhas (41).

É importante que a terapêutica seja sempre analisada com o doente, de modo a que o prescritor saiba quais as maiores preocupações e receios do mesmo, evitando assim uma descontinuação da terapêutica.

Há vários fatores a ter em conta quando é escolhido um tratamento farmacológico. Entre eles estão (42):

- Comorbilidades do doente;

- Vulnerabilidade individual conhecida;
- Perfil de segurança e contraindicações;
- Preferências do doente;
- Fatores de risco e estilos de vida;
- Patologia psiquiátrica (depressão/ansiedade);
- Medicação prévia e atual.

É fundamental que o doente entenda toda a componente psicossocial que a DPN acarreta, para que (se aplicável) torne mais fácil o tratamento da depressão e ansiedade, dois estados de saúde que têm tendência de se amplificar com a dor. A educação do doente passa, portanto, por sensibilizá-lo para a terapêutica não farmacológica e informá-lo acerca da terapêutica farmacológica, especialmente no que toca aos efeitos adversos que se possam fazer sentir (42).

### 3.3.1. Terapêutica Farmacológica

Após o diagnóstico de DPN a abordagem farmacológica passa por quatro classes terapêuticas (42,43):

- Fármacos de aplicação sistémica:
  - Antidepressivos Tricíclicos (TCAs);
  - Inibidores Seletivos da recaptção de Serotonina e Noradrenalina (SNRIs);
  - Anticonvulsionantes;
  - Opióides;
- Fármacos de aplicação tópica
  - Capsaicina.

#### 3.3.1.1. *Fármacos de Aplicação sistémica*

##### a. Antidepressivos Tricíclicos

Estes fármacos não apresentam um mecanismo de ação bem definido, no entanto, a teoria mais aceite é a do bloqueio da recaptção de neurotransmissores, na fenda pré-sináptica, como é o caso da noradrenalina e da serotonina. Ao bloquearem a recaptção destes

neurotransmissores vão provocar uma maior concentração dos mesmos na fenda, o que limita a hiperalgesia, diminuindo assim a dor (6,41,44).

Na **figura 7** encontra-se um esquema do mecanismo de ação dos TCAs (45).

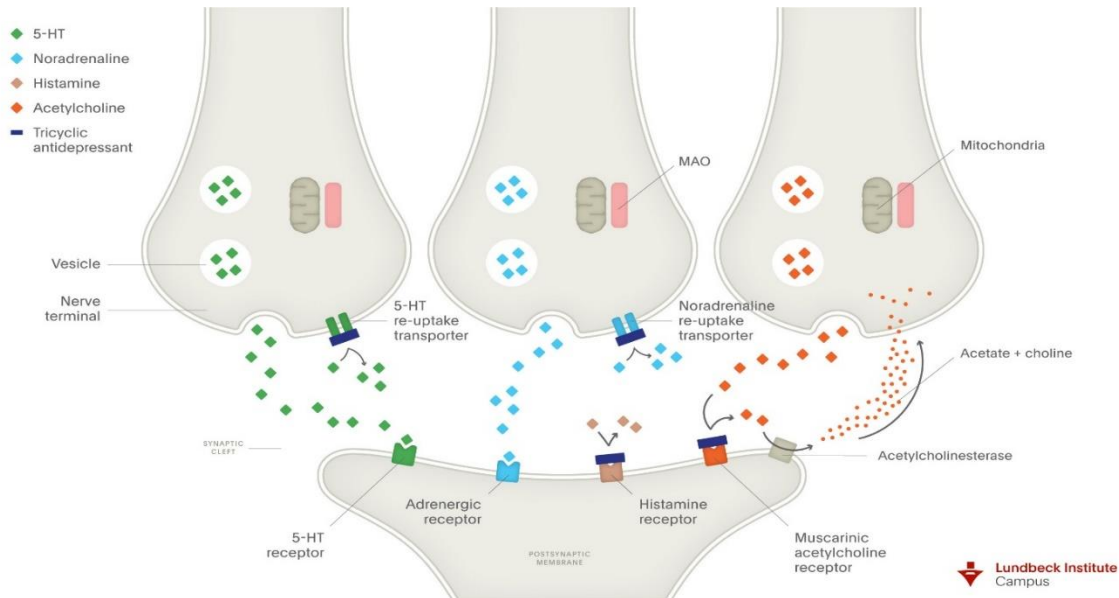


Fig. 7 – Mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos. Adaptado de (45).

Contudo, apresentam uma vasta lista de efeitos adversos, como sedação, efeitos anticolinérgicos (retenção urinária, xerostomia, aumento da pressão intraocular, obstipação), hipotensão ortostática, alterações do ritmo cardíaco e agravamento da diabetes pré-existente (46,47).

Nesta classe podemos encontrar a **amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina, clomipramina**, entre outros.

Em Portugal, os TCAs não detêm indicação terapêutica para a DPN, contudo a amitriptilina é utilizada na prática clínica (42). Está indicada como primeira linha terapêutica para o tratamento da DPN, quando há contra-indicação à duloxetina (48).

Deve ser feita titulação de dose, começando-se pela dose mais baixa (10-25mg administrada em dose única, à noite). A dose eficaz é estabelecida de forma individual, estando contida no intervalo de 25-150mg, administradas em doses únicas diárias.

A amitriptilina deve ser administrada com precaução em idosos, uma vez que pode provocar efeitos adversos como alterações cognitivas, síndrome confusional, quedas e alterações na marcha (41,42).

## b. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina

Os SNRIs são inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina e serotonina, tendo uma fraca inibição na recaptação da dopamina, e sem afinidade significativa para recetores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. O mecanismo de ação desta classe de fármacos passa por inibir a recaptação destes dois neurotransmissores pelo neurónio pré-sináptico, na fenda sináptica. A sua permanência na fenda durante um maior intervalo de tempo faz com que o humor melhore e haja redução da sensação de dor (46,47).

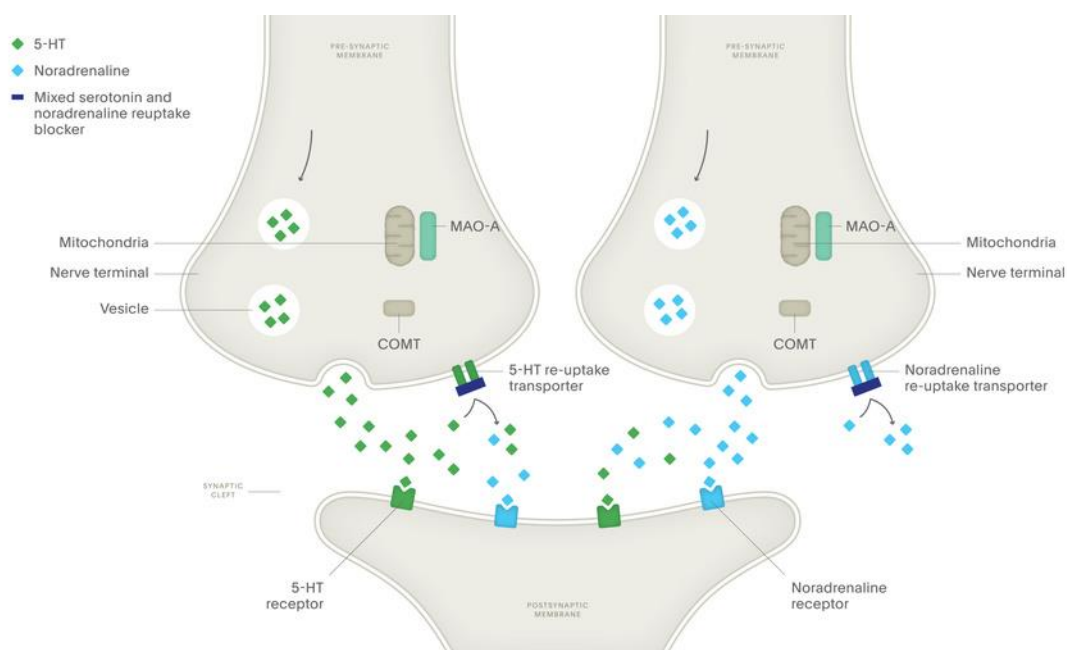


Fig. 8 – Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da recaptação da Serotonina e Noradrenalina. Adaptado de (49).

Nesta classe de fármacos podemos encontrar a **duloxetina** e a **venlafaxina**.

A duloxetina é o único fármaco existente em Portugal com indicação terapêutica para a DPN. Na prática clínica é o fármaco de primeira linha, uma vez que é o que apresenta melhor tolerabilidade. Pode causar sonolência, xerostomia, obstipação, anorexia, diarreia, hiperhidrose e tonturas (46).

Deve ser feita titulação de dose, iniciando-se em 30 mg/dia, durante 7 dias. A dose eficaz é estabelecida de forma individual, podendo ocorrer entre os 60-120mg, por dia, em dose única ou *bis in die* (b.i.d.). A duloxetina está contraindicada na insuficiência renal grave, insuficiência hepática e hipertensão arterial não controlada (36,42).



A venlafaxina não é tão bem tolerada como a duloxetine (44). A dose de titulação situa-se nos 37,5mg/dia ou b.i.d. e a dose eficaz está dentro do intervalo de 150-225mg/dia. Como efeitos adversos apresenta perturbações gastrointestinais e aumento da pressão arterial (47).

### c. Anticonvulsionantes

Dentro da classe dos anticonvulsionantes temos vários mecanismos de ação diferentes. Aqueles que apresentam mais eficácia no tratamento da DPN são os chamados gabapentinóides, ou seja, a **pregabalina e a gabapentina** (36).

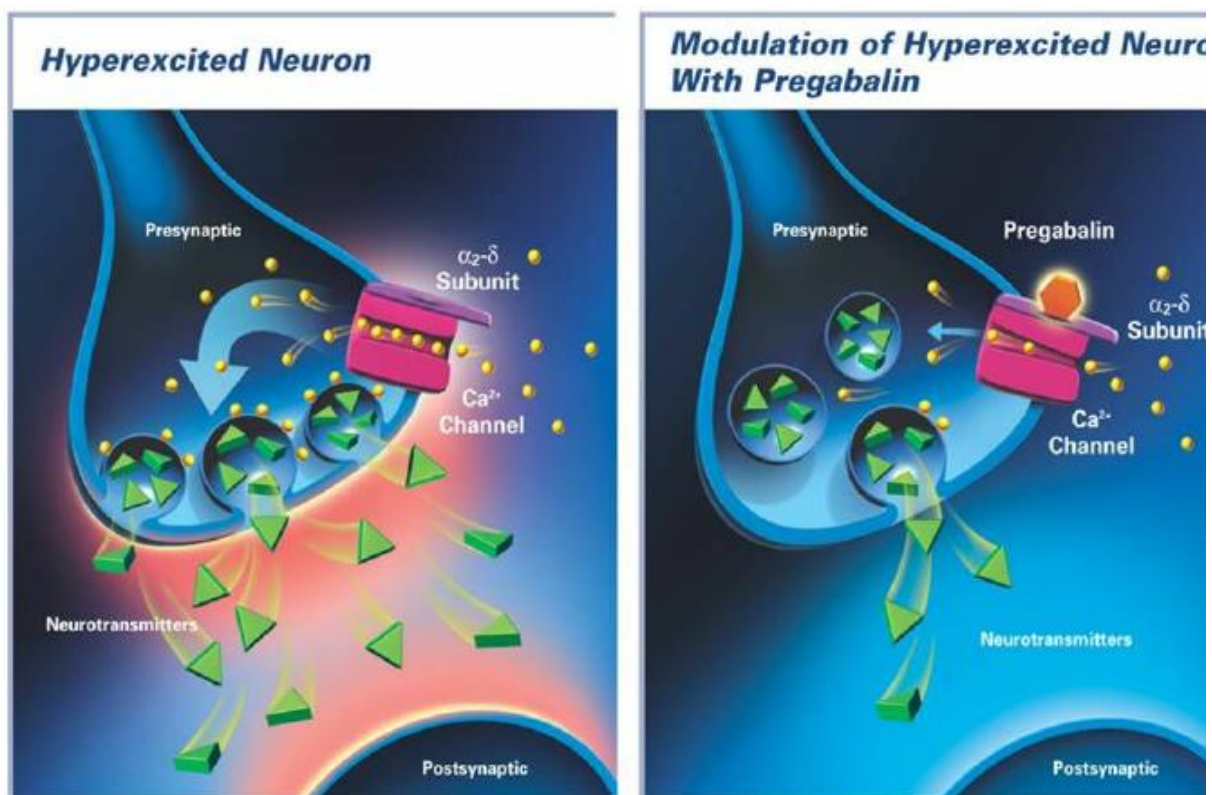


Fig. 9 – Mecanismo de ação da pregabalina e gabapentina. Adaptado de (77).

Apesar de ambos poderem ser utilizados na dor neuropática, apenas a pregabalina tem indicação para DPN, ainda que só pela *Food and Drug Administration* (FDA) (5,43,45).

Estes fármacos estabilizam a membrana neuronal, através da ligação à subunidade  $\alpha$ -2- $\delta$  dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes da voltagem, presente no neurónio pré-sináptico, reduzindo assim o influxo de cálcio e, portanto, provocando uma diminuição da libertação de neurotransmissores. Esta redução de libertação de neurotransmissores tem como consequência a diminuição da sensação de dor (47).

Diversos estudos demonstram que a pregabalina tem maior eficácia no controlo da dor, quando comparada com a gabapentina. Também há evidência de que esta interfere menos no sono, melhora o *Quality of Life* (QOL) e tem uma melhor biodisponibilidade (38,44,47).

Estes dois fármacos têm como principal efeito adverso registado a sonolência (55,56).

Outros efeitos adversos registados são edema, fadiga, aumento de peso, distúrbios de humor, irritabilidade, vertigens e tonturas. É imperativo que seja feita titulação de dose, tanto para iniciar o fármaco, como para descontinuí-lo, uma vez que a sua descontinuação de forma abrupta aumenta o risco de convulsão, edema cerebral e encefalopatias (57).

No que toca à dose, para a gabapentina a titulação deve ser iniciada com 300 mg, de preferência à noite, e aumentos de 300mg a cada 3 ou 5 dias até se atingir a dose mínima eficaz, os 900mg/dia, *ter in die* (t.i.d.). A dose tem que sofrer ajustes para doentes com insuficiência renal e o seu teto está estabelecido nos 3600mg/dia (42).

Quanto à pregabalina, a dose de titulação deve ser iniciada nos 25-75mg/dia, b.i.d., com aumentos a cada 2 ou 5 dias, até se atingir a dose mínima eficaz de 150mg/dia. A sua dose diária não deve ultrapassar os 600mg/dia (6,42,47).

#### d. Opióides

Dentro do grupo dos opiáceos existem três subgrupos: agonistas, agonistas-antagonistas mistos, ou agonistas parciais, dos recetores opióides. No quadro 5 apresenta-se um resumo dos sub-grupos de opióides.

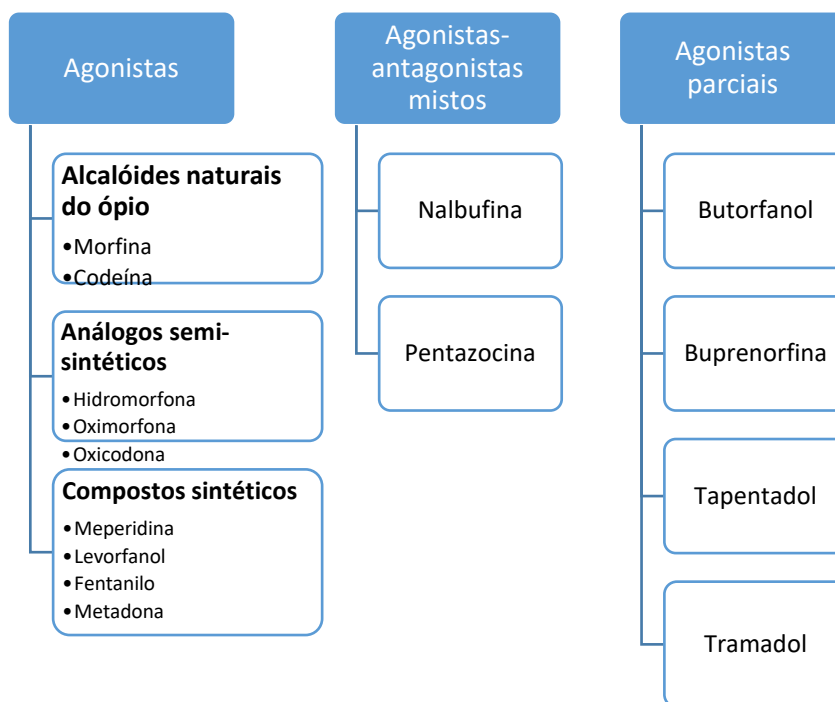


Fig. 10 – Tipos de receptores opiáceos. Adaptado de (6).

Existem três tipos de receptores opiáceos: **miu ( $\mu$ )**, **kappa ( $\kappa$ )** e **delta ( $\delta$ )** (47).

Os receptores  $\mu$  são responsáveis pela analgesia ao nível espinal e supraespinal, ou seja, são responsáveis pela sedação, depressão respiratória, inibição da motilidade intestinal e modulação da libertação de várias hormonas e neurotransmissores (47).

Os receptores  $\kappa$ , além de estarem envolvidos na analgesia espinal e supraespinal e na inibição da motilidade intestinal, também são responsáveis pelos efeitos psicomiméticos, como por exemplo, alucinações (47).

A classificação dos subgrupos desta classe de fármacos está relacionada com a atividade de cada substância nos diferentes tipos de receptores. Os agonistas dos receptores dos opiáceos têm atividade nos receptores  $\mu$  e  $\kappa$ , enquanto que os agonistas-antagonistas mistos têm atividade agonista em alguns receptores e antagonista noutros. Os agonistas parciais apresentam afinidade para os  $\delta$ , e apresentam afinidade parcial para outro tipo de receptores (47).

Esta classe farmacológica é utilizada em fases de exacerbação da dor, ou durante titulações de dose, de maneira a deixar o doente o mais confortável possível (44,48).

A *American Academy of Neurology (AAN)* e o *The National Institute of Care and Health Excellence (NICE)* preveem a utilização, para o tratamento da DPN, de vários fármacos opióides, como o tapentadol, a bruprenorfina, a oxicodona, o tramadol, entre outros. (48,54,58)

Em Portugal, a terceira linha terapêutica passa pela administração de tramadol em monoterapia, ou combinado com paracetamol (36).

A dose inicial de tramadol deve ser de 50 mg b.i.d, com aumentos até atingir a dose máxima de 400 mg/dia (b.i.d. ou t.i.d.). Este pode apresentar vários efeitos adversos, tais como tonturas, náuseas, obstipação, xerostomia e sonolência (42).

Quando há intolerância ao tramadol, ou presença de efeitos adversos, a terapêutica passa pela administração de tapentadol. Para serem iniciados opióides fortes é necessário realizar uma consulta especializada da doença, ou numa unidade de Dor (36).

Em anexo encontra-se a árvore de decisão, referente à terapêutica da dor neuropática, presente na **Norma da Direção-Geral da Saúde nº 043/2011 de 23/12/2011**.

#### 3.3.1.2. *Fármacos de aplicação tópica*

Em Portugal, o único fármaco de aplicação tópica com eficácia no alívio da DPN é a capsaïcina (59).

Nas *guidelines* do NICE, além dos adesivos cutâneos de capsaïcina, está também aprovada, para a DPN, a utilização de emplastos de lidocaína 5% (48). Segundo as *guidelines* da AAN, para além dos dois fármacos acima mencionados, está aprovado ainda a utilização de spray de dinitrato de isossorbido (60). Os adesivos cutâneos de capsaïcina 179 mg podem ser aplicados de 30 a 60 minutos, na zona com lesão, sendo que as aplicações podem ser repetidas com intervalos de 90 dias, para um máximo de 4 adesivos, quando há reaparecimento de dor ou persistência (61).

Antes da aplicação do adesivo, na zona a tratar deve ser aplicado anestésico local (lidocaína 2,5%, lidocaína 4%, prilocaína 2,5%), ou o doente deve tomar analgésico oral (tramadol 50mg), a fim de diminuir o desconforto do adesivo cutâneo. Antes de aplicar o adesivo a zona deve ser eximamente limpa, de forma de ficar sem qualquer resto de anestésico e seca. (61)

Por ser um procedimento que requer alguns cuidados especializados, a aplicação dos adesivos deve ser feita numa Unidade de Dor (42).

Durante o manuseamento dos adesivos, o profissional de saúde deve ter o cuidado de utilizar luvas de nitrilo e é recomendada a utilização de óculos e máscara protetores (61).

No momento da aplicação do adesivo, este deve ser cortado para ter o tamanho adequado. Depois de cortado é retirada a película protetora lentamente e de forma cuidadosa, para garantir que o adesivo não se desloca (61).

No momento de retirar, o adesivo deve ser retirado lentamente, enrolando para dentro, para evitar a formação de aerossóis de capsáicina. De seguida deve ser aplicado o gel de limpeza na região em tratamento, deixando este cerca de um minuto a atuar. Deve ser removido com gaze seca e, para finalizar, a região deve ser lavada com água e sabão (61).

Os efeitos adversos à capsáicina são unicamente locais, podendo provocar dor, sensação de queimadura, edema e prurido (42,58,61).

### 3.3.2. Tratamento não farmacológico

#### 3.3.2.1. Estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS)



Fig. 11 – Aparelho de Estimulação nervosa elétrica transcutânea. Adaptado de (47).

A TENS caracteriza-se por ser uma técnica não invasiva, onde ocorre estimulação da região com lesão nervosa. Através de pulsos elétricos de intensidades e frequências variadas, dá-se uma interação entre as fibras A $\beta$  e o corno posterior da espinal medula, o que vai inibir a atividade de neurónios nociceptivos, que são os responsáveis pela perceção da dor, gerando assim analgesia (62–64).

Apesar de não existirem muitos estudos sobre esta técnica na DPN, a mesma é utilizada em Portugal, por se mostrar eficaz. Pode ser utilizada de forma isolada, ou em associação com a terapêutica farmacológica (42).

Existe uma variante da técnica TENS, a estimulação nervosa elétrica percutânea (PENS). Tem o mesmo princípio, sendo diferente no modo como é feita a estimulação, uma vez que a PENS utiliza agulhas na região circundante da dor (62).

A AAN classifica com nível B de evidência a utilização de PENS na DPN, ou seja, baseia-se em ensaio clínico aleatorizado, ou em estudo alargado aleatorizado para obter esta informação (58)(65).

#### 3.3.2.2. *Acupuntura*

As Normas de Orientação portuguesas também preveem a utilização de acupuntura e eletroacupuntura na DPN. Já as *guidelines* internacionais não preveem a utilização de técnicas de acupuntura para a terapêutica não farmacológica da DPN (48,58).

A acupuntura exerce o seu efeito através de potenciais de ação conduzidos até ao nível segmentar e supra-segmentar, o que vai produzir efeito analgésico. O efeito sedativo e relaxante da acupuntura também é benéfico para a DPN, através da sua ação ao nível do córtex, sistema límbico e hipotálamo.

No que toca a eletroacupuntura, as correntes de baixa frequência utilizadas vão estimular a libertação de  $\beta$  endorfinas, a ativação de sistemas inibitórios descendentes e a libertação de serotonina (42).

### 3.3.3. Terapêuticas Futuras

Ao longo dos últimos anos têm sido estudadas novas abordagens terapêuticas à DPN. Toda a terapêutica existente tem demasiados efeitos adversos e a maior parte não é específica para a fisiopatologia da neuropatia diabética. O objetivo é descobrir terapêuticas mais direcionadas e com menos interferência na qualidade de vida do doente.

#### 3.3.3.1. *Tanezumab*

O tanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que tem como alvo o fator de crescimento nervoso (NGF), para o qual apresenta uma grande afinidade. Este liga com uma família de recetores conhecidos como recetor quinase da tropomiosina (TrK), sendo o mais importante o TrK-A. Estes são responsáveis por regular os canais de iões e moléculas fundamentais na perceção da dor. Aquando de uma situação de inflamação o NGF é extensamente libertado por macrófagos, mastócitos e linfócitos, ficando com concentrações elevadas (66).

Quando o NGF e o TrK-A se ligam formam um complexo que ativa fatores de transcrição que vão favorecer a hiperalgesia (66).

Quando é administrado o tanezumab, este inibe o NGF e, como tal, não se forma o complexo, não havendo hiperalgesia. Na DPN, as doses em estudo são de 20 mg em injeção subcutânea, a cada 8 semanas (66).

Ao nível dos efeitos adversos, foram detetados os seguintes:(66,67)

- Artralgias;
- Mialgias;
- Dor nas extremidades.

No entanto, o tanezumab consegue baixar a nível de dor em cerca de 30%, ao fim de 8 semanas.(67)

Comparando o tanezumab com fármacos opióides, este apresenta muito menos efeitos adversos, não há a possibilidade de adição e é mais eficaz.(66)

### 3.3.3.2. *Células estaminais derivadas de tecido adiposo (ASCs)*

As células estaminais mesenquimais, especialmente as derivadas do tecido adiposo têm a capacidade de modular a zona lesionada do sistema nervoso e promover a sua reparação, através da libertação de moléculas anti-inflamatórias, remielinização e proteção contra a morte por apoptose (68).

Este tipo de células, quando transplantadas, além de se diferenciarem em neurónios e células endoteliais, libertam fatores biologicamente ativos e vesículas extracelulares, designadas de secretoma. Este contém elevadas concentrações de VEGF-A e NGF, que estão envolvidos na saúde do tecido vascular. (68)

Apesar de ainda estar em estudo a forma como estas células podem ser administradas, sabe-se que têm capacidade de corrigir de forma irreversível a hiperalgesia, a alodínia, a neuroinflamação associada à DPN e a inervação cutânea, perda característica de condições neuropáticas.(68,69)



## 4. Papel do Farmacêutico na Dor Neuropática Diabética

A Farmácia Comunitária é, cada vez mais, o primeiro local procurado pelos doentes, quando necessitam de cuidados de saúde. O congestionamento dos serviços de urgência e das Unidades de Saúde Familiar (USFs), a falta de médicos de família, o baixo poder económico e o envelhecimento populacional são alguns dos fatores que levam muitos portugueses a recorrer ao farmacêutico como primeira ajuda profissional.

No que toca a DPN o farmacêutico comunitário, pela sua capacidade técnico-científica e proximidade ao doente, desempenha um papel fundamental, sendo capaz de atuar em vários ramos da patologia (36):

- Educação e informação ao doente;
- Prevenção de úlceras cutâneas nos membros inferiores;
- Dispensa ativa de medicação;
- Controlo dos níveis de glicémia, pressão arterial e colesterol;
- Apoio psicossocial.

### 4.1. Educação e informação do doente

A intervenção farmacêutica neste campo passa por informar e educar o doente acerca da patologia. Informar o doente de forma prévia sobre os efeitos adversos à terapêutica vai permitir ao farmacêutico evitar abandonos da mesma, retardando assim a evolução da patologia (70).

É fundamental que o doente esteja informado acerca do melhor estilo de vida a ter face à sua patologia. Hábitos alimentares cuidados, exercício físico regular, ciclos de sono adequados, cuidados diários com os pés e automonitorização dos seus níveis de glicémia são algumas das medidas que o doente deve ter em atenção (48,71).

Em Jacarta, no ano de 2013, foi realizado um estudo transversal para quantificar a intervenção do farmacêutico na melhoria dos *outcomes* dos doentes. Foram selecionados 59 doentes, com os seguintes critérios:(70)

- Diagnóstico de DM há mais de 5 anos;

- Idade superior a 50 anos;

Foram realizadas 3 sessões de intervenção farmacêutica, durante 3 meses. Durante as sessões, os farmacêuticos entregavam brochuras com informação e davam pequenas palestras. Dos 59 doentes, 88,1% não apresentava DPN, 11,9% apresentavam DPN moderada e grave. Para avaliar a intervenção farmacêutica foi realizado um questionário aos doentes, de maneira a detetar se o conhecimento destes aumentava com as sessões. O conhecimento geral dos doentes antes das sessões de intervenção era de 54,5%, aumentando, ao final das três sessões, para 90,6%.(70)

#### 4.2. Prevenção de úlceras cutâneas nos membros inferiores

A proximidade entre o farmacêutico comunitário e o doente permite uma avaliação dos membros inferiores do mesmo com alguma periodicidade. A intervenção farmacêutica nesta área passa por examinar o estado dos membros inferiores do doente, de maneira a perceber se as rotinas adotadas pelo mesmo são as corretas e, no caso de não serem, fazê-lo compreender a melhor forma de atuar. O pé de *Charcot*, dedos em garra, a presença/ausência de fungos e a coloração da pele são algumas das características que podem deixar o farmacêutico alerta, aconselhando o doente e até mesmo reencaminhando-o para uma consulta farmacêutica, nomeadamente de Acompanhamento Farmacoterapêutico (42,70–72).

#### 4.3. Dispensa ativa da medicação

O elevado conhecimento em farmacoterapia que o farmacêutico detém dá-lhe a possibilidade de explicar ao doente toda a terapêutica instaurada pelo médico, posologias e dosagens. No momento da dispensa da medicação, o farmacêutico tem oportunidade de interagir com o doente, de maneira a perceber se este toma a medicação de forma correta, ou não (70,72).

As duplicações de tomas, ou uma posologia inadequada são fatores de risco para a descompensação da diabetes, o que pode favorecer o desenvolvimento de neuropatia. Por outro lado, é fundamental explicar ao doente a razão pela qual toma os medicamentos, uma vez que se este não entender o porquê e a sua importância há risco de abandono da terapêutica, o que poderá provocar um agravamento do estado do doente (70).

#### 4.4. Controlo dos níveis de glicémia, pressão arterial e colesterol

Na farmácia comunitária, através de testes aos parâmetros bioquímicos o farmacêutico consegue monitorizar o doente, de maneira a ajudá-lo no controlo da patologia. Podem ser efetuados dois tipos de testes para a monitorização da glicémia: a glucose plasmática pré-prandial (70-126 mg/dL) e a determinação da hemoglobina glicada (HbA1c) (<6,5%) (73).

Um controlo exigente dos níveis de glicémia faz com que a evolução da DPN atrase, uma vez que um dos principais fatores desencadeantes da mesma são os descontrolos glicémicos (22).

#### 4.5. Apoio psicossocial

O facto de cada vez mais termos uma população envelhecida e isolada, faz com que o farmacêutico detenha um papel importante no que toca à componente psicológica e social da patologia.(74)

A depressão é uma afeção diretamente relacionada com a DPN que, se não for controlada pode levar a situações extremas, como o suicídio.

Na farmácia comunitária, o farmacêutico, pela proximidade com o doente, consegue aperceber-se da sua situação social e se será um doente de risco. O alerta constante faz com que, em situações delicadas, o farmacêutico possa comunicar com o médico, de forma a acompanharem o doente conjuntamente, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida.

## 5. Conclusão

A DPN continua a ser o principal motivo de amputações não traumáticas e afeta mais de 50% dos doentes diabéticos. (11,12)

Estimativas epidemiológicas sugerem que, em 2045, o número de diabéticos no mundo seja aproximadamente 629 milhões, o que significa que metade sofrerá de DPN. (12)

Atualmente, os mecanismos fisiopatológicos da DPN continuam sem uma explicação única, apresentando-se ainda várias hipóteses. (57) Os estudos existentes apresentam várias falhas, o que limita muito o avanço no conhecimento desta patologia.(41)

As terapêuticas utilizadas passam pela administração de TCAs, como a amitriptilina; inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina e serotonina, como a duloxetina; antiepiléticos, como a pregabalina e a gabapentina; medicamentos opióides, como o tramadol e fármacos de aplicação tópica, como a capsaicina.(6,47)

Porém, nenhuma destas classes farmacológicas apresenta bons níveis de eficácia, o que faz com que a terapêutica seja bastante limitada no alívio da dor.

O farmacêutico comunitário tem, cada vez mais, um papel fundamental e indispensável no que toca a monitorizar e acompanhar o doente neuropático, de maneira a atrasar a evolução da patologia. A verificação do estado dos pés e a educação do doente para a terapêutica, hábitos alimentares e exercício físico são algumas das medidas que o farmacêutico comunitário pode adotar na sua intervenção.(70)

É imperativo que seja feito um maior investimento no que toca à investigação desta DNP, de maneira a serem descobertos novos alvos terapêuticos, mais seletivos e direcionados, e com menos efeitos adversos.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Williams AC de C, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):14.
2. IASP Terminology - IASP [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 7]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
3. Hanoch Kumar K, Elavarasi P. Definition of pain and classification of pain disorders. *J Adv Clin Res Insights* •. 2016;3(3):4.
4. Quintal M da L. *Dor Neuropática*. 1st ed. Lisboa: Permanyer Portugal; 2004. 42 p.
5. What is Neuropathic Pain? International Association for the study of pain; 2015. p. 1.
6. Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, editors. Mc Graw Hill Education; 2015. 3985 p.
7. Diabetes: Factos e Números. Observatório Nacional da Diabetes. 2009;32.
8. WHO | Diabetes programme [Internet]. WHO. World Health Organization; 2018 [cited 2018 Nov 5]. Available from: <http://www.who.int/diabetes/en/>
9. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Vol. 15, *Diabetic Medicine*. 1998 Jun.
10. Van Kollenburg EGP, Lavrijsen JCM, Verhagen SC, Zuidema SU, Schalkwijk A, Vissers KCP. Prevalence, causes, and treatment of neuropathic pain in Dutch nursing home residents: A retrospective chart review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):8.
11. Jacovides A, Bogoshi M, Distiller LA, Mahgoub EY, Ka Omar M, Tarek IA, et al. An epidemiological study to assess the prevalence of diabetic peripheral neuropathic pain among adults with diabetes attending private and institutional outpatient clinics in South Africa. *J Int Med Res*. 2014;42(4):10.
12. Cancelliere P. A review of the pathophysiology and clinical sequelae of diabetic polyneuropathy in the feet. *J Diabetes, Metab Disord Control*. 2016;3(2):4.
13. Diabetes Data and statistics [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2019 [cited 2019 Sep 15]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>
14. Cho NH, Whiting D, Forouhi N, Guariguata L, Hambleton I, Li R, et al. *IDF Diabetes Atlas*.

- 7th ed. Federation ID, editor. International Diabetes Federation; 2015. 140 p.
15. Elbarsha A, Hamedh MAI, Elsaieiti M. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy patients with type 2 diabetes mellitus. *Ibnosina J Med Biomed Sci.* 2019;25(11):4.
  16. Diabetes: Factos e Números ano 2015. Observatório nacional de diabetes. 2015;68.
  17. Khawaja N, Abu-Shennar J, Saleh M, Dahbour SS, Khader YS, Ajlouni KM. The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus; the case of Jordan. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10(8):10.
  18. Michigan Neuropathy Screening Instrument. Michigan; 2000.
  19. Hall GC, Morant S V, Carroll D, Gabriel ZL, Mcquay HJ. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Fam Pract.* 2013;14(28):10.
  20. Abbott CA, Malik RA, Van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 2011;34(10):5.
  21. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in th U.S. *Diabetes Care.* 2003;26(6):6.
  22. Lopes JMC. *Fisiopatologia da Dor.* 1st ed. Lisboa: Permanyer Portugal; 2003. 42 p.
  23. Aslam A, Singh J, Rajbhandari S. Pathogenesis of Painful Diabetic Neuropathy. *Hindawi Publ Corp.* 2014;2014:7.
  24. Ebenezer G, Polydefkis M. Epidermal innervation in diabetes. In: *Handbook of clinical neurology.* 3rd ed. Baltimore: Elsevier; 2014. p. 14.
  25. Seeley RR. Integration of Nervous System Functions. In: *Anatomy and Physiology.* 6th ed. The McGraw–Hill Companies; 2004. p. 36.
  26. Seeley RR. Spinal Cord and Spinal Nerves. In: *Anatomy and Physiology.* 6th ed. The McGraw–Hill Companies; 2004. p. 31.
  27. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. 2016.
  28. Chung SSM, Ho ECM, Lam KSL, Chung SK. Contribution of Polyol Pathway to Diabetes-Induced Oxidative Stress. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:4.
  29. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Futuristic Strategies Based on These Targets.

- Int J Endocrinol. 2014;10.
30. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 2011 Jun;29(5):8.
  31. DN4 – QUESTIONNAIRE. p. 1.
  32. Almeida T, Cruz SC. Neuropatia diabética. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar.* 2007;23(5):605–13.
  33. Organização de cuidados, prevenção e tratamento do Pé Diabético - Orientação nº 003/2011 Direção Geral da Saúde. Lisboa; 2011.
  34. Luisa A. Neuropatia. Associação Portuguesa dos Diabéticos de Portugal; p. 36.
  35. A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor - Circular Normativa nº 09/DGCG Direção-Geral da Saúde. Lisboa; 2003.
  36. Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática no Adulto e Idoso Norma nº 043/2011 - Direção-Geral da Saúde. Lisboa; 2011.
  37. Faces Pain Scale - Revised Home - IASP [Internet]. IASP. 2018 [cited 2019 Mar 10]. p. 1. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1519&navItemNumber=577>
  38. Avaliação da dor. Vol. 2016. Escola de Saúde de Enfermagem de Coimbra; 2016.
  39. Orientações técnicas sobre o controlo da dor crónica na pessoa idosa - Orientação nº 015/2010 Direção Geral da Saúde. Lisboa; 2010.
  40. ESCALA DOLOPLUS [Internet]. [cited 2019 Mar 12]. Available from: [https://www.apcp.com.pt/uploads/doloplus\\_versao\\_portuguesa.pdf](https://www.apcp.com.pt/uploads/doloplus_versao_portuguesa.pdf)
  41. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Elsevier HS Journals.* 2018;22.
  42. Terapêutica da Dor Neuropática - Norma nº 043/2011 Direção-Geral da Saúde. Lisboa; 2011.
  43. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther.* 2018;40:22.
  44. Spallone V, Lacerenza M, Rossi A, Sicuteri R, Marchettini P. Painful Diabetic Polyneuropathy. *Clin J Pain.* 2012 Oct;28(8):18.

45. The mechanism of action of tricyclic antidepressants (TCAs) | Progress In Mind [Internet]. Lundbeck Institute. 2016 [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://institute.progress.im/en/content/mechanism-action-tricyclic-antidepressants-tcas>
46. Agency EM. Summary of product characteristics. European Medicines Agency; 2019. p. 41.
47. Brunton Laurence L, Randa Hilal-Dandan BCK. The pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. Randa Hilal-Dandan P, Björn C. Knollmann, MD P, editors. McGraw-Hill Education; 2018. 1423 p.
48. NICE. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-pharmacological management in non-specialist settings specialist settings Clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
49. The mechanism of action of selective serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRIs) [Internet]. Lundbeck Institute Campus. 2016 [cited 2019 Sep 14]. Available from: <https://institute.progress.im/en/content/mechanism-action-selective-serotonin-and-noradrenaline-re-uptake-inhibitors-snrri>
50. Prontuário Terapêutico [Internet]. Available from: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=duloxetina&x=0&y=0&rb1=0>
51. Spallone V. Management of Painful Diabetic Neuropathy: Guideline Guidance or Jungle? Vol. 12, Current Diabetes Reports. 2012 Aug.
52. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. BMC Neurol. 2008 Dec 16;8(1):13.
53. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. Vol. 6, Pain and Therapy. 2017 Oct.
54. Bril V, England J, Franklin G., Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy of Physical Medicine and Rehabilitation. Vol. 10. 2011.
55. Resumo das Características do Medicamento - Pregabalina. Agência Europeia de Medicamentos. Lisboa; 2015.
56. Resumo das Características do Medicamento - Gabapentina. INFARMED. 2015.



57. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Daniel ;, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 19];40(6):22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.001>
58. Treatment of painful diabetic neuropathy. *American Academy of Neurology*; 2011. p. 2.
59. Rodrigues DS, Lisboa A. A Terapêutica da Dor Neuropática em Portugal: Proposta de uma Linha Orientadora de Uniformização. Universidade de Lisboa;
60. Vera Bril, MD, FRCP(C); John England, MD, FAAN; Gary M. Franklin, MD, MPH, FAAN; Miroslav Backonja, MD; Jeffrey Cohen, MD, FAAN; David Del Toro, MD; Eva Feldman, MD, PhD, FAAN; Donald J. Iverson, MD, FAAN; Bruce Perkins, MD, FRCP(C), MPH; James W. Russell M. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. 2011.
61. Resumo das Características do Medicamento - Qutenza. 2012.
62. Mohamed a. Hamza, md paul f. White, phd, md, fanzca william f. Craig, md el-sayed a. Ghoname, md hesham e. Ahmed M, Timothy j. Proctor, ba carl e. Noe, md akshay s. Vakharia, md noor gajraj M. Percutaneous Electrical Nerve Stimulation. *Diabetes Care*. 2000;23(3):6.
63. Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: An update. Vol. 94, *American Family Physician*. Missouri; 2016.
64. Gabrielle A. Upton M, Tinley P, Hayder Al-Aubaidy D, Rachel Crawford M. The influence of transcutaneous electrical nerve stimulation parameters on the level of pain perceived by participants with painful diabetic neuropathy: A crossover study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2017;11(2):6.
65. Saúde D-G da. Normas Clínicas Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. 2012.
66. Patel MK, Kaye AD, Urman RD. Tanezumab: Therapy targeting nerve growth factor in pain pathogenesis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 28];34(1):5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29643634>
67. Bramson C, Herrmann DN, Carey W, Keller D, Brown MT, West CR, et al. Exploring the role of tanezumab as a novel treatment for the relief of neuropathic pain. *Pain Med (United States)*. 2015;16(6):1163–76.
68. Brini AT, Amodeo G, Ferreira LM, Milani A, Niada S, Moschetti G, et al. Therapeutic effect of human adipose-derived stem cells and their secretome in experimental

- diabetic pain. *Sci Rep.* 2017;7(1):15.
69. Sacerdote P, Niada S, Franchi S, Arrigoni E, Rossi A, Yenagi V, et al. Systemic administration of human adipose-derived stem cells reverts nociceptive hypersensitivity in an experimental model of neuropathy. *Stem Cells Dev.* 2013;22(8):34.
  70. Keban SA, Najuah N, Abdillah S. The role of pharmacists in evaluating and intervening the patients with diabetic neuropathy. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(2):127–31.
  71. Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, Van Tongelen I, Annemans L, Remon JP, et al. Effectiveness of a community pharmacist intervention in diabetes care: A randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(5):602–13.
  72. WERMEILLE J, BENNIE M, BROWN I. Pharmaceutical care model for patients with type 2 diabetes: integration of the community pharmacist into the diabetes team - a pilot study. *PHarm World Sci.* 2004;26:8.
  73. Direcção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde. Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c Norma 033/2011 - Direcção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde. Lisboa; 2011.
  74. World Health Organization. The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication Contents. World Health Organization. 1998.
  75. Pé Diabético Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes Circular Normativa nº 05/PNPCD - Direcção-Geral da Saúde. Lisboa; 2010.
  76. Alambert P. Reflexos [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 14]. p. 85. Available from: <https://pt.slideshare.net/pauloalambert/reflexos-35243727>
  77. Shim JH. Clinical Application of  $\alpha 2$  - $\delta$  Ligand . *Hanyang Med Rev.* 2011;31(2):55.

## 7. Anexos

Processo nº. \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_

---

### QUESTIONÁRIO ESPECÍFICO PARA RASTREIO DE DOR NEUROPÁTICA - DN4

Por favor, responda às seguintes questões, assinalando uma única resposta para cada alínea.

#### QUESTIONÁRIO DO DOENTE

**Questão 1:** A dor apresenta uma, ou mais, das características seguintes?

	sim	não
1 - Queimadura		
2 - Sensação de frio doloroso		
3 - Choques eléctricos		

**Questão 2:** Na mesma região da dor, sente também um ou mais dos seguintes sintomas?

	sim	não
4 - Formigueiro		
5 - Picadas		
6 - Dormência		
7 - Comichão		

#### EXAME DO DOENTE

**Questão 3:** A dor está localizada numa zona onde o exame físico evidencia:

	sim	não
8 - Hipoestesia ao tacto		
9 - Hipoestesia à picada		

**Questão 4:** A dor é provocada ou aumentada por:

	sim	não
10 - Fricção leve ("brushing")		

---

Versão portuguesa do *Neuropathic Pain Questionnaire (DN4)* do *French Neuropathic Pain Group*. Tradução, adaptação cultural e validação da responsabilidade da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, com a autorização do autor Didier Bouhassira, PhD. Rev. Dor(2007), Vol.15 nº4, pg 56. Editor-Permanyer Portugal

Anexo 1 - Douleur Neuropathique 4 Questions.

REGISTO DE SINAIS E SINTOMAS VITAIS																					
Mês																					
Dia																					
Turno																					
		SINAIS E SINTOMAS																			
		DOR	T	FC	FR	TA	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N	M	T	N
Dor	10																				
Máxima	9																				
Dor	8																				
Intensa	7																				
	6																				
	5																				
Dor	5																				
Moderada	4																				
	3																				
	2																				
Dor	2																				
Ligeira	1																				
Sem Dor	0																				
FR – Frequência Respiratória TA – Tensão Arterial F.C. – Frequência Cardíaca T – Temperatura					Observações																

Anexo 2 - Folha de registo de Sinais e Sintomas Vitais.

