



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO
DIABETES

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEUROPATIA
DIABÉTICA

JOCYELLE NASCIMENTO VIEIRA

Belém-Pará
2024

JOCYELLE NASCIMENTO VIEIRA

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEUROPATIA
DIABÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de mestre.

Orientador: Prof. João Soares Felício

Belém-Pará

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

V657p Vieira, Jocyelle Nascimento.
PROTÓCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA
NEUROPATIA DIABÉTICA / Jocyelle Nascimento Vieira. —
2024.
178 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. João Soares Felício
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em
Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, Belém, 2024.

1. Diabetes Mellitus. 2. Neuropatia diabética. 3.
Diagnóstico. 4. Tratamento. I. Título.

CDD 616.462

JOCYELLE NASCIMENTO VIEIRA

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEUROPATIA
DIABÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de mestre.
Área de Concentração: Medicina I

Data de avaliação: _____

Conceito: _____

Banca examinadora

Prof. Dr. João Soares Felício
Universidade Federal do Pará
Orientador

Profa. Dra. Neyla Arroyo Lara Mourão
Universidade Federal do Pará

Profa. Dra. Karem Miléo Felício
Universidade Federal do Pará

RESUMO

A neuropatia diabética (ND) situa-se atualmente como a complicação crônica do diabetes mellitus (DM) mais frequentemente observada e, paralelamente, a mais subdiagnosticada, afetando até metade destes pacientes, dependendo da metodologia diagnóstica empregada. Geralmente acomete indivíduos com longa duração da doença (>10 anos), no entanto, pode estar presente ao diagnóstico em pacientes com DM2 ou se manifestar precocemente, nos primeiros cinco anos de doença, em pacientes com DM1. Adicionalmente, após diagnosticada, a ND costuma ser irreversível, porém o seu manejo adequado em pacientes com diagnóstico precoce aumenta a possibilidade de regressão e estabilização da doença, retardando e prevenindo consideravelmente o tempo de instalação das complicações. O objetivo deste trabalho foi criar um protocolo de diagnóstico e tratamento da neuropatia diabética de maneira objetiva e didática, com foco em auxiliar profissionais generalistas e especialistas, tanto na atenção primária quanto na terciária. O protocolo foi elaborado a partir do método de revisão integrativa da literatura, o qual dividiu-se em 6 fases. A primeira fase consistiu na elaboração da pergunta norteadora para definição dos estudos a serem incluídos e em seguida foi realizada a revisão integrativa nas bases de dados PUBMED e SciElo com os termos “NEUROPATHY”, “TREATMENT”, “DIAGNOSIS”, “NEUROPATHY DIABETIC” e seus correlatos em português. Também foram incluídas as diretrizes das principais sociedades científicas em diabetes nacionais e internacionais, um livro e informações relevantes de sites pertinentes. Após coleta e análise de dados foram utilizados 106 materiais como referencial teórico para a elaboração deste protocolo. Isso resultou na construção de tabelas, quadros e fluxogramas didáticos e objetivos. A aplicabilidade clínica do estudo consiste em disponibilizar uma ferramenta, não apenas para o especialista, mas para o clínico generalista nos diferentes níveis de atenção à saúde, com o intuito de possibilitar um atendimento efetivo ao indivíduo com ND. Dessa forma, as principais contribuições do protocolo foram a elaboração de um total de 20 ferramentas didáticas e visuais voltadas para a prevenção, o rastreamento, diagnóstico e tratamento da ND. Sendo que 5 fluxogramas, 4 quadros e 2 tabelas são de autoria própria.

Palavras-Chave: Diabetes *Mellitus*; Neuropatia diabética; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy (DN) is currently the most frequently observed chronic complication of diabetes mellitus (DM) and, at the same time, the most underdiagnosed, affecting up to half of these patients, depending on the diagnostic methodology used. It generally affects individuals with a long duration of the disease (>10 years), however, it may be present at diagnosis in patients with DM2 or manifest early, within the first five years of the disease, in patients with DM1. Additionally, once diagnosed, DN is usually irreversible, but its appropriate management in patients with early diagnosis increases the possibility of regression and stabilization of the disease, considerably delaying and preventing the onset of complications. The objective of this work was to create a protocol for diagnosing and treating diabetic neuropathy in an objective and didactic manner, with a focus on helping general practitioners and specialists, both in primary and tertiary care. The protocol was prepared using the integrative literature review method, which was divided into 6 phases. The first phase consisted of preparing the guiding question to define the studies to be included and then an integrative review was carried out in the PUBMED and SciELO databases with the terms “NEUROPATHY”, “TREATMENT”, “DIAGNOSIS”, “NEUROPATHY DIABETIC” and its counterparts in Portuguese. Guidelines from the main national and international diabetes scientific societies, one book and relevant information from relevant websites were also included. After data collection and analysis, 106 materials were used as theoretical references for the preparation of this protocol. This resulted in the construction of didactic and objective tables, charts and flowcharts. The clinical applicability of the study consists of providing a tool, not only for the specialist, but for the general practitioner at different levels of health care, with the aim of enabling effective care for individuals with DN. Thus, the main contributions of the protocol were the development of a total of 20 didactic and visual tools aimed at the prevention, tracking, diagnosis and treatment of DN. 5 flowcharts, 4 charts and 2 tables are authored by the author.

Key words: Diabetes *Mellitus*; Neuropathy Diabetic; Diagnosis; Treatment.

LISTA DE IMAGENS

Imagem 1- Relatório eletrônico de perfil de glicose ambulatorial (PGA).	16
Imagem 2 - Registro diário da glicemia a partir do monitoramento contínuo de glicose.	17
Imagem 3 - Registro diário da glicemia a partir do monitoramento contínuo de glicose.	22
Imagem 4 - Tipos de fibras sensoriais, de acordo com a espessura, velocidade de transmissão e tipo de receptores.	22
Imagem 5 - Desenho esquemático dos diferentes padrões clínicos da neuropatia diabética. A) Polineuropatia simétrica distal, B) Radiculoplexopatias, C) Neuropatias focais compressivas, D) Neuropatia autonômica.	23
Imagem 6 - Classificação das neuropatias diabéticas atuais.	25
Imagem 7 - Artropatia de Charcot.	26
Imagem 8 - A. Pé de Charcot Agudo B. Pé de Charcot na fase crônica, com mal perfurante extenso e profundo.	27
Imagem 9 - Deformidades das Neuropatias Motoras. A. Proeminências dos metatarsos com hiperqueratose (calo) e hematoma subdérmico. B. Hálux valgo (joanete) com hematoma por calçado apertado. C. Dedos sobrepostos. D. Atrofia de musculatura intrínseca do pé.	27
Imagem 10 - Teste de Tinel (a esquerda) e teste de Phalen (centro e direita).	33
Imagem 11 - A. Técnica de aplicação do monofilamento de 10 g. B. Regiões podais submetidas à avaliação somatossensitiva preconizada pelo critério de Michigan utilizando-se o monofilamento 10g.	41
Imagem 12 - Bioestesiômetro utilizado para avaliação vibratória	42
Imagem 13 - Aplicação do teste de sensibilidade vibratória com diapasão de 128Hz.	43
Imagem 14 - Neuropad	43
Imagem 15 - Escore de Neuropatia Clínica de Toronto (ECNT)	45
Imagem 16 - Escore de Neuropatia Clínica de Toronto Modificada (ENCTm)	46
Imagem 17 - Instrumento para coleta de dados da revisão integrativa. Erro! Indicador não definido.	

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Condução da revisão integrativa.	63
Fluxograma 2 - Descrição da fisiopatologia da neuropatia diabética.	65
Fluxograma 3 - Testes clínicos utilizados para diagnóstico da neuropatia diabética do tipo sensitivo motora.	67
Fluxograma 4 - Recomendação para a aplicação dos testes clínicos.	70
Fluxograma 5 – Avaliação do tratamento para dor devido a neuropatia periférica na unidade básica de saúde.	71
Fluxograma 6 - Avaliação do tratamento para dor devido a neuropatia diabética periférica na unidade especializada.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Característica das fibras nervosas, sintomas e exames da função neurológica.	38
Tabela 2 - Tabela resumida de rastreio e diagnóstico da neuropatia diabética.	39
Tabela 3 - Uso do monofilamento de 10 gramas.	41
Tabela 4 - Escore de comprimento neuropático para auxiliar no diagnóstico.	45
Tabela 5 - Avaliação do comprometimento neuropático pela soma dos pontos.	45
Tabela 6 - Resumo da metodologia e avaliação de cada um dos testes clínicos.	68
Tabela 7 - Escores Clínicos de avaliação da neuropatia diabética.	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Escore de Michigan traduzido e adaptado.	47
Quadro 2 - Resumo das recomendações da SBD para rastreamento de neuropatia de acordo com o tipo de DM.	66
Quadro 3 - Testes clínicos para avaliação dos tipos diferentes de fibra.	66
Quadro 4- Respostas da presença, redução ou ausência da sensibilidade vibratória pelo diapasão de 128 Hz.	68
Quadro 5 - Resumo dos principais sintomas para investigação de ND autonômica	70

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ATP	Trifosfato de adenosina
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ADT	Antidepressivos tricíclicos
BARI 2D	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes</i>
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRD	Doença renal do diabetes
ECN	Escore de comprometimento neuropático
ECNT	Escore de neuropatia clínica de Toronto
ECNTm	Escore de neuropatia clínica de Toronto modificado
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GH	<i>Growth hormone</i>
GI	Gastrointestinal
GIP	Polipeptídeo insulínico dependente de glicose
GJ	Glicemia de jejum
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon-1
GLP-1 RA	Agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1
HbA1c	Hemoglobina glicada
HLA	Sistema antígeno leucocitário humano
iDPP-4	Inibidores da dipeptidil peptidase-4
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
iSGLT2	Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2
IRSN	Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

LPV	Limiar de percepção de vibração
MCC	Microscopia confocal da córnea
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzida
NAD	Neuropatia autonômica diabética
ND	Neuropatia diabética
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPD	Neuropatia periférica diabética
PGA	Perfil de glicose ambulatorial
PI3K/Akt	<i>Phosphoinositide-3-kinase-protein protein kinase B</i>
PND	Polineuropatia distal
PNS	Polineuropatia sensitivo motora
PNDS	Polineuropatia diabética sensitivo motora
RCV	Risco cardiovascular
RI	Resistência à insulina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
STC	Síndrome do túnel do carpo
STT	Síndrome do túnel do tarso
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato gastrointestinal
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
UFPA	Universidade Federal do Pará
VG	Variabilidade glicêmica
ZnT8	Transportador de zinco 8

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1.1 Diabetes <i>Mellitus</i>	14
1.2 Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2	15
1.3 DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1	17
1.4 Complicações crônicas do diabetes <i>mellitus</i>	18
1.5 Neuropatia diabética (ND).....	18
1.6 Fisiopatologia da neuropatia diabética	19
1.6.1 Hiperglicemia.....	19
1.6.2 Dislipidemia	20
1.6.3 Deficiência/resistência à insulina	20
1.6.4 Mecanismos de acometimento de fibras nervosas	21
1.7 Classificação da neuropatia diabética.....	24
1.7.1 Neuropatia diabética difusas.....	25
1.7.1.1 Polineuropatia sensitivo motora	25
1.7.1.2 Polineuropatia autonômica	28
1.7.1.2.1 Polineuropatia autonômica: Cardiovascular	28
1.7.1.2.2. Polineuropatia autonômica: Geniturinária.....	29
1.7.1.2.3 Polineuropatia autonômica: Metabólica	29
1.7.1.2.4 Polineuropatia autonômica: Sudomotora	30
1.7.1.2.5. Polineuropatia autonômica: Gastrointestinal	31
1.7.1.3 Polineuropatia atípica	32
1.7.1.3.1 Polineuropatia atípica por caquexia diabética	32
1.7.1.3.2 Polineuropatia atípica por induzida pelo tratamento	32
1.7.2 Neuropatias diabéticas focais.....	32
1.7.2.1 Mononeuropatias.....	32
1.7.2.1.2 Mononeuropatia por túnel do carpo.....	33
1.7.2.1.3 Mononeuropatia por túnel do tarso	34
1.7.2.1.4. Mononeuropatia fibular	34
1.7.2.1.5. Mononeuropatia meralgia parestésica	34
1.7.2.1.6 Mononeuropatia ocular	35
1.7.2.2 Radiculoneuropatias ou polirradiculopatias.....	35
1.7.2.2.1 Radiculopatia torácica	35
1.7.2.2.2 Radiculopatia lombar	36
1.7.2.2.3 Radiculopatia amiotrófica	36

1.8 Diagnóstico	36
1.8.1 Diagnóstico de polineuropatia sensitivo motora	36
1.8.2 Testes e escores clínicos para o diagnóstico da neuropatia diabética	37
1.8.2.1 DPN-Check®	39
1.8.2.2 Teste do monofilamento de 10g	40
1.8.2.3 Bioestesiômetro	42
1.8.2.4 Teste de sensibilidade vibratória.....	42
1.8.2.5 Neuropad.....	43
1.8.2.6 Microscopia confocal da córnea (MCC).....	44
1.8.2.7 Escores clínicos de avaliação da neuropatia diabética	44
1.8.3 Diagnóstico da neuropatia autonômica	47
1.9 TRATAMENTO	48
1.9.1 Medidas gerais	48
1.9.1.1 Controle glicêmico.....	48
1.9.1.2. Controle lipídico	49
1.9.1.3. Controle de pressão arterial	50
1.9.1.4 Fisioterapia	50
1.9.2 Tratamento medicamentoso da dor neuropática	51
1.9.2.1 Gabapentinoides	51
1.9.2.2 Inibidores Da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina (IRSNs)	52
1.9.2.3. Antidepressivos tricíclicos	52
1.9.2.4 Tapentadol e Tramadol	53
1.9.2.5 Bloqueadores dos canais de Sódio	53
1.9.2.6 Capsaicina.....	53
1.9.2.7 Carbamazepina e ácido alfa-lipóico.....	54
1.9.3 Tratamento da neuropatia autonômica	54
1.9.3.1 Neuropatia autonômica cardiovascular	54
1.9.3.2 Neuropatia autonômica gastrointestinal	55
2 JUSTIFICATIVA.....	57
3 OBJETIVOS	58
3.1 Objetivo geral	58
3.2 Objetivos específicos.....	58
4 APLICABILIDADE CLÍNICA.....	59
5 METODOLOGIA.....	60
5.1 Aspectos éticos	60
5.2 Descrição	60

5.3 Revisão Integrativa de Literatuta.....	61
5.3.1 1ª Fase	61
5.3.2 2ª Fase	61
5.3.3 3ª Fase	62
5.3.4 4ª Fase	62
5.3.5 5ª fase.....	62
5.3.6 6ª fase.....	62
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	64
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICE A – PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA.....	84
APENDICE B - REFERÊNCIAS OBTIDAS NA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	159
APÊNDICE C - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS	168
ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	170
ANEXO B - APROVAÇÃO NO EDITAL DO CNPQ.....	173

INTRODUÇÃO

1.1 DIABETES MELLITUS

O diabetes *mellitus* (DM) é caracterizado como um distúrbio metabólico devido a deficiência na secreção ou na ação da insulina, ou por junção desses dois mecanismos, culminando em altos teores de glicemia na corrente sanguínea que, como consequência deste distúrbio, afeta no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (Antar *et al.*, 2023). Atualmente, situa-se também como um problema de saúde pública, com estimados mais de 500 milhões de indivíduos acometidos no mundo no ano de 2021, o que significa cerca de 10,5% de pessoas em todo o mundo (Sun *et al.*, 2022; GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023).

É importante notar que a estimativa de custos com o diabetes inclui cuidados médicos, tratamentos medicamentosos e gastos decorrentes da perda de qualidade de vida. De acordo com a décima edição do Atlas do Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), em adultos da faixa de 20 até 79 anos, os gastos globais com saúde relacionado ao DM giraram em torno de US\$ 232 bilhões a US\$ 966 bilhões no período de 2007 a 2021. No ano de 2021, o Brasil ficou em terceiro lugar entre os países com maior índice de gastos com saúde relacionados à diabetes, com US\$ 42,9 bilhões (International Diabetes Federation, 2021).

Uma das classificações mais usuais do DM se fundamenta na etiologia da doença e compreende 4 classes: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus gestacional e outros tipos de diabetes (Antar *et al.*, 2023; Elsayed *et al.*, 2023).

Atualmente, o diagnóstico de DM pode ser feito por múltiplos critérios e testes. Nesse contexto, recomenda-se que o diagnóstico seja orientado tanto pela história clínica quanto utilizando-se de exames laboratoriais, dentre eles a hemoglobina glicada (HbA1c), os níveis glicemia na circulação, e pelo teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Pela HbA1c, o diagnóstico é dado por resultados acima de 6,5%. Pelos valores de glicemia é possível realizar o diagnóstico de três formas: pela análise das concentrações de glicemia plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL; pelos valores de glicemia (glicose ≥ 200 mg/dL) após duas horas do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com ingestão de 75 g de glicose; ou pela glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL em pacientes com crise ou sintomas conhecidos da hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso). Na ausência de sinais de hiperglicemia, o teste necessita de pelo menos duas alterações glicêmicas, da mesma ou de amostras diferentes (ADA, 2023; Barr *et al.*, 2002; Cobas *et al.*, 2023; Do Vale *et al.*, 2019; Gonzales *et al.*, 2020; SBD, 2023).

1.2 DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

O DM2, atualmente, é responsável por grande parte da ocorrência de diabetes na população, podendo representar até 95% dos casos (ADA, 2023). Tipicamente, afeta pessoas com idade acima de 40 anos, sendo que a maioria delas apresenta obesidade como comorbidade associada. Contudo, com o avanço da doença, observa-se um novo panorama na ocorrência desta condição, com prevalência aumentada em crianças e adolescentes, e isso frequentemente está associado também ao excesso de peso (Ruze *et al.*, 2023, Vasques *et al.*, 2007).

Ademais, reconhece-se que a etiologia do DM2 é influenciada por múltiplos fatores, que se originam de espectros genéticos e ambientais, resultando em variações na patogênese e no desenvolvimento clínico das complicações crônicas desta doença. Nesse cenário, a predisposição genética familiar associada à disfunção de elementos ambientais como a desregulação da prática de atividade física, alimentação desbalanceada e o envelhecimento são fatores que corroboram para a manifestação da doença (Reis; Velho, 2002; SBD, 2020).

Dentre os principais fatores de risco que podem corroborar para o DM2 e indicam o rastreamento precoce da doença, verificam-se: predisposição (histórico) familiar, idade >40 anos, obesidade e sedentarismo, pré-diabetes diagnosticado previamente e gestação (diabetes *mellitus* gestacional) (Cobas *et al.*, 2023).

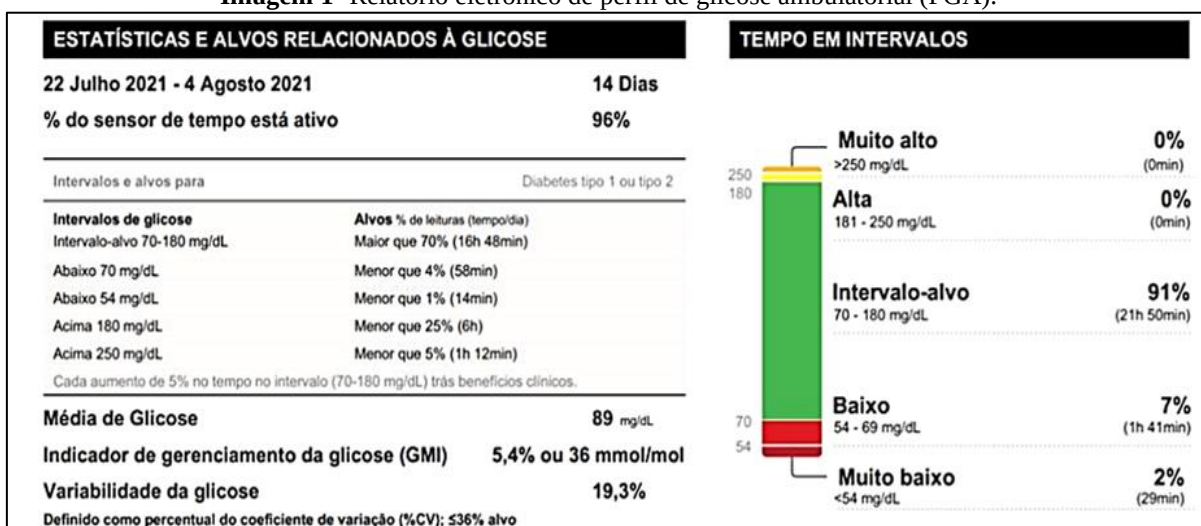
Após o diagnóstico, medidas terapêuticas devem ser tomadas a fim de garantir não só a prevenção de complicações, mas também a qualidade de vida dos pacientes. A mudança no estilo de vida associada às medidas farmacológicas mostrou-se imprescindível para promover a qualidade de vida. Atualmente, a abordagem farmacológica pode ser dividida em antidiabéticos orais, hipoglicemiantes de via subcutânea e insulina. Dentre os antidiabéticos orais podemos visualizar as biguanidas, sulfonilureias, glinidas, glitazonas, inibidores da alfa-glicosidase, inibidores da enzima dipeptidilpeptidase 4 (DDP-4), inibidores de cotransportador de sódio e glicose 2 (iSGLT2) e análogo do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) via oral. Dentre os tipos de hipoglicemiantes injetáveis, temos os GLP-1, análogos do GLP-1 e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e mais recente os análogos do GLP-1, GIP e glucagon. Além destes mais usuais, temos os análogos a amilina e insulina inalatória (Bertoluci *et al.*, 2020; Cai *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2014).

Na literatura médica mais atual, já são acordados os efeitos e a dimensão na regulação da glicemia plasmática sob o resultado dos avanços do combate às complicações em pacientes diabéticos (UKPDS, 1998). Nesse contexto, existem atualmente múltiplas ferramentas para

manutenção da análise do controle glicêmico em pacientes com DM, como o controle pela HbA1c, as mensurações de glicemias capilares diárias e o tempo no alvo (Leal, 2022; Nathan *et al.*, 1993; Patel *et al.*, 2008).

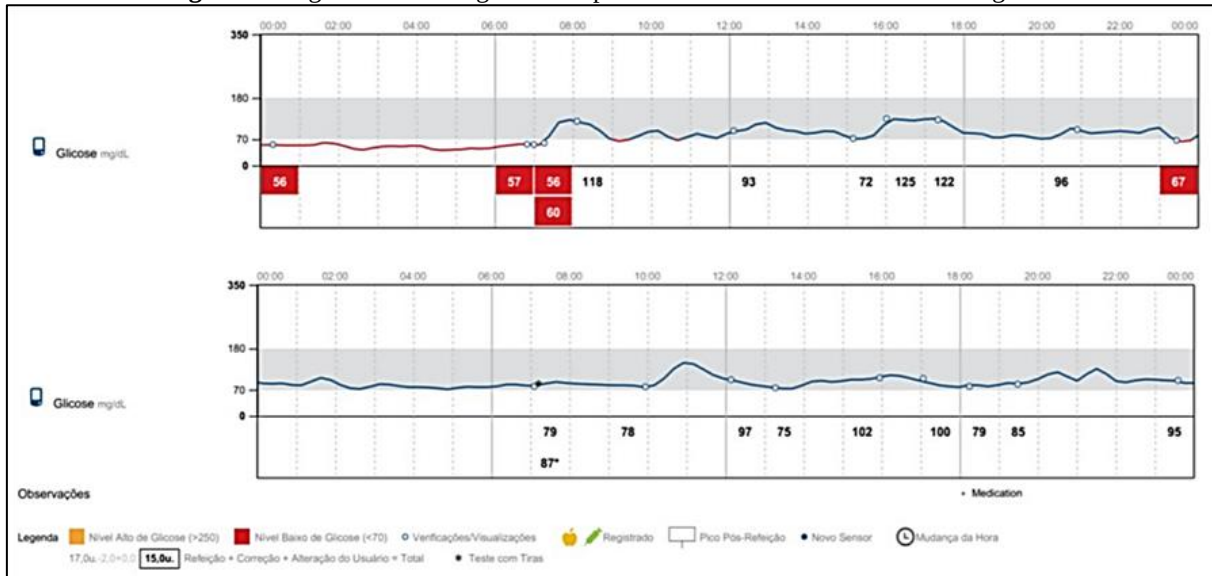
Atualmente, com avanço do acesso a glicosímetros mais modernos, o controle que era feito essencialmente através da glicemia de jejum (GJ), glicemia pós-prandial e HbA1c, ascende uma nova perspectiva com a avaliação média e a variabilidade glicêmica (VG) mais dinâmicas e presentes na rotina ambulatorial. Esse contexto tem corroborado com a acurácia dos resultados glicêmicos e, por conseguinte, a tomada de decisão dos médicos no tratamento do DM. A maioria dos glicosímetros utilizados em ambulatórios permitem o acesso de dados e gráficos de visualização de forma imediata (SBD, 2019), como pode ser visualizado na Imagem 1 (Leal, 2022).

Imagem 1- Relatório eletrônico de perfil de glicose ambulatorial (PGA).



Fonte: Leal, 2022.

A variabilidade glicêmica (VG) pode ser descrita como a amplitude, frequência e duração das variações da glicemia durante os períodos diários e pode ser entendida matematicamente como o desvio padrão e o coeficiente desta variação (Imagem 2). O controle inadequado da VG está associado à mortalidade, na unidade de terapia intensiva, e é um preditor de hipoglicemia (SBD, 2019). Além disso, o melhor controle da VG reduz a necessidade de tratamento com insulina e minimiza a repetição de episódios de hipoglicemias em pacientes com DM1 (Felício *et al.*, 2018).

Imagem 2 - Registro diário da glicemia a partir do monitoramento contínuo de glicose.

Fonte: Leal, 2022.

1.3 DIABETES MELLITUS TIPO 1

O DM1 é uma condição crônica caracterizada pela destruição das células beta (β) que produzem insulina no pâncreas (ADA, 2023). A incidência e prevalência do DM1 variam consideravelmente entre diferentes regiões geográficas, sendo que entre os países com maior número de casos prevalentes de DM1 abaixo de 20 anos se encontram: a Índia, os Estados Unidos e o Brasil (IDF, 2021).

Do ponto de vista etiológico, o DM1 é subdividido em diabetes imuno-mediada causado por destruição autoimune das células β pancreáticas, que representa de 5 a 10% de todos os casos diagnosticados, o qual é mais prevalente em crianças e adolescentes, embora possa ocorrer em qualquer idade (Dimeglio *et al.*, 2018). Os autoanticorpos IAA, IA2, IA2B, GAD 65 e Znt8A são marcadores de autoimunidade (ADA, 2023; SBD, 2022). Ademais, a doença está relacionada a certos genes do alelo do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) que podem aumentar ou diminuir o risco de desenvolver a doença, fatores ambientais, especialmente infecções virais (Dib, 2016; SBD, 2019).

A presença de autoanticorpos pode ser detectada na fase pré-clínica da doença, muitos meses ou anos antes do diagnóstico clínico, sendo observada em até 90% dos indivíduos quando a hiperglicemia é diagnosticada. Esses autoanticorpos, em especial o GAD 65, podem persistir por mais de 10 anos após o diagnóstico (ADA, 2021; Dib, 2016; SBD, 2019). Quanto no DM1

idiopático há deficiência grave de insulina, porém sem evidência de autoimunidade contra as células β e/ou associação com HLA (ADA, 2023).

O tratamento do DM1 é centrado na insulinoterapia e visa manter a glicemia e a HbA1c o mais próximo possível das metas glicêmicas recomendadas, a fim de controlar os sintomas e prevenir complicações agudas (cetoacidose diabética) e crônicas (retinopatia, doença renal do diabetes e neuropatia diabética) (ADA, 2023; Switzer *et al.*, 2012).

Os resultados do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostraram que a manutenção de níveis de glicose próximos ao normal retarda ou evita complicações a longo prazo (DCCT, 1987). Quanto mais intensivo o tratamento, maior a probabilidade de retardar o aparecimento e a progressão dessas complicações (Hart *et al.*, 2003).

1.4 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES *MELLITUS*

A permanência constante de níveis elevados de glicose em pacientes com dm está ligada diretamente a disfunção e falência de múltiplos órgãos. Esses danos podem ser divididos globalmente entre micro ou macrovasculares. As complicações microvasculares usuais envolvem disfunção neural e renal: neuropatia, retinopatia e doença renal diabética. Em contraste, os danos macrovasculares englobam disfunções vasculares e cerebrovasculares como a cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (sabanayagam *et al.*, 2009; jesudason *et al.*, 2003; pedrosa *et al.*, 2015).

1.5 NEUROPATIA DIABÉTICA (ND)

Compreendendo tais complicações do DM, entre o espectro das disfunções microvasculares, a neuropatia diabética (ND) se destaca como a complicação crônica mais prevalente atualmente, simultaneamente, a mais subdiagnosticada, podendo acometer de 30 a 50% dos pacientes com DM, a depender do método diagnóstico utilizado para confirmação da ND (Rolim *et al.*, 2022). Tipicamente, atinge indivíduos com duração mais prolongada da condição (diagnósticos acima de 10 anos), entretanto, comumente a ND pode se apresentar no momento do diagnóstico de DM2 e em até 5 anos em pacientes púberes que vivem com DM1 (Callaghan *et al.*, 2012a). Em pacientes com DM2 juvenil, cada vez mais incidente na América do Norte, e relacionado ao aumento da obesidade, esta condição costuma ocorrer entre 12 e 16 anos, sendo abaixo dos 10 anos, o rastreamento para neuropatia deve ser feito ao diagnóstico

(Bjornstad *et al.*, 2022). A dor neuropática apresenta-se de forma prevalente em paciente com DM (um a cada cinco), sendo descrita como neuropatia periférica diabética dolorosa (Pop-busui *et al.*, 2017).

1.6 FISIOPATOLOGIA DA NEUROPATIA DIABÉTICA

A fisiologia da ND é complexa e multifatorial, compreendendo basicamente os danos gerados pela toxicidade da hiperglicemia e os desdobramentos metabólicos decorrentes de tais mecanismos envolvidos no DM (que se associam de forma mais importante no DM1). Em suma, a resistência à insulina (RI) e dislipidemia podem ser a chave para compreensão dos processos inflamatórios. O estresse oxidativo intracelular resulta em disfunção mitocondrial, sobrecarrega o retículo endoplasmático, promove dano ao DNA, com lesão celular funcional irreversível. Em contrapartida, a obesidade atua conjuntamente no substrato de ácidos graxos de cadeia longa capazes de penetrar na barreira hemato-nervosa. Esses são fatores que se alinham para resultar na lesão das células do sistema nervoso (Callaghan *et al.*, 2012b; Callaghan *et al.*, 2020).

1.6.1 Hiperglicemia

No que tange à hiperglicemia, o excesso de glicose intracelular é processado pelo aumento do fluxo através de uma ou mais vias metabólicas, podendo levar a danos celulares de várias maneiras. Primeiro, a glicólise excessiva acarreta na sobrecarga do transporte de elétrons em cadeias mitocondriais e na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), seguido por um aumento do fluxo da via do poliol, o que aumenta a osmolaridade celular, reduz os níveis de NADPH, e leva a estresse oxidativo. Por fim, o aumento do fluxo através da via da hexosamina está associado com lesão inflamatória (Callaghan *et al.*, 2012b).

Além disso, a glicotoxicidade induzida pelo diabetes tem relação direta com a redução do transporte de lactato, responsável pela diminuição da síntese de ATP, aumentando a produção de radicais livres e causando danos na bomba de Na^+/K^+ ATPase e no funcionamento do trocador $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^+$, resultando em alterações eletrofisiológicas na voltagem celular de ativação (Rojas *et al.*, 2014).

1.6.2 Dislipidemia

A dislipidemia é uma condição de alta prevalência em pacientes diabéticos, está fortemente relacionada à progressão da ND. Demonstrou-se que os ácidos graxos livres são capazes de gerar cascata de citocinas e promover liberação de células do sistema imune que provocam inflamação (citocinas inflamatórias de adipócitos e macrófagos). Além disso, é conhecido que as ações de ácidos graxos livres causam danos diretos às células de *Schwann*, importantíssimas para o bom funcionamento neural. Lipoproteínas plasmáticas, particularmente lipoproteínas de baixa densidade (LDL), podem ser modificadas por oxidação ou glicação, e a partir desta modificação podem fazer ligação com receptores extracelulares (incluindo o receptor oxLDL LOX153, receptores transmembrana 454, *Toll-like receptor* 454) e receptor para produtos de glicação avançada 47 (RAGE 47), desencadeando cascatas de sinalização que irão ativar a via de estresse oxidativo com NADPH oxidase. Além disso, o colesterol pode ser oxidado a oxisteróis, que demonstraram causar apoptose em neurônios (Callaghan *et al.*, 2012b).

1.6.3 Deficiência/resistência à insulina

Para boa manutenção neuronal, a insulina atua através de efeitos neurotróficos, promovendo crescimento e manutenção da rede neural. A redução da insulina por deficiência ou resistência, corrobora na patogênese da doença. Os efeitos da RI nos neurônios ocorrem devido a falha na via de sinalização PI3K/Akt (do inglês, *phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B*), de forma semelhante à RI nos demais tecidos do corpo. Assim como nas demais, a interrupção dessa via pode levar à disfunção mitocondrial e ao estresse oxidativo, promovendo mais ainda a neuropatia (Callaghan *et al.*, 2012b). Nesse contexto, as células de *Schwann* são alvos interessantes para a atividade insulínica devido à presença de receptores de insulina, os IRS-1 e GLUT 1 e 3 (transportador de glicose 1 e 3), em contraste aos receptores encontrados no axônio GLUT 1, 3, 4 e 8 (Rojas *et al.*, 2014).

A disfunção fisiológica dos neurônios, envolvendo modificações nos padrões de fluxo iônico, conectividade sináptica e tipos de receptores de neurotransmissores, está ligada a respostas inesperadas do contato cutâneo não nocivo, desencadeando uma hiperatividade elétrica modificada que pode ativar vias neurais da dor desbalanceadas. Consequentemente, essas alterações afetam a capacidade de plasticidade neuronal (Rojas *et al.*, 2014).

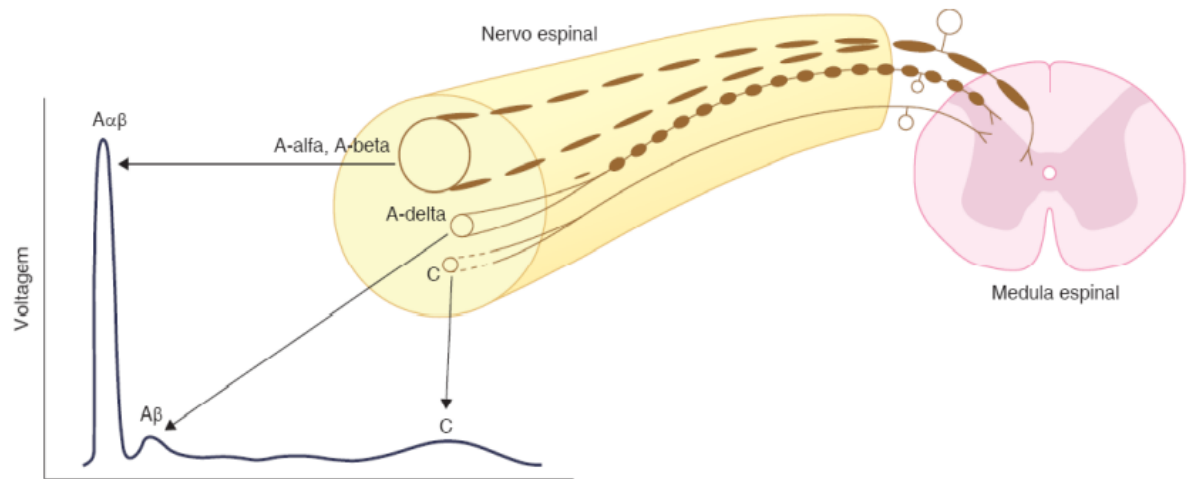
Em síntese, os mecanismos previamente delineados desencadeiam mudanças nas células capazes de promover a ND, englobando, portanto, a disfunção mitocondrial, o estresse do retículo endoplasmático, a lesão do DNA e apoptose. Por esse motivo é importante compreender que o estresse oxidativo e danos celulares acometendo as células do sistema nervoso (tais como neurônios, neuroglia e endotélio microvascular) aumentam a complexidade dos danos celulares existentes na ND. Além disso, a ação do sistema imunológico ativando cascatas inflamatórias e recrutando macrófagos aumenta mecanismos associados ao estresse e morte celular. Nesse sentido, compreende-se que ambas vias associadas provocam, portanto, a disfunção nervosa e morte dos nervos, resultando na manifestação dos sintomas da neuropatia (Callaghan *et al.*, 2012b; Rojas *et al.*, 2014).

1.6.4 Mecanismos de acometimento de fibras nervosas

Os nociceptores são neurônios responsáveis pela reação a qualquer potencial de dano aos tecidos sejam eles químicos, mecânicos ou térmicos e estão presentes na pele, nas articulações, nos músculos, nos ossos e em vários órgãos internos. A via de transmissão desses estímulos pelos nociceptores é conduzida de forma aferente ao SNC por dois tipos de fibras sensoriais primárias: fibras A (A-delta) e fibras C. A percepção da dor é comumente a sensação mais transmitida por essas vias, mas a ação da histamina ou outros estímulos pode ativar as sensações de prurido por essa via, através de um conjunto de fibras do tipo C. As fibras do tipo C são também responsáveis pela dor descrita como lenta, caracteriza por dor difusa, em contraste, as fibras mielinizadas do tipo A se caracterizam pela ativação da dor rápida, com características de dor localizada e aguda (Petroianu *et al.*, 2023; Silverthorn, 2017).

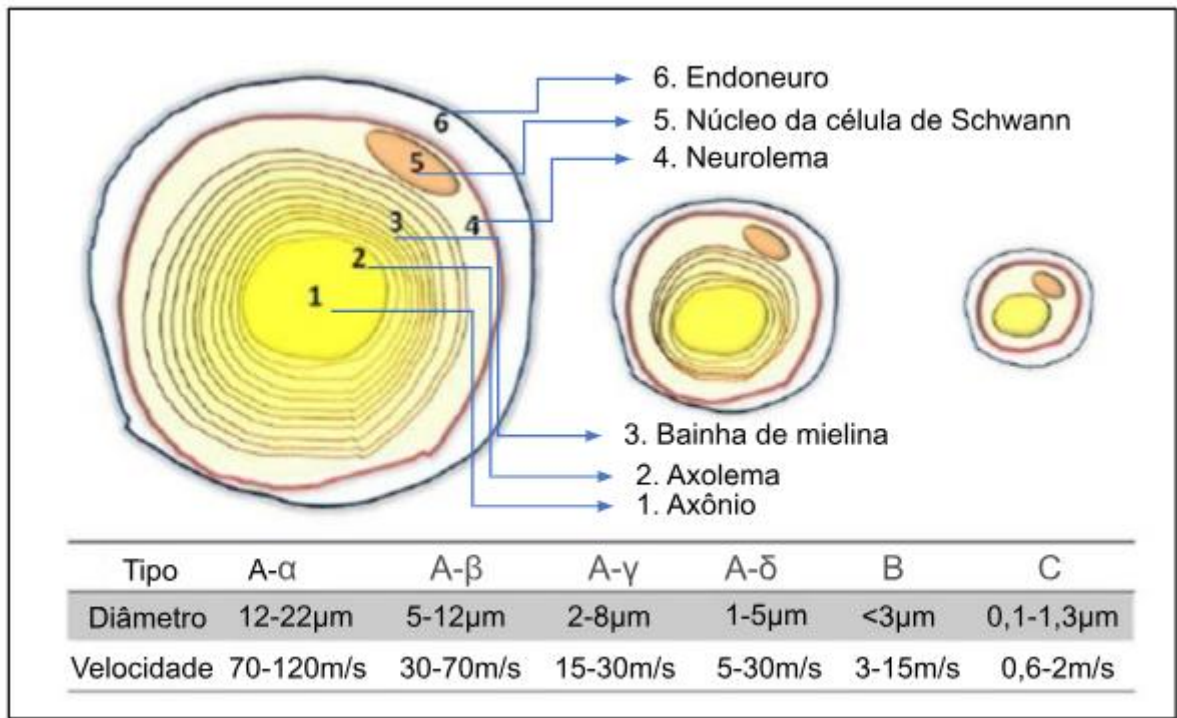
Para caracterização das fibras nervosas, pode-se subdividir os tipos de fibras de acordo com largura, mielinização e função. As imagens 3 e 4 identificam a diversidade de fibras neurosensoriais de acordo com o tipo de fibras (A- α , A- β , A- γ , A- δ , B e C), voltagem, diâmetro e velocidade (Pedrosa *et al.*, 2021; Petroianu *et al.*, 2023).

Imagem 3 - Registro diário da glicemia a partir do monitoramento contínuo de glicose.



Fonte: Pedrosa *et al.*, 2021.

Imagem 4 - Tipos de fibras sensoriais, de acordo com a espessura, velocidade de transmissão e tipo de receptores.



Fonte: Adaptado de Rojas *et al.*, 2014.

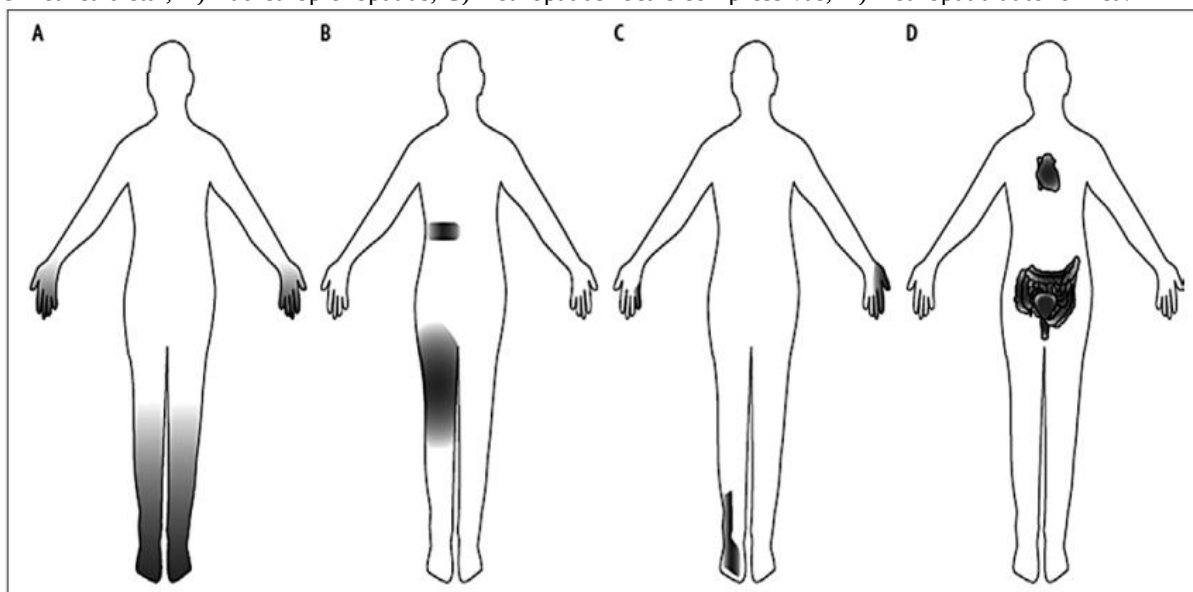
As fibras finas correspondem a grande parte das fibras nervosas (podendo chegar em torno de 80 a 90% do total), são responsáveis pelos mais diversos controles neurais do corpo como condução da dor, controle da temperatura e funções autonômicas (Jensen, 2023; Malik et al., 2005; Rojas *et al.*, 2014).

Essas fibras podem ou não ser mielinizadas, e possuem distintos diâmetros (tipo C: 0,1 a 1,3 μm ; tipo A: 1 a 5 μm) e velocidades de condução (tipo C: 0,6 a 2 m/s; tipo A: 5 a 30 m/s). As fibras C conduzem a transmissão sensitiva mais lentamente, enquanto as A-delta o fazem mais rapidamente, porém são mais lentas que as fibras grossas (Rojas *et al.*, 2014).

De forma bem precoce as fibras finas são lesionadas e os nervos mais longos são atingidos, explicando a relação comprimento-dependente característica da polineuropatia distal (PND), com o acometimento padrão no sentido distal proximal. A distribuição clássica da PND se dá no modelo “bota e luva”, pois no segmento inferior acomete primeiramente o dedo dos pés até pernas e coxas, e no segmento superior inicia nos dedos das mãos até os antebraços e braços (Boulton, 2014; Pop-Busui *et al.*, 2017; Tesfaye; Selvarajah, 2012).

A Imagem 5 (a) demonstra o padrão de acometimento da polineuropatia simétrica distal e os demais padrões de alterações nas outras manifestações da neuropatia.

Imagem 5 - Desenho esquemático dos diferentes padrões clínicos da neuropatia diabética. A) Polineuropatia simétrica distal, B) Radiculoplexopatias, C) Neuropatias focais compressivas, D) Neuropatia autonômica.



Fonte: Nascimento *et al.*, 2016.

A lesão das fibras nervosas finas resulta em dor e disautonomias (Pedrosa *et al.*, 2019; Pop-Busui *et al.*, 2017; Tesfaye; Selvarajah, 2012).

A propriocepção, posição segmentar, proteção plantar, equilíbrio e mobilidade articular são controladas pelas fibras grossas A β (A-beta), enquanto que o controle muscular é realizado pelas fibras A α (A-alfa). Por serem mielinizadas, as fibras grossas apresentam maiores diâmetro e velocidade: 5 a 12 μm e 30 a 70 m/s, para o tipo A-beta; e 12 a 22 μm e 70

a 120 m/s para o tipo A-alfa (Rojas *et al.*, 2014; Boulton, 2014; Pedrosa *et al.*, 2015; Tesfaye *et al.*, 2010).

Nos estágios mais avançados, as fibras motoras são atingidas, causando hipotrofia dos músculos interósseos dos pés e das mãos e deformidades características, como dedos em garra e em martelo, proeminências das cabeças dos metatarsos e limitação da mobilidade articular. Outra manifestação atribuída ao comprometimento de fibras grossas é a limitação da mobilidade articular (Boulton, 2014).

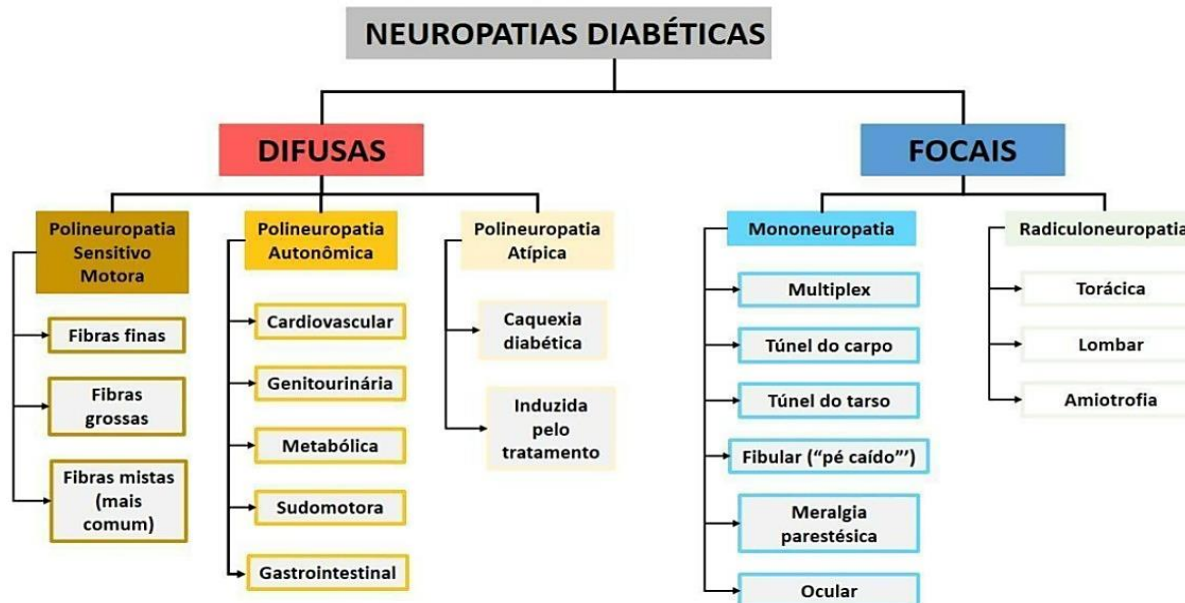
Todas essas alterações podem levar a consequências graves como quedas, úlceras e amputações (Boulton, 2014; Pop-Busui *et al.*, 2017; Pedrosa *et al.*, 2021; Tesfaye *et al.*, 2010; Tesfaye; Selvarajah, 2012).

1.7 CLASSIFICAÇÃO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

A neuropatia diabética foi classificada ao longo dos anos de diferentes formas. Dyck e Giannini (1996) propuseram uma divisão feita a partir do mecanismo fisiopatológico, sendo dividida em: polineuropatia diabética, neuropatia diabética proximal, radiculopatia troncal, neuropatia autonômica, mononeuropatia de membro superior, neuropatia do terceiro nervo craniano e polineuropatia hipoglicêmica. Outra classificação válida é a proposta no Consenso de Toronto por Tesfaye e colaboradores (2010), onde definem uma subdivisão entre ND típica e atípica, considerando o perfil de evolução, tipo de acometimento, ao mesmo tempo, também a regularidade e prevalência.

Atualmente, a Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023) utiliza a classificação proposta na Imagem 6, a qual será utilizada como base para todo o aporte teórico deste trabalho.

Imagem 6 - Classificação das neuropatias diabéticas atuais.



Fonte: Adaptada de Feldman *et al.* e Pop-Busui *et al.* *apud* Sociedade Brasileira de Diabetes (2023).

É importante salientar que, apesar da divisão didática, a ND é uma complicação crônica e complexa, podendo se apresentar de distintas maneiras, inclusive coexistindo em um mesmo paciente. Portanto, é fundamental prover ao paciente diagnóstico e tratamento adequados para englobar todas estas possíveis variações (Nascimento *et al*, 2016).

1.7.1 Neuropatia diabética difusas

1.7.1.1 Polineuropatia sensitivo motora

A polineuropatia distal ou polineuropatia sensitivo motora (PNS) pode ser descrita como a polineuropatia simétrica, sensitivo motora, comprimento dependente, originadas por disfunções metabólicas e microvasculares devido aos efeitos patológicos da exposição continuada de altos valores glicêmicos na circulação. Efeito que também desencadeia as demais complicações como a retinopatia e doença renal do diabetes (DRD), somando-se também ao risco cardiovascular (RCV) (Tesfaye *et al.*, 2010).

A progressão da PNS distribui-se de maneira distal, acometendo os membros inferiores (MMII), e em seguida os membros superiores (MMSS), em sua evolução comprimento-dependente, em seguida progride a região central do abdômen e vértice, um padrão descrito de forma simplificada como: meias, luvas e avental. A polineuropatia sensitivo motora, em questão de acometimento das fibras, decorre de forma lenta, progressiva e simétrica, avançando

primeiramente sob as fibras finas (atuando na disfuncionalidade tanto sensitiva quanto autonômica) e posteriormente evoluindo para sintomáticas sensitivas em fibras grossas e, em último estágio de gravidade, em fibras motoras (Nascimento *et al.*, 2016).

Os sintomas típicos da PNS geralmente se apresentam em dois aspectos: positivos e negativos. A resposta de caráter positivo ocorre quando há uma reação exacerbada aos estímulos típicos sensoriais (caracterizada pelas parestesias descritas como formigamento, “alfinetes e agulhas”, queimação, rastejamento, coceira, sensação anormal para temperatura e as dores neuropáticas) e às negativas quando há perda de sensações previamente presentes (nota-se comumente a dormência e alteração na sensibilidade). As respostas positivas às alterações possuem características precoces e típicas, e apesar de ter sinais brandos, podem evoluir dos MMII para os MMSS, tornando os sintomas intensos e até mesmo incapacitantes. Os sintomas podem ser mais prevalentes durante a noite, e a qualidade de vida é significativamente comprometida (Sinnreich *et al.*, 2005).

Durante o exame físico, no momento da inspeção, já é possível notar alguns sinais podem ser considerados característicos à polineuropatia diabética sensitivo motora (PNDS) como: pele ressecada, veias dilatadas, edema, deformidades de unhas, hálux valgo, articulação de *Charcot*, atrofia muscular, formação de calos visíveis, ulceração plantar (Imagens 7, 8 e 9). Durante a palpação pode-se notar a temperatura dos MMII, aspecto de pé seco e morno, pulsos pediosos reduzidos. Com os testes reflexos pode-se examinar a perda ou redução dos reflexos tendinosos do joelho e tornozelo, perda da dorsiflexão do tornozelo (notada também pela dificuldade do paciente em caminhar sobre o calcanhar) (Gagliardi, 2003).

Imagem 7 - Artropatia de Charcot.



Fonte: Adaptado de Caiafa *et al.*, 2011.

Imagem 8 - A. Pé de Charcot Agudo B. Pé de Charcot na fase crônica, com mal perfurante extenso e profundo.



Fonte: Adaptado de Caiafa *et al.*, 2011.

Imagem 9 - Deformidades das Neuropatias Motoras. A. Proeminências dos metatarsos com hiperqueratose (calo) e hematoma subdérmico. B. Hálux valgo (joanete) com hematoma por calçado apertado. C. Dedos sobrepostos. D. Atrofia de musculatura intrínseca do pé.



Fonte: Adaptado de Caiafa *et al.*, 2011.

A contribuição da participação periférica autônoma se dá pela modificação da microcirculação, desencadeando reações vasomotoras e térmicas, desencadeando nas sensações relatadas de resfriamento/congelamento e aquecimento dos membros afetados. As câibras e a fraqueza muscular podem ser associadas ao comprometimento das fibras motoras (Pedrosa *et al.*, 2015; Tesfaye *et al.*, 2010; Boulton, 2014).

Pode-se afirmar que a PNS é crônica quando a duração dos sintomas é maior que 6 meses e sem quaisquer relatos de melhora na intensidade à medida que a PND se manifesta continuamente ou por maior duração dos sintomas (Tefaye *et al.*, 2011; Abbot *et al.*, 2011).

Além disso, é importante notar relatos de instabilidade postural, pois há predisposição às quedas secundárias aos distúrbios na propriocepção (Pop-Busui *et al.*, 2017; Pedrosa *et al.*, 2021).

1.7.1.2 Polineuropatia autonômica

A avaliação da neuropatia autonômica deve ser realizada de forma criteriosa durante a história clínica e o exame físico do paciente, a fim de extrair os principais sintomas relacionados com a patologia, atentando-se de maneira cuidadosa e atenciosa. Deve-se ponderar históricos de hipoglicemia, taquicardia em repouso, mau funcionamento do sistema gastrointestinal (gastroparesia), disfunção sudomotora e outras (ADA, 2023).

1.7.1.2.1 Polineuropatia autonômica: Cardiovascular

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) se caracteriza por uma condição que está ligada à mortalidade, independentemente de outras comodidades do paciente diabético. De modo inicial, a NAC não apresenta sintomas e sinais que podem ser verificados usualmente por indivíduos, agindo de forma subclínica, verificada apenas pela redução na variação da frequência cardíaca durante a respiração profunda em teste específico de detecção. À medida que a doença progride, há manifestação de sintomas mais pronunciados, como a taquicardia em repouso (frequência cardíaca acima de 100 bpm) e a hipotensão ortostática (diminuição da pressão arterial sistólica em mais de 20 mmHg ou da diastólica em mais de 10 mmHg ao ficar de pé, sem um aumento adequado da frequência cardíaca) (ADA, 2023).

Como padrão-ouro para diagnóstico de NAC, os testes de reflexos cardiovasculares são excelente alternativa para avaliação da função cardíaca, principalmente no que diz respeito ao SNA parassimpático, tanto por sua interessante aplicabilidade clínica (seguros, padronizados, não invasivos e de relativa fácil reprodutibilidade), quanto em respostas assertivas à detecção diagnóstica (bons parâmetros tanto em sensibilidade quanto especificidade). A avaliação é feita baseada nas respostas da frequência cardíaca durante a respiração profunda, manobra de Valsalva e mudança postural (Tsfaye *et al.*, 2010).

Para NAC, o tempo de diagnóstico de DM se torna fundamental no rastreamento e diagnóstico da neuropatia. Assim, o período preconizado para aplicação dos testes é dividido de acordo com três tipos de grupos de pacientes, sendo aqueles que possuem: DM1, DM2 e/ou

associação a comorbidades. Para pacientes com DM1 os testes devem ser aplicados após um ano do diagnóstico, para os portadores do DM2 os testes devem ser feitos após cinco anos da confirmação de DM, para pacientes com mau histórico de controle glicêmico, com PNDS, riscos de complicações cardiovasculares ou sinais de quaisquer micro ou macro complicações, os testes devem ser aplicados após um ano do diagnóstico (Teskaye *et al.*, 2010).

1.7.1.2.2. Polineuropatia autonômica: Geniturinária

As disfunções geniturinárias compreendem tanto as disfunções relacionadas à funcionalidade da bexiga quanto os distúrbios sexuais. Em pacientes do sexo masculino, pode ocorrer uma disfunção ou retardo da ejaculação, além do que a neuropatia se associa diretamente aos casos de disfunção erétil, associada à glicação das fibras elásticas, vasculopatia periférica, disfunção endotelial, fatores psicológicos, uso de drogas e variações hormonais (ADA, 2022).

Em mulheres, paralelamente, as queixas geniturinárias se relacionam ao trato urinário inferior com sintomas como incontinência urinária, noctúria e outros sintomas urinários, e com relação aos distúrbios sexuais, a redução da libido, da lubrificação e excitação sexual, e o aumento da dor durante a relação sexual. As complicações da bexiga podem ser provenientes das alterações da musculatura lisa da bexiga, disfunção neuronal e disfunção urotelial (ADA, 2023; Teskaye *et al.*, 2010).

Para prosseguir com uma investigação das alterações geniturinárias, deve-se avaliar criteriosamente episódios recorrentes de infecções, pielonefrite, incontinência e bexiga palpável. Para o diagnóstico deve-se usar um questionário validado para sintomas do trato urinário inferior e o tipo de disfunção pode ser verificado por testes urodinâmicos mais completos. Para casos duvidosos de disfunção geniturinária em pacientes diabéticos, o teste urodinâmico deve avaliar o pico de fluxo urinário e o volume residual pós-miccional para confirmação (ADA, 2021; Teskaye *et al.*, 2010).

1.7.1.2.3 Polineuropatia autonômica: Metabólica

Destacam-se, entre as polineuropatias autonômicas, os aspectos notórios relacionados à metabólica. Há um quadro significativo onde ocorre hipoglicemia associada à não responsividade efetiva dos mecanismos hipoglicêmicos contra regulatórios. Isso gera uma certa

incapacidade do paciente em ter condições de controle adequado da sua diabetes. A causa desse fenômeno está associada à irregularidade na ação do sistema nervoso autônomo (SNA), tanto simpático quanto parassimpático. Nos pacientes não neuropáticos, a liberação das catecolaminas, agentes responsáveis por sintomas característicos da hipoglicemia, como tremores, suor frio e palidez, ocorre em resposta aos baixos níveis de glicemia no sangue. Esses sinais indicam a necessidade da ingestão de glicose e de outras medidas que sejam capazes de prevenir agravos e o coma (Vinik; Erbas, 2001).

A neuropatia metabólica se caracteriza por uma disfunção do controle glicêmico associado a hipoglicemia, resultante de uma perturbação nos mecanismos de contrarregulação da glicose durante o jejum ou ciclos de pico de ação da insulina. Em indivíduos saudáveis, os mecanismos do sistema nervoso autônomo responsáveis pela regulação primária da glicose (glucagon e epinefrina) são liberados de forma imediata, a fim de garantir valores adequados de glicose na corrente sanguínea. Na resposta secundária aos efeitos da glicose, ocorre a liberação de hormônios: GH e cortisol, responsáveis pela manutenção dos níveis adequados a longo prazo. Devido a isso, o manejo dos pacientes com neuropatia metabólica é desafiador, pois envolve não somente o controle glicêmico em pacientes comumente descompensados, mas também a ação dos demais mecanismos contrarreguladores disfuncionais e a percepção reduzida da hipoglicemia por esses pacientes, tornando o quadro perigoso para saúde e vitalidade destes indivíduos. Para esses pacientes, recomendam-se objetivos terapêuticos cautelosos (Meyer *et al.*, 1998; Vinik; Erbas, 2001).

1.7.1.2.4 Polineuropatia autonômica: Sudomotora

As desordens sudomotoras associadas à neuropatia autonômica podem ser caracterizadas nas partes superiores e inferiores do corpo correspondendo com hiperidrose e anidrose respectivamente (Aring *et al.*, 2005).

A hiperidrose pode ainda estar relacionada ao tipo de alimentação do indivíduo, principalmente com alimentos condimentados e queijos, sendo denominada de sudorese gustativa. Por isso, pacientes podem relatar melhora do quadro quando evitam o consumo destes alimentos ou derivados. A anidrose pode ainda causar ressecamento da pele, causando aspecto seco e quebradiço, facilitando o rachamento e a formação de úlceras que podem acarretar até mesmo na perda do membro, por isso esses indivíduos merecem atenção quantos aos cuidados dos pés (Aring *et al.*, 2005; Vinik; Erbas, 2001).

1.7.1.2.5. Polineuropatia autonômica: Gastrointestinal

Influenciadas pela interação dos sistemas nervoso autônomo (simpático e parassimpático) e entérico, as atividades gastrointestinais se subdividem em motora, sensorial e secretora. O ritmo do trato gastrointestinal é originado pelas células intersticiais de Cajal presentes no músculo liso. A avaliação da função autonômica do sistema gastrointestinal é desafiadora em seres humanos, e o diagnóstico de neuropatia autonômica do trato gastrointestinal é muitas vezes obtido por exclusão (Vinik; Erbas, 2001).

Efeitos gastrointestinais causados pela neuropatia são comuns e podem ser até mesmo incapacitantes, contudo, em geral são leves, e pouco tratados, também ignorados. Inicialmente, é importante ressaltar que as funções gastrointestinais (GI) motora, sensorial e secretora são moduladas pela interação dos sistemas nervoso autônomo (simpático e parassimpático). A sintomática pode ter, portanto, relatos de intensa ou retardo na atividade intestinal, com constipação, diarreia, incontinência fecal ou gastroparesia. Em suma, acometem pacientes com controle glicêmico irregular, maior tempo de doença e distúrbios psicológicos (ADA, 2022; Tesfaye *et al.*, 2010; Vinik; Erbas, 2001).

Dentre os efeitos conhecidos nas funções GI, a gastroparesia se caracteriza como a disfunção mais típica, relacionada diretamente ao acometimento do nervo vago. Nesses casos a sensação típica são dadas pelos relatos de plenitude, saciedade precoce, borborigmo e, com menos frequência, vômitos. A motilidade afetada dos alimentos (no estômago pela estagnação do bolo alimentar e no esôfago pela disfunção do nervo vago) dificulta o controle glicêmico. De modo geral, as principais manifestações clínicas da neuropatia gastrointestinal são disfagia para sólidos, pirose e sintomas de refluxo gastroesofágico (Foss-Freitas *et al.*, 2008).

Para realizar a análise da neuropatia no sistema gastrointestinal, os sintomas necessitam estar associados à motilidade/trânsito do trato gastrointestinal, ao controle glicêmico e à qualidade de vida. O exame padrão ouro para o diagnóstico envolve a cintilografia, que verifica o tempo de esvaziamento gástrico e a presença de gastroparesia (Vinik; Erbas, 2001).

1.7.1.3 Polineuropatia atípica

1.7.1.3.1 Polineuropatia atípica por caquexia diabética

A caquexia diabética é uma complicação rara que se caracteriza por perda ponderal considerável associada a dor neuropática debilitante, decorrente do descontrole glicêmico provocado pelo DM. Evolui de forma aguda, em geral com dor intensa e incapacitante dos membros inferiores, sendo mais comumente observada em homens entre a quarta e a sexta década de vida. Vale ressaltar que além desses aspectos clínicos, sintomas depressivos são frequentemente observados nos pacientes com esta condição, o que contribui para o agravamento do quadro doloroso e vice-versa. A existência da tríade clínica dor neuropática, perda ponderal e depressão que evolui rapidamente, com duração de cerca de 6 a 12 semanas e involução espontânea, é uma das principais características desta condição (Balelli *et al.*, 2022).

A fisiopatologia desta condição ainda não é bem estabelecida, porém admite-se que, pela correlação existente entre o descontrole glicêmico e neuropatia, os mecanismos metabólicos estejam relacionados. O tratamento baseia-se, portanto, na regulação glicêmica e no controle dos sintomas neuropáticos dolorosos. O prognóstico, em geral, é positivo, com propensão à resolução espontânea dos sintomas (Balelli *et al.*, 2022; Nascimento *et al.*, 2016).

1.7.1.3.2 Polineuropatia atípica por induzida pelo tratamento

A neuropatia induzida pelo tratamento do diabetes ou neurite insulínica é uma neuropatia aguda de pequenas fibras causada pela queda abrupta dos níveis glicêmicos no contexto da hiperglicemia crônica. Este tipo de neuropatia acomete ambos os tipos de diabetes (tipo 1 e 2) e decorre do tratamento inadequado tanto por insulina, quanto antidiabéticos orais ou pela restrição calórica severa, podendo ser reversível em semanas ou meses com o controle dos níveis de glicemia (Gibbons; Freeman, 2009).

1.7.2 Neuropatias diabéticas focais

1.7.2.1 Mononeuropatias

1.7.2.1.1 Mononeuropatia por multiplex

As mononeuropatias restringem-se ao acometimento de um ou múltiplos nervos, portanto o termo multiplex, ou mononeuropatia múltipla, é denominado quando há o envolvimento múltiplos nervos (Pedrosa *et al.*, 2021; Aring *et al.* 2005).

1.7.2.1.2 Mononeuropatia por túnel do carpo

Normalmente, em segmento superior, a mononeuropatia nervosa periférica isolada acontece pela compressão do nervo mediano sob o ligamento transversal do carpo, caracterizando a síndrome do túnel do carpo (STC). Cerca de um terço dos pacientes têm alterações eletrofisiológicas referente à síndrome, contudo menos de 6% dos pacientes possuem sintomas típicos desta complicação que incluem a dor intensa, queimação, parestesia, normalmente envolvendo a porção medial da palma da mão, que pode agravar conforme a utilização da mão, comumente a dominante. Os sintomas têm sinais de piora à noite e podem ser aliviados com o “pendurar” da mão ao lado da cama (Bell, 2022; Pedrosa *et al.*, 2021).

Para o diagnóstico da condição, a semiologia ortopédica recomenda dois testes: de Phalen e de Tinel (ou “teste da percussão dolorosa”). O teste de Phalen consiste na solicitação da flexão volar aguda do punho do paciente, geralmente forçando uma mão contra a outra, pela face dorsal ou, em casos especiais, pela face palmar da mão (denomina-se teste invertido). Quando há dor e/ou formigamento na área do mediano, pode-se considerar o teste como positivo para patologia. Já o teste de Tinel consiste na percussão leve do trajeto do nervo mediano na superfície anterior do punho que ao ser estimulado desencadeia os sintomas positivos para a STC: hiperestésias e parestésias (Imagem 10) (Mathias; Brito, 2012; Paula *et al.*, 2006; Volpon *et al.*, 1996).

Imagem 10 - Teste de Tinel (a esquerda) e teste de Phalen (centro e direita).



Fonte: Mathias; Brito, 2012.

Segundo Bell (2022), além da mão dominante, a síndrome tem maior prevalência em mulheres, aumentando as taxas conforme a idade e também devido à obesidade. Além disso, as lesões focais desses nervos são aceitas mais comumente em diabéticos que na população real, associados a compressão ou aprisionamento por sugerir uma vulnerabilidade anormal do nervo diabético a uma lesão por estímulo mecânico (Thomas, 1997).

1.7.2.1.3 Mononeuropatia por túnel do tarso

A Síndrome do Túnel do Tarso (STT) é semelhante a STC, porém menos comum. Refere-se à disfunção do nervo tibial anterior ou de um dos seus ramos no interior do túnel do tarso, em geral através da compressão por estruturas como músculos, tumores ou fragmentos ósseos. A etiologia pode ser tanto intrínseca quanto extrínseca a compressão do trajeto deste nervo, por isso outras doenças sistêmicas como artrite e gota podem se configurar como causas, além do ganho de peso acelerado e o próprio DM. Seus sintomas variam de acordo com o nível da compressão, duração, intensidade e dos ramos nervosos afetados, podendo ter tipicamente um quadro agudo ou crônico. Os sintomas gerais da síndrome do túnel do tarso incluem dor em queimação, hipoestesia e parestesia nos dedos e sola do pé, com relato de piora durante a atividade. Há também relatos de dor que passa a irradiar a parte posterior da perna após longos períodos em pé. Contudo, fraqueza motora e perda da sensibilidade não costumam se associar ao caso. Neste caso, assim como na STC, o teste da percussão dolorosa (Tinel) é também frequentemente positivo. Os testes de imagem e eletrofisiológicos são capazes de diagnosticar a síndrome (Mondelli *et al.*, 2021; Kiel; Kaiser, 2022; Jesus *et al.*, 2000; Pedrosa *et al.*, 2021).

1.7.2.1.4. Mononeuropatia fibular

No segmento inferior, o nervo mais acometido por uma mononeuropatia isolada compressiva é o nervo peroneal, naturalmente na cabeça da fíbula, com sinal clínico de dorsiflexão do tornozelo, ou seja, “pé caído” (Pedrosa *et al.*, 2021).

1.7.2.1.5. Mononeuropatia meralgia parestésica

A meralgia parestésica comumente está relacionada ao aprisionamento ou compressão do nervo cutâneo femoral lateral, ou seja, caracteriza-se uma neuropatia compressiva deste

nervo, naturalmente referida como dor na coxa. A etiologia está relacionada, portanto com esta compressão, incluindo DM, obesidade ou até mesmo o uso de roupas apertadas. Os sintomas cursam com dor incapacitante, queimação, dormência e diminuição da sensibilidade na porção anterolateral da coxa, frequentemente limitante de atividades rotineiras e impedindo a qualidade do sono (Parisi *et al.*, 2011).

1.7.2.1.6 Mononeuropatia ocular

Além da retinopatia diabética, as perturbações neuro-oftalmológicas são outras formas responsáveis pelo acometimento da função óptica. Segundo Henriques *et al.* (2015), podem-se dividir algumas desordens neuro-oftalmológicas em três classes: anomalias pupilares, paresias oculomotoras e neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica.

As anomalias pupilares estão relacionadas com a desnervação dos músculos de contração da pupila ocasionado em certa dificuldade de resposta por agentes midriáticos e em desfavorecimento em condições de baixa luminosidade. As paralisias oculomotoras tem grande prevalência em pacientes diabéticos e em geral relacionadas aos pares de nervos cranianos III, IV ou VI, podendo levar a manifestações de oftalmoplegia como a diplopia binocular, com recuperação espontânea após alguns meses, devendo descartar isquemia cerebral, aneurisma e tumores cranianos. A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica relaciona-se com isquemia no segmento anterior do nervo óptico, com diminuição da acuidade visual de forma indolor e com defeito pupilar, além de edema do disco óptico que carece de tratamento, mesmo inespecífico, capaz de desestabilizar os efeitos da neuropatia (Henriques *et al.*, 2015; Pedrosa *et al.*, 2021).

1.7.2.2 Radiculoneuropatias ou polirradiculopatias

1.7.2.2.1 Radiculopatia torácica

A radiculopatia torácica (ou neuropatia truncal) diabética é um tipo de complicação rara do DM, porém de relevância por sua repercussão clínica. Essa complicação se destaca por se manifestar tipicamente com dor intensa e disestesia ao longo do tronco, tórax e parede abdominal, podendo ter caráter simétrico e envolver vários dermatômos (Silva *et al.*, 2021; Nascimento *et al.*, 2016).

1.7.2.2.2 Radiculopatia lombar

A radiculopatia lombar é uma das dores crônicas mais comuns e de difícil tratamento, inclusive em países desenvolvidos, apresentando-se como um problema importante de saúde pública. Seus sintomas podem ser incapacitantes e acabar afetando a funcionalidade e qualidade de vida do paciente. No geral, as dores são tratadas por profissionais de atendimento primário, sem encaminhamento a um especialista. Apesar da ampla gama de métodos terapêuticos (incluindo AINEs e opiáceos), poucos de fato demonstram eficácia na melhora, destacando a metformina como método bem aceito na terapia (Taylor *et al.*, 2013).

1.7.2.2.3 Radiculopatia amiotrófica

Mais comum entre pacientes idosos com DM2, a amiotrofia (ou polirradiculoneuropatia lombossacral) diabética se caracteriza pelo envolvimento do plexo lombossacral. Os sintomas mais frequentes são dor intensa, em queimação, nas coxas, e fraqueza muscular significativa (com dificuldade em realização de tarefas cotidianas como subir escadas ou levantar-se de uma cadeira) pela perda ponderal importante e redução da massa muscular dos quadris e coxas. A etiologia é multicausal, advém de fatores metabólicos e vasculares que acometem a raiz do nervo femoral (Pedrosa *et al.*, 2021).

1.8 DIAGNÓSTICO

A neuropatia diabética é uma condição complexa e que se apresenta com manifestações clínicas heterogêneas. Ademais, a ND deve ser tida como um diagnóstico de exclusão, levando em consideração outras condições que podem se expressar de forma símile, como por exemplo hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, uso de drogas (Feldman *et al.*, 2019).

Diante desse cenário, é fundamental ao profissional da saúde reconhecer e tratar precocemente, a fim de evitar desfechos desfavoráveis aos pacientes.

1.8.1 Diagnóstico de polineuropatia sensitivo motora

O diagnóstico da PNDS envolve a história clínica, associada aos exames e testes neurológicos alterados (Pop-Busui *et al.*, 2017; Feldman *et al.*, 2019).

Os sintomas variam de acordo com a classe de fibras sensoriais envolvidas. Os primeiros sinais colhidos na história clínica são induzidos pelo envolvimento de fibras finas, incluindo relatos de dor e disestesia (sensações desagradáveis de queimação e formigamento). O envolvimento de fibras grossas pode causar dormência e perda da sensação protetora. Essa perda indica a presença de polineuropatia sensório-motora distal e é um fator de risco para ulceração do pé diabético (ADA, 2022).

Define-se a dor neuropática como uma experiência desagradável baseada em dano real ou potencial em tecidos, podendo ser dividida em nociceptiva quando diz respeito a ativação da via dolorosa ou receptores fisiológicos referentes a lesão tecidual óssea, muscular e ligamentar; ou neuropática quando periférica quando é gerada por lesão ou disfunção de elementos do sistema nervoso, ativando de forma disfuncional via nociceptiva (Malik *et al.*, 2011; Tesfaye *et al.*, 2012).

De modo geral, a parestesia, disestesia, alodinia e hiperalgesia são os relatos mais frequentes descritos pelos pacientes. Esses sintomas se caracterizam usualmente, e respectivamente, com os relatos de dormência, formigamentos/queimação/cãibras, reações dolorosas a estímulos típicos como o contato com roupas ou lençóis/cobertores e a resposta intensa de dor ao mínimo estímulo doloroso como o toque pontiagudo de um palito. São sintomas que não necessariamente requerem algum esforço, surgem de forma espontânea em repouso, tem características de melhora com atividades diárias e piora no período da noite. Este ciclo noturno de exacerbação da dor, ocorre devido à menor competição dos demais estímulos diurnos e também pelas alterações em áreas centrais de processamento da dor (Pop-Busui *et al.*, 2017; Tesfaye *et al.*, 2010; Tesfaye *et al.*, 2011; Tesfaye *et al.*, 2012).

A recomendação da *American Diabetes Association* (2022) é que todas as pessoas com diabetes devem ser testadas anualmente com auxílio de monofilamento de 10 g (Imagem 11A), teste que evita perda de sensibilidade nos pés e afasta risco de ulceração e/ou amputação. Além disso, uma anamnese detalhada e cuidados, deve-se unir aos testes de avaliação da função de fibra finas pela sensação térmica ou dolorosa com as de fibras grossas pela sensibilidade vibratória (comumente na prática clínica utilizada pelo diapasão de 128 Hz ou atualmente pelo bioestesiômetro) (Watson; Dyck, 2015).

1.8.2 Testes e escores clínicos para o diagnóstico da neuropatia diabética

Segundo a *American Diabetes Association* (2023), para o diagnóstico mais preciso é fundamental avaliar tanto a função das fibras finas (pelos testes de sensibilidade térmica,

dolorosa e função sudomotora) quanto a função das fibras grossas (reflexos tendíneos, sensibilidade vibratória, tátil). Adicionalmente, a história clínica auxilia na realização dos testes mais apropriados baseados nos tipos de acometimentos (SBD, 2022).

Para isso, existe uma gama de testes clínicos específicos capazes de avaliar a função de cada tipo de fibra nervosa, identificando ausência ou presença de sensibilidade de forma precoce, e indicando a neuropatia instalada (ADA, 2023; SBD, 2022; Pedrosa *et al.*, 2021).

Para a investigação mais apropriada, os melhores testes para rastreamento são o bioestesímetro e a sensibilidade térmica, por unirem a busca por alterações de fibras grossas e finas respectivamente. Já para o diagnóstico definitivo da neuropatia periférica diabética (NPD), a SBD recomenda o Escore de Comprometimento Neuropático (ECN) (SBD, 2022).

Na Tabela 1 há uma síntese das características de cada uma das fibras nervosas, relacionadas às suas funções, os principais sintomas que surgem do seu acometimento e os testes diagnósticos relacionados às suas características.

Tabela 1 - Característica das fibras nervosas, sintomas e exames da função neurológica.

Parâmetro	Fibras Grossas	Fibras Finas
Função	Pressão, equilíbrio.	Nocicepção, sensibilidade (temperatura frio ou quente).
Sintomas	Dormência, formigamento, desequilíbrio (quedas).	Dor: expressa como queimação (ardência), choques elétricos, pontada, facada, lancinante.
Exames (diagnóstico clínico)	Vibração: diminuída ou ausente; Reflexo aquileu: presente, presente ao esforço, ou ausente; Propriocepção: diminuída ou ausente.	Descriminação térmica (frio ou quente): diminuída ou ausente; Sensibilidade dolorosa (toque pontiagudo): diminuída ou ausente.
Outras manifestações		
• Surgimento em repouso ou a noite ou diurna e com piora noturna: melhora ao caminhar ou durante realização de atividades diárias; • Alodinia (resposta dolorosa a estímulo não doloroso), hiperalgesia (resposta exacerbada a estímulo doloroso), câibras e fraqueza muscular (envolvimento motor).		

Fonte: Adaptado de Pedrosa, *et al.*, 2021.

Esses testes possuem um bom papel no rastreio e na prevenção de riscos às futuras complicações decorrentes da instalação da neuropatia. Pela sua boa aplicabilidade (não invasivos, fáceis e com boa especificidade/sensibilidade associada) os testes eletrofisiológicos

ou encaminhamento a um neurologista em caráter de atenção secundária são raros, exceto em situações em que a clínica se mostra atípica ou o diagnóstico é incerto (ADA, 2023). Além disso, é importante ressaltar que a exclusão das neuropatias não diabéticas associadas a outras etiologias devem ser investigadas e descartadas, pois podem ocorrer comumente e simultaneamente nos pacientes diabéticos (Feldman *et al.*, 2019).

A Tabela 2 mostra os principais testes, tanto para rastreio, quanto para diagnóstico da NPD, separando pelo grau de sensibilidade, especificidade e o tipo de fibra característica (SBD, 2022).

Tabela 2 - Tabela resumida de rastreio e diagnóstico da neuropatia diabética

Escalas para rastreamento e diagnóstico da NPD: sensibilidade, especificidade e tipo de fibra avaliada			
Testes (rastreamento)	Sensibilidade	Especificidade	Tipo de fibra avaliada
Fibras Grossas			
DPN Check	95	71	Grossas
Monofilamento 10g	19 a 59	64 a 87	Grossas
Bioestesiômetro	61 a 80	64 a 76	Grossas
Diapásão	1 a 19	87 a 98	Grossas
Fibras finas e grossas			
Escore de Toronto modificado	98	97	Finas e grossas
Escore de comprometimento neuropático (ECN/NDS)	89	100	Finas e grossas
Escore de Michigan (MDNS)	80	100	Finas e grossas
Fibras finas			
Neuropad	86 A 89	60 a 65	Finas

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, adaptado (2017).

1.8.2.1 DPN-Check®

Utilizado para o estudo de condução nervosa, o DPN-Check® trata-se de um dispositivo portátil que faz o estudo eletrofisiológico do nervo sural. O teste consiste na aplicação das sondas de ácido inoxidável no maléolo lateral, promovendo o estímulo e o registro da velocidade de condução e amplitude do potencial de ação do nervo sural pelo aparelho. Tem alta velocidade para resultado do estudo eletrofisiológico, possui um caráter não invasivo, de

fácil aplicabilidade e rapidez, por isso facilmente pode ser utilizado e incorporado na rotina de rastreamento da NPD (Lee *et al.*, 2014; Poulose *et al.*, 2015; Rolim *et al.*, 2022).

Contudo, os estudos utilizando DPN-Check®, até o momento, são escassos no que diz respeito às revisões sistemáticas. No estudo de Lee e colaboradores (2014), com 44 participantes, o dispositivo apresentou sensibilidade de 95% e especificidade de 71%, em comparação a outros estudos de neurofisiologia para o diagnóstico de NPD (Lee *et al.*, 2014).

1.8.2.2 Teste do monofilamento de 10g

O monofilamento de *Semmes-Weinstein* é um teste de avaliação da sensibilidade realizado com seis estesiômetros de náilon (com gramatura de 0,05 g, até 300 g) em pontos específicos das mãos e pés, originalmente usado para diagnóstico de perda de sensibilidade na Hanseníase (Santana *et al.*, 2021; Quaggio, 2016; Silva *et al.*, 2017).

Compreende-se atualmente que o teste é altamente preditivo no que diz respeito às alterações neurofisiológicas causadas pela neuropatia, sendo compatível com a clínica dos pacientes. Hoje sabe-se que o teste é altamente preditivo em achados neurofisiológicos e os critérios clínicos obtidos com os monofilamentos. Para o diagnóstico, sua utilização é favorecida por um baixo custo, manuseio simples e apresenta boa confiabilidade para detecção precoce de disfuncionalidade nervosa em membros distais. Esse aspecto favorece a proteção contra possíveis ulcerações subsequentes, diante da perda da sensibilidade protetora. Na Tabela 3 é possível verificar o passo a passo da aplicação deste teste (Quaggio *et al.*, 2016; SBD, 2022; Silva *et al.*, 2017).

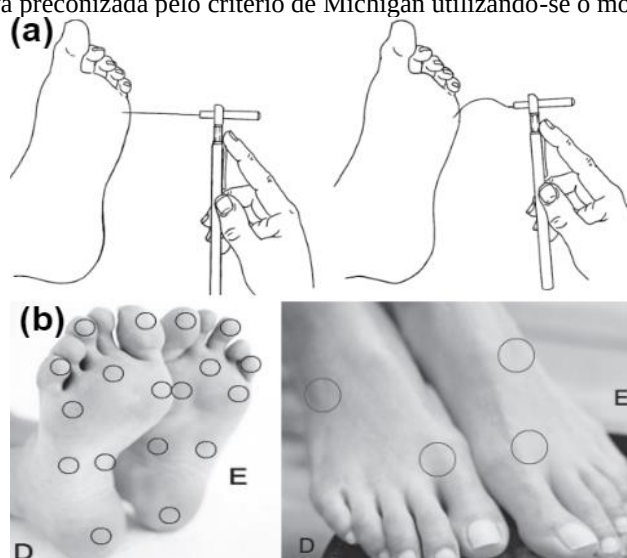
Apesar de bons resultados esperados em especificidade (Tabela 3), o monofilamento de 10 g deve ser utilizado ainda com prudência para rastreio da neuropatia precoce em razão de sua baixa sensibilidade, por isso podem ser denotados como úteis na triagem do pé diabético (pé em risco de úlcera), (Imagem 11A) (Boulton, 2008; SBD, 2022).

Tabela 3 - Uso do monofilamento de 10 gramas.

Passo a passo do uso do monofilamento	
Passo	Método
1º	Esclarecer o paciente sobre o teste. Solicitar ao mesmo que diga “sim” cada vez que perceber o contato com o monofilamento.
2º	Aplicar o monofilamento (10g) perpendicular à superfície da pele, sem que a pessoa examinada veja o momento do toque.
3º	Pressionar com força suficiente apenas para encurvar o monofilamento, sem que ele deslize sobre a pele.
4º	O tempo total entre o foque para encurvar o monofilamento e sua remoção não deve exceder 2 segundos.
5º	Perguntar, aleatoriamente, se o paciente sentiu ou não a pressão/toque (SIM ou NÃO) e onde está sendo tocado (Pé Direito ou Esquerdo)
6º	Serão pesquisados pontos (círculos na Imagem 11B), em ambos os pés.
7º	Aplicar duas vezes no mesmo local, alternando com pelo menos uma vez simulada (não tocar), contabilizando no mínimo três perguntas por aplicação.
8º	A percepção da sensibilidade protetora está ausente se duas respostas forem incorretas das três aplicações.
9º	A percepção da sensibilidade protetora está presente se duas respostas forem corretas das três aplicações.

Fonte: Ochoa-Vigo; Pace, 2005; Apelqvist *et al.*, 2008; *apud* Ministério da Saúde, 2016.

Imagem 11 - A. Técnica de aplicação do monofilamento de 10 g. B. Regiões podais submetidas à avaliação somatossensitiva preconizada pelo critério de Michigan utilizando-se o monofilamento 10g.



Fonte: Adaptado de Apelqvist *et al.*, 2008 *apud* Ministério da Saúde, 2016; Nozabieli *et al.*, 2016.

1.8.2.3 Bioestesiômetro

Adicionalmente para avaliar a sensibilidade vibratória, o bioestesiômetro, ou neurotestiômetro, é um dispositivo portátil simples que fornece avaliação semiquantitativa do limiar de percepção de vibração (LPV), além de detectar alterações de sensibilidade mais precocemente que o diapasão. Assim como o diapasão de 128 Hz, a sensibilidade vibratória medida pelo bioestesiômetro é feita na proeminência óssea do hálux, porém utilizando-se a extremidade vibratória do aparelho (Imagem 12) (Hirschfeld *et al.*, 2014; Solanski *et al.*, 2022; Papanas *et al.*, 2013).

Imagem 12 - Bioestesiômetro utilizado para avaliação vibratória



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2013.

1.8.2.4 Teste de sensibilidade vibratória

O diapasão de 128 Hz é um equipamento amplamente utilizado na prática clínica e avalia de forma fácil e barata a sensibilidade vibratória. A sensibilidade vibratória deve ser medida perpendicularmente e com pressão constante, sobre o lado dorsal da falange distal do hálux ou de outro dedo do pé se o hálux estiver ausente, de forma bilateral (Imagem 13). Adicionalmente, pode-se utilizar o maléolo em casos especiais. Uma resposta positiva ao teste, ou seja, quando há alterações anormais na sensibilidade vibratória, pode ser definida quando há perda da sensibilidade vibratória pelo paciente e o examinador permanece sentindo a vibração, em pelo menos duas de três aplicações. Três respostas corretas indicam normalidade da função da sensibilidade vibratória, portanto teste negativo (Oliveira *et al.*, 2016).

Imagem 13 - Aplicação do teste de sensibilidade vibratória com diapasão de 128Hz.



Fonte: Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001; *apud* Ministério da Saúde, 2016.

1.8.2.5 Neuropad

O neuropad é um teste, não invasivo e rápido, de caráter visual que avalia em dez minutos a produção de suor na superfície plantar dos pés. Consiste na mudança da coloração (azul para rosa) a partir da reação do cobalto anidro presente no adesivo (NICE, 2020; Tsapas *et al.*, 2014).

Imagem 14 - Neuropad



Fonte: Wagenaar *et al.*, 2017.

O resultado não gera dúvidas, pois é visualizado de forma imediata. Avalia-se o teste como negativo quando há função sudomotora normal, ou seja, quando há suor na planta de ambos os pés e, portanto, há alteração da cor (completa e uniforme) do adesivo. Em contraste, denomina-se o teste positivo, ou seja, quando existe uma disfunção sudomotora, quando o

adesivo permanece como no início do teste, parcial ou totalmente azul, indicando ausência de suor na planta dos pés. Como apresenta alto valor preditivo negativo (98%), o teste verifica uma correlação forte para exclusão da hipótese de neuropatia diabética, contudo, em razão de sua baixa especificidade, os testes positivos precisam de confirmação mais específica para diagnosticar categoricamente o resultado (NICE, 2020; Tsapas *et al.*, 2014).

1.8.2.6 Microscopia confocal da córnea (MCC)

A diretriz da SBD (2022) traz uma modalidade relativamente nova e sofisticada para o diagnóstico morfométrico (densidade, comprimento e tortuosidade) das fibras finas da córnea. Pela córnea do olho humano é possível verificar as fibras finas do nervo trigêmeo e elas são o alvo de avaliação deste teste. A MCC consiste na entrega de um feixe de luz por uma lente, eliminando qualquer outro feixe de luz, para focalizar na avaliação das fibras do V nervo craniano.

Essa técnica oferece como principal vantagem uma detecção precoce de avaliação de fibras finas de forma não invasiva. Contudo, necessita de conhecimento técnico especializado e tem alto custo para aplicação (SBD, 2022).

1.8.2.7 Escores clínicos de avaliação da neuropatia diabética

De acordo com SBD 2022, os escores de avaliação da NPD são instrumentos utilizados e validados para prática clínica para o diagnóstico e rastreamento da neuropatia. Os escores reconhecidos atualmente na SBD são: Escore de Neuropatia Clínica de Toronto (ECNT), o Escore de Neuropatia Clínica de Toronto Modificado (ECNTm), escore de Comprometimento Neuropático (ECN) e o Escore de *Michigan*.

O ECN avalia a responsividade do reflexo aquileu, a sensibilidade vibratória, dolorosa e térmica do hálux bilateralmente, com pontuação de 0 a 10. A sensibilidade é pontuada com 0 se presente e 1 se reduzida ou ausente. O reflexo como 0 se normal, 1 se presente com reforço e 2 se ausente, para cada lado. O escore de 0 a 2 pontos classifica como normal, sinais neuropáticos leves estão entre 3 a 5, sinais moderados de 6 a 8 e sinais neuropáticos graves de 9 a 10 (SBD, 2023), Tabela 4.

Tabela 4 - Escore de comprimento neuropático para auxiliar no diagnóstico.

Escore de comprometimento neuropático	
Itens do ECN	Descrição
Sensibilidade vibratória (diapasão de 128 Hz)	0 = presente; 1 = reduzido ou ausente
Sensibilidade térmica (diapasão frio)	0 = presente; 1 = reduzido ou ausente
Pin-prick	0 = presente; 1 = reduzido ou ausente
Reflexo aquileu	0 = normal; 1 = presente com reforço; 2 = ausente por lado

Fonte: Adaptado da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023.

Tabela 5 - Avaliação do comprometimento neuropático pela soma dos pontos.

Interpretação	
Soma bilateral dos pontos	Grau de neuropatia
0-2	Ausente
3-5	Leve
6-8	Moderada
9-10	Severa

Fonte: Adaptado da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023.

O ENCT é um instrumento avaliativo bastante acessível para identificar alterações precoces no que diz respeito à polineuropatia diabética sensitivomotora (PNDS) pela sua facilidade de uso, aceitação por parte dos pacientes e possibilidade de classificar a gravidade da PNDS e associar à progressão da doença (Bril *et al.*, 2009).

Imagem 15 - Escore de Neuropatia Clínica de Toronto (ECNT)

Pontuação de sintomas	Pontuação de testes sensoriais	Pontuação de testes reflexos
Dor no pé	Pinprick	Reflexos do joelho
Dormência	Temperatura	Reflexos do tornozelo
Formigamento	Toque leve	
Fraqueza	Vibração	
Ataxia	Sentido de posição	
Sintomas dos membros superiores		
Pontuação de sintomas classificados como	Pontuação de testes sensoriais classificados como	Pontuação de testes reflexos classificados como
0= Ausente	0= normal	0= normal
1= Normal	1= anormal	1= reduzido
		2= ausente

Fonte: Adaptado de Bril *et al.*, 2009.

O ENCT foi modificado (ENCTm) para fazer uma avaliação mais completa a partir de testes sensitivos simples os quais são mais representativos da disfunção precoce da PDS, além de eliminar os testes de reflexo por estarem alterados principalmente nos estágios mais avançados da PDS (Bril *et al.*, 2009).

Imagem 16 - Escore de Neuropatia Clínica de Toronto Modificada (ENCTm)

Pontuação de sintomas	Pontuação de testes sensoriais
Dor no pé	Pinprick
Dormência	Temperatura
Formigamento	Toque leve
Fraqueza	Vibração
Ataxia	Sentido de posição
Sintomas dos membros superiores	
Pontuação de sintomas classificados como	Pontuação de testes sensoriais classificados como
0= Ausente	0= Ausente
1= Presente, mas sem intererência na sensação de bem-estar ou atividade da vida diária	1= Reduzido somente nos dedos dos pés
2= Presente, interfere na sensação de bem-estar, mas não na atividade diária	2= Reduzido a um nível acima dos dedos dos pés, mas só até os tornozelos
3= Presente e interfere tanto na sensação de bem-estar quanto na atividade diária	3= Reduzido a um nível acima dos tornozelos e/ou ausente nos dedos dos pés

Fonte: Adaptado de Bril *et al.*, 2009.

Outro escore bem aceito e utilizado é o Escore de *Michigan*, que consiste em um instrumento para o rastreio de neuropatia e sua avaliação é composta por um questionário de sintomas neuropáticos e exame físico em ambos os pés. O questionário de 15 itens abrange perguntas com respostas de sim ou não, sendo que treze itens avaliam sintomas de neuropatia periférica diabética, um item avalia doença vascular periférica e um item avalia astenia geral. No exame físico, os pés são avaliados quanto à presença de deformidade, pele seca, calosidades, infecção, fissuras e ulceração. Também são avaliados: a sensibilidade vibratória (utilizando um diapasão de 128 Hz), a sensibilidade à pressão (através de um monofilamento de 10g) e o reflexo Aquileu (Feldman *et al.*, 1994).

Quadro 1 - Escore de Michigan traduzido e adaptado.

1. Suas pernas e/ou pés estão dormentes?	1. sim ____ 2. Não ____
2. Você já sentiu alguma dor em queimação nas pernas e/ou pés?	1. sim ____ 2. Não ____
3. Seus pés são muito sensíveis ao toque?	1. sim ____ 2. Não ____
4. Você sente câibras musculares nas pernas e/ou pés?	1. sim ____ 2. Não ____
5. Você já sentiu formigamento nas pernas ou nos pés?	1. sim ____ 2. Não ____
6. Dói quando as cobertas tocam sua pele?	1. sim ____ 2. Não ____
7. Quando você entra na banheira ou no chuveiro, você consegue distinguir a água quente da água fria?	1. sim ____ 2. Não ____
8. Você já teve uma ferida aberta no pé?	1. sim ____ 2. Não ____
9. O seu médico já lhe disse que você tem neuropatia diabética?	1. sim ____ 2. Não ____
10. Você se sente fraco na maior parte do tempo?	1. sim ____ 2. Não ____
11. Os seus sintomas pioram à noite?	1. sim ____ 2. Não ____
12. Suas pernas doem quando você anda?	1. sim ____ 2. Não ____
13. Você consegue sentir seus pés quando anda?	1. sim ____ 2. Não ____
14. A pele dos seus pés está tão seca que racha?	1. sim ____ 2. Não ____
15. Você já fez alguma amputação?	1. sim ____ 2. Não ____
TOTAL: ____/15 pontos	

Fonte: Adaptado de Feldman *et al.*, 1994.

1.8.3 Diagnóstico da neuropatia autonômica

A neuropatia autonômica diabética (NAD) é rotineiramente subdiagnosticada e, no geral, compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes, além de aumentar a morbimortalidade (Moreira *et. al.*, 2005). As manifestações clínicas comumente são amplas e complexas, por resultar do envolvimento do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático. Clinicamente, a sintomatologia varia de acordo com o sistema acometido, podendo ser gastroparesia, constipação e/ou diarreia, disfunção erétil, alterações na sudorese,

funcionamento da bexiga e distúrbios cardiovasculares (Callaghan *et al.*, 2012a; Kempler *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2020; Tesfaye *et al.*, 2010). Logo, o diagnóstico dos distúrbios autonômicos é feito por testes clínicos capazes de identificar as alterações nos diversos sistemas que podem ser acometidos pela NAD.

Diante disso, a recomendação da *American Diabetes Association* é que o rastreio da neuropatia autonômica em indivíduos com DM2 deve ser feito no momento do diagnóstico, e mantido anualmente, e no DM1 após 5 anos do diagnóstico, buscando sempre identificar evidências de outras complicações como doenças microvasculares, particularmente doença renal e neuropatia periférica diabética (Aring *et al.*, 2005; Dimitropoulos *et al.*, 2014).

1.9 TRATAMENTO

O manejo da neuropatia diabética envolve duas frentes importantes que focam no diabetes e simultaneamente na neuropatia, respectivamente: o tratamento de base, o único capaz de intervir na história natural da doença e alterar a progressão das disfunções, aliado ao tratamento restaurador e sintomático, atuando na restauração da função neural e no controle de sintomas dolorosos favorecidos pela ação da ND (Moisset *et al.*, 2020; Rolim *et al.*, 2022).

Otimizar o controle da glicose para prevenir ou retardar o desenvolvimento de neuropatia em pessoas com DM1 e retardar a progressão da neuropatia em pessoas com DM2 é fundamental, bem como otimizar a pressão arterial e o controle lipídico sérico (Callaghan *et al.*, 2012a; Tang *et al.*, 2021).

1.9.1 Medidas gerais

1.9.1.1 Controle glicêmico

O desenvolvimento da NPD e da NAC em pessoas com DM1 demonstrou ser efetivamente retardado ou até mesmo prevenido pelo controle glicêmico rígido, desde que implementado desde o início do curso do diabetes. Embora esta evidência não seja tão positiva para o DM2, alguns estudos demonstraram uma modesta desaceleração da progressão sem reversão da perda neuronal. Vale ressaltar que, segundo a *American Diabetes Association*, as metas glicêmicas recomendadas são: hemoglobina glicada (HbA1c) < 7%; glicemia de jejum

entre 80 e 130 mg/dl; e pós prandial < 180 mg/dl (Callaghan *et al.*, 2012a; Pop-Busui *et al.*, 2009).

A redução da glicose, feita por meio de estratégias específicas, pode ter efeitos diferentes. No estudo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes* (BARI 2D), os participantes, particularmente homens, tratados com sensibilizadores de insulina tiveram uma incidência menor de polineuropatia simétrica distal do que aqueles tratados com insulina/sulfonilureia ao longo de 4 anos. Além disso, evidências recentes do estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) mostraram claro benefício do controle intensivo da glicose e da pressão arterial na prevenção da NAC no diabetes tipo 2 (Pop-Busui *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2021).

1.9.1.2. Controle lipídico

A dislipidemia é um fator imprescindível no desenvolvimento de neuropatia em pessoas com DM2 e pode influenciar no aumento do risco de neuropatia em pessoas com DM1. Apesar de estar cada vez mais clara a evidência da correlação entre lipídios e desenvolvimento de neuropatia, a intervenção terapêutica ideal não foi identificada. Atividade física, perda de peso e cirurgia bariátrica foram relatados como benéficos em indivíduos com NPD, mas o uso de farmacoterapia hipolipemiante convencional (como estatinas ou fenofibratos) não se mostrou tão efetivo no tratamento ou prevenção do desenvolvimento de NPD (Callaghan *et al.*, 2016; Afshinnia *et al.*, 2022).

A *American Diabetes Association* (2023) refere que para pessoas com diabetes na faixa etária de 20 a 39 anos, com fatores de risco adicionais de doença cardiovascular aterosclerótica, é plausível iniciar a terapia com estatina, além da realização de mudanças no estilo de vida.

Nos indivíduos com diabetes sem doença cardiovascular aterosclerótica, na faixa etária entre 40 e 75 anos, utiliza-se terapia com estatina de intensidade moderada, associada à mudança de estilo de vida. Nos indivíduos com maior risco cardiovascular, incluindo aqueles com um ou mais fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica, recomenda-se o uso de terapia com estatina de alta intensidade, como a Rosuvastatina (CRESTOR®) e a Atorvastatina (Lipitor®), para reduzir o colesterol LDL em $\geq 50\%$ da linha de base, a fim de atingir um colesterol LDL ideal abaixo dos 70 mg/dL. Caso esses indivíduos mantenham um LDL ≥ 70 mg/dL, é possível associar a Ezetimiba (ZIMIEX®) ou um inibidor de PCSK9 à terapia com estatina máxima tolerada. Nos indivíduos com mais de 75 anos e que possuam risco

cardiovascular, é plausível tratar a dislipidemia com estatinas de intensidade moderada, levando sempre em consideração as condições clínicas do paciente e os potenciais riscos e benefícios (ADA, 2023).

1.9.1.3. Controle de pressão arterial

O controle rigoroso da pressão arterial é um pilar fundamental no tratamento de indivíduos com diabetes, mas no que diz respeito à progressão da neuropatia, em especial no DM2, isto se torna ainda mais relevante. Embora os dados de muitos estudos tenham apoiado o papel da hipertensão no risco de desenvolvimento de neuropatia, o estudo Internacional de Prevalência e Tratamento de Diabetes e Depressão (INTERPRET-DD) revelou a hipertensão como um risco independente de desenvolvimento de NPD. Ademais, no estudo ACCORD, a intervenção intensiva na pressão arterial diminuiu o risco de NAC em 25% (Lu *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2021).

As recomendações da *American Diabetes Association* (2023) para as pessoas com diabetes e hipertensão são de que as metas de pressão arterial devem ser individualizadas, estabelecidas por meio de um processo de tomada de decisão compartilhado que aborde o risco cardiovascular, os possíveis efeitos adversos dos medicamentos anti-hipertensivos e as preferências do paciente. Diante disso, é importante manter a pressão arterial em valores menores que 130 x 80 mmHg, levando em consideração as particularidades de cada paciente.

1.9.1.4 Fisioterapia

A fisioterapia tem se mostrado como fator positivo no que diz respeito às medidas não farmacológicas para o tratamento da dor neuropática. Pesquisas vêm sendo desenvolvidas com finalidade de compor o tratamento da neuropatia periférica, propondo condutas que auxiliem no aumento da flexibilidade, aumento da força muscular, além de mobilização articular e treinamento postural e de equilíbrio. Todas essas medidas corroboram para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, e por isso é válido enviar esses pacientes para o acompanhamento com fisioterapeuta e educador físico (Akbari *et al.*, 2020).

1.9.2 Tratamento medicamentoso da dor neuropática

A dor neuropática pode ser grave e afetar a qualidade de vida, limitar a mobilidade e contribuir para a depressão e disfunção social. Não existe nenhuma evidência convincente que o controle glicêmico ou terapias para dor neuropática em diabéticos ou pré-diabéticos sejam resolutivos no que diz respeito à dor neuropática, restando apenas a aplicação de intervenções farmacológicas como alternativa. Uma diretriz recente da Academia Americana de Neurologia recomenda que o tratamento inicial da dor também deve se concentrar no manejo concomitante de distúrbios do sono e do humor devido ao aumento da frequência desses problemas em indivíduos com NPD (Price *et al.*, 2022; Sadosky *et al.*, 2013; Waldfogel *et al.*, 2017).

Existem várias terapias farmacológicas para o tratamento da dor neuropática no diabetes. A atualização da Academia Americana de Neurologia sugeriu que gabapentinoides, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs), bloqueadores dos canais de sódio, antidepressivos tricíclicos (ADTs) e agentes de mecanismo duplo IRSN/opiídeos podem ser considerados no tratamento da dor na NPD. Um estudo comparativo recente sugeriu a equivalência terapêutica para ADTs, IRSNs e gabapentinoides, além de propor uma maior eficácia na terapia combinada quando comparado à monoterapia (Price *et al.*, 2022; Tesfaye *et al.*, 2022).

1.9.2.1 Gabapentinoides

Os gabapentinoides incluem vários ligantes da subunidade $\alpha_2\text{-}\delta$ do canal de cálcio. Vários estudos de alta e média qualidade suportam o papel da pregabalina e da gabapentina no tratamento da dor na NPD (Price *et al.*, 2022).

A Pregabalina (Lyrica®/Insit®) é um dos representantes que foi amplamente estudado e recomendado para o uso na NPD dolorosa. Este fármaco pode ser administrado de 2 a 3 vezes ao dia e a maioria dos pacientes requer 300-600 mg/dia para alívio sintomático, a partir de uma dose inicial de 150 mg/dia, e por ser excretado praticamente inalterado na urina, deve-se ter cautela nos pacientes com insuficiência renal com taxa de filtração glomerular $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (Pop-Busui *et al.*, 2022; e Price *et al.*, 2022).

Já a Gabapentina (Neurontin®/Gabapem®), que tem ação semelhante à Pregabalina, foi usada inicialmente como um fármaco antiepilético, mas mostrou-se eficaz no tratamento da dor neuropática. Por ter uma meia-vida mais curta, deve ser administrado 3 vezes ao dia,

sendo que os estudos demonstram que a maioria dos pacientes respondem a uma dose de 1800 mg/dia e, em poucos casos, necessita-se da dose máxima de 3600 mg/dia (Pop-Busui *et al.*, 2022).

Os efeitos adversos dos fármacos Gabapentinoides geralmente incluem sonolência, tontura e edema periférico, os quais tendem a ser mais graves em indivíduos mais velhos, podendo ser atenuados por doses iniciais mais baixas e titulação mais gradual (Pop-Busui *et al.*, 2022).

1.9.2.2 Inibidores Da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina (IRSNs)

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs) incluem Duloxetina, Venlafaxina e Desvenlafaxina. Diversos estudos de alta e média qualidade corroboram para a eficácia da Duloxetina e da Venlafaxina no tratamento da dor neuropática na NPD, sendo que a Duloxetina se mostrou, por meio de vários ensaios clínicos randomizados, ter eficácia semelhante aos gabapentinoides, como Pregabalina e Gabapentina (Pop-Busui *et al.*, 2022; e Price *et al.*, 2022).

A dose da Duloxetina (Velija®/Cymbalta®) usual é de 60 a 120 mg por dia. Vale ressaltar que, por terem mecanismos de ação diferentes, a Duloxetina e a Pregabalina têm sido usados de forma associada na NPD dolorosa, obtendo bons resultados na prática clínica. Por ser um antidepressivo, a Duloxetina também pode ser particularmente útil em diabéticos que apresentam sintomatologia depressiva e de dor neuropática. Já a Venlafaxina (Efexor®/Venlift®) tem uma dose inicial de 37,5 mg, sendo que a dose de manutenção varia de 75 a 225 mg/dia, divididas em 2 a 3 tomadas diárias. Os principais efeitos colaterais da classe incluem náusea, sonolência, vertigem, dispepsia, constipação, anorexia, constipação, cefaléia, fadiga, xerostomia e insônia, geralmente sendo mais graves em idosos, porém podem ser atenuados com doses mais baixas e titulação mais lenta (Pop-Busui *et al.*, 2022; e Price *et al.*, 2022).

1.9.2.3. Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos foram estudados para o tratamento da dor, e a maioria dos dados relevantes foi obtida de ensaios com Amitriptilina. A dose usual de Amitriptilina (Amytril®/Elavil®) é de 25 mg/dia, aumentando, se necessário, até a dose máxima de 150

mg/dia. Outro fármaco dessa classe que pode ser usado é a Imipramina (Tofranil®/Impra®), na dose de 25 mg/dia. No entanto, por terem efeitos adversos comuns, especialmente em idosos, como efeitos anticolinérgicos que incluem boca seca, retenção urinária e sonolência, há certa limitação de dose e até mesmo de uso. Ademais, há também advertências para usar esses agentes com cautela na presença de doença isquêmica do coração ou glaucoma (Price *et al.*, 2022; Tesfaye *et al.*, 2022; Pop-Busui *et al.*, 2017).

1.9.2.4 Tapentadol e Tramadol

O tapentadol e o tramadol são analgésicos opióides de ação central que possivelmente são eficazes no tratamento da dor em NPD ao provocarem analgesia por meio do agonismo do receptor m-opioide e da inibição da recaptação de norepinefrina e serotonina. A dose usual do tramadol (Tramal®/Adorlan®) no formato de administração em cápsulas é de 50 a 100 mg, a cada 4-6 horas. No entanto, seus altos riscos associados à dependência, abuso, sedação e outras complicações, como sonolência, dor de cabeça e motilidade gastrointestinal prejudicada, mesmo em curto prazo, são importantes barreiras ao seu uso. Logo, dadas as evidências sobre riscos versus benefícios potenciais, seus agentes devem ser usados com muita cautela no tratamento da NPD dolorosa, principalmente em idosos (ADA, 2023; Pop-Busui *et al.*, 2017).

1.9.2.5 Bloqueadores dos canais de Sódio

Os bloqueadores dos canais de sódio incluem lamotrigina, lacosamida, oxcarbazepina e ácido valpróico. Nessa classe, o fármaco de uso recomendado é o ácido valpróico ou valproato (Depakene®/Depacon®) na dose de 500 a 1200 mg/dia. Por ter efeitos adversos consideráveis como ganho de peso, potencial piora do controle glicêmico e teratogenicidade, esse fármaco não deve ser usado como 1ª linha no tratamento da NPD (ADA, 2023; Price *et al.*, 2022).

1.9.2.6 Capsaicina

A capsaicina em forma de adesivo na concentração de 8% foi aprovada pela FDA para o tratamento da dor neuropática, sendo um estudo de alta qualidade relatado. Embora esse fármaco tenha sido eficaz na redução da dor em ensaios clínicos de NPD, muitos pacientes são intolerantes aos efeitos colaterais, principalmente dor em queimação ao contato com água

morna/quente ou em clima quente. Apesar disso, em indivíduos com contraindicação à farmacoterapia oral ou que prefiram tratamentos tópicos, o uso de Capsaicina tópica (Moment®) a 0,075% pode ser considerado (ADA, 2023).

1.9.2.7 Carbamazepina e ácido alfa-lipóico

A carbamazepina e o ácido alfa-lipóico, embora não aprovados para o tratamento da NPD dolorosa, podem ser eficazes e considerados úteis nesse cenário. Como o estresse oxidativo desempenha papel fisiopatológico importante na NPD, o uso de antioxidantes como o ácido alfa-lipóico se faz relevante até mesmo na progressão da doença. O uso do ácido alfa-lipóico (Thioctacid®) em dose de 600 mg/dia em um período de 6 meses demonstra importante melhora clínica, com atenuação da dor, dormência e parestesia. Já a Carbamazepina (Tegretol®/Tegretard®) é usada na dosagem de 200 mg, de 2 a 4 vezes ao dia (Callaghan *et al.*, 2016; Callaghan *et al.*, 2021; Afshinnia *et al.*, 2022; Pop-Busui *et al.*, 2017).

1.9.3 Tratamento da neuropatia autonômica

1.9.3.1 Neuropatia autonômica cardiovascular

A neuropatia autonômica cardiovascular é uma patologia que está associada à mortalidade independente de outros fatores de riscos. Nos estágios iniciais, a NAC é assintomática e só pode ser detectada pela realização de testes que comprovam a diminuição da variação da frequência cardíaca em respiração profunda. Com o avanço da doença, os sintomas se tornam mais evidentes como a taquicardia em repouso (>100 bpm) e a hipotensão ortostática (redução na pressão arterial sistólica > 20 mmHg ou na diastólica > 10 mmHg ao ficar em pé sem um aumento esperado na frequência cardíaca) (Pop-Busui *et al.*, 2010; Pop-Busui *et al.*, 2013).

O tratamento da NAC tem como base o controle glicêmico, a intervenção multifatorial e as mudanças no estilo de vida, que envolvem a perda de peso e a prática de exercícios físicos. O tratamento medicamentoso da NAC é geralmente focado em aliviar os sintomas. Para hipotensão ortostática se faz necessário apenas quando sintomático, a fim de minimizar os sintomas posturais, sendo que anteriormente deve-se buscar outras causas de hipotensão postural e orientar o paciente sobre estratégias comportamentais (Spallone *et al.*, 2011).

O tratamento da hipotensão ortostática é complexo e difícil. O objetivo terapêutico é minimizar os sintomas posturais em vez de restaurar a normotensão. Nesse cenário, são necessárias medidas não farmacológicas (ingestão adequada de sal, evitar medicamentos que agravam a hipotensão ou usar roupas compressivas nas pernas e no abdome) e farmacológicas. A atividade física e o exercício devem ser encorajados para evitar o descondicionamento, que é um fator exacerbador da intolerância ortostática (Briasoulis *et al* 2010; Figueroa; Basford; Low, 2010; Jordan *et al.*, 2019).

Na terapêutica medicamentosa da NAC utiliza-se bloqueadores de canal de cálcio de ação mais curta, como a Isradipina (Lomir®/Lomir SRO®) na dosagem de 20 mg/dia, betabloqueadores de ação mais curta, como o Atenolol (Ablor®/Atenol®) na dose de 50-100 mg/dia ou o Metoprolol (Seloken®/Selozer®) na dose de 100-200 mg/dia, e inibidores da enzima conversora de angiotensina, como o Enalapril (Renitec®/Angiopril®) na dose de 20 mg/dia. Nos casos mais graves, podem ser usados medicamentos como a Fludrocortisona (Florinefe®) na dose de 0,1 mg/dia, a Midodrina (Midodrine®) na dose de 2,5 mg/dia e a Droxidopa (Nothera®) (Jordan *et al.*, 2019).

1.9.3.2 Neuropatia autonômica gastrointestinal

Os efeitos gastrointestinais causados pela neuropatia diabética em geral são leves, pouco tratados e, em muitos casos, ignorados, o que pode gerar graves consequências. Os sintomas são associados a qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI) por ser um distúrbio generalizado, com manifestações de gastroparesia, constipação, diarreia, incontinência fecal e dismotilidade esofágica, dizendo respeito principalmente à mobilidade das vísceras, e são mais comuns em pacientes com mal controle glicêmico, com maior tempo de duração da doença e com distúrbios psicológicos (ADA, 2022; Tesfaye *et al.*, 2010).

O tratamento não medicamentoso da gastroparesia diabética deve ser baseado em um plano alimentar com baixo teor de fibras e gorduras, fornecido em pequenas refeições frequentes com maior proporção de calorias líquidas, associado a redução do tamanho dos alimentos, o que pode melhorar os principais sintomas. (Olausson *et al.*, 2014).

Em casos de gastroparesia grave, são necessárias intervenções farmacológicas. Apenas a metoclopramida (Plasil 10 mg, VO, de 8/8h), um agente procinético, é aprovada pelo FDA para o tratamento da gastroparesia. Contudo, as evidências são baixas e, dado o risco de efeitos adversos graves (sinais extrapiramidais, como reações distônicas agudas, parkinsonismo

induzido por drogas, acatisia e discinesia tardia), seu uso na terapêutica além de 12 semanas deixou de ser recomendado, devendo ser usado apenas em casos refratários (Umpierrez *et al.*, 2014).

Outras opções de tratamento medicamentoso incluem domperidona (Motilium 10 mg, VO, 3x ao dia, 15-30min antes das refeições e ao deitar-se, se necessário) e eritromicina (Lactobionato de Eritromicina 250 mg, EV, de 8/8h ou 3 mg/kg EV de 8/8h, dose sem ação bactericida), que só é eficaz para uso de curto prazo devido à taquifilaxia e prolongamento do intervalo QT (Maganti; Onyemere, Jones, 2003; Sugumar; Singh; Pasricha, 2008).

Uma opção mais invasiva é a estimulação elétrica gástrica usando um dispositivo implantável cirurgicamente que, apesar de ter recebido aprovação do FDA, tem eficácia variável e o uso é limitado a indivíduos com sintomas graves e refratários a outros tratamentos (McCallum; Snape; Brody, 2010).

Para avaliação do tratamento farmacológico, deve-se escolher criteriosamente a terapia adequada às necessidades e riscos do paciente. Em seguida, é importante reavaliar a eficácia terapêutica segundo a escala visual analógica (EVA), que é um instrumento de avaliação da evolução da dor em resposta ao tratamento aplicado. A EVA consiste em uma escala visual de intensidade de dor com resposta direta do paciente, a escala inicia em 0, que significa ausência total da dor e 10 significa dor em nível máximo do suportável. Situando-se seguindo: se não houver dor a classificação é 0; dor leve, 1-3; dor moderada, 4-7; dor intensa, 8-10 (SBD, 2022).

2 JUSTIFICATIVA

A neuropatia diabética é geralmente subdiagnosticada, gerando como consequência possíveis lesões de pé e até mesmo amputações. A construção das abordagens acerca do diagnóstico e do tratamento das complicações neuropáticas decorrentes do diabetes mellitus é fundamental para intervir no ciclo desta complicação bastante encontrada em pacientes com DM.

Faz-se necessário atualizações sobre a Neuropatia Diabética para os profissionais de saúde que estão diariamente envolvidos na assistência de pacientes acometidos por esta doença crônica que tem alta prevalência no Brasil e no mundo, gerando amplo espectro de demandas no serviço público de saúde.

Pacientes com diabetes mellitus de qualquer tipo, com o passar dos anos, desenvolverá alguma forma de neuropatia. A intenção deste protocolo é apresentar um conteúdo claro e facilitar o diagnóstico para que não haja atraso no início do tratamento.

Diante deste cenário, compreende-se a importância da elaboração de um protocolo de atendimento que auxilie a padronização do diagnóstico de ND e oriente a melhor conduta terapêutica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Criar um protocolo de diagnóstico e tratamento da neuropatia diabética de maneira objetiva e didática, com foco em auxiliar profissionais generalistas, além das especialidades, tanto na atenção primária quanto na terciária.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Elaborar fluxogramas originais para o profissional que atua diretamente com paciente com diabetes nos atendimentos ambulatoriais a fim de facilitar a prática clínica;
- b) Elaborar tabelas e quadros que orientem de maneira simplificada o manejo das complicações agudas e crônicas;
- c) Facilitar a compreensão da equipe de saúde por meio de textos explicativos, construídos com linguagem objetiva e didática baseados nas informações encontradas na revisão integrativa da literatura e nas publicações pertinentes de diagnóstico e tratamento da neuropatia diabética (ND), a fim de diminuir e intervir na cascata de mecanismos de tal complicação crônica, configurando um protocolo.

4 APLICABILIDADE CLÍNICA

A aplicabilidade clínica do protocolo consiste em disponibilizar uma ferramenta, não apenas para o especialista, mas para o clínico generalista na atenção primária, com o intuito de possibilitar um atendimento efetivo ao indivíduo com ND. Assim, a adoção pelas Unidades Básicas de Saúde de um “PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA” surge como um recurso promissor na abordagem de indivíduos afetados pelo diabetes.

5 METODOLOGIA

Foi realizada a criação de algoritmos de conduta para orientação de profissionais da saúde, abrangendo desde a atenção primária até a terciária, realizando uma revisão integrativa da literatura sobre as atualizações do diagnóstico e tratamento da ND.

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto (CAAE de número 39536920.5.0000.0017) e também obteve aprovação em edital do CNPq, o projeto intitulado: “Criação e Validação de Protocolos de Intervenções Associadas para Controle do Diabetes Mellitus na Atenção Primária à Saúde”, de acordo com a Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS nº 27/2020 - “PESQUISA EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS”, conforme descrito no ANEXO A e ANEXO B, respectivamente. No referido projeto, tem-se por objetivo a contribuição para o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação do país, com foco nas ações realizadas na Atenção Primária à Saúde (APS) do SUS (Brasil, 2020).

Assim, a criação do protocolo com ferramentas como fluxogramas, visa facilitar o acesso à informação sobre rastreio, diagnóstico e tratamento de forma mais rápida e eficiente aos profissionais de saúde visando beneficiar toda a população.

5.2 DESCRIÇÃO

O protocolo foi elaborado a partir do método de revisão integrativa da literatura, que é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, combinando também dados da literatura e um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (Souza *et al.*, 2010).

5.3 REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

5.3.1 1ª Fase

A primeira fase consistiu na elaboração da pergunta norteadora para definição dos estudos a serem incluídos, os meios para identificação e quais seriam as informações coletadas dos estudos selecionados. A pergunta elaborada foi: existe evidência na literatura para elaboração de um protocolo de diagnóstico e tratamento da neuropatia diabética?

5.3.2 2ª Fase

Posteriormente, na segunda fase, as bases de dados PubMed/MEDLINE e SCIELO foram selecionadas para a busca dos artigos. A revisão contou com os seguintes descritores: "DIABETIC NEUROPATHY", "DIABETES", "DIAGNOSIS" e "TREATMENT", unidos pelo operador lógico "AND" e "OR".

Ademais, na plataforma PubMed/MEDLINE, os artigos exibidos foram filtrados por ano de publicação, desde 2000 até 2023, por idioma, "English" e "Portuguese", e por tipo de estudo: "clinical trial", "meta-analysis", "review" e "systematic review". Esta seleção resultou em 2.907 publicações.

Na plataforma SciELO, os artigos exibidos foram filtrados por ano de publicação, desde 2000 até 2023, por idioma, "English" e "Portuguese", e por tipo de estudo: "clinical trial", "meta-analysis", "review" e "systematic review". Esta seleção resultou em 253 publicações.

Foram excluídos estudos repetidos, relatos de casos, cartas ao editor, comentários e estudos não disponíveis em língua portuguesa ou inglesa. Após os critérios de inclusão e exclusão serem preenchidos e em concordância com a pergunta norteadora, os estudos foram selecionados considerando os critérios de inclusão e exclusão, os participantes, a intervenção e os resultados de interesse por dois pesquisadores com expertise na área.

Além disso, foram realizadas consultas em diretrizes e consensos das sociedades americana, brasileira e europeia da área. Também acrescentadas ao conjunto de referências as publicações sobre o tema de coprodução do grupo de pesquisa clínica em endocrinologia da Universidade Federal do Pará (UFPA), que totalizaram 3 artigos (Silva *et al.*, 2019; Felício *et al.*, 2018; Leal, 2022) e 1 livro referência (Silverthorn *et al.*, 2017). Por fim, foram utilizados 106 artigos para a elaboração do protocolo (Fluxograma 1).

5.3.3 3ª Fase

Ao término da busca na literatura, iniciou-se a coleta de dados com a utilização de um instrumento previamente elaborado (Apêndice C).

5.3.4 4ª Fase

A análise dos artigos levou em consideração os níveis de evidência baseado no delineamento dos estudos selecionados, como descrito abaixo:

- Nível 1: meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; revisões sistemáticas estudos clínicos controlados e randomizados;
- Nível 2: estudos clínicos randomizados e controlados;
- Nível 3: estudos de coorte; estudos clínicos não randomizados e/ou controlados;
- Nível 4: estudos caso-controle; estudos transversais; descritivos; ou com abordagem qualitativa.

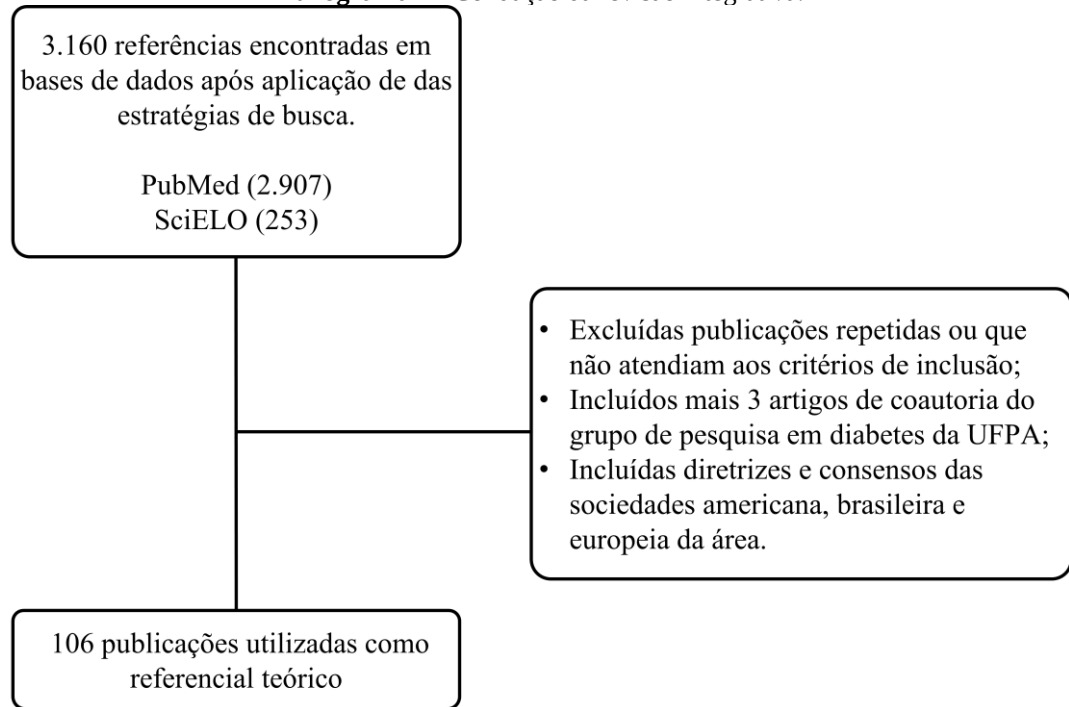
Tais estudos foram revisados por um painel formado por dois pesquisadores com expertise na área, os quais foram responsáveis pela leitura dos títulos e/ou resumos dos artigos e, a partir disso, pela avaliação da qualidade e da viabilidade das evidências e suas aplicações práticas no diagnóstico e tratamento da ND no cenário nacional de atenção à saúde.

5.3.5 5ª fase

As referências obtidas na revisão integrativa de literatura estão no anexo C.

5.3.6 6ª fase

Os resultados encontrados foram sintetizados como referencial teórico para a produção do “PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA” de maneira didática e prática para os profissionais de saúde com objetivo de melhorar o manejo da neuropatia diabética. Para isso, foram abordados a prevenção, o rastreamento, diagnóstico e tratamento da neuropatia diabética.

Fluxograma 1 - Condução da revisão integrativa.

Fonte: Autores.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A elaboração do Protocolo visou a construção de um instrumento prático a ser utilizado por profissionais da saúde que atuam em todos os níveis de assistência à saúde e estejam envolvidos no contexto da neuropatia diabética (ND). A partir de uma revisão integrativa, foram abordados os temas mais relevantes do assunto, como fisiopatologia, sintomatologia, exames complementares e tratamento da ND.

No capítulo “**INTRODUÇÃO**” foram abordados os conceitos centrais que envolvem este trabalho de maneira didática e objetiva. Dessa forma, foram introduzidos subtópicos intitulados por “**Diabetes Mellitus**” baseando-se em quinze referências, “**Neuropatia Diabética (ND)**” com sete referências e “Fisiopatologia da neuropatia diabética” com quatorze referências.

O subcapítulo denominado “**Diabetes Mellitus**” resume conceitos importantes sobre a doença e explica os critérios diagnósticos, classificação e da importância do controle glicêmico como principal mecanismo de prevenção das complicações micro e macrovasculares. Adiante, o subcapítulo denominado “**Neuropatia Diabética (ND)**” enfatiza as complicações crônicas do DM, focando no acometimento microvascular, em especial a ND.

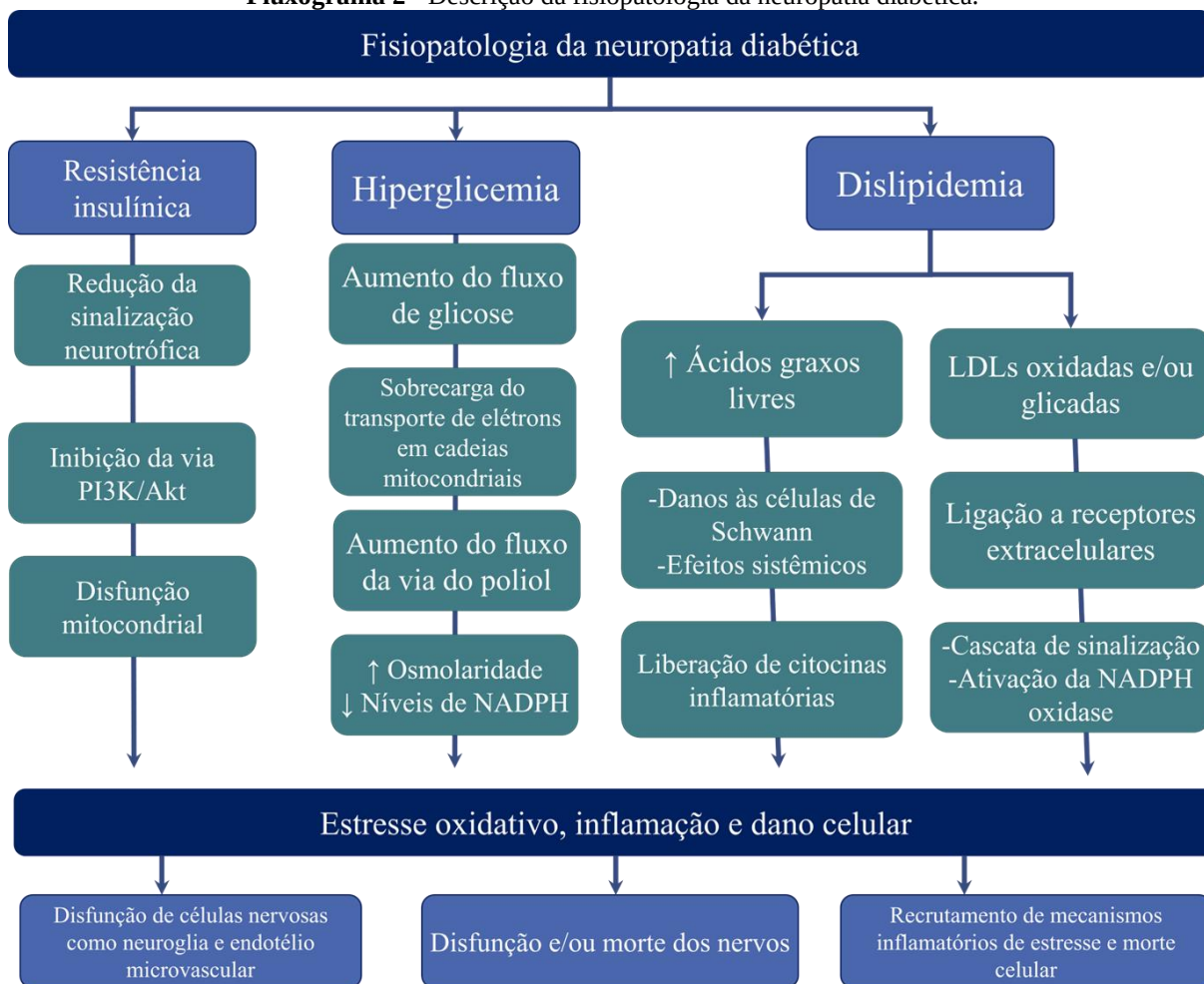
Por sua vez, o subcapítulo denominado “Fisiopatologia da neuropatia diabética” foi abordado de maneira mais extensa, em virtude de ser assunto central deste protocolo. Nessa seção, são apresentados os principais conceitos relacionados à toxicidade da hiperglicemia e seus desdobramentos metabólicos intracelulares em ambos os tipos de DM (mais importante no DM1) que, em conjunto com a resistência à insulina (RI) e dislipidemia, por meio da oxidação lipídica, intensificam processos inflamatórios.

Outro fator importante relacionado à fisiopatologia das neuropatias, é que os ácidos graxos livres causam danos diretos às células de *Schwann*, além de efeitos sistêmicos. Portanto, para compreender melhor a tríada de RI, hiperglicemia e dislipidemia como fatores cruciais para a fisiopatologia da ND foi elaborado um fluxograma (Fluxograma 2). Também foi inserido duas imagens para representar os tipos de fibras nervosas e velocidade de condução de acordo com a condução nervosa e tipos de fibras sensoriais, de acordo com a espessura, velocidade de transmissão e tipo de receptores.

No capítulo subsequente intitulado “**CLASSIFICAÇÃO**” foram descritas as formas de classificações mais comuns e típicas seguindo para as formas atípicas e de menor frequência clínica a partir de um total de trinta referências.

Dentre as formas de ND mais prevalentes na literatura médica, encontram-se: polineuropatia sensitivo motora e a polineuropatia autonômica, portanto, optou-se por priorizar neste protocolo essas duas formas. Considerando a prática clínica ambulatorial e suas particularidades, buscou-se primeiramente uma abordagem voltada para o rastreio e diagnóstico e consecutivamente para os tipos de tratamento recomendados pelas principais sociedades científicas (ADA, 2024; SBD, 2023).

Fluxograma 2 - Descrição da fisiopatologia da neuropatia diabética.



Fonte: Autores.

Com isso, no próximo capítulo intitulado “**RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE NEUROPATIA DIABÉTICA DO TIPO SENSITIVO MOTORA**”, foram elaborados quatro quadros, sete tabelas, um fluxograma e sete imagens com base em vinte e oito referências. Sendo que, desse quantitativo, foram elaborados três quadros (Quadro 2, 3 e 4), duas tabelas (Tabela 6 e 7) e dois fluxogramas de autoria própria (Fluxograma 2 e 3).

Há uma variedade de testes clínicos para avaliar a função de cada tipo de fibra nervosa. Adicionalmente, o diagnóstico da polineuropatia sensitivo motora em indivíduos com DM é

clínico e fundamentado na presença de dois ou mais testes ou sinais neurológicos alterados (ADA, 2023; SBD, 2023; Pedrosa *et al.*, 2021; Pop-Busui *et al.*, 2017). Dessa forma, o Quadro 2 tem objetivo de simplificar as recomendações da SBD para rastreamento de neuropatia de acordo com o tipo de DM, bem como o Quadro 3 abordando sobre os testes clínicos para avaliação dos diferentes tipos de fibra e o Fluxograma 3 demonstrando diversos testes clínicos específicos capazes de avaliar a função de cada tipo de fibra nervosa, identificando a presença da neuropatia diabética periférica e também as etapas que envolvem estes processos.

Quadro 2 - Resumo das recomendações da SBD para rastreamento de neuropatia de acordo com o tipo de DM.

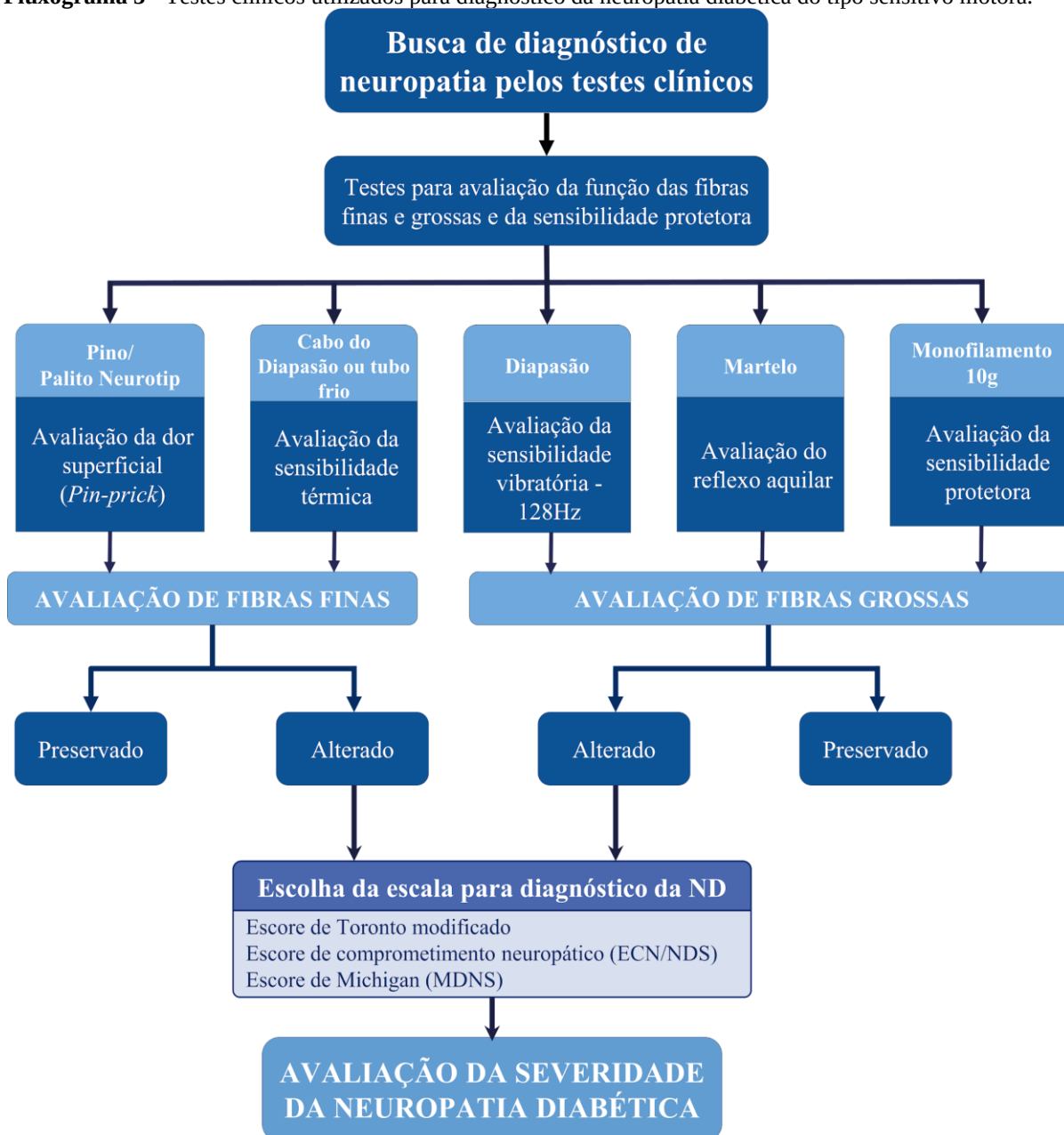
Rastreo de neuropatia
Deve ser pesquisado para NPD usando o histórico médico e testes clínicos simples:
DM1
> Indivíduos com diabetes do tipo 1 com tempo de doença ≥ 5 anos.
DM2
> Indivíduos com diabetes do tipo 2 no momento do diagnóstico.
Teste negativo recomenda-se rastreamento anual tanto para DM1 quanto para DM2.

Fonte: Autores.

Quadro 3 - Testes clínicos para avaliação dos tipos diferentes de fibra.

Testes clínicos para avaliação das fibras
> Função de fibra fina: picada de alfinete (<i>pin-prick</i>) e sensação de temperatura;
> Função de fibras grossas: reflexos das extremidades inferiores, percepção de vibração e monofilamento de 10 g;
> Sensação protetora: monofilamento de 10 g.

Fonte: Autores.

Fluxograma 3 - Testes clínicos utilizados para diagnóstico da neuropatia diabética do tipo sensitivo motora.

Fonte: Autores.

O diapasão de 128 Hz é um equipamento amplamente utilizado na prática clínica e avalia de forma fácil e barata a sensibilidade vibratória, pensando nisso, no Quadro 4 estão apresentadas as respostas ao teste de sensibilidade vibratória.

Quadro 4 - Respostas da presença, redução ou ausência da sensibilidade vibratória pelo diapasão de 128 Hz.

Resposta ao teste da sensibilidade vibratória (Diapasão)
TESTE NEGATIVO Sensibilidade presente: O examinador sente a vibração por <u>menos de 10 segundos</u> após o paciente referir perda da sensação vibratória. TESTE POSITIVO Sensibilidade reduzida: O examinador sente a vibração <u>por 10 segundos ou mais</u> após o paciente referir perda da sensação vibratória. Sensibilidade ausente: Paciente não detecta a vibração.

Fonte: Autores.

Adiante, na Tabela 6 é possível visualizar os testes aplicados à prática clínica, na avaliação sensorial que cada um é capaz de abranger e o tipo de fibra que corresponde ao teste, trazendo de maneira resumida os testes que já estão descritos no texto, e os dados ficam visualmente mais acessíveis para a rotina ambulatorial.

Tabela 6 - Resumo da metodologia e avaliação de cada um dos testes clínicos.

Teste	Metodologia clínica	Tipo de sensibilidade	Tipo de fibra
DPN check	● Estímulo do nervo sural com sondas ● Realiza-se o teste com dispositivos localizado posteriormente ao maléolo lateral ● Registro da velocidade de condução nervosa e a amplitude do potencial de ação do nervo	Sensitiva	Finas
Neuropad	● Avaliação da mudança de cor do neuropad de azul para rosa ● Baixa especificidade, somente exclui o diagnóstico de NPD	Sudomotora	Grossa
Microscopia óptica	● Diagnóstico por morfologia das fibras da córnea ● Alto custo e alta complexidade operador dependente	Visual	Finas
Monofilamento	● Pesquisa de sensibilidade em 4 pontos na sola dos pés ● Baixa sensibilidade	Protetora	Grossa
Biotesiômetro	● Avaliação do limiar de sensibilidade vibratória pelo aparelho ● Realiza-se o teste em extremidade óssea	Vibratória	Grossa
Diapasão	● Avaliação do limiar de sensibilidade vibratória pelo profissional ● Realiza-se o teste em extremidade óssea ● Diferença de 2-3 percepções	Vibratória	Grossa

Fonte: Autores.

Na Tabela 7 é possível visualizar de forma simplificada os escores de avaliação da neuropatia diabética resumidos a partir de sua metodologia, sintomas, os tipos de testes realizados, a graduação e classificação de cada um.

Tabela 7 - Escores Clínicos de avaliação da neuropatia diabética.

Escores	Metodologia	Sintomas	Testes realizados	Graduação	Classificação
Escore de Comprometimento Neuropático	Avalia o grau de neuropatia diabética	História clínica	Sensibilidade dolorosa (pin-prick), sensibilidade térmica (cabo frio do diapasão), sensibilidade vibratória (diapasão de 128 Hz), reflexo Aquileu	Testes: 0 = presente; 1 = reduzido ou ausente; Reflexo: 0 = presente; 1 = presente com esforço; 2 = ausente	0-2 neuropatia ausente; 3-5 neuropatia leve; 6-8 neuropatia moderada; 9-10 neuropatia severa
Escore de Toronto	Avaliar alterações precoces da PSD	Dor no pé, dormência, formigamento, ataxia, sintomas em membros inferiores	Sensibilidade dolorosa (pin-prick), sensibilidade térmica, sensibilidade tátil, sensibilidade vibratória, sentido de posição, reflexo patelar, reflexo Aquileu	Sintomas: 0 = normal; 1 = presente; Testes: 0 = normal; 1 = anormal; Reflexos: 0 = normal, 1 = reduzido	0-5 sem neuropatia; 6-8 neuropatia leve; 9-11 neuropatia moderada; ≥ 12 neuropatia grave
Escore de Michigan	Utilizado para rastreamento da neuropatia diabética	Dormência, queimação, sensibilidade aumentada ao toque, câibras musculares, formigamento, dor, impossibilidade de diferenciação de temperatura, ferida aberta, fraqueza, dor ao caminhar, pele seca, amputação	Sensibilidade vibratória (diapasão de 128 Hz), monofilamento 10g, reflexo Aquileu	15 pontos do questionário + Inspeção: presença de alterações = 1 ponto para cada pé com uma das alterações. Reflexo Aquileu: 0 = presente; 0,5 = presente com esforço; 1 = ausente. Sensibilidade vibratória (diapasão 128 Hz): 0 < 10s; 0, 5 ≥ 10s; 1 se ausente	>7 = neuropatia presente (questionário) ≥ 2,5 anormais (exame físico)

Fonte: Autores.

No capítulo consecutivo “**RASTREIO E DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA DIABÉTICA**” foram elaborados um quadro (Quadro 5) e um fluxograma (Fluxograma 3) bem como textos explicativos baseando-se em trinta referências. Todos de autoria própria.

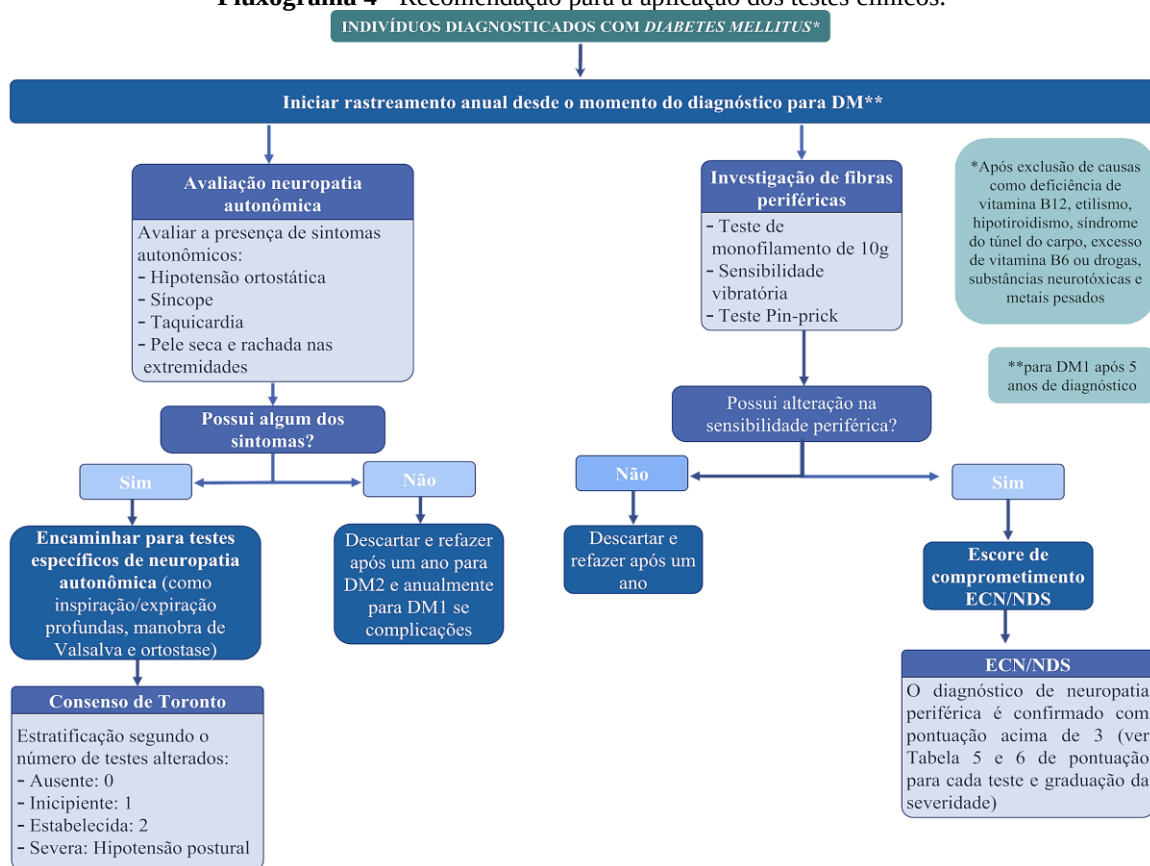
O Quadro 5 aborda sobre o resumo dos principais sintomas para investigação da neuropatia autonômica, no Fluxograma 4 é possível observar a recomendação para aplicação dos testes clínicos no rastreo e diagnóstico da neuropatia autonômica e periférica em indivíduos DM.

Quadro 5 - Resumo dos principais sintomas para investigação da neuropatia autonômica.

Sintomas a questionar para investigar a neuropatia autonômica
• Intolerância ortostática (tontura e fraqueza); • Síncope; • Intolerância ao exercício; • Constipação; • Diarreia; • Retenção urinária; • Incontinência urinária; • Alteração do suor.

Fonte: Autores.

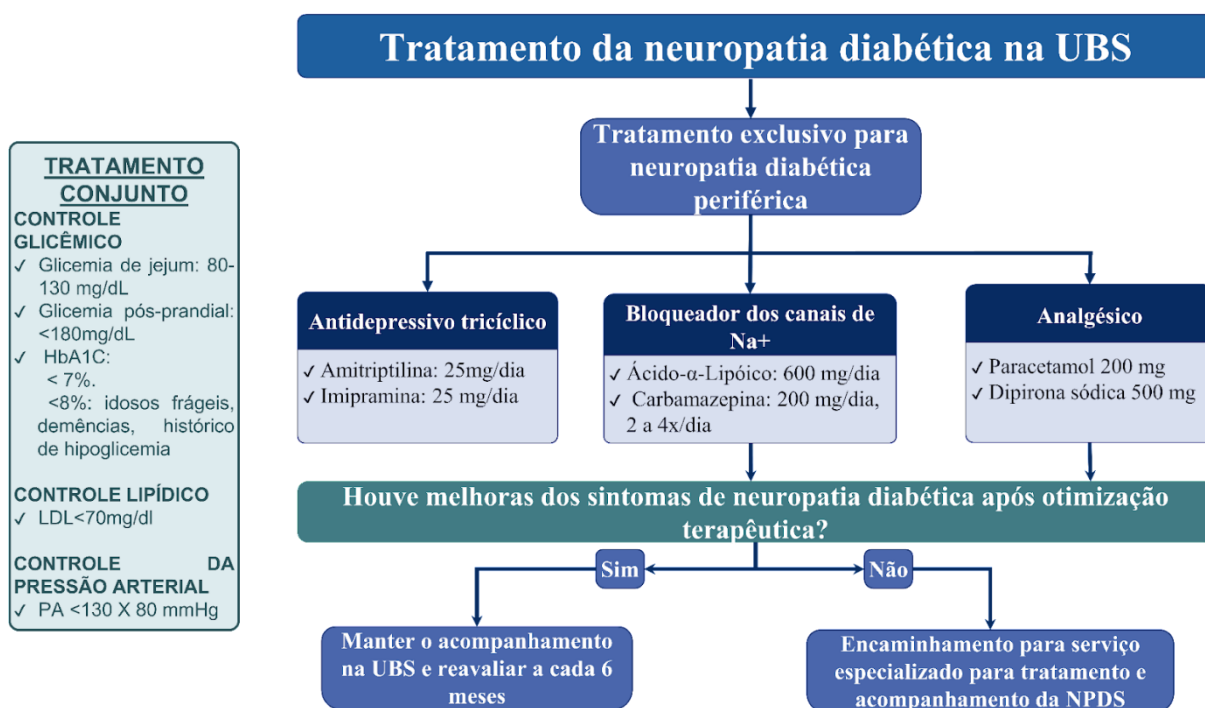
Fluxograma 4 - Recomendação para a aplicação dos testes clínicos.



Fonte: Autores.

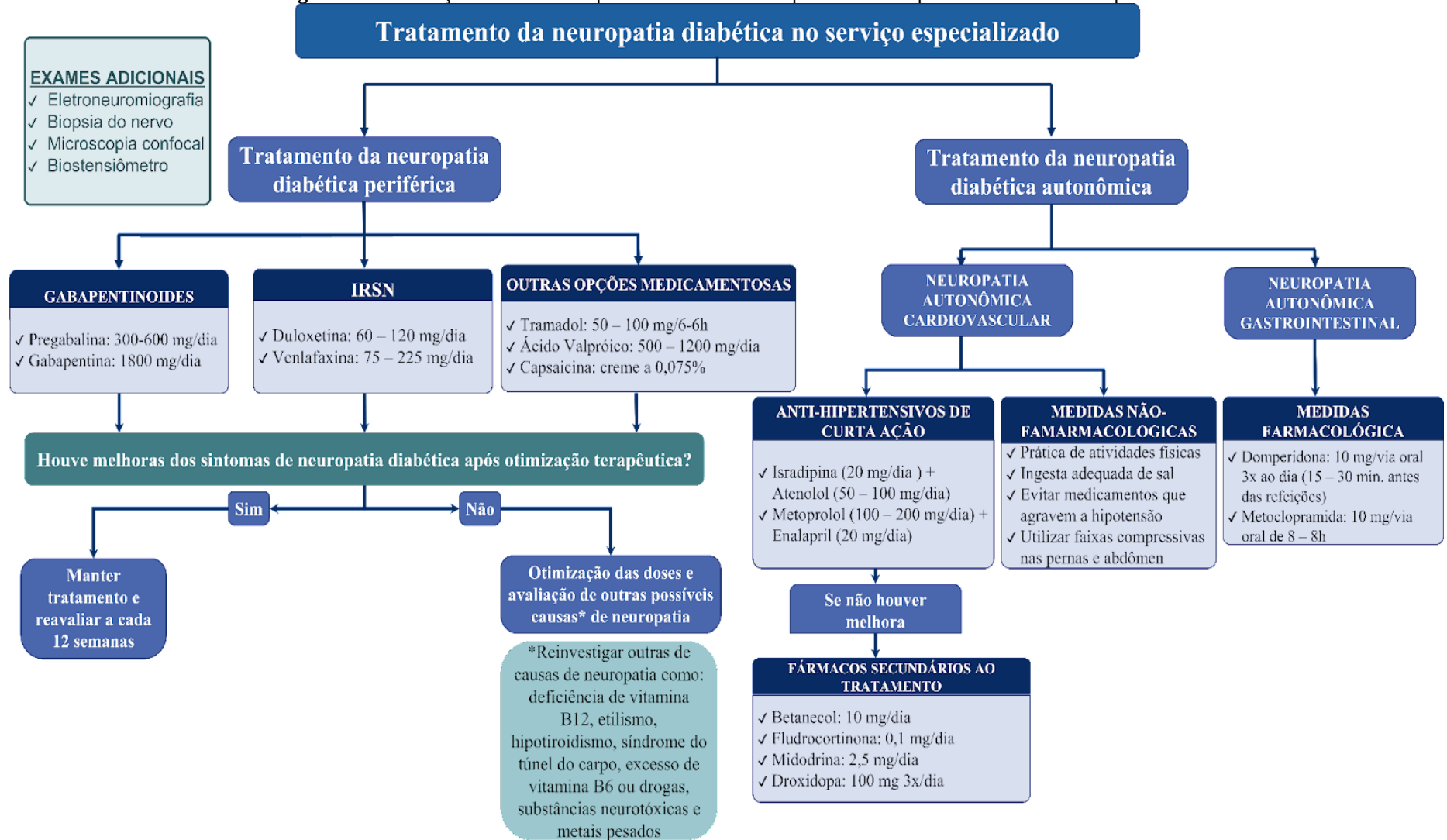
Por fim, no capítulo “**TRATAMENTO**” foram elaborados dois quadros e dois fluxogramas (fluxograma 5 e 6) a partir de trinta e cinco referências. No primeiro quadro estão listados os principais objetivos e metas de tratamento e no segundo estão um resumo dos fármacos usados no tratamento da neuropatia diabética. O fluxograma 5 descreve as etapas da avaliação do tratamento para dor devido a neuropatia periférica na unidade básica de saúde e o fluxograma 6 descreve as etapas para avaliação do tratamento para dor devido neuropatia periférica na unidade especializada. Também foi descrito em um capítulo sobre “**PREVENÇÃO**”, porém apenas com textos baseados na recomendação da Sociedade Brasileira do Diabetes (2022).

Fluxograma 5 – Avaliação do tratamento para dor devido a neuropatia periférica na unidade básica de saúde.



Fonte: Autores.

Fluxograma 6 - Avaliação do tratamento para dor devido a neuropatia diabética periférica na unidade especializada.



Fonte: Autores.

REFERÊNCIAS

- ABBOT, C. A.; MALIK, R. A; VAN ROSS, E. R; KULKARNI, J.; BOULTON, A. J. M. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based population in the UK. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 34, n. 10, p. 2220–2224, 2011.
- AFSHINNIA, F.; REYNOLDS, E. L; RAJENDIRAN, T.; RAJENDIRAN, T. M.; SONI, T.; BYUN, J.; SVELIEFF, M. G.; LOOKER, H. C.; NELSON, R. G.; MICHAILIDIS, G.; CALLAGHAN, B. C. Serum lipidomic determinants of human diabetic neuropathy in type 2 diabetes. **Annals of clinical and translational neurology**, [s. l.]. v. 9., n. 9, p. 1392-1404, 2022.
- AKBARI, N. J; HOSSEINIFAR, M.; NAIMI, S. S.; MIKAILI, S.; RAHBAR, S. The efficacy of physiotherapy interventions in mitigating the symptoms and complications of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 19, p. 1995-2004, 2020.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. **Diabetes Care**, [s.l.]. v. 44, s.1, p. S15-S33, 2021.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes — 2023. **Diabetes Care**, [s.l.]. v. 6, s. 1. 2023.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Professional Practice Committee; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. **Diabetes Care**, [s.l.],v. 45, s.1, S185–S194. 2022.
- ANTAR, S. A.; ASHOUR, N. A.; SHARAKY, M.; KHATTAB, M.; ASHOUR, N. A.; ZAID, R. T.; ROH, E. J.; ELKAMHAWY, A.; AL-KARMALAWY, A. A. Diabetes mellitus: classification, mediators, and complications; a gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 168, p. 115734, dez. 2023.
- ARING, A.; JONES, D. E.; FALKO, J. M. Evaluation and Prevention of Diabetic Neuropathy. **American Academy of Family Physicians**, [s. l.]. v. 7, n. 11, p. 2123-8. 2005.
- BALLELI, A.; BELLELLI, A.; SANTI, D.; SIMONI, M.; GRECO, C. Diabetic Neuropathic Cachexia: A Clinical Case and Review of Literature. **Life**, v. 12, n. 5 p.680, 2022.
- BARR, R G.; NATHAN, D. M.; MEIGS, J. B.; SINGER, D. E. Tests of Glycemia for the Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 137, n. 4, p. 263, 2002. American College of Physicians.
- BELL, D. S. H. Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy. **Diabetes Therapy**, [s. l.]. v. 13, n. 10, p. 1715-122, 2022.
- BERTOLUCI, M.C.; SALLES, J. E.N.; SILVA-NUNES, J.; PEDROSA, H. C.; MOREIRA, R. O.; DA SILVA DUARTE, R. M. C.; CARVALHO, D. M. C., TRUJILHO, F. R.;

RAPOSO, J. F. C. S.; PARENTE, E. B.; VALENTE, F.; DE MOURA, F. F.; HOHL, A.; MELO, M.; ARAÚJO, F. G. P.; DE ARAÚJO PRINCIPIE, R. M. M. C.; KUPFER, R.; E. FORTI A. C.; VALERIO, C. M.; FERREIRA, H. J.; DUARTE, J. M. S.; SARAIVA, J. F. K.; RODACKI, M.; CASTELO, M. H. C. G.; MONTEIRO, M. P.; BRANCO, P. Q.; DE MATOS, P. M. P.; DE MAGALHÃES P. C. M. P.; BETTI, R. T. B.; RÉA, R. R.; TRUJILHO, T. D. G.; PINTO, L. C. F.; LEITÃO, C. B. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. **Diabetology Metab Syndr**, [s.l.]. v. 12, n. 45, 2020.

BJORNSTAD, P.; DART, A.; DOAGHUE, K.; DOST, A.; FELDMAN, E.; TAN, G.; WADWA, R.; ZABEEN, B.; MARCOVECCHIO, M. Complicações microvasculares em crianças e adolescentes com diabetes. **Orientações de Consenso da ISPAD** de 2022 para a Prática Clínica. *Pediatr Diabetes*, 2022.

BOULTON, A. J. M. Diabetic neuropathy and foot complications. **Handbook of Clinical Neurology**. v. 126, p. 97-107, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados**. Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS No 27/2020. [s.l.:s.n.], 2020.

BRIASOULIS, A.; SILVER, A.; YANO, Y.; BAKRIS, G. L. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. **J Clin Hypertens**, v.16, p.141-148, 2014.

BRIL, V., TOMIOKA, S., BUCHANAN, R.; PERKINS, B. A. Reliability, and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Diabetic Medicine**, [s.l.]. v. 26, p. 240–246, 2009.

CAI, X., GAO, X.; YANG, W.; HAN, X.; JI, L. Efficacy and safety of initial combination therapy in treatment-naïve type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Ther**, [s.l.]. v. 9, p.1995–2014, 2018.

CAIAFA, J.; CASTRO, A. A.; FIDELIS, C.; SANTOS, V. P.; DA SILVA, E. S.; SITRÂNGULO JR., C. J. Atenção integral ao portador de pé diabético. **J Vasc Bras**, [s.l.]. v. 10, n. 4, s. 2, 2011.

CALLAGHAN, B.; CHENG, H. T.; STABLES, C. L.; SMITH, A. L.; FELDMAN, E. L. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. **The Lancet Neurology**, [s. l.]. v. 11, n. 6, p. 521–534, 2012a.

CALLAGHAN, B.; GALLAGHER, G.; FRIDMAN, V.; FELDMAN, E. L. Diabetic Neuropathy: what does the future hold? **Diabetologia**, [s.l.]. v. 63 p.8917, 2020.

CALLAGHAN, B. C.; LITTLE, A. A.; FELDMAN, E. L.; HUGHES, R. A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.]. v.6., n. 6. 2012b.

CALLAGHAN, B. C.; REYNOLDS, E. L.; BANERJEE, M.; AKINCI, G.; CHANT, E.; VILLEGAS-UMANA, E.; ROTHBERG, A. E.; BURANT, C. F.; FELDMAN, E. L. Dietary

weight loss in people with severe obesity stabilizes neuropathy and improves symptomatology. **Obesity: a Research Journal**, [s. l.]. v. 29, n. 12, p. 2108-2118, 2021.

CALLAGHAN, B., XIA, R., BANERJEE, M., DE REKENEIRE N, HARRIS TB, NEWMAN AB, SATTERFIELD S, SCHWARTZ AV, VINIK AI, FELDMAN EL, STROTMEYER ES. Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 39, n. 5, p.801–807, 2016.

COBAS, R.; RODACKI, M.; GIACAGLIA, L.; CALLIARI, L.; NORONHA, R.; VALERIO, C.; CUSTÓDIO, J.; SANTOS, R.; ZAJDENVERG, L.; GABBAY, G.; BERTOLUCI, M. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, [s.l.]. 2023.

DCCT. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. The DCCT Research Group. **Diabetes Care**, [s.l.]. v. 10, n. 1, p. 1–19. Jan, 1987.

DIB, S. A. Abordagem clínica dos fatores de risco cardiovascular no Diabetes tipo 1. In: **Diabetes na prática clínica. E-Book 2.0.** [s.l.]. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2016.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **The Lancet**, [s.l.]. v. 391, n. 10138, p. 2449–2462, jun. 2018.

DIMITROPOULOS, G; TAHRANI, A., STEVENS, M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. **World J Diabetes**, v. 5, n. 1, p. 17, 2014.

DO VALE, N.C.; MONTENEGRO, R. M. JR; MEYER, H. E.; BHOWMIK, B.; MDALA, I.; SIDDIQUEE, T.; FERNANDES, V. O.; HUSSAIN, A. Glycated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus in a semi-urban Brazilian population. **Int J Environ Res Public Health**, [s.l.]. v. 16, n. 19, p. 3598, 2019.

DYCK, P., GIANNINI, C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, [s. l.]. v. 55, n. 12, p. 1181-93. 1996.

ELSAYED, N. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, [s.l.]. v. 46, s. 1, S19–S40, 2023.

FELDMAN L., CALLAGHAN BC, POP-BUSUI R, ZOCHODNE DW, WRIGHT DE, BENNETT DL, BRIL V, RUSSELL JW, VISWANATHAN V. Diabetic neuropathy. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.]. v. 5, n. 1. 2019.

FELDMAN, L., STEVENS, M., THOMAS, P., BROWN MB, CANAL N, GREENE DA. A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy. **Diabetes Care**. v. 11, n. 11, 1994.

FELÍCIO, K. M.; DE SOUZA, A. C. C. B.; NETO, J. F. A.; DE MELO, F. T. C.; CARVALHO, C. T.; ARBAGE, T. P.; DE RIDER BRITO, H. A.; PEIXOTO, A. S.; DE OLIVEIRA, A. F.; DE SOUZA RESENDE, F.; REIS, S. S.; MOTTA, A. R.; DA COSTA MIRANDA, H.; JANAÚ, L. C.; YAMADA, E. S.; FELICIO, J. S. Glycemic Variability and

Insulin Needs in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Supplemented with Vitamin D: A Pilot Study Using Continuous Glucose Monitoring System. **Current Diabetes Review**. v. 14, n. 4, p. 395-403, 2018.

FIGUEROA, J.; BASFORD, J.; LOW, P. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. **Cleve Clin J Med**, v. 77, p. 298-306, 2010.

FOSS-FREITAS, MARQUES JUNIOR W, FOSS MC. Neuropatia Autonômica: Uma Complicação de Alto Risco no Diabetes Melito Tipo 1. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**. v. 52, n. 2. 2008.

GAGLIARDI, A. Neuropatia diabética periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s. l]. v. 2, n.1, p.67-74. 2003.

GBD 2021 DIABETES COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **Lancet**, London, England. v. 402, p. 203-234. 2023.

GIBBONS, C. H.; FREEMAN, R. Treatment-induced diabetic neuropathy: A reversible painful autonomic neuropathy. **Annals of Neurology**, v. 67, n. 4, p. 534–541, 23 dez. 2009.

GONZALES, A, DENG Y, LANE AN, BENKESER D, CUI X, STAIMEZ LR, FORD CN, KHAN FN, MARKLEY WEBSTER SC, LEONG A, WILSON PWF, PHILLIPS LS, RHEE MK. Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. **Diabet Med**, v. 37, p. 689–96 2020.

HART, H. E., BILO HJ, REDEKOP WK, STOLK RP, ASSINK JH, MEYBOOM-DE JONG B. Quality of life of patients with type I diabetes mellitus. **Quality of Life Research**, v. 12, n. 8, p. 1089–1097. 2003.

HENRIQUES, J., VAZ-PEREIRA S, NASCIMENTO J, ROSA PC. Diabetic eye disease. **Acta Médica Portuguesa**. v. 28 n.1 p. 107-13. 2015.

HIRSCFFELD, G., VON GLISCHINSKI M, BLANKENBURG M, ZERNIKOW B. Screening for peripheral neuropathies in children with diabetes: a systematic review. **Pediatrics**, [s.l.]. v. 133, n. 5, p. 1324–1330. 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas 10th Edition 2021. Acesso em 7 de junho de 2023.

JENSEN, T. S. The pathogenesis of painful diabetic neuropathy and clinical presentation. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 206, p. 110753–110753, 1 dez. 2023.

JESUDASON, D., DUNSTAN K, LEONG D, WITTERT GA. Macrovascular risk and diagnostic Criteria for type 2 diabetes: implications for the use of FPG and HbA1c for cost-effective screening. **Diabetes Care**, [s.l.]. v. 26, n. 2, p. 485–90. 2003.

JESUS, P., HARTMANN, L., GABURE, L., FERNANDES, A. R. C; NATOUR, J. O valor da ressonância magnética na avaliação da síndrome do túnel do tarso. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 40, n. 4. 2000.

JORDAN J, FANCIULLI A, TANK J, CALANDRA-BUONAURA G, CHESHIRE WP, CORTELLI P, ESCHLBOECK S, GRASSI G, HILZ MJ, KAUFMANN H, LAHRMANN H, MANCIA G, MAYER G, NORCLIFFE-KAUFMANN L, PAVY-LE TRAON A, RAJ SR, ROBERTSON D, ROCHA I, REUTER H, STRUHAL W, THIJS RD, TSIOUFIS KP, GERT VAN DIJK J, WENNING GK, BIAGGIONI I. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. **J Hypertens**, v. 37, p. 1541–1546. 2019.

KEMPLER, P., AMARENCO G, FREEMAN R, FRONTONI S, HOROWITZ M, STEVENS M, LOW P, POP-BUSUI R, TAHRANI AA, TEFAYE S, VÁRKONYI T, ZIEGLER D, VALENSI P. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 27, p. 655-677, 2011.

KIEL, J.; KAISER, K. Tarsal Tunnel Syndrome. StatPearls, Treasure Island (FL). 2022.
LEAL, V. **PROTOCOLO DE CONTROLE GLICÊMICO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 E TIPO 2**. 2022. 121 f. Dissertação (Atenção e Estudo Clínico em Diabetes) - Instituto de Ciência da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2022.

LEE, J., HALPERN EM, LOVBLOM LE, YEUNG E, BRIL V, PERKINS BA. Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy. **PloS One**, [s. l.]. v. 9, n. 1. 2014.

LIU, X., XIAO Q, ZHANG L, YANG Q, LIU X, XU L, CHENG W. The long-term efficacy and safety of DPP-IV inhibitors monotherapy and in combination with metformin in 18,980 patients with type-2 diabetes mellitus—a meta-analysis. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, [s. l.]. v. 23, p.687–698. 2014.

LU, Y., XING, P., CAI, X., LUO D, LI R, LLOYD C, SARTORIUS N, LI M. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study. **Frontiers in Public Health**, [s. l.]. v. 8. 2020.

MAGANTI, K., ONYEMERE, K., JONES, M. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. **Am J Gastroenterol**, v. 98, p. 259–263. 2003.

MALIK, R., TEFAYE, S., NEWRICK, K., WALKER D, RAJBHANDARI SM, SIDDIQUE I, SHARMA AK, BOULTON AJ, KING RH, THOMAS PK, WARD JD. Sural nerve pathology with minimal but progressive neuropathy. **Diabetology**, [s. l.]. v. 48, n. 3, p. 578-85. 2005.

MALIK, R., VEVES, A., TEFAYE, S. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, [s. l.]. v. 27, n. 7, p.678-84. 2011.

MATHIAS, A.; BRITO, P. Neuropatía compresiva: beneficios de la elongación en el síndrome del túnel carpiano. **EFDeportes**, Buenos Aires. v. 17, n. 167. 2012.

McCLUM, R.; SNAPE, W.; BRODY, F.; WO J, PARKMAN HP, NOWAK T. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 8, p. 947–954. 2010.

MEYER, C., GROSSMANN R, MITRAKOU A, MAHLER R, VENEMAN T, GERICH J, BRETZEL RG. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 21, n. 11. 1998.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual do Pé Diabético. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Manual. Disponível em: https://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/manual_do_pe_diabetico.pdf. Acesso em: 23 de janeiro de 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Pé Diabético no Contexto da Neuropatia Diabética e Doença Arterial Periférica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Cartilha. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/geral/pe_diabetico.pdf. Acesso em: 23 de janeiro de 2024.

MOISSET, X., BOUHASSIRA D, AVEZ COUTURIER J, ALCHAAR H, CONRADI S, DELMOTTE MH, LANTERI-MINET M, LEFAUCHEUR JP, MICK G, PIANO V, PICKERING G, PIQUET E, REGIS C, SALVAT E, ATTAL N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. **Revue Neurologique**, [s. l.]. v. 176, n. 5, p. 325–352. 2020.

MONDELLI, M.; ARETINI, A.; GINANNESCHI, F. ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY OF THE TIBIAL NERVE ACROSS THE TARSAL TUNNEL IN DISTAL SYMMETRIC DIABETIC POLYNEUROPATHY. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. Publish Ahead of Print, 14 abr. 2021.

MOREIRA, R., CASTRO AP, PAPELBAUM M, APPOLINÁRIO JC, ELLINGER VC, COUTINHO WF, ZAGURY L. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.]. v. 49, n. 6. 2005.

NASCIMENTO, O.; PUPE, C.; CAVALCANTI, E. Neuropatia Diabética. **Revista Dor**. São Paulo. v. 17. 2016.

NATHAN, D., GENUTH S, LACHIN J, CLEARY P, CROFFORD O, DAVIS M, RAND L, SIEBERT C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, [s.l.]. v. 329, p. 977–986. 1993.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Neuropad for detecting preclinical diabetic peripheral neuropathy. Medical Technologies Guidance 38. [cited 2020 dez 4]; Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/mtg38. Acesso em: 09 dez. 2023.

NOZABIELI, L., CAMARGO, M. R; FREGONESI, C. E. P. T.; PADULLA, S. A. T.; BURNEIKO, R. C. V. M. Rastreamento De Nefropatas Diabéticos Propensos A Fatores Desencadeantes Do Pé Diabético. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Fortaleza. v. 23, n. 2, p. 109-117. 2010.

OLAUSSEN, E., STØRSRUD, S., GRUNDIN, H., ISAKSSON M, ATTVALL S, SIMRÉN M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. **Am J Gastroenterol**, v. 109, p. 375–385. 2014.

OLIVEIRA, F., BOTELHO KK, BEZERRA AR, AZEVEDO DI, SANTOS-COUTO-PAZ CC, FACHIN-MARTINS E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, [s.l.]. v. 74, n. 8. 2016.

PAPANAS, N., BOULTON AJ, MALIK RA, MANES C, SCHNELL O, SPALLONE V, TENTOLOURIS N, TESFAYE S, VALENSI P, ZIEGLER D, KEMPLER P. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. **Diabetic Medicine**. v. 30, n. 5, p. 525-34. 2013.

PARISI, T, MANDREKAR J, DYCK PJ, KLEIN CJ. Meralgia paresthetica: Relation to obesity, advanced age, and diabetes mellitus. **Neurology**. v. 77, n.16. 2011.

PATEL, A., MACMAHON S, CHALMERS J, NEAL B, BILLOT L, WOODWARD M, MARRE M, COOPER M, GLASZIOU P, GROBBEE D, HAMET P, HARRAP S, HELLER S, LIU L, MANCIA G, MOGENSEN CE, PAN C, POULTER N, RODGERS A, WILLIAMS B, BOMPOINT S, DE GALAN BE, JOSHI R, TRAVERT F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med**, [s. l.]. v. 358, p. 2560–72. 2008.

PAULA S., SANTOS L, MEIRELLES L, SANTOS J, FALOPPA F, ALBERTONI W , CARLOS HENRIQUE FERNANDES. Avaliação clínica a longo prazo - pelo sinal de Phalen, Tinel e parestesia noturna - dos pacientes submetidos a cirurgia de liberação do túnel do carpo com instrumento de Paine®. **Acta ortop bras**, [s.l.]. v. 14, n. 4, p. 213–216. 2006.

PEDROSA, H. C.; BOULTON, A. J. M.; POP-BUSUI, R.; TANNUS, L.R. M.; DE AGUIAR, C. H. S. Neuropatia diabética | Classificação, Diagnóstico e Tratamento. In: VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. cap. 67, p. 1314-1352.

PEDROSA, H. Neuropatia diabética. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. Ebook 2015. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2494325/mod_resource/content/2/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf. Acesso em: 9. dez. 2022.

PEDROSA, H., BRAVER J D, ROLÍM L C, SCHMID H, CALSOLARI MR, ODRIÓZOLA A. Neuropatía autonómica diabética. **Revista de la Asociación Latino Americana de Diabetes**, [s. l.]. ALAD. 2019.

PETROIANU, G., ALOUM L, ADEM A. Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in cell and developmental biology* vol. 11 1072629. 16 Jan. 2023.

POP-BUSUI, R., BOULTON AJ, FELDMAN EL, BRIL V, FREEMAN R, MALIK RA, SOSENKO JM, ZIEGLER D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 40, n.1, p. 136-154, 2017.

POP-BUSUI, R., LOW, P., WABERSKI, B., MARTIN CL, ALBERS JW, FELDMAN EL, SOMMER C, CLEARY PA, LACHIN JM, HERMAN WH; DCCT/EDIC RESEARCH GROUP. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). **Circulation**, [s. l.]. v. 119, p. 2886–2893. 2009.

POP-BUSUI, R., LU, J., BROOKS, M., BROOKS MM, ALBERT S, ALTHOUSE AD, ESCOBEDO J, GREEN J, PALUMBO P, PERKINS BA, WHITEHOUSE F, JONES TL. BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) cohort. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 36, p. 3208–3215. 2013.

POULOSE, S., CHERIYAN E, POULOSE A, CHERIYAN R, VADAKKANEZATH B, ZIEMER P. Usefulness of the NC-stat DPNCheck nerve conduction test in a community pharmacy as an educational tool for patients with diabetes. **Canadian Pharmacist Journal**. v. 148, n. 1, p. 17–20, Jan. 2015.

PRICE, R., SMITH, D., FRANKLIN, G., GRONSETH G, PIGNONE M, DAVID WS, ARMON C, PERKINS BA, BRIL V, RAE-GRANT A, HALPERIN J, LICKING N, O'BRIEN MD, WESSELS SR, MACGREGOR LC, FINK K, HARKLESS LB, COLBERT L, CALLAGHAN BC. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN Guideline Subcommittee. **Neurology**, [s. l.]. v. 98, p.31–43. 2022.

QUAGGIO, C., SOARES, F; LIMA, M. Uso dos Monofilamentos de Semmes Weinstein nos últimos cinco anos: revisão bibliográfica. **Salusvita**, [s.l.]. v. 35, n. 1, p. 129-142. 2016.

REIS, A; VELHO, G. Bases Genéticas do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [s. l.]. v. 46, n. 4. 2002.

ROJAS, J., CHÁVEZ-CASTILLO, M, TORRES, W, CHÁVEZ, C, APRUZZESE V, CABRERA, M, BERMÚDEZ, V. Peripheral and autonomic neuropathy in an adolescent with type 1 diabetes mellitus: evidence of symptom reversibility after successful correction of hyperglycemia. **Journal of Research in Diabetes**, [s. l.]. v. 2014, p. 22. 2014.

ROLIM, L., THYSSEN, P., FLUMIGNAN, R., ANDRADE D C, DIB S A. Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, [s. l.]. 2022.

RUZE, R., LIU T, ZOU X, SONG J, CHEN Y, XU R, YIN X, XU Q. “Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments.” **Frontiers in endocrinology**, [s.l.]. v. 14. 2023.

SABANAYAGAM, C.; LIEW G, TAI ES, SHANKAR A, LIM SC, SUBRAMANIAM T, WONG TY. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*, [s.l.]. v. 52, n. 7, p. 1279–89. 2009.

SADOSKY, A., SCHAEFER, C., MANN, R., BERGSTROM F, BAIK R, PARSONS, B., NALAMACHU, S., NIESHOFF E.; STACEY B. R., ANSCHEL, A.; TUCHMAN, M. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey.

Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, [s. l.]. v. 2013, n. 6, p. 79–92. 2013.

SANTANA, E. M. F, BRITO K.K.G., ANDRADE S.S.D.C., ANTAS E.M.V., NÓBREGA M.M., SOARES M.J.G.O., OLIVEIRA S.H.D.S. Disabilities in leprosy: construction and validation of an instrument on professional knowledge and attitudes. **Rev Bras Enferm**, [s.l.]. v. 74, n. 5. 2021.

SILVA, C.; SOUZA, N. S. S.; SOUZA, T. F. M. Monofilamento: conhecimento sobre sua utilização. **Rev Estima**, [s. l.]. v. 15, n. 2, p. 74-81. 2017.

SILVA, LSD, DE QUEIROZ NNM, DE MELO FTC, ABRAHÃO NETO JF, JANAÚ LC, DE SOUZA NETO NJK, DE LEMOS MN, DE OLIVEIRA MCNI, DE ALCÂNTARA AL, DE MORAES LV, DA SILVA WM, DE SOUZA ÍJA, SAID NM, DE LEMOS GN, FELÍCIO KM, DOS SANTOS MC, MOTTA ARB, DOS REIS MSO, LOBATO IJC, DE FIGUEIREDO PBB, DE SOUZA ACCB, PIANI PPF, FELÍCIO JS. Improvement in Cardiovascular Autonomic Neuropathy After High-Dose Vitamin D Supplementation in Patients With Type 1 Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, [s.l.]. v.11. 2020.

SILVA, R.R., SOUZA, M.V., ALENCAR, Í.F., INÁCIO, A.F., SILVA, D.F., MESSIAS, I.F., & MAGALHÃES, A.F. Neuropatias periféricas diabéticas como complicações da diabetes mellitus: estudo de revisão. **Revista Saúde Coletiva**, [s. l.]. v. 11, n. 67. 2021.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada**. 7ª ed. Artmed. 2017. SINREICH, M., TAYLOR, B., DYCK, P. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features and patho- physiological basis. **Neurologist**, [s.l.]. v. 11, n. 2, p.63-79. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020: Metas glicêmicas para adultos, gestantes e crianças. **Editora Clannad**. São Paulo. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022-2023: Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. **Editora Clannad**. São Paulo. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020: Classificação e diagnóstico do diabetes mellitus. **Editora Clannad**, [s. l.]. p. 19. 2020.

SOLANKI, J. D., DOSHI, R. D., VIRANI, N. R., SHETH, N. S., DHAMECHA, J. K., & SHAH, C. J. Prevalence and correlates of vibration perception threshold based diabetic peripheral neuropathy in Gujarati urban population: A cross sectional study. **J Family Med Prim Care**, [s.l.]. v. 11, n. 11, p. 7055-7059. 2022.

SOUZA, M., SILVA, M. D., & CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo. v. 8 n. 1. 2010.

SPALLONE, V.; ZIEGLER, D.; FREEMAN, R.; BERNARDI, L.; FRONTONI, S.; POP-BUSUI, R.; STEVENS, M.; KEMPLER, P.; HILSTED, J.; TESFAYE, S.; LOW, P.; VALENSI, P.; & Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management. **Diabetes Metab Res Rev.** v. 27, p. 639-653, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>. Acesso em: 09 dez. 2023.

SUGUMAR, A., SINGH, A., PASRICHA, P. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 6, p. 726–733. 2008.

SUN, H., SAEEDI, P., KARURANGA, S., PINKEPANK, M., OGURTSOVA, K., DUNCAN, B. B., STEIN, C., BASIT, A., CHAN, J. C. N., MBANYA, J. C., PAVKOV, M. E., RAMACHANDARAN, A., WILD, S. H., JAMES, S., HERMAN, W. H., ZHANG, P., BOMMER, C., KUO, S., BOYKO, E. J., & MAGLIANO, D. J. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. **Diabetes Res Clin Pract.** 2022.

SWITZER, S. M., MOSER, E. G., ROCKLER, B. E., & GARG, S. K. Intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. **Endocrinol Metab Clin North Am**, [s.l.]. v. 41, n. 1, p. 89-104. 2012.

TANG, Y., SHAH, H., BUENO JUNIOR, C. R., SUN, X., MITRI, J., SAMBATARO, M., SAMBADO, L., GERSTEIN, H. C., FONSECA, V., DORIA, A., & POP-BUSUI, R. Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 44, n.1, p. 164-173. 2021.

TAYLOR, A., WESTVELD, A. H., SZKUDLINSKA, M., GURUGURI, P., ANNABI, E., PATWARDHAN, A., PRICE, T. J., & YASSINE, H. N. The use of metformin is associated with decreased lumbar radiculopathy pain. **Journal of Pain Research**, [s. l.]. v. 6. 2013.

TESFAYE, S., BOULTON, A. J., DYCK, P. J., FREEMAN, R., HOROWITZ, M., KEMPLER, P., LAURIA, G., MALIK, R. A., SPALLONE, V., VINIK, A., BERNARDI, L., VALENSI, P., & TORONTO DIABETIC NEUROPATHY EXPERT GROUP. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria and estimation of severity and treatments. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 33, p. 2285 - 2293. 2010.

TESFAYE, S., SELVARAJAH, D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, [s. l.]. v. 28, p. 8-14. 2012.

TESFAYE, S., SLOAN, G., PETRIE, J., WHITE, D., BRADBURN, M., JULIOUS, S., RAJBHANDARI, S., SHARMA, S., RAYMAN, G., GOUNI, R., ALAM, U., COOPER, C., LOBAN, A., SUTHERLAND, K., GLOVER, R., WATERHOUSE, S., TURTON, E., HORSPOOL, M., GANDHI, R., MAGUIRE, D., OPTION-DM TRIAL GROUP. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. **The Lancet**, [s. l.]. v. 400, p. 680-690., 2022.

TESFAYE, S., VILEIKYTE, L., RAYMAN, G., SINDRUP, S. H., PERKINS, B. A., BACONJA, M., VINIK, A. I., BOULTON, A. J. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, [s. l.]. v. 27, n. 7, p. 629-38. 2011.

THOMAS, P. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes**, [s. l.]. v. 46, s. 2. 1997.

TSAPAS, A., LIAKOS, A., PASCHOS, P., KARAGIANNIS, T., BEKIARI, E., TENTOLOURIS, N., & BOURA, P. A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. **Metabolism**, [s. l.]. v. 63, n. 4, p. 584-92. 2014.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). **Lancet**, [s. l.]. v. 352, p. 854-865. 1998.

UMPIERREZ, G. Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. **American Diabetes Association**. 6^a ed. 2014.

VASQUES, A. C., PEREIRA, P. F., GOMIDE, R. M., BATISTA, M. C., CAMPOS, M. T., SANT'ANA, L. F., ROSADO, L. E., & PRIORE, S. E. Influência do excesso de peso corporal e da adiposidade central na glicemia e no perfil lipídico de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [s. l.]. v. 51, n. 9. 2007.

VINIK, A., ERBAS, T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. **Cleve Clin J Med**, [s. l.]. v. 68, n.11 p.928-930, 932, 934-44. 2001.

VOLPON, J. Semiologia ortopédica. Medicina, Ribeirão Preto, 29: 67-79, jan./mar. 1996.

WAGENAAR, I., POST, E., BRANDSMA, W., ZIEGLER, D., RAHMAN, M., ALAM, K., & RICHARDUS, J. H. Early detection of neuropathy in leprosy: a comparison of five tests for field settings. **Infect Dis Poverty**, [s. l.]. v. 6, n. 115. 2017.

WALDFOGEL, J. M., NESBIT, S. A., DY, S. M., SHARMA, R., ZHANG, A., WILSON, L. M., BENNETT, W. L., YEH, H. C., CHELLADURAI, Y., FELDMAN, D., & ROBINSON, K. A. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. **Neurology**, [s. l.]. v. 88, n. 20, p. 1958-1967. 2017.

WATSON, J., DYCK, J. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. **Mayo clinic**. v. 90, n. 7, p. 940-951. jul. 2015.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA



JOÃO SOARES FELÍCIO

Médico, professor titular e coordenador da disciplina Endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes na Faculdade de Medicina da UFPA.

JOCYELLE NASCIMENTO VIEIRA

Médica, com especialização em Saúde da Família pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Residência médica em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto/Universidade Federal do Pará (HUJBB/UFPA). Atualmente é mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes na Faculdade de Medicina da UFPA.

LILIAN DE SOUZA D'ALBUQUERQUE SILVA

Médica, com mestrado e doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas da Universidade Federal do Pará (PPGOCM/UFPA). Atualmente é professora adjunta da disciplina de endocrinologia da Universidade Federal do Pará.

KAREM MILÉO FELÍCIO

Médica, com especialização em Endocrinologia Pediátrica pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP. Doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas da Universidade Federal do Pará. Atualmente é professora da UFPA e membro permanente do Programa de Pós-graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da UFPA.

PREFÁCIO

Este protocolo tem como alvo a construção de uma abordagem dos principais conteúdos presentes acerca do diagnóstico e tratamento das complicações decorrentes do diabetes mellitus. Neste volume serão discorridas as principais informações atualizadas da Neuropatia Diabética para os profissionais de saúde que estão diariamente envolvidos na assistência de pacientes acometidos por esta doença crônica de altas taxas de prevalência no Brasil e no mundo, gerando amplo espectro de complicações no serviço público de saúde.

Para a elaboração deste protocolo com as informações mais recentes relacionadas ao tema, foi realizada uma revisão integrativa, que é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, combinando também dados da literatura e um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular. As buscas por meio deste método resultaram, ao final, em setenta e quatro referências, incluindo artigos relevantes publicados pelos autores, que embasaram teoricamente este documento.

Escrito por autores experientes na área da clínica médica e da endocrinologia, o presente trabalho possui a inovação da didática por meio de fluxogramas objetivos, a fim de promover o diagnóstico facilitado e o tratamento eficaz aos pacientes assistidos na atenção básica e no serviço terciário de saúde pública. Somos gratos aos colaboradores que trabalharam na consolidação deste projeto e esperamos contribuir com a sociedade médica e civil por meio da produção deste volume repleto de informações atualizadas e embasadas no amplo repertório presente acerca da temática discutida.

COAUTORES - EXTERNOS À PÓS-GRADUAÇÃO**Lícia Oliveira Ruivo**

Discente do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará.

Maria Antônia Matos Araújo

Discente do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará.

Priscila Boaventura Barbosa de Figueiredo

Fisioterapeuta com mestrado pela Universidade Federal de São Paulo e doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas da Universidade Federal do Pará (PPGOCM/UFPA). Atualmente é coordenadora de pesquisa clínica no Centro de Pesquisa em Endocrinologia da UFPA e professora substituta da disciplina de endocrinologia da Universidade Federal do Pará.

Valéria Suênya Galvão Leal Freire

Biomédica com mestrado do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da Universidade do Federal do Pará e doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Oncologia e Ciências Médicas da Universidade Federal do Pará (PPGOCM/UFPA). Atualmente é coordenadora de pesquisa clínica no Centro de Pesquisa em Endocrinologia da UFPA.

COAUTORES - DOCENTES DA PÓS-GRADUAÇÃO

Ana Carolina Contente Braga De Souza

Ândrea Kely Campos Ribeiro Dos Santos

Daniela Lopes Gomes

Franciane Trindade Cunha De Melo

Márcia Costa Dos Santos

Maria Teresa Zanella

Natali Valim Oliver Bento Torres

Pedro Paulo Freire Piani

LISTA DE FIGURAS

Imagem 1 - Tipos de fibras nervosas	7
Imagem 2 - Tipos de fibras sensoriais	7
Imagem 3 - Classificação das neuropatias diabéticas atuais.	9
Imagem 4 - Deformidades das Neuropatias Motoras.	11
Imagem 5 - Teste de Tinel e teste de Phalen.	17
Imagem 6 - Bioestesiômetro utilizado para avaliação vibratória.	27
Imagem 7- Técnica de aplicação do monofilamento de 10 g.	29
Imagem 8 - Regiões podais submetidas à avaliação somatossensitiva	29
Imagem 9 - Aplicação do teste de sensibilidade vibratória com diapasão de 128Hz.	30
Imagem 10 - Neuropad.	31
Imagem 11- Escore de Neuropatia Clínica de Toronto (ECNT)	34
Imagem 12 - Escore de Neuropatia Clínica de Toronto Modificada (ENCTm)	35

LISTA DE FLUXOGRAMAS

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 - Descrição da fisiopatologia da neuropatia diabética.	6
Fluxograma 2 - Testes clínicos utilizados para diagnóstico da neuropatia diabética do tipo sensitivo motora.	23
Fluxograma 3 - Recomendação para a aplicação dos testes clínicos.	42
Fluxograma 4 – Tratamento para dor devido NPD na unidade básica de saúde.	52
Fluxograma 5 - Tratamento para dor devido a NPD na unidade especializada.	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Recomendações da SBD para rastreamento de ND	21
Quadro 2 - Testes clínicos para avaliação dos tipos diferentes de fibra.	25
Quadro 3 - Respostas da sensibilidade vibratória utilizando o diapasão de 128 Hz.	31
Quadro 4- Escore de Michigan traduzido e adaptado.	37
Quadro 5 - Resumo dos principais sintomas para investigação de ND autonômica	39
Quadro 6 - Objetivos e metas de tratamento inicial para neuropatia diabética.	43
Quadro 7 - Resumo dos fármacos usados no tratamento da neuropatia diabética.	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Característica das fibras nervosas	24
Tabela 2 - Rastreio e diagnóstico da ND com sensibilidade e especificidade.	25
Tabela 3 - Passo a passo para o uso do monofilamento de 10 gramas.	28
Tabela 4- Resumo da metodologia e avaliação de cada um dos testes clínicos.	33
Tabela 5 - Escore de comprometimento neuropático para auxiliar no diagnóstico.	36
Tabela 6- Avaliação do comprometimento neuropático pela soma dos pontos.	36
Tabela 7- Escores Clínicos de avaliação da neuropatia diabética.	38
Tabela 8 - Testes de alterações autonômicas.	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ATP	Trifosfato de adenosina
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ADT	Antidepressivos tricíclicos
BARI 2D	<i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRD	Doença renal do diabetes
ECN	Escore de comprometimento neuropático
ECNT	Escore de neuropatia clínica de Toronto
ECNTm	Escore de neuropatia clínica de Toronto modificado
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GH	<i>Growth hormone</i>
GI	Gastrointestinal
GJ	Glicemia de jejum
HbA1c	Hemoglobina glicada
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IRSN	Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPV	Limiar de percepção de vibração
MCC	Microscopia confocal da córnea
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzida
NAD	Neuropatia autonômica diabética
ND	Neuropatia diabética
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NPD	Neuropatia periférica diabética
PI3K/Akt	<i>Phosphoinositide-3-kinase-protein protein kinase B</i>
PND	Polineuropatia distal
PNS	Polineuropatia sensitivo motora
PNDS	Polineuropatia diabética sensitivo motora
RCV	Risco cardiovascular
RI	Resistência à insulina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
STC	Síndrome do túnel do carpo
STT	Síndrome do túnel do tarso
SUS	Sistema Único de Saúde
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
UFPA	Universidade Federal do Pará
VG	Variabilidade glicêmica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Diabetes Mellitus	1
1.2 Neuropatia Diabética (ND)	2
1.3 Fisiopatologia da neuropatia diabética	3
1.3.1 Hiperglicemia	3
1.3.2 Dislipidemia	4
1.3.3 Deficiência/resistência à insulina	4
1.3.5 Fibras grossas	8
2. CLASSIFICAÇÃO	9
2.1. Difusas	9
2.1.1. Polineuropatia sensitivo motora	9
2.1.2. Polineuropatia autonômica	12
2.1.3. Polineuropatia atípica	15
2.2. Focais	16
2.2.1. Mononeuropatias	16
2.2.2. Radiculopatias ou polirradiculopatias	19
3. RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE ND DO TIPO SENSITIVO MOTORA	20
3.1. Testes para diagnóstico da neuropatia diabética do tipo sensitivo motora	22
3.1.1. DPN-Check®	26
3.1.2. Bioestesiômetro	26
3.1.3. Monofilamento 10g	27
3.1.4. Diapasão	30
3.1.5. Neuropad	31
3.1.6. Microscopia confocal da córnea (MCC)	32
4. RASTREIO E DIAGNÓSTICO DA ND AUTONÔMICA	39
4.1. Neuropatia autonômica cardiovascular	39
4.2. Neuropatia autonômica gastrointestinal	41
4.3. Neuropatia autonômica genitourinária	41
5. TRATAMENTO	42
5.1. Medidas Gerais para controle da neuropatia periférica	43
5.2. Medidas gerais para controle da neuropatia autonômica	49
6. PREVENÇÃO	54
REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

1.1 DIABETES MELLITUS

O diabetes *mellitus* (DM) é caracterizado como um distúrbio metabólico devido a deficiência na secreção ou na ação da insulina, ou por junção desses dois mecanismos, culminando em altos teores de glicemia na corrente sanguínea que, como consequência deste distúrbio, afeta no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (Antar *et al.*, 2023). Atualmente, situa-se também como um problema de saúde pública, com estimados mais de 500 milhões de indivíduos acometidos no mundo no ano de 2021, o que significa cerca de 10,5% de pessoas em todo o mundo (Sun *et al.*, 2022; GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023).

É importante notar que a estimativa de custos com o diabetes inclui cuidados médicos, tratamentos medicamentosos e gastos decorrentes da perda de qualidade de vida. De acordo com a décima edição do Atlas do Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), em adultos da faixa de 20 até 79 anos, os gastos globais com saúde relacionado ao diabetes mellitus giraram em torno de US\$ 232 bilhões a US\$ 966 bilhões no período de 2007 a 2021. No ano de 2021, o Brasil ficou em terceiro lugar entre os países com maior índice de gastos com saúde relacionados à diabetes, com US\$ 42,9 bilhões (International Diabetes Federation, 2021).

Uma das classificações mais usuais do DM se fundamenta na etiologia da doença e compreende 4 classes: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus gestacional e outros tipos de diabetes (Antar *et al.*, 2023; Elsayed *et al.*, 2023).

Atualmente, o diagnóstico de diabetes pode ser feito por múltiplos critérios e testes. Nesse contexto, recomenda-se que o diagnóstico DM seja orientado tanto pela história clínica quanto utilizando-se de exames laboratoriais, dentre eles a hemoglobina glicada (HbA1C), os níveis glicemia na circulação, e pelo teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Pela HbA1C o diagnóstico é dado por resultados acima de 6,5%. Pelos valores de glicemia é possível realizar o diagnóstico de três formas: pela análise das concentrações de glicemia plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL; pelos valores de glicemia (glicose ≥ 200 mg/dL) após duas horas do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com ingestão de 75 g de glicose; ou pela glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL em pacientes com crise ou sintomas conhecidos da hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso). Na ausência de sinais de hiperglicemia, o teste necessita de pelo menos duas alterações glicêmicas, da mesma ou de amostras diferentes. (ADA, 2023; Barret *et al.*, 2002; Cobas *et al.*, 2023, Do Vale *et al.*, 2019; Gonzales *et al.*, 2020; SBD, 2023).

Na literatura médica mais atual, já são acordados os efeitos e a dimensão na regulação da glicemia plasmática sob o resultado dos avanços do combate às complicações em pacientes diabéticos (UKPDS, 1998). Nesse contexto, existem atualmente múltiplas ferramentas para manutenção da análise do controle glicêmico em pacientes com DM, como o controle pela HbA1c, as mensurações de glicemias capilares diárias e o tempo no alvo (Leal, 2022; Nathan *et al.*, 1993; Patel *et al.*, 2008).

Atualmente, com avanço do acesso a glicosímetros mais modernos, o controle que era feito essencialmente através da glicemia de jejum (GJ), glicemia pós-prandial e HbA1c, ascende uma nova perspectiva com a avaliação média e a variabilidade glicêmica (VG) mais dinâmicas e presentes na rotina ambulatorial. Esse contexto tem corroborado com a acurácia dos resultados glicêmicos e, por conseguinte, a tomada de decisão dos médicos no tratamento do DM. A maioria dos glicosímetros utilizados em ambulatórios permitem o acesso de dados e gráficos de visualização de forma imediata (Felício *et al.*, 2018; Leal, 2022; SBD, 2019).

1.2 NEUROPATIA DIABÉTICA (ND)

A permanência constante de níveis elevados de glicose em pacientes com diabetes está ligada diretamente a disfunção e falência de múltiplos órgãos. Esses danos podem ser divididos globalmente entre micro ou macrovasculares. As complicações microvasculares usuais envolvem disfunção neural e renal: neuropatia, retinopatia e doença renal diabética. Em contraste, os danos macrovasculares englobam disfunções vasculares e cerebrovasculares como a cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (Sabanayagam *et al.*, 2009; Jesudason *et al.*, 2003; Pedrosa *et al.*, 2015).

Compreendendo tais complicações do DM, entre o espectro das disfunções microvasculares, a neuropatia diabética (ND) se destaca como a complicação crônica mais prevalente atualmente, simultaneamente, a mais subdiagnosticada, podendo acometer de 30 a 50% dos pacientes com DM, a depender do método diagnóstico utilizado para confirmação da ND (Rolim *et al.*, 2022). Tipicamente, atinge indivíduos com duração mais prolongada da condição (diagnósticos acima de 10 anos), entretanto, comumente a ND pode se apresentar no momento do diagnóstico de DM2 e em até 5 anos em pacientes púberes que vivem com DM1 (Callaghan *et al.*, 2012a).

Em pacientes com DM2 juvenil, cada vez mais incidente na América do Norte, e relacionado ao aumento da obesidade, esta condição costuma ocorrer entre 12 e 16 anos, sendo

abaixo dos 10 anos, o rastreamento para neuropatia deve ser feito ao diagnóstico (Bjornstad *et al.*, 2022). A dor neuropática apresenta-se de forma prevalente em paciente com DM (um a cada cinco), sendo descrita como neuropatia periférica diabética dolorosa (Pop-busui *et al.*, 2017).

O manejo da ND envolve duas frentes importantes que focam no diabetes e simultaneamente na neuropatia, respectivamente: o tratamento de base, o único capaz de intervir na história natural da doença e alterar a progressão das disfunções, aliado ao tratamento restaurador e sintomático, atuando na restauração da função neural e no controle de sintomas dolorosos favorecidos pela ação da ND (Moisset *et al.*, 2020; Rolim *et al.*, 2022).

Assim, o diagnóstico precoce desta condição é de grande importância, pois sua presença impacta de forma substancial a qualidade de vida do paciente e seus familiares, além de elevar, de diversas maneiras, a morbimortalidade do indivíduo.

1.3 FISIOPATOLOGIA DA NEUROPATIA DIABÉTICA

A fisiologia da ND é complexa e multifatorial, compreendendo basicamente os danos gerados pela toxicidade da hiperglicemia e os desdobramentos metabólicos decorrentes de tais mecanismos envolvidos no DM (que se associam de forma mais importante no DM1). Em suma, a resistência à insulina (RI) e dislipidemia podem ser a chave para compreensão dos processos inflamatórios. O estresse oxidativo intracelular resulta em disfunção mitocondrial, sobrecarrega o retículo endoplasmático, promove dano ao DNA, com lesão celular funcional irreversível. Em contrapartida, a obesidade atua conjuntamente no substrato de ácidos graxos de cadeia longa capazes de penetrar na barreira hemato-nervosa. Esses são fatores que se alinham para resultar na lesão das células do sistema nervoso (Callaghan *et al.*, 2012b; Callaghan *et al.*, 2020).

1.3.1 Hiperglicemia

No que tange à hiperglicemia, o excesso de glicose intracelular é processado pelo aumento do fluxo através de uma ou mais vias metabólicas, podendo levar a danos celulares de várias maneiras. Primeiro, a glicólise excessiva acarreta na sobrecarga do transporte de elétrons em cadeias mitocondriais e na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), seguido por um aumento do fluxo da via do poliol, o que aumenta a osmolaridade celular, reduz os níveis de

NADPH, e leva a estresse oxidativo. Por fim, o aumento do fluxo através da via da hexosamina está associado com lesão inflamatória (Callaghan *et al.*, 2012b).

Além disso, a glicotoxicidade induzida pelo diabetes tem relação direta com a redução do transporte de lactato, responsável pela diminuição da síntese de ATP, aumentando a produção de radicais livres e causando danos na bomba Na^+/K^+ ATPase e no funcionamento do trocador $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^+$, resultando em alterações eletrofisiológicas na voltagem celular de ativação (Rojas *et al.*, 2014).

1.3.2 Dislipidemia

A dislipidemia é uma condição de alta prevalência em pacientes diabéticos, está fortemente correlacionada a progressão da ND. Demonstrou-se que os ácidos graxos livres são capazes de gerar cascata de citocinas e promover liberação de células do sistema imune que provocam inflamação (citocinas inflamatórias de adipócitos e macrófagos). Além disso, é conhecido que as ações de ácidos graxos livres causam danos diretos às células de Schwann, importantíssimas para o bom funcionamento neural. Lipoproteínas plasmáticas, particularmente lipoproteínas de baixa densidade (LDL), podem ser modificadas por oxidação ou glicação, e a partir desta modificação podem fazer ligação com receptores extracelulares (incluindo o receptor oxLDL LOX153, receptores transmembrana 454, *Toll-like receptor* 454) e receptor para produtos de glicação avançada 47 (RAGE 47), desencadeando cascatas de sinalização que irão ativar a via de estresse oxidativo com NADPH oxidase. Além disso, o colesterol pode ser oxidado a oxisteróis, que demonstraram causar apoptose em neurônios (Callaghan *et al.*, 2012b).

1.3.3 Deficiência/resistência à insulina

Para boa manutenção neuronal, a insulina atua através de efeitos neurotróficos, promovendo crescimento e manutenção da rede neural. A redução da insulina por deficiência ou resistência, corrobora na patogênese da doença. Os efeitos da RI nos neurônios ocorrem devido a falha na via de sinalização PI3K/Akt (do inglês, *phosphoinositide-3-kinase-protein protein kinase B*), de forma semelhante à RI nos demais tecidos do corpo. Assim como nas demais, a interrupção dessa via pode levar à disfunção mitocondrial e ao estresse oxidativo, promovendo mais ainda a neuropatia (Callaghan *et al.*, 2012b). Nesse contexto, as células de Schwann são alvos interessantes para a atividade insulínica devido à presença de receptores de insulina, os

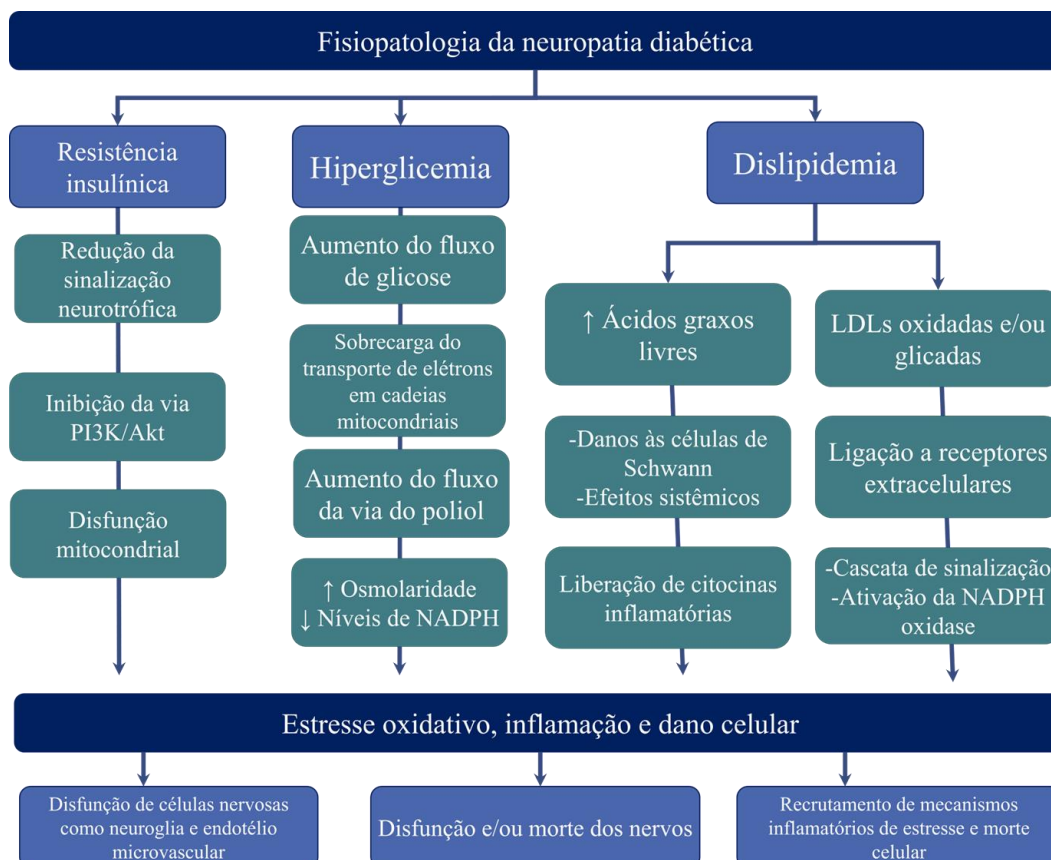
IRS-1 e GLUT 1 e 3 (transportador de glicose 1 e 3), em contraste aos receptores encontrados no axônio GLUT 1, 3, 4 e 8 (Rojas *et al.*, 2014).

A disfunção fisiológica dos neurônios, envolvendo modificações nos padrões de fluxo iônico, conectividade sináptica e tipos de receptores de neurotransmissores, está ligada a respostas inesperadas do contato cutâneo não nocivo, desencadeando uma hiperatividade elétrica modificada que pode ativar vias neurais da dor desbalanceadas. Consequentemente, essas alterações afetam a capacidade de plasticidade neuronal (Rojas *et al.*, 2014).

Em síntese, os mecanismos previamente delineados desencadeiam mudanças nas células capazes de promover a ND, englobando, portanto, a disfunção mitocondrial, o estresse do retículo endoplasmático, a lesão do DNA e apoptose. Por esse motivo é importante compreender que o estresse oxidativo e danos celulares acometendo as células do sistema nervoso (tais como neurônios, neuroglia e endotélio microvascular) aumentam a complexidade dos danos celulares existentes na ND. Além disso, a ação do sistema imunológico ativando cascatas inflamatórias e recrutando macrófagos aumenta mecanismos associados ao estresse e morte celular. Nesse sentido, compreende-se que ambas as vias associadas provocam, portanto, a disfunção nervosa e morte dos nervos, resultando na manifestação dos sintomas da neuropatia (Callaghan *et al.*, 2012b; Rojas *et al.*, 2014).

No Fluxograma 1, há uma condensação dos principais fatores desencadeantes e a cascata celular capaz de levar ao estresse oxidativo celular, inflamação e dano celular no diabetes (Callaghan, *et al.*, 2012b). Por esse motivo, é importante compreender a tríade de resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia como fatores cruciais para a fisiopatologia da neuropatia diabética.

Fluxograma 1 - Descrição da fisiopatologia da neuropatia diabética.

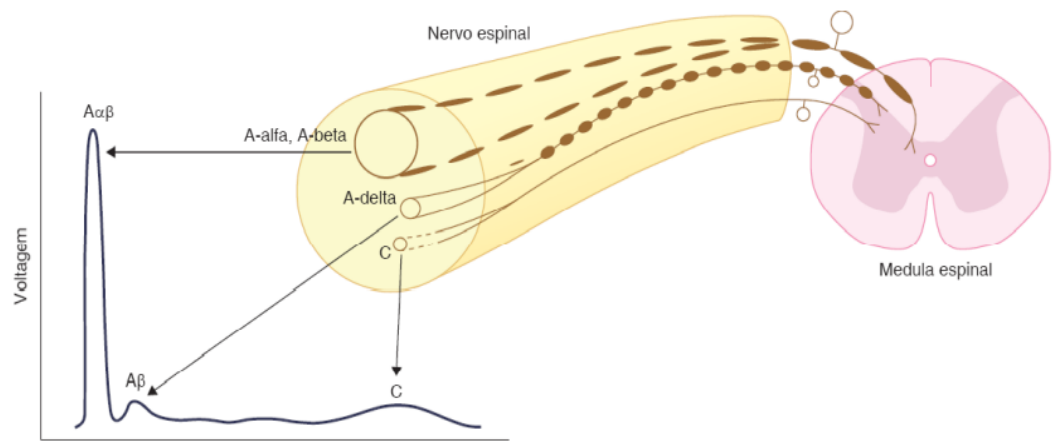


Fonte: Autores.

Os nociceptores são neurônios responsáveis pela reação a qualquer potencial de dano aos tecidos sejam eles químicos, mecânicos ou térmicos e estão presentes na pele, nas articulações, nos músculos, nos ossos e em vários órgãos internos. A via de transmissão desses estímulos pelos nociceptores é conduzida de forma aferente ao SNC por dois tipos de fibras sensoriais primárias: fibras A (A-delta) e fibras C. A percepção da dor é comumente a sensação mais transmitida por essas vias, mas a ação da histamina ou outros estímulos pode ativar as sensações de prurido por essa via, através de um conjunto de fibras do tipo C. As fibras do tipo C são também responsáveis pela dor descrita como lenta, caracteriza por dor difusa, em contraste, as fibras mielinizadas do tipo A se caracterizam pela ativação da dor rápida, com características de dor localizada e aguda (Petroianu *et al.*, 2023; Silverthorn, 2017).

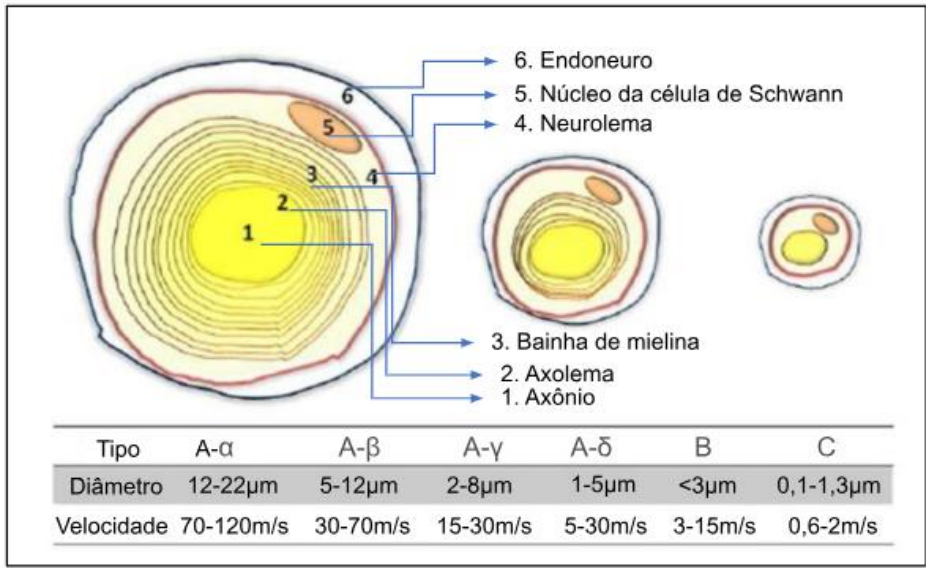
Para caracterização das fibras nervosas, pode-se subdividir os tipos de fibras de acordo com largura, mielinização e função. As imagens 3 e 4 identificam a diversidade de fibras neurosensoriais de acordo com o tipo de fibras (A- α , A- β , A- γ , A- δ , B e C), voltagem, diâmetro e velocidade (Pedrosa *et al.*, 2021; Petroianu *et al.*, 2023).

Imagem 1 - Tipos de fibras nervosas e velocidade de condução de acordo com a condução nervosa.



Fonte: Pedrosa *et al*, 2021.

Imagem 2 - Tipos de fibras sensoriais, de acordo com a espessura, velocidade de transmissão e tipo de receptores.



Fonte: Adaptado de Rojas *et al*, 2014.

1.3.4 Fibras finas

As fibras finas correspondem a grande parte das fibras nervosas (podendo chegar em torno de 80 a 90% do total), são responsáveis pelos mais diversos controles neurais do corpo como condução da dor, controle da temperatura e funções autonômicas (Jensen, 2023; Malik *et al.*, 2005; Rojas *et al.*, 2014).

Essas fibras podem ou não ser mielinizadas, e possuem distintos diâmetros (tipo C: 0,1 a 1,3 μm ; tipo A: 1 a 5 μm) e velocidades de condução (tipo C: 0,6 a 2 m/s; tipo A: 5 a 30 m/s). As fibras C conduzem a transmissão sensitiva mais lentamente, enquanto as A-delta o fazem mais rapidamente, porém são mais lentas que as fibras grossas (Rojas *et al.*, 2014).

De forma bem precoce as fibras finas são lesionadas e os nervos mais longos são atingidos, explicando a relação comprimento-dependente característica da polineuropatia distal (PND), com o acometimento padrão no sentido distal proximal. A distribuição clássica da PND se dá no modelo “bota e luva”, pois no segmento inferior acomete primeiramente o dedo dos pés até pernas e coxas, e no segmento superior inicia nos dedos das mãos até os antebraços e braços (Boulton, 2014; Pop-Busui *et al.*, 2017; Tesfaye; Selvarajah, 2012).

A lesão das fibras nervosas finas resulta em dor e disautonomias (Pedrosa *et al.*, 2019; Pop-Busui *et al.*, 2017; Tesfaye; Selvarajah, 2012).

1.3.5 Fibras grossas

A propriocepção, posição segmentar, proteção plantar, equilíbrio e mobilidade articular são controladas pelas fibras grossas A β (A-beta), enquanto que o controle muscular é realizado pelas fibras A α (A-alfa). Por serem mielinizadas, as fibras grossas apresentam maiores diâmetro e velocidade: 5 a 12 μm e 30 a 70 m/s, para o tipo A-beta; e 12 a 22 μm e 70 a 120 m/s para o tipo A-alfa (Rojas *et al.*, 2014; Boulton, 2014; Pedrosa *et al.*, 2015; Tesfaye *et al.*, 2010).

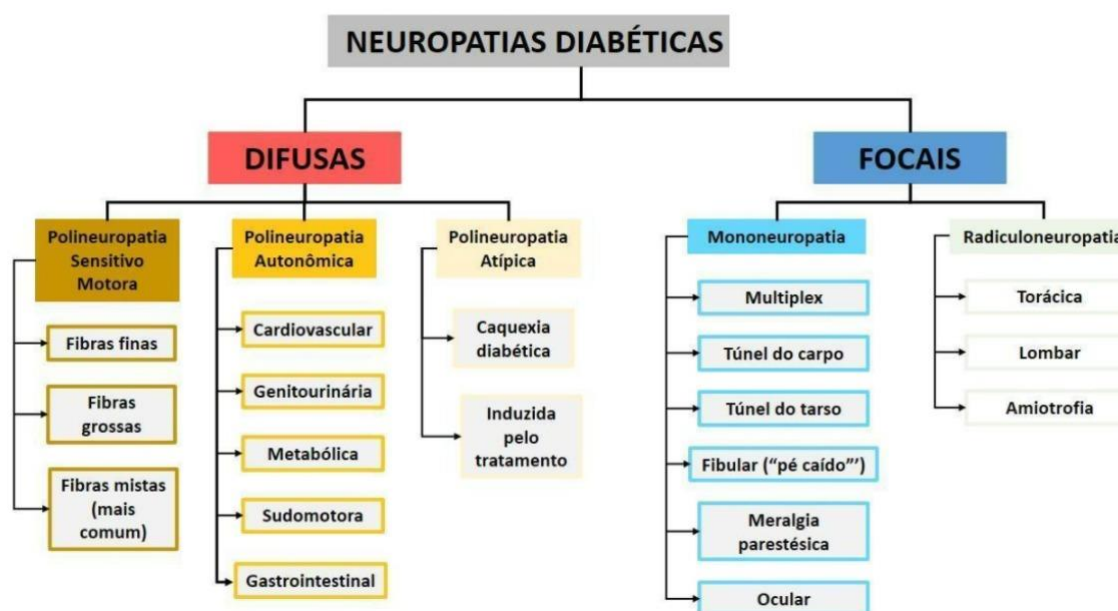
Nos estágios mais avançados, as fibras motoras são atingidas, causando hipotrofia dos músculos interósseos dos pés e das mãos e deformidades características, como dedos em garra e em martelo, proeminências das cabeças dos metatarsos e limitação da mobilidade articular. Outra manifestação atribuída ao comprometimento de fibras grossas é a limitação da mobilidade articular (Boulton, 2014).

Todas essas alterações podem levar a consequências graves como quedas, úlceras e amputações (Boulton, 2014; Pop-Busui *et al.*, 2017; Pedrosa *et al.*, 2021; Tesfaye *et al.*, 2010; Tesfaye; Selvarajah, 2012).

2. CLASSIFICAÇÃO

Atualmente, a Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023) utiliza a classificação proposta na Imagem 3, a qual será utilizada como base para todo o aporte teórico deste trabalho.

Imagem 3 - Classificação das neuropatias diabéticas atuais.



Fonte: Adaptado de Feldman *et al.* e Pop-Busui *et al.* apud Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023.

2.1. DIFUSAS

2.1.1. Polineuropatia sensitivo motora

A polineuropatia distal ou polineuropatia sensitivo motora (PNS) pode ser descrita como a polineuropatia simétrica, sensitivo motora, comprimento dependente, originadas por disfunções metabólicas e microvasculares devido aos efeitos patológicos da exposição continuada de altos valores glicêmicos na circulação. Efeito que também desencadeia as demais

complicações como a retinopatia e doença renal do diabetes (DRD), somando-se também ao risco cardiovascular (RCV) (Tesfaye *et al.*, 2010).

A progressão da PNS distribui-se de maneira distal, acometendo os membros inferiores (MMII), e em seguida os membros superiores (MMSS), em sua evolução comprimento-dependente, em seguida progride a região central do abdômen e vértice, um padrão descrito de forma simplificada como: meias, luvas e avental. A polineuropatia sensitivo motora, em questão de acometimento das fibras, decorre de forma lenta, progressiva e simétrica, avançando primeiramente sob as fibras finas (atuando na disfuncionalidade tanto sensitiva quanto autonômica) e posteriormente evoluindo para sintomáticas sensitivas em fibras grossas e, em último estágio de gravidade, em fibras motoras (Nascimento *et al.*, 2016).

Os sintomas típicos da PNS geralmente se apresentam em dois aspectos: positivos e negativos. A resposta de caráter positivo ocorre quando há uma reação exacerbada aos estímulos típicos sensoriais (caracterizada pelas parestesias descritas como formigamento, “alfinetes e agulhas”, queimação, rastejamento, coceira, sensação anormal para temperatura e as dores neuropáticas) e às negativas quando há perda de sensações previamente presentes (nota-se comumente a dormência e alteração na sensibilidade). As respostas positivas às alterações possuem características precoces e típicas, e apesar de ter sinais brandos, podem evoluir dos MMII para os MMSS, tornando os sintomas intensos e até mesmo incapacitantes. Os sintomas podem ser mais prevalentes durante a noite, e a qualidade de vida é significativamente comprometida (Sinnreich; Taylor; Dyck, 2005).

Durante o exame físico, no momento da inspeção, já é possível notar alguns sinais podem ser considerados característicos à polineuropatia diabética sensitivo motora (PNDS) como: pele ressecada, veias dilatadas, edema, deformidades de unhas, hálux valgo, articulação de Charcot, atrofia muscular, formação de calos visíveis, ulceração plantar (Imagem 4). Durante a palpação pode-se notar a temperatura dos MMII, aspecto de pé seco e morno, pulsos pediosos reduzidos. Com os testes reflexos pode-se examinar a perda ou redução dos reflexos tendinosos do joelho e tornozelo, perda da dorsiflexão do tornozelo (notada também pela dificuldade do paciente em caminhar sobre o calcanhar) (Gagliardi, 2003).

Imagem 4 - Deformidades das Neuropatias Motoras. **A.** Proeminências dos metatarsos com hiperkeratose (calo) e hematoma subdérmico. **B.** Hálux valgo (joanete) com hematoma por calçado apertado. **C.** Dedos sobrepostos. **D.** Atrofia de musculatura intrínseca do pé.



Fonte: Caiafa *et al.*, 2011.

Características Clínicas da Dor Neuropática Periférica.

Define-se a dor neuropática como uma experiência desagradável baseada em dano real ou potencial em tecidos, podendo ser dividida em nociceptiva quando diz respeito a ativação da via dolorosa ou receptores fisiológicos referentes a lesão tecidual óssea, muscular e ligamentar; ou neuropática quando periférica quando é gerada por lesão ou disfunção de elementos do sistema nervoso, ativando de forma disfuncional via nociceptiva (Malik *et al.*, 2011; Tesfaye *et al.*, 2012).

De modo geral, a parestesia, disestesia, alodinia e hiperalgesia são os relatos mais frequentes descritos pelos pacientes. Esses sintomas se caracterizam usualmente, e respectivamente, com os relatos de dormência, formigamentos/queimação/cãibras, reações dolorosas a estímulos típicos como o contato com roupas ou lençóis/cobertores e a resposta intensa de dor ao mínimo estímulo doloroso como o toque pontiagudo de um palito. São sintomas que não necessariamente requerem algum esforço, surgem de forma espontânea em repouso, tem características de melhora com atividades diárias e piora no período da noite. Este ciclo noturno de exacerbação da dor, ocorre devido à menor competição dos demais estímulos

diurnos e pelas alterações em áreas centrais de processamento da dor (Pop-Busui *et al.*, 2017; Tesfaye *et al.*, 2010; Tesfaye *et. al.*, 2011; Tesfaye *et. al.*, 2012).

Pode-se afirmar que a PNS é crônica quando a duração dos sintomas é maior que 6 meses e sem quaisquer relatos de melhora na intensidade à medida que a PND se manifesta continuamente ou por maior duração dos sintomas (Tesfaye *et al.*, 2011; Abbot *et al.*, 2011).

Além disso, é importante notar relatos de instabilidade postural, pois há predisposição às quedas secundárias aos distúrbios na propriocepção (Pop-Busui *et al.*, 2017; Pedrosa *et al.*, 2021).

2.1.2. Polineuropatia autonômica

A avaliação da neuropatia autonômica deve ser realizada de forma criteriosa durante a história clínica e o exame físico do paciente, a fim de extrair os principais sintomas relacionados com a patologia, atentando-se de maneira cuidadosa e atenciosa. Deve-se ponderar históricos de hipoglicemia, taquicardia em repouso, mau funcionamento do sistema gastrointestinal (gastroparesia), disfunção sudomotora e outras (ADA, 2023).

Cardiovascular

A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) se caracteriza por uma condição que está ligada à mortalidade, independentemente de outras comodidades do paciente diabético. De modo inicial, a NAC não apresenta sintomas e sinais que podem ser verificados usualmente por indivíduos, agindo de forma subclínica, verificada apenas pela redução na variação da frequência cardíaca durante a respiração profunda em teste específico de detecção. À medida que a doença progride, há manifestação de sintomas mais pronunciados, como a taquicardia em repouso (frequência cardíaca acima de 100 bpm) e a hipotensão ortostática (diminuição da pressão arterial sistólica em mais de 20 mmHg ou da diastólica em mais de 10 mmHg ao ficar de pé, sem um aumento adequado da frequência cardíaca) (ADA, 2023).

Como padrão-ouro para diagnóstico de NAC, os testes de reflexos cardiovasculares são excelente alternativa para avaliação da função cardíaca, principalmente no que diz respeito ao SNA parassimpático, tanto por sua interessante aplicabilidade clínica (seguros, padronizados, não invasivos e de relativa fácil reprodutibilidade), quanto em respostas assertivas à detecção diagnóstica (bons parâmetros tanto em sensibilidade quanto

especificidade). A avaliação é feita baseada nas respostas da frequência cardíaca durante a respiração profunda, manobra de Valsalva e mudança postural (Teskaye *et al.*, 2010).

Para NAC, o tempo de diagnóstico de DM se torna fundamental no rastreamento e diagnóstico da neuropatia. Assim, o período preconizado para aplicação dos testes é dividido de acordo com três tipos de grupos de pacientes, sendo aqueles que possuem: DM1, DM2 e/ou associação a comorbidades. Para pacientes com DM1 os testes devem ser aplicados após um ano do diagnóstico, para os portadores do DM2 os testes devem ser feitos após cinco anos da confirmação de DM, para pacientes com mau histórico de controle glicêmico, com PNDS, riscos de complicações cardiovasculares ou sinais de quaisquer micro ou macro complicações, os testes devem ser aplicados após um ano do diagnóstico (Teskaye *et al.*, 2010).

Geniturinária

As disfunções geniturinárias compreendem tanto as disfunções relacionadas à funcionalidade da bexiga quanto os distúrbios sexuais. Em pacientes do sexo masculino, pode ocorrer uma disfunção ou retardo da ejaculação, além do que a neuropatia se associa diretamente aos casos de disfunção erétil, associada à glicação das fibras elásticas, vasculopatia periférica, disfunção endotelial, fatores psicológicos, uso de drogas e variações hormonais (ADA, 2023).

Em mulheres, paralelamente, as queixas geniturinárias se relacionam ao trato urinário inferior com sintomas como incontinência urinária, noctúria e outros sintomas urinários, e com relação aos distúrbios sexuais, a redução da libido, da lubrificação e excitação sexual, e o aumento da dor durante a relação sexual. As complicações da bexiga podem ser provenientes das alterações da musculatura lisa da bexiga, disfunção neuronal e disfunção urotelial (ADA, 2023; Teskaye *et al.*, 2010).

Metabólica

A neuropatia metabólica se caracteriza por uma disfunção do controle glicêmico associado a hipoglicemia, resultante de uma perturbação nos mecanismos de contrarregulação da glicose durante o jejum ou ciclos de pico de ação da insulina. Em indivíduos saudáveis, os mecanismos do sistema nervoso autônomo responsáveis pela regulação primária da glicose

(glucagon e epinefrina) são liberados de forma imediata, a fim de garantir valores adequados de glicose na corrente sanguínea. Na resposta secundária aos efeitos da glicose, ocorre a liberação de hormônios: GH e cortisol, responsáveis pela manutenção dos níveis adequados a longo prazo. Devido a isso, o manejo dos pacientes com neuropatia metabólica é desafiador, pois envolve não somente o controle glicêmico em pacientes comumente descompensados, mas também a ação dos demais mecanismos contrarreguladores disfuncionais e a percepção reduzida da hipoglicemia por esses pacientes, tornando o quadro perigoso para saúde e vitalidade destes indivíduos. Para esses pacientes, recomendam-se objetivos terapêuticos cautelosos (Meyer *et al.*, 1998; Vinik; Erbas, 2001).

Sudomotora

As desordens sudomotoras associadas à neuropatia autonômica podem ser caracterizadas nas partes superiores e inferiores do corpo correspondendo com hiperidrose e anidrose respectivamente (Aring *et al.*, 2005).

A hiperidrose pode ainda estar relacionada ao tipo de alimentação do indivíduo, principalmente com alimentos condimentados e queijos, sendo denominada de sudorese gustativa. Por isso, pacientes podem relatar melhora do quadro quando evitam o consumo destes alimentos ou derivados. A anidrose pode ainda causar ressecamento da pele, causando aspecto seco e quebradiço, facilitando o rachamento e a formação de úlceras que podem acarretar até mesmo na perda do membro, por isso esses indivíduos merecem atenção quantos aos cuidados dos pés (Aring *et al.*, 2005; Vinik; Erbas, 2001).

Gastrointestinal

Inicialmente, é importante ressaltar que as funções gastrointestinais (GI) motora, sensorial e secretora são moduladas pela interação dos sistemas nervoso autônomo (simpático e parassimpático). A sintomática pode ter, portanto, relatos de intensa ou retardo na atividade intestinal, com constipação, diarreia, incontinência fecal ou gastroparesia. Em suma, acometem pacientes com controle glicêmico irregular, maior tempo de doença e distúrbios psicológicos (ADA, 2023; Tesfaye *et al.*, 2010; Vinik; Erbas, 2001).

Dentre os efeitos conhecidos nas funções GI, a gastroparesia se caracteriza como a disfunção mais típica, relacionada diretamente ao acometimento do nervo vago. Nesses casos a sensação típica são dadas pelos relatos de plenitude, saciedade precoce, borborigmo e, com menos frequência, vômitos. A motilidade afetada dos alimentos (no estômago pela estagnação do bolo alimentar e no esôfago pela disfunção do nervo vago) dificulta o controle glicêmico. De modo geral, as principais manifestações clínicas da neuropatia gastrointestinal são disfagia para sólidos, pirose e sintomas de refluxo gastroesofágico (Foss-Freitas *et al.*, 2008).

2.1.3. Polineuropatia atípica

Caquexia diabética

A caquexia diabética é uma complicação rara que se caracteriza por perda ponderal considerável associada a dor neuropática debilitante, decorrente do descontrole glicêmico provocado pelo DM. Evolui de forma aguda, em geral com dor intensa e incapacitante dos membros inferiores. A fisiopatologia desta condição ainda não é bem estabelecida, porém admite-se que, pela correlação existente entre o descontrole glicêmico e neuropatia, os mecanismos metabólicos estejam relacionados. O tratamento baseia-se, portanto, na regulação glicêmica e no controle dos sintomas neuropáticos dolorosos. O prognóstico, em geral, é positivo, com propensão à resolução espontânea dos sintomas (Balelli *et al.*, 2022; Nascimento *et al.*, 2016).

Induzida pelo tratamento

A neuropatia induzida pelo tratamento da diabetes ou neurite insulínica é uma neuropatia aguda de pequenas fibras causada pela queda abrupta dos níveis glicêmicos no contexto da hiperglicemia crônica. Este tipo de neuropatia acomete ambos os tipos de diabetes (tipo 1 e 2) e decorre do tratamento inadequado tanto por insulina, quanto antidiabéticos orais ou pela restrição calórica severa, podendo ser reversível em semanas ou meses com o controle dos níveis de glicemia (Gibbons; Freeman, 2009).

2.2. FOCAIS

2.2.1. Mononeuropatias

Multiplex

As mononeuropatias restringem-se ao acometimento de um ou múltiplos nervos, portanto o termo multiplex, ou mononeuropatia múltipla, é denominado quando há o envolvimento múltiplos nervos (Pedrosa *et al.*, 2021; Aring *et al.* 2005).

Túnel do carpo

Normalmente, em segmento superior, a mononeuropatia nervosa periférica isolada acontece pela compressão do nervo mediano sob o ligamento transversal do carpo, caracterizando a síndrome do túnel do carpo (STC). Cerca de um terço dos pacientes têm alterações eletrofisiológicas referente à síndrome, contudo menos de 6% dos pacientes possuem sintomas típicos desta complicação que incluem a dor intensa, queimação, parestesia, normalmente envolvendo a porção medial da palma da mão, que pode agravar conforme a utilização da mão, comumente a dominante. Os sintomas têm sinais de piora à noite e podem ser aliviados com o “pendurar” da mão ao lado da cama (Bell, 2022; Pedrosa *et al.*, 2021).

Para o diagnóstico da condição, a semiologia ortopédica recomenda dois testes: de Phalen e de Tinel (ou “teste da percussão dolorosa”). O teste de Phalen consiste na solicitação da flexão volar aguda do punho do paciente, geralmente forçando uma mão contra a outra, pela face dorsal ou, em casos especiais, pela face palmar da mão (denomina-se teste invertido). Quando há dor e/ou formigamento na área do mediano, pode-se considerar o teste como

positivo para patologia. Já o teste de Tinel consiste na percussão leve do trajeto do nervo mediano na superfície anterior do punho que ao ser estimulado desencadeia os sintomas positivos para a STC: hiperestésias e parestésias (Imagem 5) (Mathias; Brito, 2012; Paula *et al.*, 2006; Volpon *et al.*, 1996).

Imagem 5 - Teste de Tinel (a esquerda) e teste de Phalen (centro e direita).



Fonte: Mathias; Brito, 2012.

Segundo Bell (2022), além da mão dominante, a síndrome tem maior prevalência em mulheres, aumentando as taxas conforme a idade e também devido à obesidade. Além disso, as lesões focais desses nervos são aceitas mais comumente em diabéticos que na população real, associados a compressão ou aprisionamento por sugerir uma vulnerabilidade anormal do nervo diabético a uma lesão por estímulo mecânico (Thomas, 1997).

Túnel do tarso

A Síndrome do Túnel do Tarso (STT) é semelhante a STC, porém menos comum. Refere-se à disfunção do nervo tibial anterior ou de um dos seus ramos no interior do túnel do tarso, em geral através da compressão por estruturas como músculos, tumores ou fragmentos ósseos. A etiologia pode ser tanto intrínseca quanto extrínseca a compressão do trajeto deste nervo, por isso outras doenças sistêmicas como artrite e gota podem se configurar como causas, além do ganho de peso acelerado e o próprio DM. Seus sintomas variam de acordo com o nível da compressão, duração, intensidade e dos ramos nervosos afetados, podendo ter tipicamente um quadro agudo ou crônico. Os sintomas gerais da síndrome do túnel do tarso incluem dor em queimação, hipoestesia e parestesia nos dedos e sola do pé, com relato de piora durante a atividade. Há também relatos de dor que passa a irradiar a parte posterior da perna após longos

períodos em pé. Contudo, fraqueza motora e perda da sensibilidade não costumam se associar ao caso. Neste caso, assim como na STC, o teste da percussão dolorosa (Tinel) é também frequentemente positivo. Os testes de imagem e eletrofisiológicos são capazes de diagnosticar a síndrome (Mondelli *et al.*, 2021; Kiel; Kaiser, 2022; Jesus *et al.*, 2000; Pedrosa *et al.*, 2021).

Fibular

No segmento inferior, o nervo mais acometido por uma mononeuropatia isolada compressiva é o nervo peroneal, naturalmente na cabeça da fíbula, com sinal clínico de dorsiflexão do tornozelo, ou seja, “pé caído” (Pedrosa *et al.*, 2021).

Meralgia parestésica

A meralgia parestésica comumente está relacionada ao aprisionamento ou compressão do nervo cutâneo femoral lateral, ou seja, caracteriza-se uma neuropatia compressiva deste nervo, naturalmente referida como dor na coxa. A etiologia está relacionada, portanto, com esta compressão, incluindo DM, obesidade ou até mesmo o uso de roupas apertadas. Os sintomas cursam com dor incapacitante, queimação, dormência e diminuição da sensibilidade na porção anterolateral da coxa, frequentemente limitante de atividades rotineiras e impedindo a qualidade do sono (Parisi *et al.*, 2011).

Ocular

Além da retinopatia diabética, as perturbações neuro-oftalmológicas são outras formas responsáveis pelo acometimento da função óptica. Segundo Henriques *et al.* (2015), podem-se dividir algumas desordens neuro-oftalmológicas em três classes: anomalias pupilares, paresias oculomotoras e neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica.

As anomalias pupilares estão relacionadas com a desnervação dos músculos de contração da pupila ocasionado em certa dificuldade de resposta por agentes midriáticos e em desfavorecimento em condições de baixa luminosidade. As paralisias oculomotoras tem grande prevalência em pacientes diabéticos e em geral relacionadas aos pares de nervos cranianos III, IV ou VI, podendo levar a manifestações de oftalmoplegia como a diplopia binocular, com recuperação espontânea após alguns meses, devendo descartar isquemia cerebral, aneurisma e

tumores cranianos. A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica relaciona-se com isquemia no segmento anterior do nervo óptico, com diminuição da acuidade visual de forma indolor e com defeito pupilar, além de edema do disco óptico que carece de tratamento, mesmo inespecífico, capaz de desestabilizar os efeitos da neuropatia (Henriques *et al.*, 2015; Pedrosa *et al.*, 2021).

2.2.2. Radiculopatias ou polirradiculopatias

Torácica

A radiculopatia torácica (ou neuropatia truncal) diabética é um tipo de complicação rara do DM, porém de relevância por sua repercussão clínica. Essa complicação se destaca por se manifestar tipicamente com dor intensa e disestesia ao longo do tronco, tórax e parede abdominal, podendo ter caráter simétrico e envolver vários dermatômos (Silva *et al.*, 2021; Nascimento; Pupe; Cavalcanti, 2016).

Lombar

A radiculopatia lombar é uma das dores crônicas mais comuns e de difícil tratamento, inclusive em países desenvolvidos, apresentando-se como um problema importante de saúde pública. Seus sintomas podem ser incapacitantes e acabar afetando a funcionalidade e qualidade de vida do paciente. No geral, as dores são tratadas por profissionais de atendimento primário, sem encaminhamento a um especialista. Apesar da ampla gama de métodos terapêuticos (incluindo AINEs e opiáceos), poucos de fato demonstram eficácia na melhora, destacando a metformina como método bem aceito na terapia (Taylor *et al.*, 2013).

Amiotrofia

Mais comum entre pacientes idosos com DM2, a amiotrofia (ou polirradiculoneuropatia lombossacral) diabética se caracteriza pelo envolvimento do plexo lombossacral. Os sintomas mais frequentes são dor intensa, em queimação, nas coxas, e fraqueza muscular significativa (com dificuldade em realização de tarefas cotidianas como subir escadas ou levantar-se de uma cadeira) pela perda ponderal importante e redução da massa

muscular dos quadris e coxas. A etiologia é multicausal, advém de fatores metabólicos e vasculares que acometem a raiz do nervo femoral (Pedrosa *et al.*, 2021).

3. RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE NEUROPATIA DIABÉTICA DO TIPO SENSITIVO MOTORA

O rastreio da PNDS é feito de acordo com anamnese detalhada e testes clínicos de aplicação ambulatorial. Por esse motivo, segundo as recomendações da SBD de 2023, é válido ressaltar que o rastreio para neuropatia periférica diabética deve ser feito no momento do diagnóstico de DM2 e cinco anos após o diagnóstico de DM1. Além disso, mesmo em resultados negativos, deve-se dar continuidade ao rastreio anualmente para estes pacientes. No Quadro 1 há um resumo do rastreio de neuropatia para cada tipo de paciente diabético preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes de 2023.

Quadro 1- Resumo das recomendações da SBD para rastreamento de neuropatia de acordo com o tipo de DM.

Rastreio de neuropatia	
Deve ser pesquisado para NPD usando o histórico médico e testes clínicos simples:	
DM1	> Pacientes com diabetes do tipo 1 com tempo de doença de duração ≥ 5 anos.
DM2	> Todos os indivíduos com diabetes tipo 2.
Teste negativo recomenda-se rastreamento anual tanto para DM1 quanto para DM2.	

Fonte: Autores.

Em resumo, pode-se definir que o diagnóstico da polineuropatia sensitivo motora (PNDS), em indivíduos com diabetes mellitus, é clínico e baseia-se na presença de dois ou mais testes ou sinais neurológicos alterados. Além disso, para confirmação diagnóstica, deve-se afastar qualquer outro tipo de etiologia sintomática da neuropatia (Pop-Busui *et al.*, 2017; Feldman *et al.*, 1994).

A recomendação da American Diabetes Association (2024) é que todas as pessoas com diabetes devem ser testadas anualmente com auxílio de monofilamento de 10 g (Imagem 7), teste que evita perda de sensibilidade nos pés e afasta risco de ulceração e/ou amputação. Além disso, uma anamnese detalhada e cuidados, deve-se unir aos testes de avaliação da função de fibra finas pela sensação térmica ou dolorosa com as de fibras grossas pela sensibilidade vibratória (comumente na prática clínica utilizada pelo diapasão de 128 Hz ou atualmente pelo bioestesiômetro) (Watson; Dyck, 2015).

Para a investigação mais apropriada, os melhores testes para rastreamento são o bioestesiômetro e a sensibilidade térmica, por unirem a busca por alterações de fibras grossas e finas respectivamente. Já para o diagnóstico definitivo da NPD, a SBD recomenda o Escore de Comprometimento Neuropático (ECN) que se baseia na pontuação dos diversos testes de neuropatia e serão descritos a seguir na Tabela 4 (SBD, 2023).

3.1. TESTES PARA DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA DIABÉTICA DO TIPO SENSITIVO MOTORA

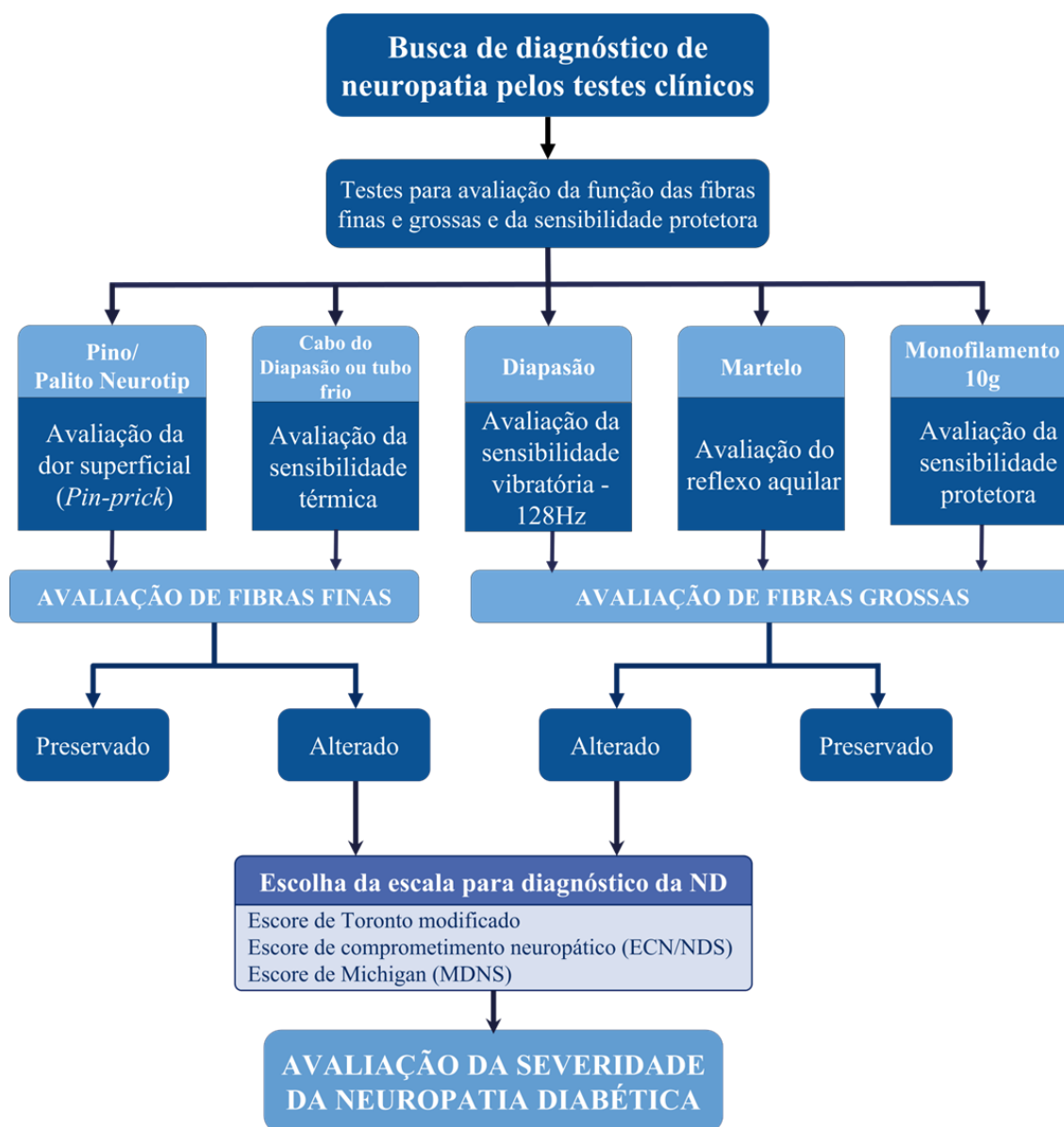
Existem diversos testes clínicos específicos capazes de avaliar a função de cada tipo de fibra nervosa, identificando a presença da neuropatia diabética periférica (Fluxograma 2) (ADA, 2023; SBD, 2023; Pedrosa *et al.*, 2021).

Na Tabela 1 há uma síntese das características de cada uma das fibras nervosas, relacionadas às suas funções, os principais sintomas que surgem do seu acometimento e os testes diagnósticos relacionados às suas características.

Esses testes possuem um bom papel no rastreio e também na prevenção de riscos às futuras complicações decorrentes da instalação da neuropatia. Pela sua boa aplicabilidade (não invasivos, fáceis e com boa especificidade/sensibilidade associada) os testes eletrofisiológicos ou encaminhamento a um neurologista em caráter de atenção secundária são raros, exceto em situações em que a clínica se mostra atípica ou o diagnóstico é incerto (ADA, 2023).

Além disso, é importante ressaltar que a exclusão das neuropatias não diabéticas associadas à outras etiologias, devem ser investigadas e descartadas, pois podem ocorrer comumente e simultaneamente nos pacientes diabéticos. Com isso, entre as causas das neuropatias não diabéticas estão o etilismo, o hipotireoidismo, a síndrome do túnel do carpo, o excesso de vitamina B6 ou drogas, a deficiência de vitamina B12, as substâncias neurotóxicas, bem como a presença de metais pesados (Feldman *et al.*, 2019).

A Tabela 2 mostra os principais testes, tanto para rastreio, quanto para diagnóstico da NPD, separando pelo grau de sensibilidade, especificidade e o tipo de fibra característica (SBD, 2022).

Fluxograma 2 - Testes clínicos utilizados para diagnóstico da neuropatia diabética do tipo sensitivo motora.

Fonte: Autores.

Tabela 1- Característica das fibras nervosas, sintomas e exames da função neurológica.

Parâmetro	Fibras Grossas	Fibras Finas
Função	Pressão, equilíbrio.	Nocicepção, sensibilidade (temperatura frio ou quente).
Sintomas	Dormência, formigamento, desequilíbrio (quedas).	Dor: expressa como queimação (ardência), choques elétricos, pontada, facada, lancinante.
Exames (diagnóstico clínico)	Vibração: diminuída ou ausente; Reflexo aquileu: presente, presente ao esforço, ou ausente; Propriocepção: diminuída ou ausente.	Descriminação térmica (frio ou quente): diminuída ou ausente; Sensibilidade dolorosa (toque pontiagudo): diminuída ou ausente.
Outras manifestações		
• Surgimento em repouso ou a noite ou diurna e com piora noturna: melhora ao caminhar ou durante realização de atividades diárias; • Alodinia (resposta dolorosa a estímulo não doloroso), hiperalgesia (resposta exacerbada a estímulo doloroso), câibras e fraqueza muscular (envolvimento motor).		

Fonte: Adaptado de Pedrosa, *et al.*, 2021.

Quadro 2 - Testes clínicos para avaliação dos tipos diferentes de fibra.

Testes clínicos para avaliação das fibras

➤ Função de fibra fina: picada de alfinete (*pin-prick*) e sensação de temperatura;

➤ Função de fibras grossas: reflexos das extremidades inferiores, percepção de vibração e monofilamento de 10 g;

➤ Sensação protetora: monofilamento de 10 g.

Fonte: Autores.

Tabela 2 - Tabela resumida de rastreamento e diagnóstico da neuropatia diabética com sensibilidade e especificidade.

Escalas para rastreamento e diagnóstico da NPD: sensibilidade, especificidade e tipo de fibra avaliada			
Testes (rastreamento)	Sensibilidade	Especificidade	Tipo de fibra avaliada
Fibras Grossas			
DPN Check	95	71	Grossas
Bioestesiômetro	61 a 80	64 a 76	Grossas
Monofilamento 10g	19 a 59	64 a 87	Grossas
Diapasão	1 a 19	87 a 98	Grossas
Fibras finas e grossas			
Escore de Toronto modificado	98	97	Finas e grossas
Escore de comprometimento neuropático (ECN/NDS)	89	100	Finas e grossas
Escore de Michigan (MDNS)	80	100	Finas e grossas
Fibras finas			
Neuropad	86 A 89	60 a 65	Finas

Fonte: Adaptado da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023.

Os testes e escores de rastreamento e diagnóstico da neuropatia diabética periférica da Tabela 2 serão descritos detalhadamente a seguir e resumidos na Tabela 4.

3.1.1. DPN-Check®

Utilizado para o estudo de condução nervosa, o DPN-Check® trata-se de um dispositivo portátil que faz o estudo eletrofisiológico do nervo sural. O teste consiste na aplicação das sondas de ácido inoxidável no maléolo lateral, promovendo o estímulo e o registro da velocidade de condução e amplitude do potencial de ação do nervo sural pelo aparelho. Tem alta velocidade para resultado do estudo eletrofisiológico, possui um caráter não invasivo, de fácil aplicabilidade e rapidez, por isso facilmente pode ser utilizado e incorporado na rotina de rastreamento da NPD (Lee *et al.*, 2014; Poulose *et al.*, 2015; Rolim *et al.*, 2022).

Contudo, os estudos utilizando DPN-Check®, até o momento, são escassos no que diz respeito às revisões sistemáticas. No estudo de Lee *et al.* (2014), com 44 participantes, o dispositivo apresentou sensibilidade de 95% e especificidade de 71%, em comparação a outros estudos de neurofisiologia para o diagnóstico de NPD (Lee *et al.*, 2014).

3.1.2. Bioestesiômetro

Adicionalmente para avaliar a sensibilidade vibratória, o bioestesiômetro, ou neurotesiômetro, é um dispositivo portátil simples que fornece avaliação semiquantitativa do limiar de percepção de vibração (LPV), além de detectar alterações de sensibilidade mais precocemente que o diapasão. Assim como o diapasão de 128 Hz, a sensibilidade vibratória medida pelo bioestesiômetro é feita na proeminência óssea do hálux, porém utilizando-se a extremidade vibratória do aparelho (Imagem 6) (Hirschfeld *et al.*, 2014; Solanski *et al.*, 2022; Papanas *et al.*, 2013).

Imagem 6 - Bioestesiômetro utilizado para avaliação vibratória.



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2013.

3.1.3. Monofilamento 10g

O monofilamento de Semmes-Weinstein é um teste de avaliação da sensibilidade realizado com seis estesiômetros de náilon (com gramatura de 0,05 g, até 300 g) em pontos específicos das mãos e pés, originalmente usado para diagnóstico de perda de sensibilidade na Hanseníase (Santana *et al.*, 2021; Quaggio 2016; Silva *et al.*, 2017).

Hoje sabe-se que o teste é altamente preditivo em achados neurofisiológicos e os critérios clínicos obtidos com os monofilamentos. Para o diagnóstico, sua utilização é favorecida por um baixo custo, manuseio simples e apresentar boa confiabilidade para detecção precoce de disfuncionalidade nervosa em membros distais. Esse aspecto favorece a proteção contra possíveis ulcerações subsequentes, diante da perda da sensibilidade protetora. Na Tabela 3 é possível verificar o passo a passo da aplicação deste teste (Quaggio *et al.*, 2016; SBD, 2022; Silva *et al.*, 2017).

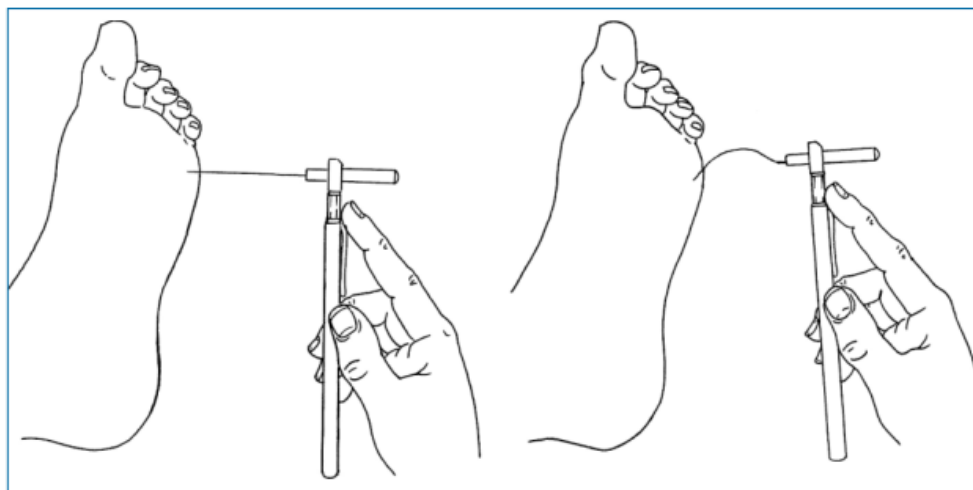
Tabela 3 - Passo a passo para o uso do monofilamento de 10 gramas.

Passo a passo do uso do monofilamento	
Passo	Método
1°	Esclarecer o paciente sobre o teste. Solicitar ao mesmo que diga “sim” cada vez que perceber o contato com o monofilamento.
2°	Aplicar o monofilamento (10g) perpendicular à superfície da pele, sem que a pessoa examinada veja o momento do toque.
3°	Pressionar com força suficiente apenas para encurvar o monofilamento, sem que ele deslize sobre a pele.
4°	O tempo total entre o fôco para encurvar o monofilamento e sua remoção não deve exceder 2 segundos.
5°	Perguntar, aleatoriamente, se o paciente sentiu ou não a pressão/toque (SIM ou NÃO) e onde está sendo tocado (Pé Direito ou Esquerdo)
6°	Serão pesquisados pontos (círculos na Imagem 8), em ambos os pés.
7°	Aplicar duas vezes no mesmo local, alternando com pelo menos uma vez simulada (não tocar), contabilizando no mínimo três perguntas por aplicação.
8°	A percepção da sensibilidade protetora está ausente se duas respostas forem incorretas das três aplicações.
9°	A percepção da sensibilidade protetora está presente se duas respostas forem corretas das três aplicações.

Fonte: Ochoa-Vigo; Pace, 2005; Apelqvist *et al.*, 2008; APUD Ministério da Saúde, 2016.

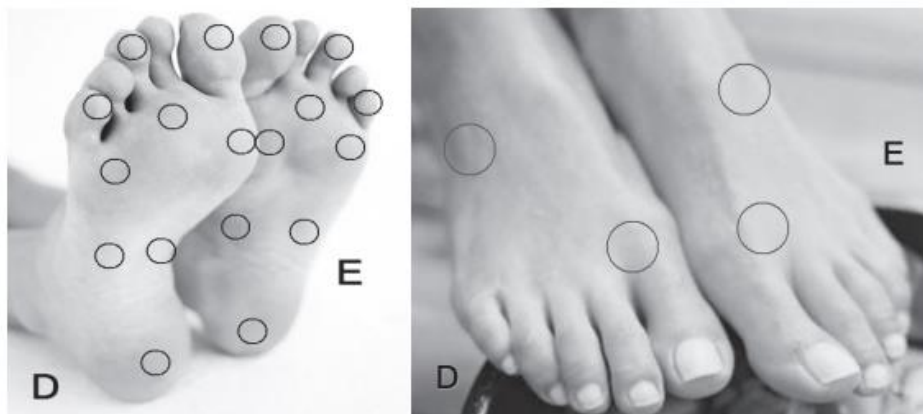
Apesar de bons resultados esperados em especificidade (Tabela 2), o monofilamento de 10 g deve ser utilizado ainda com prudência para rastreio da neuropatia precoce em razão de sua baixa sensibilidade, por isso podem ser denotados como úteis na triagem do pé diabético (pé em risco de úlcera), (Imagem 7) (Boulton, 2008; SBD, 2022).

Imagem 7- Técnica de aplicação do monofilamento de 10 g.



Fonte: Apelqvist *et al.*, 2008 APUD Ministério da Saúde, 2016.

Imagem 8 - Regiões podais submetidas à avaliação somatossensitiva preconizada pelo critério de Michigan utilizando-se o monofilamento 10g.



Fonte: Nozabieli *et al.*, 2010.

3.1.4. Diapasão

O diapasão de 128 Hz é um equipamento amplamente utilizado na prática clínica e avalia de forma fácil e barata a sensibilidade vibratória. A sensibilidade vibratória deve ser medida perpendicularmente e com pressão constante, sobre o lado dorsal da falange distal do hálux ou de outro dedo do pé se o hálux estiver ausente, de forma bilateral (Imagem 9). Adicionalmente, pode-se utilizar o maléolo em casos especiais. Uma resposta positiva ao teste, ou seja, quando há alterações anormais na sensibilidade vibratória, pode ser definida quando há perda da sensibilidade vibratória pelo paciente e o examinador permanece sentindo a vibração, em pelo menos duas de três aplicações. Três respostas corretas indicam normalidade da função da sensibilidade vibratória, portanto teste negativo (Boulton, 2008; Oliveira *et al.*, 2016).

No quadro 3 estão apresentadas as respostas ao teste de sensibilidade vibratória.

Imagem 9 - Aplicação do teste de sensibilidade vibratória com diapasão de 128Hz.



Fonte: Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001; APUD Ministério da Saúde, 2016.

Quadro 3 - Respostas da presença, redução ou ausência da sensibilidade vibratória utilizando o diapásão de 128 Hz.

Resposta ao teste da sensibilidade vibratória (Diapasão)
TESTE NEGATIVO Sensibilidade presente: O examinador sente a vibração por <u>menos de 10 segundos</u> após o paciente referir perda da sensação vibratória. TESTE POSITIVO Sensibilidade reduzida: O examinador sente a vibração <u>por 10 segundos ou mais</u> após o paciente referir perda da sensação vibratória. Sensibilidade ausente: Paciente não detecta a vibração.

Fonte: Autores.

3.1.5. Neuropad

O neuropad é um teste, não invasivo e rápido, de carácter visual que avalia em dez minutos a produção de suor na superfície plantar dos pés. Consiste na mudança da coloração (azul para rosa) a partir da reação do cobalto anidro presente no adesivo (NICE, 2020; Tsapas *et al.*, 2014).

Imagem 10 - Neuropad.



Fonte: Wagenaar, 2017.

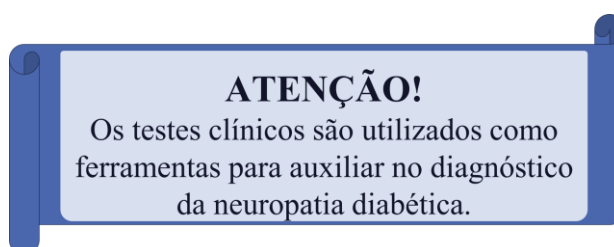
O resultado não gera dúvidas, pois é visualizado de forma imediata. Avalia-se o teste como negativo quando há função sudomotora normal, ou seja, quando há suor na planta de

ambos os pés e, portanto, há alteração da cor (completa e uniforme) do adesivo. Em contraste, denomina-se o teste positivo, ou seja, quando existe uma disfunção sudomotora, quando o adesivo permanece como no início do teste, parcial ou totalmente azul, indicando ausência de suor na planta dos pés. Como apresenta alto valor preditivo negativo (98%), o teste verifica uma correlação forte para exclusão da hipótese de neuropatia diabética, contudo, em razão de sua baixa especificidade, os testes positivos precisam de confirmação mais específica para diagnosticar categoricamente o resultado (NICE, 2020; Tsapas *et al.*, 2014).

3.1.6. Microscopia confocal da córnea (MCC)

A diretriz da SBD (2022) traz uma modalidade relativamente nova e sofisticada para o diagnóstico morfométrico (densidade, comprimento e tortuosidade) das fibras finas da córnea. Pela córnea do olho humano é possível verificar as fibras finas do nervo trigêmeo e elas são o alvo de avaliação deste teste. A MCC consiste na emprega um feixe de luminoso por uma lente, eliminando qualquer outro feixe de luz, para focalizar na avaliação das fibras do V nervo craniano.

Essa técnica oferece como principal vantagem uma detecção precoce de avaliação de fibras finas de forma não invasiva. Contudo, necessita de conhecimento técnico especializado e tem alto custo para aplicação (SBD, 2022).



Na Tabela 4 é possível verificar os testes aplicados à prática clínica, na avaliação sensorial que cada um é capaz de abranger e o tipo de fibra que corresponde ao teste.

Tabela 4- Resumo da metodologia e avaliação de cada um dos testes clínicos.

Teste	Metodologia clínica	Tipo de sensibilidade	Tipo de fibra
DPN check	● Estímulo do nervo sural com sondas; ● Realiza-se o teste com dispositivos localizado posteriormente ao maléolo lateral; ● Registro da velocidade de condução nervosa e a amplitude do potencial de ação do nervo.	Sensitiva	Finas
Neuropad	● Avaliação da mudança de cor do neuropad de azul para rosa; ● Baixa especificidade, somente exclui o diagnóstico de NPD.	Sudomotora	Grossa
Microscopia óptica	● Diagnóstico por morfologia das fibras da córnea; ● Alto custo e alta complexidade operador dependente.	Visual	Finas
Monofilamento	● Pesquisa de sensibilidade em 4 pontos na sola dos pés; ● Baixa sensibilidade.	Protetora	Grossa
Biotesiômetro	● Avaliação do limiar de sensibilidade vibratória pelo aparelho; ● Realiza-se o teste em extremidade óssea.	Vibratória	Grossa
Diapasão	● Avaliação do limiar de sensibilidade vibratória pelo profissional; ● Realiza-se o teste em extremidade óssea; ● Diferença de 2-3 percepções.	Vibratória	Grossa

Fonte: Autores.

De acordo com a SBD 2023, os escores de avaliação da NPD são instrumentos utilizados e validados para prática clínica para o diagnóstico e rastreio da neuropatia. Os escores

reconhecidos atualmente na SBD são: Escore de Neuropatia Clínica de Toronto (ECNT), o Escore de Neuropatia Clínica de Toronto Modificado (ECNTm), Escore de Comprometimento Neuropático (ECN) e o Escore de Michigan. Eles serão descritos a seguir e resumidos na Tabela 7.

O ENCT é um instrumento avaliativo bastante acessível para identificar alterações precoces no que diz respeito à polineuropatia diabética sensitivomotora (PNDS) pela sua facilidade de uso, aceitação por parte dos pacientes e possibilidade de classificar a gravidade da PNDS e associar à progressão da doença (Bril *et al.*, 2009).

Imagem 11- Escore de Neuropatia Clínica de Toronto (ECNT)

Pontuação de sintomas	Pontuação de testes sensoriais	Pontuação de testes reflexos
Dor no pé	Pinprick	Reflexos do joelho
Dormência	Temperatura	Reflexos do tornozelo
Formigamento	Toque leve	
Fraqueza	Vibração	
Ataxia	Sentido de posição	
Sintomas dos membros superiores		
Pontuação de sintomas classificados como	Pontuação de testes sensoriais classificados como	Pontuação de testes reflexos classificados como
0= Ausente	0= Normal	0= Normal
1= Normal	1= Anormal	1= Reduzido
		2= Ausente

Fonte: Adaptado de Bril *et al.*, 2009.

O ENCT foi modificado (ENCTm) para fazer uma avaliação mais completa a partir de testes sensitivos simples os quais são mais representativos da disfunção precoce da PDS, além de eliminar os testes de reflexo por estarem alterados principalmente nos estágios mais avançados da PDS (Bril *et al.*, 2009).

Imagem 12 - Escore de Neuropatia Clínica de Toronto Modificada (ENCTm)

Pontuação de sintomas	Pontuação de testes sensoriais
Dor no pé	Pinprick
Dormência	Temperatura
Formigamento	Toque leve
Fraqueza	Vibração
Ataxia	Sentido de posição
Sintomas dos membros superiores	
Pontuação de sintomas classificados como	Pontuação de testes sensoriais classificados como
0= Ausente	0= Ausente
1= Presente, mas sem interferência na sensação de bem-estar ou atividade da vida diária	1= Reduzido somente nos dedos dos pés
2= Presente, interfere na sensação de bem-estar, mas não na atividade diária	2= Reduzido a um nível acima dos dedos dos pés, mas só até os tornozelos
3= Presente e interfere tanto na sensação de bem-estar quanto na atividade diária	3= Reduzido a um nível acima dos tornozelos e/ou ausente nos dedos dos pés

Fonte: Adaptado de Bril *et al.*, 2009.

O Escore de Comprometimento Neuropático (ECN) é o escore utilizado na SBD de forma padronizada e consiste na avaliação de vários testes neuropáticos (tanto para fibras finas quanto para as fibras grossas) e os classifica de acordo com pontuação (Tabela 5). Os testes consistem na avaliação da responsividade do reflexo aquileu, da sensibilidade vibratória, dolorosa e térmica do hálux bilateralmente, com pontuação de 0 a 10. A sensibilidade é pontuada com 0 se presente e 1 se reduzida ou ausente. O reflexo como 0 se normal, 1 se presente com reforço e 2 se ausente, para cada lado. O escore de 0 a 2 pontos classifica como normal, sinais neuropáticos leves estão entre 3 a 5, sinais moderados de 6 a 8 e sinais neuropáticos graves de 9 a 10. Na Tabela 5 existe um resumo de pontuação para cada teste aplicado no ECN e na Tabela 6 a classificação em ausente, leve, moderada e grave a partir do somatório dos testes aplicados (SBD, 2023).

Tabela 5 - Escore de comprometimento neuropático para auxiliar no diagnóstico.

Escore de comprometimento neuropático	
Itens do ECN	Descrição
Sensibilidade vibratória (diapasão de 128 Hz)	0 = presente; 1 = reduzido ou ausente
Sensibilidade térmica (diapasão frio)	0 = presente; 1 = reduzido ou ausente
<i>Pin-prick</i>	0 = presente; 1 = reduzido ou ausente
Reflexo aquileu	0 = normal; 1 = presente com reforço; 2 = ausente por lado

Fonte: Adaptado da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023.

Tabela 6- Avaliação do comprometimento neuropático pela soma dos pontos.

Interpretação	
Soma bilateral dos pontos	Grau de neuropatia
0-2	Ausente
3-5	Leve
6-8	Moderada
9-10	Severa

Fonte: Adaptado da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023.

Outro escore bem aceito e utilizado é o Escore de Michigan, que consiste em um instrumento para o rastreio de neuropatia e sua avaliação é composta por um questionário de sintomas neuropáticos e exame físico em ambos os pés. O questionário de 15 itens abrange perguntas com respostas de sim ou não, sendo que treze itens avaliam sintomas de neuropatia periférica diabética, um item avalia doença vascular periférica e um item avalia astenia geral. No exame físico, os pés são avaliados quanto à presença de deformidade, pele seca, calosidades, infecção, fissuras e ulceração. Também são avaliados: a sensibilidade vibratória (utilizando um

diapásão de 128 Hz), a sensibilidade à pressão (através de um monofilamento de 10g) e o reflexo Aquileu (Feldman *et al.*, 1994).

Quadro 4- Escore de Michigan traduzido e adaptado.

1. Suas pernas e/ou pés estão dormentes?	1. sim ____ 2. Não ____
2. Você já sentiu alguma dor em queimação nas pernas e/ou pés?	1. sim ____ 2. Não ____
3. Seus pés são muito sensíveis ao toque?	1. sim ____ 2. Não ____
4. Você sente câibras musculares nas pernas e/ou pés?	1. sim ____ 2. Não ____
5. Você já sentiu formigamento nas pernas ou nos pés?	1. sim ____ 2. Não ____
6. Dói quando as cobertas tocam sua pele?	1. sim ____ 2. Não ____
7. Quando você entra na banheira ou no chuveiro, você consegue distinguir a água quente da água fria?	1. sim ____ 2. Não ____
8. Você já teve uma ferida aberta no pé?	1. sim ____ 2. Não ____
9. O seu médico já lhe disse que você tem neuropatia diabética?	1. sim ____ 2. Não ____
10. Você se sente fraco na maior parte do tempo?	1. sim ____ 2. Não ____
11. Os seus sintomas pioram à noite?	1. sim ____ 2. Não ____
12. Suas pernas doem quando você anda?	1. sim ____ 2. Não ____
13. Você consegue sentir seus pés quando anda?	1. sim ____ 2. Não ____
14. A pele dos seus pés está tão seca que racha?	1. sim ____ 2. Não ____
15. Você já fez alguma amputação?	1. sim ____ 2. Não ____
TOTAL: ____/15 pontos	

Fonte: Adaptado de Feldman *et al.*, 1994.

Na Tabela 7 é possível visualizar de forma simplificada os escores de avaliação da neuropatia diabética resumidos a partir de sua metodologia, sintomas, os tipos de testes realizados, a graduação e classificação de cada um.

Tabela 7- Escores Clínicos de avaliação da neuropatia diabética.

	Metodologia	Sintomas	Testes realizados	Graduação	Classificação
Escore de Comprometimento Neuropático	Avalia o grau de neuropatia diabética.	História clínica.	Sensibilidade dolorosa (pin-prick), sensibilidade térmica (cabo frio do diapasão), sensibilidade vibratória (diapasão de 128 Hz), reflexo Aquileu.	Testes: 0 = presente; 1 = reduzido ou ausente; Reflexo: 0 = presente; 1 = presente com esforço; 2 = ausente.	0-2 neuropatia ausente; 3-5 neuropatia leve; 6-8 neuropatia moderada; 9-10 neuropatia severa
Escore de Toronto	Avaliar alterações precoces da PNDS	Dor no pé, dormência, formigamento, ataxia, sintomas em membros inferiores	Sensibilidade dolorosa (pin-prick), sensibilidade térmica, sensibilidade tátil, sensibilidade vibratória, sentido de posição, reflexo patelar, reflexo Aquileu	Sintomas: 0 = normal; 1 = presente. Testes: 0 = normal; 1 = anormal. Reflexos: 0 = normal; 1 = reduzido.	0-5 sem neuropatia; 6-8 neuropatia leve; 9-11 neuropatia moderada; ≥ 12 neuropatia grave
Escore de Michigan	Utilizado para rastreamento da neuropatia diabética	Dormência, queimação, sensibilidade aumentada ao toque, câibras musculares, formigamento, dor, impossibilidade de diferenciação de temperatura, ferida aberta, fraqueza, dor ao caminhar, pele seca, amputação	Sensibilidade vibratória (diapasão de 128 Hz), monofilamento 10g, reflexo Aquileu	15 pontos do questionário + Inspeção: presença de alterações = 1 ponto para cada pé com uma das alterações. Reflexo Aquileu: 0 = presente; 0,5 = presente com esforço; 1 = ausente. Sensibilidade vibratória (diapasão 128 Hz): 0 < 10s; 0, 5 ≥ 10s; 1 se ausente	>7 = neuropatia presente (questionário) ≥ 2,5 anormais (exame físico)

Fonte: Autores.

4. RASTREIO E DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA DIABÉTICA

Diante disso, a recomendação da *American Diabetes Association* (2023) é que o rastreio da neuropatia autonômica em indivíduos com diabetes tipo 2 deve ser feito no momento do diagnóstico, e mantido anualmente, e no tipo 1 após 5 anos do diagnóstico, buscando sempre identificar evidências de outras complicações como doenças microvasculares, particularmente doença renal e neuropatia periférica diabética (Aring *et al.*, 2005; Dimitropoulos; Tahrani; Stevens, 2014).

Quadro 5 - Resumo dos principais sintomas para investigação da neuropatia autonômica.

Sintomas a questionar para investigar a neuropatia autonômica
• Intolerância ortostática (tontura e fraqueza); • Síncope; • Intolerância ao exercício; • Constipação; • Diarreia; • Retenção urinária; • Incontinência urinária; • Alteração do suor.

Fonte: Autores.

4.1. NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

Existem diversos testes para a avaliação de distúrbios autonômicos capazes de identificar o acometimento do sistema nervoso simpático e parassimpático. Os testes de Ewing descobertos em 1970 são os mais recomendados até os dias atuais (Agashe *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2020; Ewing *et al.*, 1973).

Tabela 8 - Testes de alterações autonômicas.

Testes	Metodologia	Resultados	Alterações
Teste da respiração profunda	Paciente em decúbito dorsal a 30 graus, com o registro eletrocardiográfico de um ciclo respiratório profundo, com duração mínima de 5 segundos de cada componente. O teste deve ser repetido por mais duas vezes, com intervalo de um minuto entre cada repetição.	A FC mínima ou RR mais longo, observado na expiração (E), é dividido pela FC máxima ou RR mais curto, visto durante a inspiração (I), obtendo-se então o índice respiratório ou razão E:I.	Uma diferença na FC > 15 bpm é normal e < 10 bpm é anormal.
Teste de valsalva	Realizado com o paciente em decúbito dorsal a 30 graus, com o registro eletrocardiográfico e após 5 minutos de repouso. Um esforço respiratório deverá ser realizado para atingir e manter uma pressão de 40 mmHg durante 15 segundos.	O registro do ECG é realizado durante 15 segundos.	A proporção normal do RR mais longo para o mais curto é > 1,2.
Teste da hipotensão ortostática	Paciente permanece em decúbito dorsal a 30 graus durante 5 minutos antes do ortostatismo.	A PA é aferida no tempo basal, um e três minutos após o ortostatismo.	A resposta normal é uma queda < 10 mm Hg; limítrofe é uma queda de 10-29 mm Hg; anormal é uma queda > 30 mm Hg com sintoma.
Teste ortostático (razão 30:15)	Paciente permanece em decúbito dorsal a 30 graus durante 5 minutos antes do ortostatismo.	No ECG, o intervalo R-R é medido nos batimentos 15 e 30 após o ortostatismo.	A proporção 30:15 deve ser > 1,03.

Fonte: Autores.

4.2. NEUROPATIA AUTONÔMICA GASTROINTESTINAL

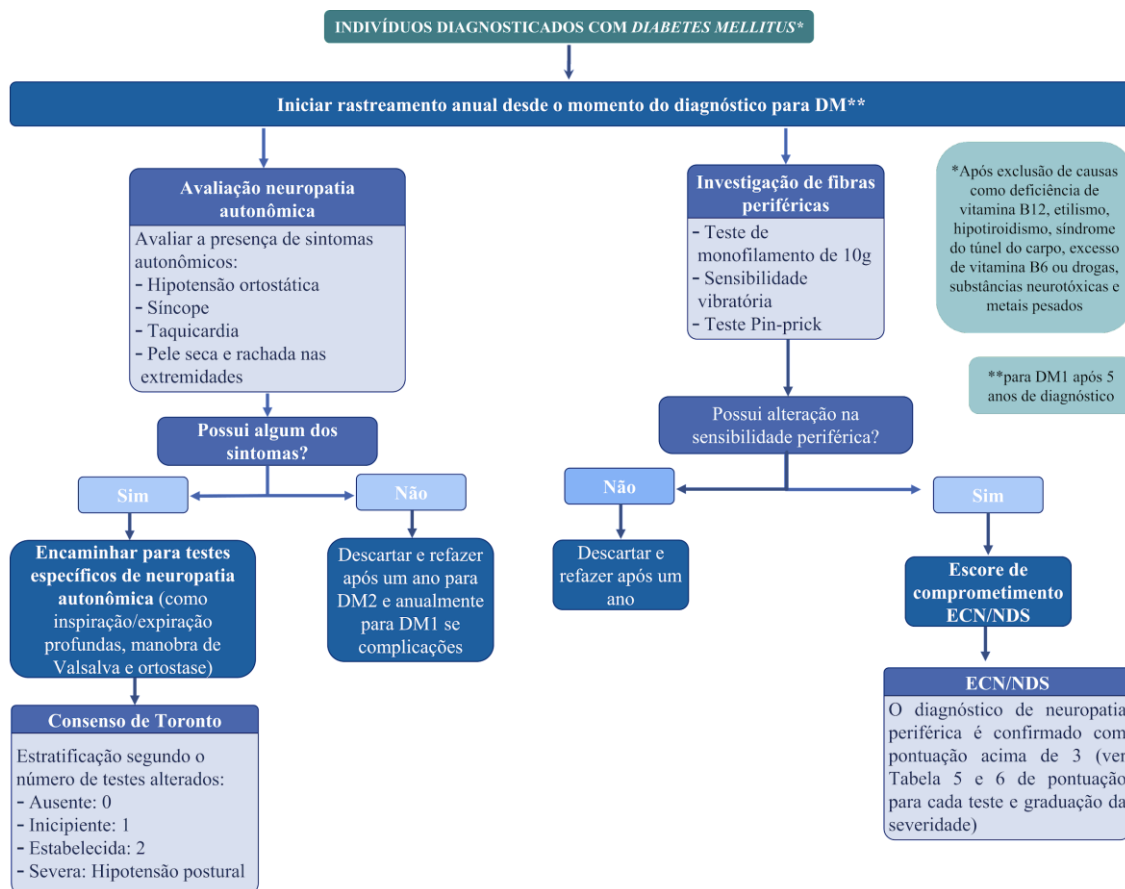
A avaliação da neuropatia GI pode ser focada nos sintomas GI, qualidade de vida, motilidade/trânsito GI e/ou controle glicêmico. Entretanto, o teste padrão ouro para o diagnóstico é a cintilografia para determinação do tempo de esvaziamento gástrico (ADA 2023).

4.3. NEUROPATIA AUTONÔMICA GENITOURINÁRIA

Na investigação das alterações geniturinárias, deve-se avaliar criteriosamente episódios recorrentes de infecções, pielonefrite, incontinência e bexiga palpável. Para o diagnóstico deve-se usar um questionário validado para sintomas do trato urinário inferior, enquanto o tipo de disfunção pode ser verificado por testes urodinâmicos mais completos. Para casos duvidosos de disfunção geniturinária em pacientes diabéticos, o teste urodinâmico deve avaliar o pico de fluxo urinário e o volume residual pós-miccional para confirmação (ADA, 2023 e Tesfaye *et al.*, 2010).

No que diz respeito a disfunção erétil, o diagnóstico engloba uma avaliação clínica detalhada no que diz respeito ao histórico sexual, aspectos psicossociais e uso de drogas (ADA, 2023; Tesfaye *et al.*, 2010).

No Fluxograma 3 é possível observar a recomendação para aplicação dos testes clínicos no rastreio e diagnóstico da neuropatia autonômica e periférica em indivíduos com diabetes mellitus.

Fluxograma 3 - Recomendação para a aplicação dos testes clínicos.

Fonte: Autores.

5. TRATAMENTO

Otimizar o controle da glicose para prevenir ou retardar o desenvolvimento de neuropatia em pessoas com DM1 e retardar a progressão da neuropatia em pessoas com DM2 é fundamental, bem como otimizar a pressão arterial e o controle lipídico sérico (Callaghan *et al.*, 2012a; Tang *et al.*, 2021). No Quadro 6 estão listados os principais objetivos e metas de tratamento.

Quadro 6 - Objetivos e metas de tratamento inicial para neuropatia diabética.

Objetivos e metas de tratamento
> Controle glicêmico adequado; > Controle lipídico; > Controle de pressão arterial; > Estabilização da dor neuropática com tratamento medicamentoso.

Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2023.

5.1. MEDIDAS GERAIS PARA CONTROLE DA NEUROPATIA PERIFÉRICA

CONTROLE GLICÊMICO

O desenvolvimento da NPD e da NAC em pessoas com diabetes tipo 1 demonstrou ser efetivamente retardado ou até mesmo prevenido pelo controle glicêmico rígido, desde que implementado desde o início do curso do diabetes. Embora esta evidência não seja tão positiva para o diabetes tipo 2, alguns estudos demonstraram uma modesta desaceleração da progressão sem reversão da perda neuronal. Vale ressaltar que, segundo a *American Diabetes Association*, as metas glicêmicas recomendadas são: hemoglobina glicada (HbA1c) < 7%; glicemia de jejum entre 80 e 130 mg/dl; e pós prandial < 180 mg/dl (Callaghan *et al.*, 2012a; Pop-Busui *et al.*, 2009).

A redução da glicose, feita por meio de estratégias específicas, pode ter efeitos diferentes. No estudo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes* (BARI 2D), os participantes, particularmente homens, tratados com sensibilizadores de insulina tiveram uma incidência menor de polineuropatia simétrica distal do que aqueles tratados com insulina/sulfonilureia ao longo de 4 anos. Além disso, evidências recentes do estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) mostraram claro benefício do controle intensivo da glicose e da pressão arterial na prevenção da NAC no diabetes tipo 2 (Pop-Busui *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2021).

CONTROLE LIPÍDICO

A dislipidemia é um fator imprescindível no desenvolvimento de neuropatia em pessoas com DM2 e pode influenciar no aumento do risco de neuropatia em pessoas com DM1. Apesar de estar cada vez mais clara a evidência da correlação entre lipídios e desenvolvimento de neuropatia, a intervenção terapêutica ideal não foi identificada. Atividade física, perda de peso e cirurgia bariátrica foram relatados como benéficos em indivíduos com NPD, mas o uso de farmacoterapia hipolipemiante convencional (como estatinas ou fenofibratos) não se mostrou tão efetivo no tratamento ou prevenção do desenvolvimento de NPD (Callaghan *et al.*, 2016; Afshinnia *et al.*, 2022).

A *American Diabetes Association* (2023) refere que para pessoas com diabetes na faixa etária de 20 a 39 anos, com fatores de risco adicionais de doença cardiovascular aterosclerótica, é plausível iniciar a terapia com estatina, além da realização de mudanças no estilo de vida.

Nos indivíduos com diabetes sem doença cardiovascular aterosclerótica, na faixa etária entre 40 e 75 anos, utiliza-se terapia com estatina de intensidade moderada, associada à mudança de estilo de vida. Nos indivíduos com maior risco cardiovascular, incluindo aqueles com um ou mais fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica, recomenda-se o uso de terapia com estatina de alta intensidade, como a Rosuvastatina (CRESTOR®) e a Atorvastatina (Lipitor®), para reduzir o colesterol LDL em $\geq 50\%$ da linha de base, a fim de atingir um colesterol LDL ideal abaixo dos 70 mg/dL. Caso esses indivíduos mantenham um LDL ≥ 70 mg/dL, é possível associar a Ezetimiba (ZIMIEX®) ou um inibidor de PCSK9 à terapia com estatina máxima tolerada. Nos indivíduos com mais de 75 anos e que possuam risco cardiovascular, é plausível tratar a dislipidemia com estatinas de intensidade moderada, levando sempre em consideração as condições clínicas do paciente e os potenciais riscos e benefícios (ADA, 2023).

CONTROLE DE PRESSÃO ARTERIAL

O controle rigoroso da pressão arterial é um pilar fundamental no tratamento de indivíduos com diabetes, mas no que diz respeito à progressão da neuropatia, em especial no DM2, isto se torna ainda mais relevante. Embora os dados de muitos estudos tenham apoiado o papel da hipertensão no risco de desenvolvimento de neuropatia, o estudo Internacional de Prevalência e Tratamento de Diabetes e Depressão (INTERPRET-DD)

revelou a hipertensão como um risco independente de desenvolvimento de NPD. Ademais, no estudo ACCORD, a intervenção intensiva na pressão arterial diminuiu o risco de NAC em 25% (Lu *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2021).

As recomendações da *American Diabetes Association* (2023) para as pessoas com diabetes e hipertensão são de que as metas de pressão arterial devem ser individualizadas, estabelecidas por meio de um processo de tomada de decisão compartilhado que aborde o risco cardiovascular, os possíveis efeitos adversos dos medicamentos anti-hipertensivos e as preferências do paciente. Diante disso, é importante manter a pressão arterial em valores menores que 130 x 80 mmHg, levando em consideração as particularidades de cada paciente.

FISIOTERAPIA

A fisioterapia tem se mostrado como fator positivo no que diz respeito às medidas não farmacológicas para o tratamento da dor neuropática. Pesquisas vêm sendo desenvolvidas com finalidade de compor o tratamento da neuropatia periférica, propondo condutas que auxiliem no aumento da flexibilidade, aumento da força muscular, além de mobilização articular e treinamento postural e de equilíbrio. Todas essas medidas corroboram para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, e por isso é válido enviar esses pacientes para o acompanhamento com fisioterapeuta e educador físico (Akbari *et al.*, 2020).

DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática pode ser grave e afetar a qualidade de vida, limitar a mobilidade e contribuir para a depressão e disfunção social. Não existe nenhuma evidência convincente que o controle glicêmico ou terapias para dor neuropática em diabéticos ou pré-diabéticos sejam resolutivos no que diz respeito à dor neuropática, restando apenas a aplicação de intervenções farmacológicas como alternativa. Uma diretriz recente da Academia Americana de Neurologia recomenda que o tratamento inicial da dor também deve se concentrar no manejo concomitante de distúrbios do sono e do humor devido ao aumento da frequência desses problemas em indivíduos com NPD (Price *et al.*, 2022; Sadosky *et al.*, 2013; Waldfogel *et al.*, 2017).

Existem várias terapias farmacológicas para o tratamento da dor neuropática no diabetes. A atualização da Academia Americana de Neurologia sugeriu que gabapentinoides, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs), bloqueadores dos canais de sódio, antidepressivos tricíclicos (ADTs) e agentes de mecanismo duplo IRSN/opiídeos podem ser considerados no tratamento da dor na NPD. Um estudo comparativo recente sugeriu a equivalência terapêutica para ADTs, IRSNs e gabapentinoides, além de propor uma maior eficácia na terapia combinada quando comparado à monoterapia (Price *et al.*, 2022; Tesfaye *et al.*, 2022).

Gabapentinoides

Os gabapentinoides incluem vários ligantes da subunidade $\alpha 2\text{-d}$ do canal de cálcio. Vários estudos de alta e média qualidade suportam o papel da pregabalina e da gabapentina no tratamento da dor na NPD (Price *et al.*, 2022).

A Pregabalina (Lyrica®/Insit®) é um dos representantes que foi amplamente estudado e recomendado para o uso na NPD dolorosa. Este fármaco pode ser administrado de 2 a 3 vezes ao dia e a maioria dos pacientes requer 300-600 mg/dia para alívio sintomático, a partir de uma dose inicial de 150 mg/dia, e por ser excretado praticamente inalterado na urina, deve-se ter cautela nos pacientes com insuficiência renal com taxa de filtração glomerular $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (Pop-Busui *et al.*, 2022; e Price *et al.*, 2022).

Já a Gabapentina (Neurontin®/Gabapem®), que tem ação semelhante à Pregabalina, foi usada inicialmente como um fármaco antiepiléptico, mas mostrou-se eficaz no tratamento da dor neuropática. Por ter uma meia-vida mais curta, deve ser administrado 3 vezes ao dia, sendo que os estudos demonstram que a maioria dos pacientes respondem a uma dose de 1800 mg/dia e, em poucos casos, necessita-se da dose máxima de 3600 mg/dia (Pop-Busui *et al.*, 2022).

Os efeitos adversos dos fármacos Gabapentinoides geralmente incluem sonolência, tontura e edema periférico, os quais tendem a ser mais graves em indivíduos mais velhos, podendo ser atenuados por doses iniciais mais baixas e titulação mais gradual (Pop-Busui *et al.*, 2022).

IRSNs

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs) incluem Duloxetina, Venlafaxina e Desvenlafaxina. Diversos estudos de alta e média qualidade corroboram para a eficácia da Duloxetina e da Venlafaxina no tratamento da dor neuropática na NPD, sendo que a Duloxetina se mostrou, por meio de vários ensaios clínicos randomizados, ter eficácia semelhante aos gabapentinoides, como Pregabalina e Gabapentina (Pop-Busui *et al.*, 2022; e Price *et al.*, 2022).

A dose da Duloxetina (Velija®/Cymbalta®) usual é de 60 a 120 mg por dia. Vale ressaltar que, por terem mecanismos de ação diferentes, a Duloxetina e a Pregabalina têm sido usados de forma associada na NPD dolorosa, obtendo bons resultados na prática clínica. Por ser um antidepressivo, a Duloxetina também pode ser particularmente útil em

diabéticos que apresentam sintomatologia depressiva e de dor neuropática. Já a Venlafaxina (Efexor®/Venlift®) tem uma dose inicial de 37,5 mg, sendo que a dose de manutenção varia de 75 a 225 mg/dia, divididas em 2 a 3 tomadas diárias. Os principais efeitos colaterais da classe incluem náusea, sonolência, vertigem, dispepsia, constipação, anorexia, constipação, cefaléia, fadiga, xerostomia e insônia, geralmente sendo mais graves em idosos, porém podem ser atenuados com doses mais baixas e titulação mais lenta (Pop-Busui *et al.*, 2022; e Price *et al.*, 2022).

Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos foram estudados para o tratamento da dor, e a maioria dos dados relevantes foi obtida de ensaios com Amitriptilina. A dose usual de Amitriptilina (Amytril®/Elavil®) é de 25 mg/dia, aumentando, se necessário, até a dose máxima de 150 mg/dia. Outro fármaco dessa classe que pode ser usado é a Imipramina (Tofranil®/Impra®), na dose de 25 mg/dia. No entanto, por terem efeitos adversos comuns, especialmente em idosos, como efeitos anticolinérgicos que incluem boca seca, retenção urinária e sonolência, há certa limitação de dose e até mesmo de uso. Ademais, há também advertências para usar esses agentes com cautela na presença de doença isquêmica do coração ou glaucoma (Price *et al.*, 2022; Tesfaye *et al.*, 2022; Pop-Busui *et al.*, 2017).

Tapentadol e Tramadol

O tapentadol e o tramadol são analgésicos opióides de ação central que possivelmente são eficazes no tratamento da dor em NPD ao provocarem analgesia por meio do agonismo do receptor m-opioide e da inibição da recaptação de norepinefrina e serotonina. A dose usual do tramadol (Tramal®/Adorlan®) no formato de administração em cápsulas é de 50 a 100 mg, a cada 4-6 horas. No entanto, seus altos riscos associados à dependência, abuso, sedação e outras complicações, como sonolência, dor de cabeça e motilidade gastrointestinal prejudicada, mesmo em curto prazo, são importantes barreiras ao seu uso. Logo, dadas as evidências sobre riscos versus benefícios potenciais, seus agentes devem ser usados com muita cautela no tratamento da NPD dolorosa, principalmente em idosos (ADA, 2023; Pop-Busui *et al.*, 2017).

Bloqueadores dos Canais de Sódio

Os bloqueadores dos canais de sódio incluem lamotrigina, lacosamida, oxcarbazepina e ácido valpróico. Nessa classe, o fármaco de uso recomendado é o ácido valpróico ou valproato (Depakene®/Depacon®) na dose de 500 a 1200 mg/dia. Por ter efeitos adversos consideráveis como ganho de peso, potencial piora do controle glicêmico e teratogenicidade, esse fármaco não deve ser usado como 1ª linha no tratamento da NPD (ADA, 2023; Price *et al.*, 2022).

Capsaicina

A capsaicina em forma de adesivo na concentração de 8% foi aprovada pela FDA para o tratamento da dor neuropática, sendo um estudo de alta qualidade relatado. Embora esse fármaco tenha sido eficaz na redução da dor em ensaios clínicos de NPD, muitos pacientes são intolerantes aos efeitos colaterais, principalmente dor em queimação ao contato com água morna/quente ou em clima quente. Apesar disso, em indivíduos com contraindicação à farmacoterapia oral ou que prefiram tratamentos tópicos, o uso de Capsaicina tópica (Moment®) a 0,075% pode ser considerado (ADA, 2023).

Carbamazepina e ácido alfa-lipóico

A carbamazepina e o ácido alfa-lipóico, embora não aprovados para o tratamento da NPD dolorosa, podem ser eficazes e considerados úteis nesse cenário. Como o estresse oxidativo desempenha papel fisiopatológico importante na NPD, o uso de antioxidantes como o ácido alfa-lipóico se faz relevante até mesmo na progressão da doença. O uso do ácido alfa-lipóico (Thioctacid®) em dose de 600 mg/dia em um período de 6 meses demonstra importante melhora clínica, com atenuação da dor, dormência e parestesia. Já a Carbamazepina (Tegretol®/Tegretard®) é usada na dosagem de 200 mg, de 2 a 4 vezes ao dia (Callaghan *et al.*, 2016; Callaghan *et al.*, 2021; Afshinnia *et al.*, 2022; Pop-Busui *et al.*, 2017).

5.2. MEDIDAS GERAIS PARA CONTROLE DA NEUROPATIA AUTONÔMICA

Neuropatia Autonômica Cardiovascular

O tratamento da NAC tem como base o controle glicêmico, a intervenção multifatorial e as mudanças no estilo de vida, que envolvem a perda de peso e a prática de exercícios físicos. O tratamento medicamentoso da NAC é geralmente focado em aliviar os sintomas. Para hipotensão ortostática se faz necessário apenas quando sintomático, a fim de minimizar os sintomas posturais, sendo que anteriormente deve-se buscar outras causas de hipotensão postural e orientar o paciente sobre estratégias comportamentais (Spallone *et al.*, 2011).

O tratamento da hipotensão ortostática é complexo e difícil. O objetivo terapêutico é minimizar os sintomas posturais em vez de restaurar a normotensão. Nesse cenário, são necessárias medidas não farmacológicas (ingestão adequada de sal, evitar medicamentos que agravam a hipotensão ou usar roupas compressivas nas pernas e no abdome) e farmacológicas. A atividade física e o exercício devem ser encorajados para evitar o descondicionamento, que é um fator exacerbador da intolerância ortostática (Briasoulis *et al* 2010; Figueroa; Basford; Low, 2010; Jordan *et al.*, 2019).

Na terapêutica medicamentosa da NAC utiliza-se bloqueadores de canal de cálcio de ação mais curta, como a Isradipina (Lomir®/Lomir SRO®) na dosagem de 20 mg/dia, betabloqueadores de ação mais curta, como o Atenolol (Ablok®/Atenol®) na dose de 50-100 mg/dia ou o Metoprolol (Seloken®/Selozone®) na dose de 100-200 mg/dia, e inibidores da enzima conversora de angiotensina, como o Enalapril (Renitec®/Angiopril®) na dose de 20 mg/dia. Nos casos mais graves, podem ser usados medicamentos como a Fludorcortisona (Florinefe®) na dose de 0,1 mg/dia, a Midodrina (Midodrine®) na dose de 2,5 mg/dia e a Droxidopa (Nothra®) (Jordan *et al.*, 2019).

Neuropatia Autonômica Gastrointestinal

O tratamento não medicamentoso da gastroparesia diabética deve ser baseado em um plano alimentar com baixo teor de fibras e gorduras, fornecido em pequenas refeições frequentes com maior proporção de calorias líquidas, associado a redução do tamanho dos alimentos, o que pode melhorar os principais sintomas. (Olausson *et al.*, 2014).

Em casos de gastroparesia grave, são necessárias intervenções farmacológicas. Apenas a metoclopramida (Plasil 10 mg, VO, de 8/8h), um agente procinético, é aprovada pelo FDA para o tratamento da gastroparesia. Contudo, as evidências são baixas e, dado o risco de efeitos adversos graves (sinais extrapiramidais, como reações distônicas agudas, parkinsonismo induzido por drogas, acatisia e discinesia tardia), seu uso na terapêutica além de 12 semanas deixou de ser recomendado, devendo ser usado apenas em casos refratários (Umpierrez *et al.*, 2014).

Outras opções de tratamento medicamentoso incluem domperidona (Motilium 10 mg, VO, 3x ao dia, 15-30min antes das refeições e ao deitar-se, se necessário) e eritromicina (Lactobionato de Eritromicina 250 mg, EV, de 8/8h ou 3 mg/kg EV de 8/8h, dose sem ação bactericida), que só é eficaz para uso de curto prazo devido à taquifilaxia e prolongamento do intervalo QT (Maganti; Onyemere, Jones, 2003; Sugumar; Singh; Pasricha, 2008).

Uma opção mais invasiva é a estimulação elétrica gástrica usando um dispositivo implantável cirurgicamente que, apesar de ter recebido aprovação do FDA, tem eficácia variável e o uso é limitado a indivíduos com sintomas graves e refratários a outros tratamentos (McCallum; Snape; Brody, 2010).

Quadro 7 - Resumo dos fármacos usados no tratamento da neuropatia diabética.

Fármacos usados no tratamento da neuropatia

PERIFÉRICA

- > Gabapentinoides: Pregabalina (Lyrica®/Insit®) e Gabapentina (Neurontin®/Gabapem®)
- > IRSN: Duloxetina (Cymbalta®/Velija®) e Venlafaxina (Efexor®/Venlift®)
- > Antidepressivos tricíclicos: Amitriptilina (Amytril®/Elavil®) e Imipramina (Tofranil®/Impira®)
- > Opióides: Tramadol (Tramal®/Adorlan®)
- > Bloqueadores dos canais de sódio: ácido valpróico/valproato (Depakene®/Depacon®) e Carbamazepina (Tegretol®/Tegretard®)
- > Capsaicina tópica: creme a 0,075% (Moment®)

AUTÔNOMICA

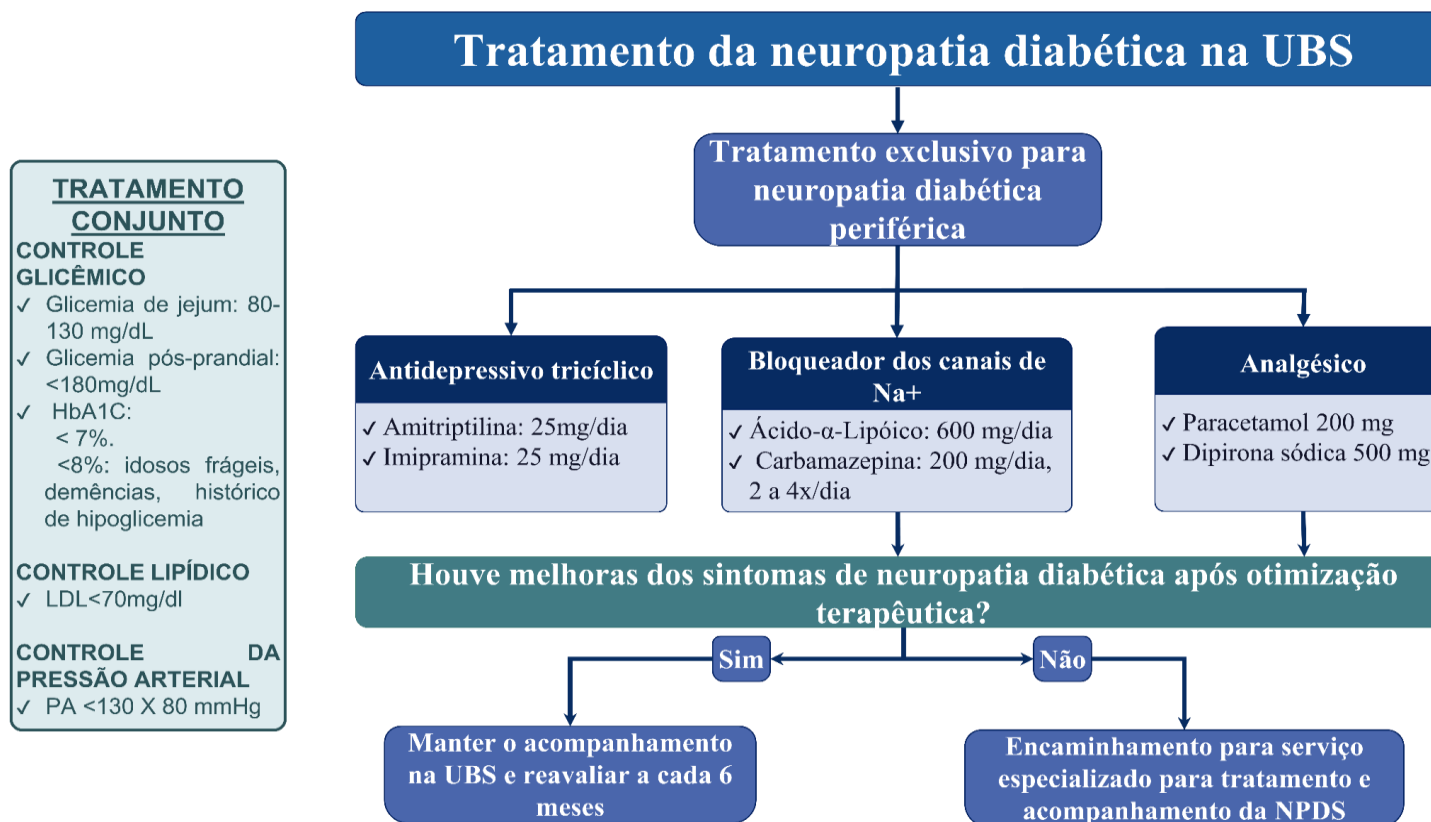
- > Cardiovascular: Isradipina (Lomir®/Lomir SRO®), Atenolol (Ablok®/Atenol®), Metoprolol (Seloken®/Selozone®), Enalapril (Renitec®/Angiopril®), Fludrocortisona (Florinefe®), Midodrina (Midrodine®/Gutron®), Hidroxidopa
- > Gastrointestinal: Domperidona (Motilium®/Peridal®) e Metoclopramida (Plasil®/Primperan®)

Fonte: Autores.

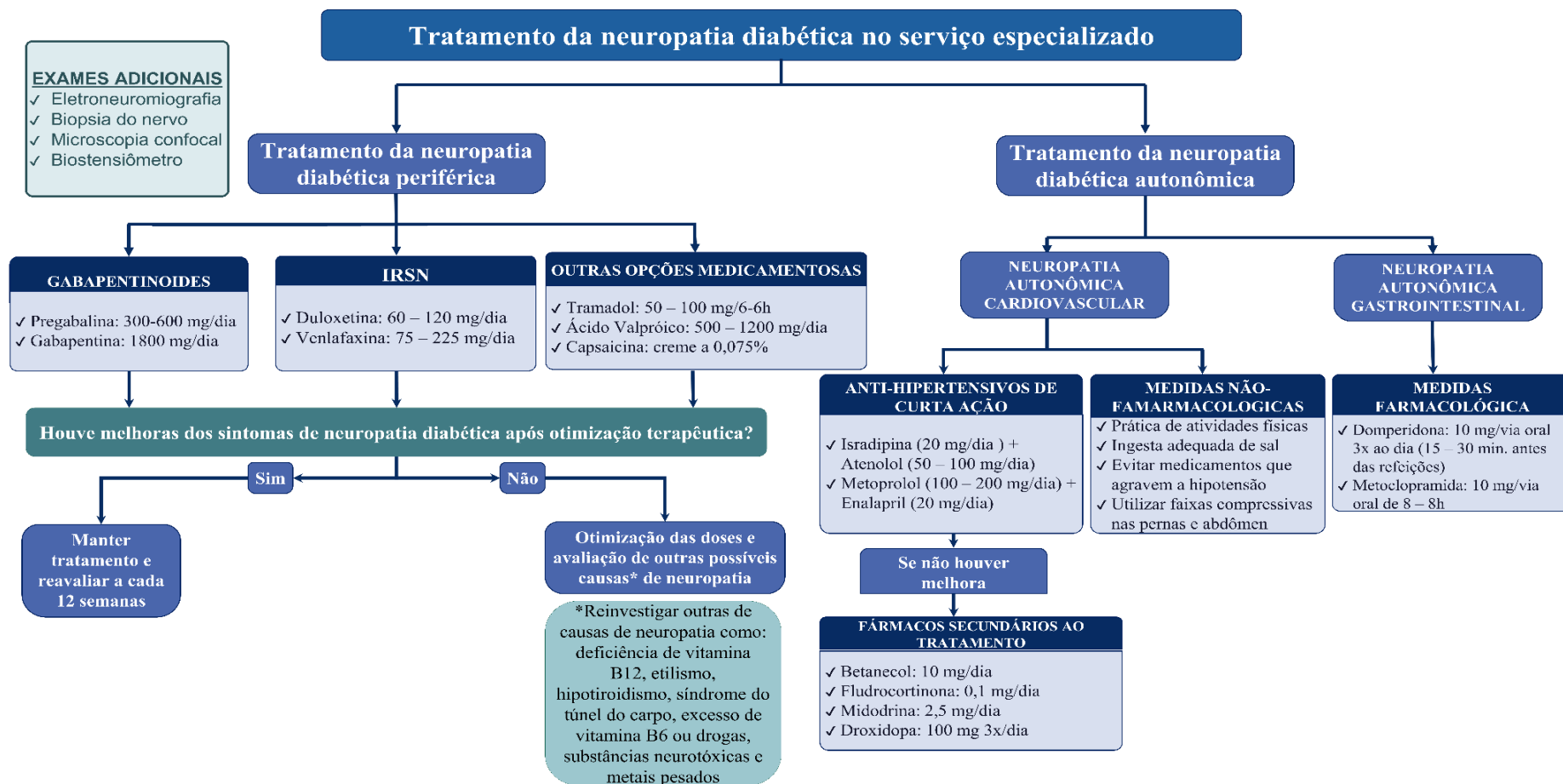
Para avaliação do tratamento farmacológico, deve-se escolher criteriosamente a terapia adequada às necessidades e riscos do paciente. Em seguida, é importante reavaliar a eficácia terapêutica segundo a escala visual analógica (EVA), que é um instrumento de avaliação da evolução da dor em resposta ao tratamento aplicado. A EVA consiste em uma escala visual de intensidade de dor com resposta direta do paciente, a escala inicia em 0, que significa ausência total da dor e 10 significa dor em nível máximo do suportável. Situando-se seguindo: se não houver dor a classificação é 0; dor leve, 1-3; dor moderada, 4-7; dor intensa, 8-10 (SBD, 2022).

Os Fluxogramas 4 e 5 esquematizam o tratamento preconizado para neuropatia diabética tanto para serviço primário de assistência à saúde quanto para o serviço especializado, respectivamente.

Fluxograma 4 – Avaliação do tratamento para dor devido a neuropatia periférica na unidade básica de saúde.



Fonte: Autores

Fluxograma 5 - Avaliação do tratamento para dor devido a neuropatia diabética periférica na unidade especializada.**Fonte:** Autores

6. PREVENÇÃO

Uma das principais formas de prevenção da NPD é o controle glicêmico, tanto no DM1 quanto no DM2. Em indivíduos com DM1, evidências sugerem que os níveis de glicose devem ser controlados de maneira mais intensiva e estável, tanto para a prevenção quanto para o tratamento da NPD. Já no DM2, o controle glicêmico é mais importante no curso da NPD do que na prevenção. Portanto, a falta de um efeito maior e independente do controle glicêmico pode refletir uma diferença na fisiopatologia da NPD no DM2 e pode estar mais relacionada aos componentes da síndrome metabólica. A intervenção nos fatores de risco cardiovascular em indivíduos com DM que podem contribuir para retardar ou prevenir a progressão da NPD incluem controle da pressão arterial, dos lipídios e do peso corporal, evitar o sedentarismo, o tabagismo e o consumo excessivo de álcool (SBD, 2022).

REFERÊNCIAS

- ABBOT, C., MALIK, R., VAN ROSS, E. *et al.* Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community based population in the UK. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 34, n. 10, p. 2220–2224, 2011.
- AFSHINNIA, F., REYNOLDS, E., RAJENDIRAN, T., *et al.* Serum lipidomic determinants of human diabetic neuropathy in type 2 diabetes. **Annals of clinical and translational neurology**, [s. l.]. v. 9, n. 9, p. 1392-1404. 2022.
- AGASHE, S; PETAK, S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. **Methodist Debakey Cardiovasc J**, [s.l.]. v. 14, n. 4, p. 251-256. 2018.
- AKBARI, N. J; HOSSEINIFAR, M.; NAIMI S. S.; MIKAILI S.; RAHBAR S. The efficacy of physiotherapy interventions in mitigating the symptoms and complications of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review. **J Diabetes Metab Disord**, v. 19, p. 1995-2004, 2020.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024: Standards of care in Diabetes. **Diabetes Care**, [s.l.]. v. 47, s. 1. 2024.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, [s.l.]. v. 46, s._1, S203–S215.
- ANTAR, S., *et al.* Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, [s.l.]. v. 168. 2023.
- ARING, A., *et al.* Evaluation and Prevention of Diabetic Neuropathy. **American Academy of Family Physicians**, [s. l.]. v. 7, n. 11, p. 2123-8. 2005.
- BARR, *et al.* Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med**. v. 137, p. 263–72. 2002.
- BELL, D. Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy. **Diabetes Therapy**, [s. l.]. v. 13n n. 10, p. 1715-122. 2022.
- BJORNSTAD, P.; DART, A.; DOAGHUE, K.; DOST, A.; FELDMAN, E.; TAN, G.; WADWA, R.; ZABEEN, B.; MARCOVECCHIO, M. Complicações microvasculares em crianças e adolescentes com diabetes. **Orientações de Consenso da ISPAD** de 2022 para a Prática Clínica. **Pediatr Diabetes** 2022.
- BOULTON, A. J. M. *et al.* Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. **Diabetes Care**, New York, v. 31, n. 8, 2008.

BOULTON, A. Diabetic neuropathy and foot complications. **Handbook of Clinical Neurology**. v. 126, p. 97-107. 2014.

BRIL V, TOMIOKA S, BUCHANAN RA, *et al.* Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Diabetic Medicine**. v. 26, p. 240–246. 2009.

BRIASOULIS, A. *et al.* Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. **J Clin Hypertens**, Greenwich. v. 16, p. 141–148. 2014.

CAIAFA, J. *et al.* Atenção integral ao portador de Pé Diabético. **J Vasc Bras**, [s.l.]. v. 10, n. 4, s. 2. 2011.

CALLAGHAN, B. *et al.* Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. **The Lancet Neurology**, [s. l.]. v. 11, n. 6, p. 521–534, 2012a.

CALLAGHAN, B, LITTLE, A., FELDMAN, E., *et al.* Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.]. v.6., n. 6. 2012b.

CALLAGHAN, B, XIA, R., BANERJEE, M., *et al.*; Health ABC Study. Metabolic syndrome componentes are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 39, n. 5, p.801–807. 2016.

CALLAGHAN, B, *et al.* Diabetic Neuropathy: what does the future hold? **Diabetologia**, [s.l.]. v. 63 p.8917. 2020.

CALLAGHAN, B., REYNOLDS, E., BANERJEE, M., *et al.* Dietary weight loss in people with severe obesity stabilizes neuropathy and improves symptomatology. **Obesity: a Research Journal**, [s. l.]. v. 29, n. 12, p. 2108-2118. 2021.

DROS, J.; WEWERINKE, A.; BINDELS, P. J.; *et al.* Accuracy of Monofilament Testing to Diagnose Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. **The Annals of Family Medicine**, [s. l.]. v. 7, n. 6, p. 555–558, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19901316/>>. Acesso em: 8 dez. 2022.

DIMITROPOULOS, G. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. **World J Diabetes**, v. 5, n. 1, p. 17, 2014.

DO VALE, N., *et al.* Glycated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus in a semi-urban Brazilian population. **Int J Environ Res Public Health**, [s.l.]. v. 16, n. 19, p. 3598. 2019.

ELSAYED, N. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, [s.l.]. v. 46, s. 1, S19–S40. Jun. 2023.

EWING, D, *et al.* Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. **Lancet**, [s.l.]. v. 15, n. 2, p.1354-1356. 1973.

FELDMAN EL, STEVENS MJ, THOMAS PK, et al. A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy. **Diabetes Care**. v. 11, n. 11, 1994.

FELÍCIO, K, et al. Glycemic Variability and Insulin Needs in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Supplemented with Vitamin D: A Pilot Study Using Continuous Glucose Monitoring System. **Current Diabetes Review**. v. 14, n. 4, p. 395-403, 2018.

FELDMAN L., et al. Diabetic neuropathy. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.]. v. 5, n. 1. 2019.

FELDMAN, L., STEVENS, M., THOMAS, P., et al. A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy. **Diabetes Care**. v. 11, n. 11, 1994.

FIGUEROA, J.; BASFORD, J.; LOW, P. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med*, [s.l.]. v. 77, p. 298–306. 2010.

FOSS-FREITAS, et al. Neuropatia Autonômica: Uma Complicação de Alto Risco no Diabetes Melito Tipo 1. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**. v. 52, n. 2. 2008.

GAGLIARDI, A. Neuropatia diabética periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s. l.]. v. 2, n.1, p.67-74. 2003.

GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **Lancet**, London, England. v. 402, p. 203-234. 2023.

GIBBONS, C. H.; FREEMAN, R. Treatment-induced diabetic neuropathy: A reversible painful autonomic neuropathy. **Annals of Neurology**, v. 67, n. 4, p. 534–541, 23 dez. 2009.

GONZALES, A et al. Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. **Diabet Med**, v. 37, p. 689–96 2020.

HENRIQUES, J., et al. Diabetic eye disease. **Acta Médica Portuguesa**. v. 28 n.1 p. 107-13. 2015.

HIRSCFFELD, G., et al. Screening for peripheral neuropathies in children with diabetes: a systematic review. **Pediatrics**, [s.l.]. v. 133, n. 5, p. 1324–1330. 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 2021, Ed. 10a. Disponível em: www.diabetesatlas.org. Acesso em: 22 Jan. 2024.

JENSEN, T. S. The pathogenesis of painful diabetic neuropathy and clinical presentation. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 206, p. 110753–110753, 1 dez. 2023.

JESUDASON, D., et al. Macrovascular risk and diagnostic Criteria for type 2 diabetes: implications for the use of FPG and HbA1c for cost-effective screening. **Diabetes Care**, [s.l.]. v. 26, n. 2, p. 485–90. 2003.

JESUS, P., HARTMANN, L., GABURE, L., *et al.* O valor da ressonância magnética na avaliação da síndrome do túnel do tarso. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 40, n. 4. 2000.

JORDAN J, FANCIULLI A, TANK J, *et al.* Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. **J Hypertens**, v. 37, p. 1541–1546. 2019.

KIEL, J.; KAISER, K. Tarsal Tunnel Syndrome. StatPearls, Treasure Island (FL). 2022.

LEAL, V. **PROTOCOLO DE CONTROLE GLICÊMICO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 E TIPO 2**. 2022. 121 f. Dissertação (Atenção e Estudo Clínico em Diabetes) - Instituto de Ciência da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2022.

LEE, J., *et al.* Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy. **PloS One**, [s. l.]. v. 9, n. 1. 2014.

LU, Y., XING, P., CAI, X., *et al.* Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study. **Frontiers in Public Health**, [s. l.]. v. 8. 2020

MAGANTI, K., ONYEMERE, K., JONES, M. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. **Am J Gastroenterol**, [s. l.]. v. 98, p. 259–263. 2003.

MATHIAS, A.; BRITO, P. Neuropatía compresiva: beneficios de la elongación en el síndrome del túnel carpiano. **EFDeportes**, Buenos Aires. v. 17, n. 167. 2012.

MALIK, R., TESFAYE, S., NEWRICK, K., *et al.* Sural nerve pathology with minimal but progressive neuropathy. **Diabetology**, [s. l.]. v. 48, n. 3, p. 578-85. 2005.

MALIK, R.A., VEVES, A., TESFAYE, S. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, [s. l.]. v. 27, n. 7, p.678-84. 2011.

McCLUM RW, SNAPE W, BRODY F, *et al.* Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 8, p. 947–954. 2010.

MEYER, C.. *et al.* Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 21, n. 11. 1998.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Pé Diabético no Contexto da Neuropatia Diabética e Doença Arterial Periférica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Cartilha. Disponível em:<http://189.28.128.100/dab/docs/geral/pe_diabetico.pdf>. Acesso em: 23 de janeiro de 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual do Pé Diabético. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Manual. Disponível em: <https://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/manual_do_pe_diabetico.pdf>. Acesso em: 23 de janeiro de 2024.

MOISSET, X., BOUHASSIRA, D., AVEZ, C., *et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: a systematic review and French recommendations. **Revue Neurologique**, [s. l.]. v. 176, n. 5, p. 325-352. 2020.

MONDELLI, M.; ARETINI, A.; GINANNESCHI, F. Electrophysiological study of the tibial nerve across the tarsal tunnel in distal symmetric diabetic polyneuropathy. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. Publish Ahead of Print, 14 abr. 2021.

NASCIMENTO, O; PUPE, C.; CAVALCANTI, E. Neuropatia Diabética. **Revista Dor**. São Paulo. v. 17. 2016.

NATHAN, D., *et al.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, [s.l.]. v. 329, p. 977–986. 1993.

NOZABIELI, L. *et al.* RASTREAMENTO DE NEFROPATAS DIABÉTICOS PROPENSOS A FATORES DESENCADEANTES DO PÉ DIABÉTICO. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Fortaleza. v. 23, n. 2, p. 109-117. 2010.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Neuropad for detecting preclinical diabetic peripheral neuropathy. Medical Technologies Guidance 38. [cited 2020 dez 4]; Disponível em: <www.nice.org.uk/guidance/mtg38>.

OLIVEIRA, F., *et al.* Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, [s.l.]. v. 74, n. 8. 2016.

OLAUSSEN, E., STØRSDAL, S., GRUNDIN, H., *et al.* A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. **Am J Gastroenterol**, v. 109, p. 375–385. 2014.

PAPANAS, N., *et al.* A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. **Diabetic Medicine**. v. 30, n. 5, p. 525-34. 2013.

PARISI, T. Meralgia paresthetica: Relation to obesity, advanced age, and diabetes mellitus. **Neurology**. v. 77, n.16. 2011.

PATEL, A., *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med**, [s. l.]. v. 358, p. 2560–72. 2008.

PAULA, S. *et al.* Avaliação clínica a longo prazo - pelo sinal de Phalen, Tinel e parestesia noturna - dos pacientes submetidos a cirurgia de liberação do túnel do carpo com instrumento de Paine®. **Acta ortop bras**, [s.l.]. v. 14, n. 4, p. 213–216. 2006.

PEDROSA, H. Neuropatia diabética. Ebook 2015. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. Disponível em: www.diabetes.org.br.

PEDROSA, H., BRAVER, J., ROLIM, L., et al. Neuropatía autonómica diabética. **Revista de la Asociación Latino Americana de Diabetes**, [s. l.]. ALAD. 2019. Disponível em: <https://www.revistaalad.com/abstract.php?id=397>. Acesso em: 10 dez. 2022.

PETROIANU, G. et al. Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies. **Frontiers in cell and developmental biology**, [s.l.]. v. 11. 2023.

POP-BUSUI, R., LOW, P., WABERSKI, B., et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). **Circulation**, [s. l.]. v. 119, p. 2886–2893. 2009.

POP-BUSUI, R., LU, J., BROOKS, M., et al. BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) cohort. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 36, p. 3208–3215. 2013.

POP-BUSUI, R., et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 40, n.1, p. 136-154, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999003/>. Acesso em: 8 dez. 2022.

POULOSE, S. et al. Usefulness of the NC-stat DPNCheck nerve conduction test in a community pharmacy as an educational tool for patients with diabetes. **Canadian Pharmacist Journal**. v. 148, n. 1, p. 17–20. Jan. 2015.

PRICE, R., SMITH, D., FRANKLIN, G., et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN Guideline Subcommittee. **Neurology**, [s. l.]. v. 98, p.31–43. 2022.

QUAGGIO, C. et al. Uso dos Monofilamentos de Semmes Weinstein nos últimos cinco anos: revisão bibliográfica. **Salusvita**, [s.l.]. v. 35, n. 1, p. 129-142. 2016.

ROLIM, L., THYSSEN, P., FLUMIGNAN, R., et al. Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, [s. l.]. 2022.

ROJAS, J., et al. Peripheral and autonomic neuropathy in an adolescent with type 1 diabetes mellitus: evidence of symptom reversibility after successful correction of hyperglycemia. **Journal of Research in Diabetes**, [s. l.]. v. 2014, p. 22. 2014.

SABANAYAGAM, C., et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? **Diabetologia**, [s.l.]. v. 52, n. 7, p. 1279–89. 2009.

SADOSKY, A., SCHAEFER C, MANN R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, [s. l.]. v. 2013, n. 6, p. 79–92. 2013.

SANTANA, E., *et al.* Disabilities in leprosy: construction and validation of an instrument on professional knowledge and attitudes. **Rev Bras Enferm**, [s.l.]. v. 74, n. 5. 2021.

SINNREICH, M., TAYLOR, B., DYCK, P. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features and patho- physiological basis. **Neurologist**, [s.l.]. v. 11, n. 2, p.63-79. 2005.

SILVA, C., *et al.* Monofilamento: conhecimento sobre sua utilização. **Rev Estima**, [s. l.]. v. 15, n. 2, p. 74-81. 2017.

SILVA, L. *et al.* Improvement in Cardiovascular Autonomic Neuropathy After High-Dose Vitamin D Supplementation in Patients With Type 1 Diabetes *Frontiers in Endocrinology*, [s.l.]. v.11. 2020.

SILVA, R., SOUZA, M., ALENCAR, I., *et al.* Neuropatias periféricas diabéticas como complicações da diabetes mellitus: estudo de revisão. **Revista Saúde Coletiva**, [s. l.]. v. 11, n. 67. 2021.

SILVERTHORN DU. **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada**. 7ª ed. Artmed. 2017.

SOLANSKI, J. *et al.* Prevalence and correlates of vibration perception threshold based diabetic peripheral neuropathy in Gujarati urban population: A cross sectional study. **J Family Med Prim Care**, [s.l.]. v. 11, n. 11, p. 7055-7059. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022-2023: Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética**. Editora Clannad. São Paulo. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. **Diretrizes 2019-2020**. CLANAD Editora Científica: São Paulo, 383p., 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022: Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética**. Editora Clannad. São Paulo. 2022.

SPALLONE V., ZIEGLER D., FREEMAN R., *et al.* Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management. **Diabetes Metab Res Rev**, [s.l.]. v. 27, p. 639-653. 2011.

SUGUMAR, A.; SINGH, A.; PASRICHA, P. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 6, p. 726–733. 2008.

SUN, H., *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. **Diabetes Res Clin Pract**. 2022.

TAYLOR, A., *et al.* The use of metformin is associated with decreased lumbar radiculopathy pain. **Journal of Pain Research**, [s. l.]. v. 6. 2013.

TANG, Y, SHAH, H., BUENO JUNIOR, C., *et al.* Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 44, n.1, p. 164-173. 2021.

TESFAYE, S., BOULTON, J., DYCK, P. *et al.* On behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria and estimation of severity and treatments. **Diabetes Care**, [s. l.]. v. 33, p. 2285 - 2293. 2010.

TESFAYE, S., VILEIKYTE, L., RAYMAN, G., *et al.* Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, [s. l.]. v. 27, n. 7, p. 629-38. 2011.

TESFAYE, S., SELVARAJAH, D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, [s. l.]. v. 28, p. 8-14. 2012.

TESFAYE, S., SLOAN, G., PETRIE, J., *et al.* Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. **The Lancet**, [s. l.]. v. 400, p. 680-690. 2022.

THOMAS, P. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes**, [s.l.]. v. 46, s. 2. 1997.

TSAPAS, A., *et al.* A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. **Metabolism**, [s.l.]. v. 63, n. 4, p. 584-92. 2014.

UMPIERREZ, G. Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. **American Diabetes Association**. 6^a ed. 2014.

VINIK, A., ERBAS, T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, [s. l.]. v. 68, n. 11. 2001.

VOLPON J. *et al.* Semiologia ortopédica. Medicina, Ribeirão Preto, 29: 67-79, jan./mar. 1996.

WALDFOGEL, J., NESBIT, S., DY, S., *et al.* Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. **Neurology**, [s. l.]. v. 88, n. 20, p. 1958-1967. 2017.

WATSON, J., DYCK, J. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. **Mayo clinic**. v. 90, n. 7, p. 940-951. jul. 2015.

WAGENAAR, I. *et al.* Early detection of neuropathy in leprosy: a comparison of five tests for field settings. **Infect Dis Poverty**, [s.l.]. v. 6, n. 115. 2017.

APENDICE B - REFERÊNCIAS OBTIDAS NA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

	AUTOR	TÍTULO DO ARTIGO	PERÍODICO	DELINEAMENTO DO ESTUDO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
1	ABBOT, C., MALIK, R., VAN ROSS, E. et al.	Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community based population in the UK.	Diabetes Care	Estudo de coorte	Nível 3
2	AGASHE, S; PETAK, S.	Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. Methodist Debakey Cardiovasc J	Methodist Debakey Cardiovasc J	Estudo de coorte	Nível 3
3	AFSHINNIA, F., REYNOLDS, E., RAJENDIRAN, T., et al.	Serum lipidomic determinants of human diabetic neuropathy in type 2 diabetes.	Annals of Clinical and Translational Neurology	Estudo de coorte	Nível 3
4	AKBARI, N., et al	The efficacy of physiotherapy interventions in mitigating the symptoms and complications of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review.	J Diabetes Metab Disord	Revisão sistemática	Nível 1
5	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION	Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes	Diabetes Care	Meta-análise	Nível 1
6	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION	Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023.	Diabetes Care	Meta-análise	Nível 1
7	ANTAR, S., et al.	Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments.	Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedicine & pharmacotherapy,	Revisão sistemática	Nível 1
8	ARING, A., et al.	Evaluation and Prevention of Diabetic Neuropathy	American Academy of Family Physicians	Estudo de coorte	Nível 3
9	BARR, et al	Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus	Ann Intern Med	Revisão sistemática	Nível 1
10	BELL, D	Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy	Diabetes Therapy	Revisão sistemática	Nível 1
11	BJORNSTAD, et al	Complicações microvasculares em crianças e adolescentes com diabetes	Pediatr Diabetes	Revisão sistemática	Nível 1
12	BOULTON, A. J. M. et al.	Comprehensive foot examination and risk	Diabetes Care	Revisão sistemática	Nível 1

		assessment: a report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists.			
13	BOULTON, A	Diabetic neuropathy and foot complications	Handbook of Clinical Neurology.	Estudo clínico controlado randomizado prospectivo	Nível 2
14	BRIL V, TOMIOKA S, BUCHANAN RA, et al.	Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy.	Diabetic Medicine	Estudo clínico controlado e randomizado	Nível 2
15	BRIASOULIS, A. et al.	Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches.	J Clin Hypertens	Estudo transversal	Nível 4
16	CAIAFA, J. et al.	Atenção integral ao portador de Pé Diabético.	J Vasc Bras	Revisão de literatura	Nível 4
17	CALLAGHAN, B. et al.	Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments.	The Lancet Neurology	Revisão de literatura	Nível 4
18	CALLAGHAN, B., LITTLE, A., FELDMAN, E., et al.	Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy.	Cochrane Database of Systematic Reviews	Revisão sistemática	Nível 1
19	CALLAGHAN, B., XIA, R., BANERJEE, M., et al.	Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status.	Diabetes Care	Estudo de coorte	Nível 3
20	CALLAGHAN, B., et al.	Diabetic Neuropathy: what does the future hold?	Diabetologia	Revisão de literatura	Nível 4
21	CALLAGHAN, B., REYNOLDS, E., BANERJEE, M., et al.	Dietary weight loss in people with severe obesity stabilizes neuropathy and improves symptomatology.	Obesity: a Research Journal	Estudo de coorte	Nível 3
22	DROS, J.; WEWERINKE, A.; BINDELS, P. J.; et al.	Accuracy of Monofilament Testing to Diagnose Peripheral Neuropathy: A Systematic Review	Diabetes Care	Revisão sistemática	Nível 1
23	DIMITROPOULOS, G; TAHRANI, A., STEVENS, M.	Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus	World of Journal of Diates	Revisão de literatura	Nível 4
24	DO VALE, N., et al.	Glycated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus in a semi-urban Brazilian population	Int J Environ Res Public Health	Estudo transversal	Nível 4
25	ELSAYED, N.	Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023.	Diabetes Care	Revisão de literatura	Nível 4
26	EWING, D, et al.	Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy	Lancet	Estudo transversal	Nível 4

27	FELDMAN, L., STEVENS, M., THOMAS, P., et al.	A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy	Diabetes Care	Estudo transversal	Nível 4
28	FELDMAN L., et al.	Diabetic neuropathy	Nature Reviews Disease Primers	Revisão de literatura	Nível 4
29	FELÍCIO, K, et al.	Glycemic Variability and Insulin Needs in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Supplemented with Vitamin D: A Pilot Study Using Continuous Glucose Monitoring System.	Diabetes Care	Estudo clínico não randomizado e/ou não controlado	Nível 3
30	FIGUEROA, J.; BASFORD, J.; LOW, P.	Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C.	Cleve Clin J Med	Revisão de literatura	Nível 4
31	FOSS-FREITAS, et al.	Neuropatia Autonômica: Uma Complicação de Alto Risco no Diabetes Melito Tipo 1.	Arquivo Brasileiro Endocrinologi a e Metabologia.	Revisão de literatura	Nível 4
32	GAGLIARDI, A.	Neuropatia diabética periférica.	Jornal Vascular Brasileiro	Revisão de literatura	Nível 4
33	GBD 2021 Diabetes Collaborators.	Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021.	Lancet	Estudo transversal	Nível 4
34	GIBBONS, C. H.; FREEMAN, R.	Treatment-induced diabetic neuropathy: A reversible painful autonomic neuropathy.	Annals of Neurology	Estudo de coorte	Nível 3
35	GONZALES, A et al.	Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes	Diabet Med	Estudo transversal	Nível 4
36	HENRIQUES, J., et al.	Diabetic eye disease	Acta Médica Portuguesa	Revisão de literatura	Nível 4
37	HIRSCFFELD, G., et al.	Screening for peripheral neuropathies in children with diabetes: a systematic review	Pediatrics	Revisão sistemática	Nível 1
38	INTERNATIONA L DIABETES FEDERATION	IDF Diabetes Atlas, 2021	International Diabetes Federation	Revisão de literatura	Nível 4
39	JESUDASON, D., et al.	Macrovascular risk and diagnostic Criteria for type 2 diabetes: implications for the use of FPG and HbA1c for cost- effective screening	Diabetes Care	Estudo transversal	Nível 4
40	JESUS, P., HARTMANN, L., GABURE, L., et al.	O valor da ressonância magnética na avaliação da síndrome do túnel do tarso	Revista Brasileira de Reumatologia	Estudo transversal	Nível 4

41	JORDAN J, FANCIULLI A, TANK J, et al.	Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension	J Hypertens	Revisão de literatura	Nível 4
42	KIEL, J.; KAISER, K.	Tarsal Tunnel Syndrome.	StatPearls	Revisão sistemática	Nível 1
43	LEAL, V.	PROTOCOLO DE CONTROLE GLICÊMICO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 E TIPO 2	Dissertação	Coprodução	Nível 4
44	LEE, J., et al.	Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy.	PloS One	Estudo transversal	Nível 4
45	LU, Y., XING, P., CAI, X., et al.	Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study.	Frontiers in Public Health	Estudo transversal	Nível 4
46	MAGANTI, K., ONYEMERE, K., JONES, M.	Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review.	Am J Gastroenterol	Revisão sistemática	Nível 1
47	MATHIAS, A.; BRITO, P.	Neuropatía compresiva: beneficios de la elongación en el síndrome del túnel carpiano.	EFDeportes	Estudo transversal	Nível 4
48	MALIK, R., TESFAYE, S., NEWICK, K., et al.	Sural nerve pathology with minimal but progressive neuropathy	Diabetology	Estudo de coorte	Nível 3
49	MALIK, R.A., VEVES, A., TESFAYE, S.	Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy	Diabetes Metabolism Research and Reviews	Revisão de literatura	Nível 4
50	McCLUM RW, SNAPE W, BRODY F, et al.	Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study	Clin Gastroenterol Hepatol	Estudo clínico não randomizado e/ou não controlado	Nível 3
51	MEYER, C. et al.	Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients.	Diabetes Care	Estudo transversal	Nível 4
52	MINISTÉRIO DA SAÚDE	Pé Diabético no Contexto da Neuropatia Diabética e Doença Arterial Periférica.	Diretriz	Estudo transversal	Nível 4
53	MINISTÉRIO DA SAÚDE	Manual do Pé Diabético	Diretriz	Revisão de literatura	Nível 4

54	MOISSET, X., BOUHASSIRA, D., AVEZ, C., et al.	Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: a systematic review and French recommendations	Revue Neurologique	Revisão sistemática	Nível 1
55	MONDELLI, M.; ARETINI, A.; GINANNESCHI, F.	ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY OF THE TIBIAL NERVE ACROSS THE TARSAL TUNNEL IN DISTAL SYMMETRIC DIABETIC POLYNEUROPATHY.	American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation	Estudo transversal	Nível 4
56	NASCIMENTO, O; PUPE, C.; CAVALCANTI, E.	Neuropatia diabética	Revista Dor	Revisão de literatura	Nível 4
57	NATHAN, D., et al.	The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus.	N Engl J Med	Estudo clínico controlado randomizado prospectivo	Nível 2
58	NOZABIELI, L. et al.	RASTREAMENTO DE NEFROPATIAS DIABÉTICAS PROPENSOS A FATORES DESENCADEANTES DO PÉ DIABÉTICO.	Revista Brasileira em Promoção da Saúde	Estudo transversal	Nível 4
59	NICE	Neuropad for detecting preclinical diabetic peripheral neuropathy	Medical Technologies Guidance	Revisão de literatura	Nível 4
60	OLIVEIRA, F., et al.	Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument	Arq. Neuro-Psiquiatr	Estudo transversal	Nível 4
61	OLAUSSEN, E., STØRSDUD, S., GRUNDIN, H., et al.	A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial.	Am J Gastroenterol	Estudo clínico controlado randomizado prospectivo	Nível 2
62	PAPANAS, N., et al.	A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy	Diabetic Medicine	Revisão sistemática	Nível 1
63	PARISI, T.	Meralgia paresthetica: Relation to obesity, advanced age, and diabetes mellitus.	Neurology	Estudo de coorte	Nível 3
64	PATEL, A., et al.	Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.	N Engl J Med	Estudo clínico controlado randomizado prospectivo	Nível 2
65	PAULA, S. et al.	Avaliação clínica a longo prazo - pelo sinal de Phalen, Tinel e parestesia noturna - dos pacientes submetidos a cirurgia de liberação do túnel do carpo com instrumento de Paine®.	Acta ortop bras	Estudo transversal	Nível 4
66	PEDROSA, H.	Neuropatia diabética.	Sociedade Brasileira de Diabetes	Revisão de literatura	Nível 4

67	PEDROSA, H., BRAVER, J., ROLIM, L., et al.	Neuropatía autonómica diabética.	Revista de la Asociación Latino Americana de Diabetes	Revisão de literatura	Nível 4
68	PETROIANU, G. et al.	Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies.	Frontiers in cell and developmental biology	Revisão de literatura	Nível 4
69	POP-BUSUI, R., LOW, P., WABERSKI, B., et al.	Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC).	Circulation	Estudo de coorte	Nível 3
70	POP-BUSUI, R., LU, J., BROOKS, M., et al.	BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) cohort.	Diabetes Care	Estudo de coorte	Nível 3
71	POP-BUSUI, R., et al.	Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association.	Diabetes Care	Revisão de literatura	Nível 4
72	POULOSE, S. et al.	Usefulness of the NC-stat DPNCheck nerve conduction test in a community pharmacy as an educational tool for patients with diabetes	Canadian Pharmacist Journal	Estudo transversal	Nível 4
73	PRICE, R., SMITH, D., FRANKLIN, G., et al.	Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN Guideline Subcommittee.	Neurology	Revisão sistemática	Nível 1
74	QUAGGIO, C. et al.	Uso dos Monofilamentos de Semmes Weinstein nos últimos cinco anos: revisão bibliográfica.	Salusvita	Revisão de literatura	Nível 4
75	ROLIM, L., THYSSEN, P., FLUMIGNAN, R., et al.	Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética.	Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes	Revisão sistemática	Nível 1
76	ROJAS, J., et al.	Peripheral and autonomic neuropathy in an adolescent with type 1 diabetes mellitus: evidence of symptom reversibility after successful correction of hyperglycemia.	Journal of Research in Diabetes	Revisão de literatura	Nível 4
77	SABANAYAGAM, C., et al.	Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes?	Diabetologia	Estudo transversal	Nível 4

78	SADOSKY, A., SCHAEFER C, MANN R, et al.	Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey.	Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy	Estudo transversal	Nível 4
79	SANTANA, E., et al.	Disabilities in leprosy: construction and validation of an instrument on professional knowledge and attitudes.	Rev Bras Enferm	Estudo transversal	Nível 4
80	SINNREICH, M., TAYLOR, B., DYCK, P.	Diabetic neuropathies. Classification, clinical features and patho- physiological basis.	Neurologist	Revisão de literatura	Nível 4
81	SILVA, C., et al.	Monofilamento: conhecimento sobre sua utilização.	Rev Estima	Estudo descritivo	Nível 4
82	SILVA, L. et al.	Improvement in Cardiovascular Autonomic Neuropathy After High-Dose Vitamin D Supplementation in Patients With Type 1.	Diabetes Frontiers in Endocrinology	Estudo clínico não randomizado e/ou não controlado	Nível 3
83	SILVA, R., SOUZA, M., ALENCAR, I., et al.	Neuropatias periféricas diabéticas como complicações da diabetes mellitus: estudo de revisão.	Revista Saúde Coletiva	Revisão de literatura	Nível 4
84	SILVERTHORN, D	Fisiologia Humana: uma abordagem integrada	Livro referência	Livro	-
85	SOLANSKI, J. et al.	Prevalence and correlates of vibration perception threshold based diabetic peripheral neuropathy in Gujarati urban population: A cross sectional study	J Family Med Prim Care	Estudo transversal	Nível 4
86	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD)	Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022-2023: Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética	Diretriz	Revisão sistemática	Nível 1
87	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD)	Diretrizes 2019-2020.	Diretriz	Revisão sistemática	Nível 1
88	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD)	Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022: Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética.	Diretriz	Revisão sistemática	Nível 1
89	SPALLONE V., ZIEGLER D., FREEMAN R., et al.	Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management.	Diabetes Metab Res Rev	Revisão sistemática	Nível 1
90	JENSEN, T. S.	The pathogenesis of painful diabetic neuropathy and clinical presentation.	Diabetes Research and Clinical Practice	Revisão de literatura	Nível 4

91	SUGUMAR, A.; SINGH, A.; PASRICHA, P.	A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis.	Clin Gastroenterol Hepatol	Revisão sistemática	Nível 1
92	SUN, H., et al.	IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045.	Diabetes Res Clin Pract	Estudo transversal	Nível 4
93	TAYLOR, A., et al.	The use of metformin is associated with decreased lumbar radiculopathy pain.	Journal of Pain Research	Revisão de literatura	Nível 4
94	TANG, Y, SHAH, H., BUENO JUNIOR, C., et al.	Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial.	Diabetes Care	Estudo clínico controlado e randomizado	Nível 2
95	TESFAYE, S., BOULTON, J., DYCK, P. et al.	On behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria and estimation of severity and treatments.	Diabetes Care	Revisão de literatura	Nível 4
96	TESFAYE, S., VILEIKYTE, L., RAYMAN, G., et al.	Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management.	Diabetes Metabolism Research and Reviews	Revisão de literatura	Nível 4
97	TESFAYE, S., SELVARAJAH, D.	Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy.	Diabetes Metabolism Research and Reviews	Revisão de literatura	Nível 4
98	TESFAYE, S., SLOAN, G., PETRIE, J., et al.	Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial.	The lancet	Estudo clínico não randomizado e/ou não controlado	Nível 3
99	THOMAS, P.	Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy.	Diabetes	Diretriz	Nível 1
100	TSAPAS, A. et al.	A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis.	Metabolism	Meta-análise	Nível 1
101	UMPIERREZ, G.	Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders	American Diabetes Association	Diretriz	Nível 1
102	VINIK, A., ERBAS, T.	Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy.	Cleveland Clinic Journal of Medicine	Revisão de literatura	Nível 4
103	VOLPON J. et al	Semiologia ortopédica	Revista USP	Revisão de literatura	Nível 4

104	WALDFOGEL, J., NESBIT, S., DY, S., et al.	Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review.	Neurology	Revisão sistemática	Nível 1
105	WATSON, J., DYCK, J.	Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management.	Mayo clinic	Revisão de literatura	Nível 4
106	WAGENAAR, I. et al.	Early detection of neuropathy in leprosy: a comparison of five tests for field settings.	Infect Dis Poverty	Estudo transversal	Nível 4

APÊNDICE C - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

A. Identificação	
Título do artigo:	
Título do periódico:	
Autores:	
País	
Idioma	
Ano de publicação	
B. Características metodológicas do estudo	
1. Delineamento do estudo	☐ meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados ☐ revisão sistemática de estudos clínicos controlados e randomizados; ☐ estudo clínico randomizado e controlado ☐ estudo clínico não randomizado e/ou controlado ☐ estudo de coorte ☐ estudo caso-controle ☐ estudo transversal ☐ _____
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção ☐ Randômica ☐ Conveniência ☐ Outra _____ 3.2 Tamanho (n) ☐ Inicial _____ ☐ Final _____
4. Intervenções realizadas	4.1 Grupo controle: sim ☐ não ☐ não aplicável ☐ 4.2 Duração do estudo _____
5. Conclusões	
6. Nível de evidência	

Fonte: Adaptado de Souza *et al.*, 2010.

ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes Mellitus na atenção primária à saúde.

Pesquisador: João Soares Felício

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39536920.5.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.481.093

Apresentação do Projeto:

Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes mellitus na atenção primária à saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Elaborar e implementar protocolos na atenção primária à saúde para propiciar o melhor controle do Diabetes mellitus tipo 2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quebra de privacidade das informações pessoais dos sujeitos envolvidos na pesquisa, contornado com a responsabilidade do pesquisador em assegurar o sigilo das informações obtidas.

Benefícios:

Aquisição de informações sobre o diabetes, melhorando assim, a educação sobre a doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Importante, uma vez que, pode trazer benefícios à saúde dos sujeitos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos devidamente apresentados.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

**UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 4.481.093

Recomendações:

Aprovado sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1647351.pdf	26/10/2020 16:58:29		Aceito
Outros	Declaracao_Cumprimentos_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:44:12	João Soares Felicio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Relatorio_infraestrutura_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:43:39	João Soares Felicio	Aceito
Folha de Rosto	FR_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:42:34	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:44	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Declaracao_Responsabilidade_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:29	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Isencao_Onus_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:06	João Soares Felicio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Profissional_Saude.docx	23/10/2020 09:34:35	João Soares Felicio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V1_09ou2020_Principal.docx	23/10/2020 09:34:28	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_protocolo_Profissionais_Saude.docx	23/10/2020 09:34:20	João Soares Felicio	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_Protocolo_DM2.docx	23/10/2020 09:33:59	João Soares Felicio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CNPQ.docx	23/10/2020 09:32:01	João Soares Felicio	Aceito
Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	23/10/2020	João Soares Felicio	Aceito

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 4.481.093

Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	09:31:42	João Soares Felício	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	23/10/2020 09:31:26	João Soares Felício	Aceito
Outros	02_Sumario.docx	23/10/2020 09:31:04	João Soares Felício	Aceito
Outros	01_Informacoes_Gerais.docx	23/10/2020 09:30:37	João Soares Felício	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 22 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Kátia Regina Silva da Fonseca
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-6754 **Fax:** (91)3201-6663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br

ANEXO B - APROVAÇÃO NO EDITAL DO CNPq



Resultado Final

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

Propostas RECOMENDADAS quanto ao Mérito Técnico Científico, Enquadradas quanto aos requisitos da Chamada e Classificadas pelo Comitê de Relevância Social dentro do limite orçamentário da Chamada

Processo	Proponente	Valor Total do Projeto R\$
443193/2020-7	Adriano Akira Ferreira Hino	19.964,00
442877/2020-0	Aline Cristine Souza Lopes	294.520,00
441310/2020-6	Diego Augusto Santos Silva	246.000,00
443291/2020-9	Edilene Maria Queiroz Araújo	190.573,47
442632/2020-7	Elizabeth Silaid Muxfeldt	414.096,00
442198/2020-5	Helena Alves de Carvalho Sampaio	255.932,54
443006/2020-2	Larissa Fortunato Araújo	283.261,00
443256/2020-9	Larissa Galastri Baraldi	103.030,00
443178/2020-8	Larissa Loures Mendes	100.000,00
443162/2020-4	Liliane Viana Pires	117.100,00
443174/2020-2	Luciane Bisognin Ceretta	296.550,00
443333/2020-3	Luís Roberto Almeida Gabriel Filho	115.000,00
442183/2020-8	Luisa Helena de Oliveira Lima	42.880,00
442439/2020-2	Marcelo Rodrigues Gonçalves	293.460,80
442805/2020-9	Maria de Fátima Mantovani	82.980,00
443099/2020-0	Maria del Carmen Bisi Molina	197.440,00
443189/2020-0	Maria do Socorro Castelo Branco de Oliveira Bastos	286.315,38
443147/2020-5	Marta Maria de Franca Fonteles	222.855,40
442831/2020-0	Michael Pereira da Silva	60.000,00
442346/2020-4	Raquel de Deus Mendonça	157.748,07
443097/2020-8	Vania Celina Dezoti Micheletti	248.218,00



Resultado Final

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

Propostas RECOMENDADAS quanto ao Mérito Técnico Científico e Classificadas pelo Comitê de Relevância Social fora do limite orçamentário da Chamada

PROCESSO	PROPONENTE
443337/2020-9	Adair Roberto Soares dos Santos
443051/2020-8	Adriana Gomes Magalhães
443206/2020-1	Alessandra da Silva Pereira
442941/2020-0	Alexandra Dias Moreira
443307/2020-2	Amilton Vieira
442531/2020-6	Ana Carolina Bertoletti De Marchi
442083/2020-3	Ana Roberta Vilarouca da Silva
441383/2020-3	André de Oliveira Baldoni
443143/2020-0	Andréa Maria Eleutério de Barros Lima Martins
442596/2020-0	Anelise Reis Gaya
442554/2020-6	Beatriz D'Agord Schaan
443137/2020-0	Braulio Henrique Magnani Branco
443284/2020-2	Bruna Eibel
442859/2020-1	Camila Elizandra Rossi
443318/2020-4	Carla Helena Augustin Schwanke
443240/2020-5	Carla Vitola Gonçalves
442971/2020-6	Carlos Alexandre Molena Fernandes
442865/2020-1	Carlos Roberto Galia
442954/2020-4	Cézane Priscila Reuter
443001/2020-0	Cibele Aparecida Crispim
443190/2020-8	Claudia de Souza Lopes
443011/2020-6	Clodoaldo Antônio De Sá
442567/2020-0	Dahan da Cunha Nascimento
442679/2020-3	Dalton Muller Pessoa Filho
442523/2020-3	Deborah Carvalho Malta
442341/2020-2	Denise Maria Guerreiro Vieira da Silva
442860/2020-0	Douglas Kazutoshi Sato
443254/2020-6	Eduardo Buozzi Moffa
442782/2020-9	Elaine Hatanaka Dermargos
444426/2020-5	Eveline Torres Pereira
443245/2020-7	Fernando de Mello Almada Giuffrida
442323/2020-4	Franciele Ani Caovilla Follador
443056/2020-0	Gabriela Heiden Teló



Resultado Final

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

443134/2020-0	Gabriela Maria Cavalcanti Costa
442794/2020-7	George Luiz Lins Machado Coelho
443112/2020-7	Gustavo de Azevedo Carvalho
441625/2020-7	Hosana Gomes Rodrigues
442222/2020-3	Ilana Nogueira Bezerra
442645/2020-1	Izabelle Mont'Alverne Napoleão Albuquerque
442336/2020-9	Jacqueline Isaura Alvarez Leite
442422/2020-2	Jamile Sanches Codogno
443128/2020-0	Jean Carl Silva
442289/2020-0	João Guilherme Bezerra Alves
443156/2020-4	João Henrique da Costa Silva
442634/2020-0	João Soares Felício
443150/2020-6	José Cazuza de Farias Júnior
442811/2020-9	Julicristie Machado de Oliveira
443170/2020-7	Kalidia Felipe de Lima Costa
443081/2020-4	Karla Fabiana Goessler
442992/2020-3	Kenia Mara Baiocchi de Carvalho
443241/2020-1	Leonardo Pestillo de Oliveira
443325/2020-0	Lilian Pinto da Silva
442927/2020-7	Luciana da Conceição Antunes
442950/2020-9	Lucy de Oliveira Gomes
441597/2020-3	Marcelle Aparecida de Barros Junqueira
442176/2020-1	Marcelo Teixeira
442418/2020-5	Márcia Zampieri Grohmann
442919/2020-4	Márcio Flávio Moura de Araújo
443177/2020-1	Maria Teresa Anselmo Olinto
442996/2020-9	Maria Teresa Zanella
442708/2020-3	Maria Tereza Cartaxo Muniz
442854/2020-0	Maria Tereza dos Santos Correia
442947/2020-8	Marília Estevam Cornélio
442765/2020-7	Meiry Fernanda Pinto Okuno
443131/2020-1	Michel Silva Reis
442945/2020-5	Nathalia Maria Resende
442719/2020-5	Neir Antunes Paes
442764/2020-0	Nelo Eidy Zanchi
443171/2020-3	Paulo Moreira Silva Dantas



Resultado Final

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

442684/2020-7	Priscila Ribas de Farias Costa
442906/2020-0	Ricardo Brandão de Oliveira
442825/2020-0	Roberto Pontarolo
443002/2020-7	Robson Ruiz Olivoto
442685/2020-3	Rosângela Guerino Masochini
442853/2020-3	Simone Maria Muniz da Silva Bezerra
443326/2020-7	Sylvia Helena Souza da Silva Batista
443138/2020-6	Thiago Sousa Matias
443196/2020-6	Vanessa Moraes Bezerra
443126/2020-8	Victor Ribeiro Neves
442907/2020-6	Viviane de Oliveira Nogueira Souza
443231/2020-6	Wendell Arthur Lopes
443341/2020-6	Wilson Sabino

Propostas NÃO RECOMENDADAS

Processo	Proponente
442842/2020-1	Alcivan Nunes Vieira
442430/2020-5	Alessandra Cristina Pupin Silverio
442089/2020-1	Aline Alvim Scianni
443261/2020-2	Ana Cristina Silva Rebelo
443323/2020-8	Ana Mara de Oliveira e Silva
443247/2020-0	Andre dos Santos Costa
443191/2020-4	Andreia Martins Specht
442557/2020-5	Betania de Jesus e Silva de Almendra Freitas
443210/2020-9	Camila Fernanda Costa e Cunha Moraes Brandao
443282/2020-0	Carla Soraya Costa Maia
443136/2020-3	Celida Juliana de Oliveira
443168/2020-2	Claudia Moura de Melo
443216/2020-7	Dalia Elena Romero Montilla
442163/2020-7	Daniela Soares Razolli
442575/2020-3	Darizy Flavia Silva Amorim de Vasconcelos
442756/2020-8	Eunice Cristina da Silva Costa
442449/2020-8	Fernando Jose Guedes da Silva Junior
443329/2020-6	Gleyce Moreno Barbosa
443238/2020-0	Izabele Vian da Silveira Correa



Resultado Final

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

443219/2020-6	Jose Ailton Oliveira Carneiro
443185/2020-4	Jose Fernando Vilela Martin
443255/2020-2	Jose Luiz de Brito Alves
442566/2020-4	Kil Sun Lee
442949/2020-0	Livia Cozer Montenegro
442263/2020-1	Luciana Flores Battistella
442650/2020-5	Luipa Michele Silva
443181/2020-9	Marcelo Marcos Piva Demarzo
443186/2020-0	Octavio Luiz Franco
443149/2020-8	Patricia Borges Botelho
442048/2020-3	Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia
442242/2020-4	Renata Maria Lataro
442455/2020-8	Renata Padilha Guedes
443118/2020-5	Ronaldo Vagner Thomatieli dos Santos
441833/2020-9	Rosane Gomez
443345/2020-1	Sayuri Tanaka Maeda
443229/2020-1	Sergio Daniel Carvalho Canuto
441606/2020-2	Sherrira Menezes Garavelo
443125/2020-1	Sonia Maria de Figueiredo
442905/2020-3	Suelem Aparecida de Franca Lemes
442021/2020-8	Thiago da Silveira Alvares
442568/2020-7	Thiago dos Santos Rosa
441413/2020-0	Vanusa Manfredini
442856/2020-2	Wagner Luis Reis

Propostas INDEFERIDAS (Não Enquadradas): não atendimento aos Critérios de Elegibilidade da Chamada e/ou não apresentação da Declaração Ausência de Conflitos de Interesses assinada

Processo	Proponente
442560/2020-6	Airton Jose Rombaldi
443298/2020-3	Alba Lucia Santos Pinheiro
442809/2020-4	Alexandre Sergio Silva
443227/2020-9	Ana Carolina Junqueira Vasques
443311/2020-0	Ana Karina Teixeira da Cunha Franca
442517/2020-3	Anissa Daliry
442581/2020-3	Antonio de Padua Mansur
443203/2020-2	Antonio Luiz Pinho Ribeiro



Resultado Final

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

442661/2020-7	Antonio Prates Caldeira
442272/2020-0	Augusto Cesar Ferreira de Moraes
443020/2020-5	Carla Barbosa Nonino
442901/2020-8	Carla Regina de Souza Teixeira
442166/2020-6	Carlos Antonio Negrato
442387/2020-2	Carlos Eduardo Neves Amorim
442672/2020-9	Christian Emmanuel Torres Cabido
443202/2020-6	Constanca Margarida Sampaio Cruz
442179/2020-0	Daniela Cristina Carvalho de Abreu
443044/2020-1	Danielle Cristina Guimaraes da Silva
442824/2020-3	Debora Kurrle Rieger Venske
443109/2020-6	Diana Barbosa Cunha
442935/2020-0	Doroteia Rossi da Silva Souza
442677/2020-0	Elisa Brosina de Leon
443288/2020-8	Elizabethe Adriana Esteves
443188/2020-3	Erika Bevilacqua Rangel
442843/2020-8	Fabiana Ferreira de Souza
442803/2020-6	Felipe Amorim da Cunha
443209/2020-0	Fernando de Martino
442980/2020-5	Gabriela Elibio Fagundes
442834/2020-9	Geraldo Bezerra da Silva Junior
441371/2020-5	Gessica Santana Orrico
443104/2020-4	Glauce Dias da Costa
442152/2020-5	Joni Marcio de Farias
443154/2020-1	Jorge Jose de Carvalho
442546/2020-3	Lenice Kappes Becker Oliveira
443331/2020-0	Ligia Carreira
442226/2020-9	Lilian Barros de Sousa Moreira Reis
442873/2020-4	Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro
441342/2020-5	Lucas Rodrigues Cunha
443048/2020-7	Luciana Yuki Tomita
442151/2020-9	Luciane Bresciani Salaroli
442928/2020-3	Luciano Jose Pereira
443050/2020-1	Luciara Fabiane Sebold
442658/2020-6	Luciene Covolan
443327/2020-3	Luiz Aparecido Bortolotto
443175/2020-9	Luiz Fernando Almeida Machado



Resultado Final

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

442358/2020-2	Marcela Augusta de Souza Pinhel
442968/2020-5	Marcela de Sa Barreto da Cunha
441616/2020-8	Marcelo Baptista Dohnert
443259/2020-8	Marcelo Callegari Zanetti
443010/2020-0	Marcia Silva Queiroz
443273/2020-0	Marcos Hikari Toyama
442762/2020-8	Maria Martha Campos
442921/2020-9	Maria Rita Marques de Oliveira
443085/2020-0	Marilia de Rosso Krug
443155/2020-8	Marlucilena Pinheiro da Silva
441392/2020-2	Mauricio da Silva Krause
442995/2020-2	Mauro Virgilio Gomes de Barros
443151/2020-2	Nara Miranda Portela
443102/2020-1	Natalia Marcumini Pola
443317/2020-8	Nelson Nardo Junior
443194/2020-3	Nuno Manuel Frade de Sousa
443242/2020-8	Patricia de Carvalho Padilha
442839/2020-0	Paula Sandrin Garcia
442961/2020-0	Paulo Henrique dos Santos Mota
443018/2020-0	Renato Peixoto Veras
442110/2020-0	Rita de Cassia de Aquino
442917/2020-1	Rodrigo Siqueira Reis
442169/2020-5	Rossana Pacheco da Costa Proenca
443105/2020-0	Sabrina Garcia de Aquino
443342/2020-2	Sergio Xavier de Camargo
442962/2020-7	Sinval Adalberto Rodrigues Junior
442993/2020-0	Suelia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa
443073/2020-1	Taciana da Costa Farias Almeida
443207/2020-8	Ticiane da Costa Rodrigues
443088/2020-9	Tulio Pinho Navarro
443089/2020-5	Vera Regina Fernandes da Silva Maraes
442912/2020-0	Vivian Saraiva Veras
443339/2020-1	Walleri Christini Torelli Reis