

Proposta de Abordagem Terapêutica da Polineuropatia Diabética Dolorosa Adaptada à Realidade Portuguesa: Uma Entidade Subvalorizada e Subtratada

Proposal for a Therapeutic Approach to Painful Diabetic Polyneuropathy Adapted to the Portuguese Reality: An Undervalued and Undertreated Entity

D. Ramalho, P. Tavares, H. Alexandrino, H. Alves, N. Jesus, G. Rocha, A. S. Sousa, M. J. Oliveira

Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.

Resumo

A polineuropatia diabética é uma das complicações crónicas mais prevalentes em pessoas com Diabetes, acometendo sobretudo indivíduos com mau controlo metabólico crónico ou doença de longa duração. Associa-se a piores desfechos de saúde física, mental e de qualidade de vida, permanecendo subdiagnosticada e subtratada pelos demais profissionais de saúde.

Esta revisão teve como objetivo principal fornecer uma abordagem sistematizada e uniformizada no tratamento da polineuropatia diabética dolorosa, adaptada à realidade portuguesa e, secundariamente, alertar para a necessidade de um uso judicioso dos opióides, atendendo ao risco do abuso e dependência.

Após exclusão de outras causas que mimetizem clinicamente a polineuropatia diabética dolorosa, a escolha do agente farmacológico depende da presença de comorbilidades associadas, interações farmacológicas e do seu perfil de segurança.

O objetivo principal do tratamento da polineuropatia diabética dolorosa passa pela melhoria sintomática e da qualidade de vida, com uma redução parcial das queixas algicas clinicamente relevantes, atendendo à baixa frequência de remissão sintomática completa. Desta forma, a gestão individual de expectativas deve ser procurada.

Sendo uma condição subdiagnosticada e subtratada, os autores alertam para a necessidade de reforçar o nível de suspeição dos demais profissionais de saúde, com as implicações prognósticas que daqui advêm para o doente.

Palavras-chave: neuropatias diabéticas; nevralgia; pregabalina; gabapentina; inibidores da recaptção da serotonina-noradrenalina; agentes antidepressivos tricíclicos; opióides

Abstract

Diabetic polyneuropathy is one of the most prevalent chronic complications in people with Diabetes, affecting mainly individuals with poor chronic metabolic control or long-term disease. It is associated with worse physical, mental and quality of life outcomes, remaining underdiagnosed and undertreated by health professionals.

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

D. Ramalho
Serviço de Endocrinologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Rua Conceição Fernandes, s/n
4434-502 Vila Nova de Gaia
Portugal
Móvel/Mobile: 00351913190864
ORCID 0000-0003-1981-5982

The main aim of this review was to provide a systematic and standardized approach for the treatment of painful diabetic polyneuropathy, adjusted to the Portuguese reality and, secondarily, to raise awareness to the need for a judicious use of opioids, taking into account the risk of abuse and dependence.

After excluding other causes that clinically mimic painful diabetic polyneuropathy, the choice of the pharmacological agent depends on the presence of associated comorbidities, pharmacological interactions and their safety profile.

The main objective of treating painful diabetic polyneuropathy is to improve symptoms and quality of life, with a partial reduction of clinically relevant pain complaints, given the low frequency complete symptomatic remission. In this way, the individual management of expectations should be sought.

Being an underdiagnosed and undertreated condition, the authors alert to the need for reinforcing the level of suspicion of other health professionals, with the prognostic implications that this entails for the patient.

Keywords: diabetic neuropathies; neuralgia; pregabalin; gabapentin; serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; tricyclic antidepressants; opioids

> INTRODUÇÃO

A Diabetes corresponde à causa mais comum de neuropatia periférica, contabilizando entre um terço a metade dos casos. ⁽¹⁾ Por sua vez, até 34% das pessoas com Diabetes apresentam polineuropatia diabética dolorosa, que se define como a "dor que surge como consequência direta de uma lesão que afeta o sistema somatossensorial periférico em pessoas com Diabetes, após exclusão de outras causas". ⁽²⁾

Esta acomete sobretudo indivíduos que apresentam mau controlo metabólico crónico e Diabetes de longa duração. Apesar da sua associação a piores desfechos de saúde física, mental e de qualidade de vida, a polineuropatia diabética dolorosa continua a ser frequentemente subvalorizada e subtratada pelos demais profissionais de saúde. ^(3,4) A polineuropatia diabética pode ser avaliada, através de escalas específicas, validadas para a população portuguesa, como a *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) ⁽⁵⁾ (Quadro I). Outras escalas, como a *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4) ⁽⁶⁾ (Quadro II), avaliam especificamente a dor associada ao contexto de polineuropatia diabética, encontrando-se também validadas para a população portuguesa. ⁽⁷⁾

Nos Estados Unidos da América, os opióides permanecem como a classe farmacológica mais prescrita no tratamento da polineuropatia diabética dolorosa, contra a posição da *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ⁽⁸⁾ e da *American Diabetes Association* (ADA), ⁽⁹⁾ que recomendam cautela no uso desta classe no tratamento da dor crónica não neoplásica. A evidência atual americana aponta para o uso mais frequente de opióides na polineuropatia diabética dolorosa, em aproximadamente 2/3 dos doentes tratados, 9% em uso crónico, sendo que apenas os restantes se encontravam sob agentes considerados de primeira linha, pelas já referidas recomendações internacionais. ⁽¹⁰⁾

O paradigma europeu da abordagem da polineuropatia diabética dolorosa é distinto da realidade americana. De facto, um estudo observacional retrospectivo, numa coorte de 5340 britânicos com diagnóstico de polineuropatia diabética dolorosa, demonstrou que em 70,5% tinha sido prescrito, em primeira linha, um antidepressivo e/ou antiepilético, sobretudo amitriptilina (38,8%), sendo que apenas 7,2% se encontravam sob opióide em monoterapia e em 11,7% sob opióide em associação com um analgésico não-opióide. ⁽¹¹⁾ Contudo, em Portugal não existem dados epidemiológicos publicados, no que concerne à prescrição farmacológica em contexto de polineuropatia diabética dolorosa.

Sendo assim, o objetivo principal desta revisão é fornecer uma abordagem sistematizada e uniformizada para o tratamento da polineuropatia diabética dolorosa, adaptada à realidade portuguesa. Adicionalmente, esta revisão pretende consciencializar para o uso cauteloso dos opióides no tratamento da polineuropatia diabética dolorosa, reforçando os riscos associados ao seu uso indiscriminado, nomeadamente o risco de abuso e dependência.

> ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O tratamento da dor associada à polineuropatia diabética pressupõe a exclusão de outras causas que podem mimetizar as queixas algícas de cariz neuropático.

Para o diagnóstico diferencial de dor neuropática considera-se, para além da polineuropatia diabética: (1) deficiências nutricionais, como níveis baixos de vitamina B12, que pode ser concomitante à polineuropatia diabética, em pessoas sob uso de metformina; (2) abuso de álcool; (3) quimioterapia; (4) infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH); (5) condições inflamatórias (Lúpus, Artrite Reumatóide); (6) hipotireoidismo, entre outros. ⁽¹²⁾

Quadro I - Versão portuguesa do questionário *Michigan Neuropathy Screening Instrument*.

A. História (deve ser respondido pelo doente)		Sim (1 ponto)	Não (0 pontos)
1 – As suas pernas e/ou pés estão adormecidos?			
2 – Alguma vez sentiu uma dor em queimadura nas pernas e/ou pés?			
3 – Sente os seus dedos muito sensíveis ao toque?			
4 – Costuma sentir câibras musculares nas pernas e/ou pés?			
5 – Alguma vez teve a sensação de picadelas nos seus pés ou pernas?			
6 – Dói quando o lençol toca na sua pele?			
7 – Quando está na banheira ou chuveiro, é capaz de distinguir água quente da água fria?			
8 – Já alguma vez teve ferida aberta no seu pé?			
9 – Alguma vez o médico lhe disse que tinha neuropatia diabética?			
10 – Sente-se fraco a maior parte do tempo?			
11 – Os seus sintomas são piores à noite?			
12 – As suas pernas doem quando anda?			
13 – É capaz de sentir os seus pés quando caminha?			
14 – A sua pele nos pés é tão seca que parte?			
15 – Já alguma vez foi amputado?			
Total			
B. Exame físico (a preencher pelo profissional de saúde)			
Pé direito			
1 – Aspeto – normal? (máximo 1 ponto → alterações não pontuam individualmente). Indicar alterações.		Sim (0 pontos)	Não (1 ponto)
	Deformidades	---	
	Pele seca, calos	---	
	Infeção	---	
	Fissura	---	
	Outros (especificar)	---	
2 – Úlceras		Ausente (0 pontos)	Presente (1 ponto)
3 – Reflexos do tornozelo	Presente (0 pontos)	Presente/reforço (0,5 pontos)	Ausente (1 ponto)
4 – Vibração da percepção do dedo grande do pé	Presente (0 pontos)	Diminuído (0,5 pontos)	Ausente (1 ponto)
5 – Monofilamento	Normal (0 pontos)	Reduzido (0,5 pontos)	Ausente (1 ponto)

(continua)

(continuação)

Pé esquerdo			
1 – Aspeto – normal? (máximo 1 ponto → alterações não pontuam individualmente). Indicar alterações.		Sim (0 pontos)	Não (1 ponto)
	Deformidades	---	
	Pele seca, calos	---	
	Infeção	---	
	Fissura	---	
	Outros (especificar)	---	
2 – Úlceras		Ausente (0 pontos)	Presente (1 ponto)
3 – Reflexos do tornozelo	Presente (0 pontos)	Presente/reforço (0,5 pontos)	Ausente (1 ponto)
4 – Vibração da percepção do dedo grande do pé	Presente (0 pontos)	Diminuído (0,5 pontos)	Ausente (1 ponto)
5 – Monofilamento	Normal (0 pontos)	Reduzido (0,5 pontos)	Ausente (1 ponto)

Legenda: Diagnóstico de polineuropatia diabética; secção A ≥ 3 pontos e/ou secção B ≥ 2 pontos. Adaptado de Barbosa M. et al. ⁽⁵⁾

Quadro II - Versão portuguesa do questionário *Douleur Neuropathique en 4 Questions*.

Questionário do doente (deve ser respondido pelo doente)		Sim (1 ponto)	Não (0 pontos)
Questão 1 – A dor apresenta uma, ou mais, das características seguintes?			
1 – Queimadura			
2 – Sensação de frio doloroso			
3 – Choques elétricos			
Questão 2 – Na mesma região da dor, sente também um ou mais dos seguintes sintomas?			
4 – Formigueiro			
5 – Picadas			
6 – Dormência			
7 – Comichão			
Exame do doente (a preencher pelo profissional de saúde)		Sim (1 ponto)	Não (0 pontos)
Questão 3 – A dor está localizada numa zona onde o exame físico evidencia:			
8 – Hipoestesia ao tacto			
9 – Hipoestesia à picada			
Questão 4 – A dor é provocada ou aumentada por:			
10 – Fricção leve ("brushing")			
Total			

Legenda: Diagnóstico de dor neuropática: ≥ 4 pontos. Adaptado de Azevedo LF, et al. ⁽⁷⁾

Para facilitar o diagnóstico de polineuropatia diabética dolorosa, existem testes de rastreio validados para a população portuguesa, nomeadamente o questionário MNSI (Quadro I).⁽⁵⁾

Para confirmação formal de dor neuropática, pode ser usado o questionário DN4 (Quadro IV).⁽⁷⁾

> ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Principais Linhas de Tratamento

Uma vez que os agentes disponíveis apresentam eficácia similar no tratamento da dor associada à polineuropatia diabética, a escolha do agente ideal para cada doente deve basear-se nas comorbilidades associadas, interações farmacológicas (polifarmácia em pessoas com Diabetes) e perfil de segurança.⁽¹³⁾

As mais recentes diretrizes de 2022 da *American Academy of Neurology*⁽¹⁴⁾ pretendem atualizar as recomendações das diretrizes de 2011,⁽¹⁵⁾ da mesma entidade, para o tratamento da polineuropatia diabética dolorosa. Os autores reviram de forma sistemática a literatura, entre janeiro de 2008 e abril de 2020, tendo demonstrado um efeito antiálgico similar das diversas classes farmacológicas de primeira linha, quando comparadas com o placebo: gabapentinóides (diferença de médias estandardizada [DME] 0,44; intervalo de confiança a 95% [IC95%], 0,21 – 0,67) e inibidores da recaptção da serotonina-noradrenalina (DME 0,47; IC95%, 0,34 – 0,60).

A eficácia dos antidepressivos tricíclicos comparativamente ao placebo também foi demonstrada (DME 0,95; IC95%, 0,15 – 1,8), embora esta estimativa apresente um baixo nível de confiança.⁽¹⁴⁾

O Quadro III apresenta as diversas armas terapêuticas de primeira linha, disponíveis em Portugal, bem como as características principais a ter em conta na sua seleção para tratamento da polineuropatia diabética dolorosa. A depressão, a ansiedade e os distúrbios do sono são as comorbilidades que mais frequentemente acompanham o quadro de polineuropatia diabética dolorosa, sendo que o seu tratamento concomitante traz benefícios adicionais no controlo álgico e na melhoria da qualidade de vida e do sono.⁽¹⁶⁾

Os opióides são considerados agentes de segunda linha, no tratamento da polineuropatia diabética dolorosa, atendendo aos seus perfis de eficácia e de segurança desfavoráveis, quando usados de forma prolongada (> 3 meses), nomeadamente a sua associação a abuso, dependência farmacológica e depressão.⁽¹⁷⁾ No entanto, pela frequente refratoriedade aos agentes de primeira linha, apresentam-se, no Quadro IV, os opióides mais

frequentemente utilizados na prática clínica diária. Alerta-se, no entanto, para o uso judicioso destas opções farmacológicas, em ciclos de curta duração (< 3 meses), em concordância com as recomendações da CDC8 e ADA.⁽⁹⁾

Atendendo à escassez de diretrizes e consensos universais no tratamento da polineuropatia diabética dolorosa, os autores propõem um algoritmo de abordagem terapêutica à polineuropatia diabética dolorosa, adaptado à realidade portuguesa, que se encontra representado na Figura 1.

A seleção terapêutica deve ser individualizada e dirigida ao quadro clínico e comorbilidades. A falência terapêutica com um determinado agente não impede a obtenção de eficácia, desprovida de efeitos adversos, com um agente da mesma classe terapêutica ou com mecanismo de ação distinto. Esta última opção aumenta a probabilidade de remissão sintomática, sem iatrogenia associada a uma primeira abordagem terapêutica.⁽¹⁸⁾ Perante remissão parcial em monoterapia, a terapêutica combinada com adição de outro fármaco de uma classe distinta deve ser ponderada, atendendo ao ganho de eficácia combinada, superior à obtida pelo uso individual dos dois agentes.⁽¹⁹⁾

Outras Alternativas Terapêuticas

Encontram-se disponíveis outras opções farmacológicas e não farmacológicas com menor evidência de eficácia no tratamento da polineuropatia diabética dolorosa, pelo menos em uso isolado, nomeadamente: 1) Capsaicina em adesivo de aplicação transdérmica, para o qual foi demonstrada eficácia perfil de tolerabilidade favorável, apenas acrescentando o risco de reação de hipersensibilidade no local de aplicação, comparativamente ao placebo; 2) Ginkgo biloba eficaz no tratamento polineuropatia diabética dolorosa, pelos seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, acrescentando a um perfil de tolerabilidade favorável; 3) A terapêutica cognitivo-comportamental e o Tai Chi apresentam benefícios comprovados no tratamento da polineuropatia diabética dolorosa, através do seu impacto positivo em inúmeras dimensões da qualidade de vida, diretamente em *scores* de dor e indiretamente em *scores* de saúde geral, função física, emocional e social.^(14,20-23)

Alvo Terapêutico

O objetivo primordial do tratamento da polineuropatia diabética dolorosa passa pela melhoria sintomática e da qualidade de vida, sendo importante informar o doente

que o objetivo será a redução clinicamente relevante das queixas álgicas, mensurável em pelo menos 30%, utilizando escalas numéricas e visuais analógicas, até 4

semanas de tratamento e se tolerado em dose considerada eficaz, uma vez que não é frequente o atingimento da remissão sintomática completa. ^(14,18) Adicionalmente,

Quadro III - Agentes farmacológicos de primeira linha, disponíveis em Portugal, usados no tratamento da polineuropatia diabética dolorosa.

Classe farmacológica	Fármaco	Dose per os	Ajuste função renal (TFG ml/min)	Seleção preferencial	Efeitos adversos	Contraindicações
Gabapentinóides	Pregabalina	Inicial: 50 mg/dia, 1-2x/dia, com aumento de 50 mg/dia, de 7 em 7 dias, conforme tolerância gastrointestinal Manutenção: 300-600 mg/dia, 2-3x/dia	>59: até 600 mg/dia, 2-3x/dia 30-59: até 300 mg/dia, 2-3x/dia 15-29: até 150 mg/dia, 1-2x/dia <15: até 75 mg/dia, 1x/dia	Epilepsia, síndrome das pernas inquietas, tremor essencial	Ganho de peso corporal, edema periférico, tonturas e sonolência	Usar com cautela em condições que cursam com edema periférico, DPOC e se história de abuso de substâncias ilícitas
	Gabapentina	Inicial: <u>1º dia:</u> 300 mg/dia, 1x/dia; <u>2º dia:</u> 600 mg/dia, 2x/dia; <u>3º dia:</u> 900 mg/dia, 3x/dia. Aumento de 300 mg/dia, de 3 em 3 dias, conforme tolerância gastrointestinal Manutenção: 900-3600 mg/dia	>79: até 3600 mg/dia, 3x/dia 50-79: até 1800 mg/dia, 3x/dia 30-49: até 900 mg/dia, 2-3x/dia 15-29: até 600 mg/dia, 1-2x/dia <15: até 300 mg/dia, 1x/dia			
IRSN	Duloxetina	Inicial: 30 mg/dia, com aumento de 30 mg/dia, de 4 em 4 dias, conforme tolerância gastrointestinal Manutenção: 60-120 mg/dia, 1x/dia	<30: iniciar 30 mg/dia e titular até 60 mg/dia, 1x/dia, mas evitar uso	Depressão e ansiedade	Geralmente ligeiros e transitórios: Náuseas, sonolência, astenia, tonturas, obstipação, xerostomia e redução do apetite (efeito neutro no peso corporal)	Uso cauteloso na Doença Renal Crónica, síndrome das pernas inquietas, disfunção sexual (venlafaxina) e glaucoma de ângulo fechado
	Venlafaxina	Inicial: 75 mg/dia, 1x/dia com aumento de 75 mg/dia, de 14 em 14 dias, conforme tolerância gastrointestinal Manutenção: 150-225 mg/dia, 2x/dia	<30: iniciar 37,5 mg/dia, 1x/dia, e titular até 112,5 mg/dia, 2x/dia, mas evitar uso			
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina	Inicial: 25 mg/dia (10 mg/dia em idosos), com aumento 10-25 mg/dia, de 7 em 7 dias, conforme tolerância gastrointestinal Manutenção: 75-150 mg/dia (<100 mg/dia em idosos), 1x/dia, 1 hora antes de deitar, ou 2x/dia	---	Depressão, ansiedade e insónia	Efeitos anti-colinérgicos (obstipação, xerostomia, retenção urinária, hipotensão ortostática) e agravamento da neuropatia autonómica (gastroparésia)	Angina instável, síndrome coronária aguda <6 meses, glaucoma de ângulo fechado, insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares/síndrome QT longo Uso cauteloso na hipotensão ortostática, disfunção sexual, retenção urinária e glaucoma de ângulo fechado

Legenda: IRSN – inibidores da recaptção da serotonina-noradrenalina; NYHA – *New York Heart Association*; TFG – taxa de filtração glomerular. Adaptado de Price R et al.⁽¹⁴⁾, Feldman EL et al.⁽¹³⁾, UpToDate^{®(18)} e "Prontuário terapêutico on-line".⁽²⁵⁾

Quadro IV - Agentes de segunda linha (opioides), no tratamento da polineuropatia diabética dolorosa.

Classe farmacológica	Fármaco	Dose per os (mg/dia)	Ajuste função renal (TFG ml/min)	Efeitos adversos	Contraindicações
Opioides*	Tramadol (libertação imediata)	Inicial: 100-200, distribuídos 6/6 horas (25-50 mg em cada toma), durante 5 dias Manutenção: 200-400, distribuídos 4/4-6/6 horas (50-100 mg a cada toma)	<30: dose máxima 200 mg/dia, com intervalo máximo de 12/12 horas	Mais frequentes: Náuseas, cefaleias, tonturas, sonolência, dispepsia, obstipação xerostomia. Maior preocupação: abuso e dependência farmacológica e isquemia miocárdica	Reação de hipersensibilidade /anafilaxia aos opioides; patologia respiratória grave ou não compensada; oclusão gastrointestinal (ileoparalítico conhecido ou suspeito); uso concomitante de inibidores da MAO, nos 14 dias anteriores. Uso cauteloso em doentes com história de convulsões, insuficiência hepática e renal (exceto tramadol de libertação imediata)
	Tramadol (libertação prolongada)	Inicial: 100 mg (toma única diária), com aumento de 100 mg, a cada 5 dias, se necessário Manutenção: dose máxima 300 mg	<30: não usar		
	Tapentadol (libertação prolongada)	Inicial: 100 (50 mg, 12 em 12 horas), com aumentos de 50, 3 em 3 dias Manutenção: 200-500 (100-250 mg, 12 em 12 horas)	<30: não usar		

Legenda: MAO – monoamina oxidase. *Os esquemas de desmame terapêutico devem ser, em sentido contrário, semelhantes em posologia, ao esquema de incremento que lhe precedeu. Adaptado de *UpToDate*⁽¹⁸⁾ e "Prontuário terapêutico on-line".⁽²⁵⁾

devem ser adotadas medidas para evitar o desenvolvimento de complicações associadas à polineuropatia diabética, em linha com as recomendações das demais entidades, como a ADA24, nomeadamente: 1) Otimização do controlo glicémico e dos restantes fatores de risco modificáveis (controlo tensional, do perfil lipídico e do peso corporal, atividade física regular e cessação tabágica); 2) Cuidados podológicos especializados; 3) Prevenção de quedas.

> **CONCLUSÕES**

A polineuropatia diabética dolorosa é uma entidade subdiagnosticada e subtratada, sendo a sua abordagem um verdadeiro desafio. É fulcral gerir as expetativas terapêuticas da pessoa com polineuropatia diabética dolorosa, familiares e cuidadores, uma vez que a remissão sintomática completa nem sempre é possível. O tratamento deve focar-se na perspetiva fisiopatológica e nas comorbilidades individuais que frequentemente acompanham a polineuropatia diabética dolorosa, nomeadamente a depressão e a ansiedade. Além do mais, a otimização do controlo glicémico e dos restantes fatores de risco modificáveis e a adoção de cuidados podológi-

cos especializados revelam-se fulcrais no atraso da progressão da condição e na evicção de complicações associadas (úlceras de pé diabético).

O segredo do sucesso na gestão da polineuropatia diabética dolorosa parte do reconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos inerentes à condição, que permitirá desenvolver tanto estratégias preventivas modificadoras de risco, como armas terapêuticas cada vez mais dirigidas e seguramente mais eficazes, pelo que os autores alertam para a necessidade de desenvolvimento de estudos nesta vertente. <

Conflitos de interesses/Conflicts of interests:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses./
The authors declare that they have no conflicts of interests.

Patrocínios/Sponsorships:

Os autores declaram que não tiveram patrocínios para a realização deste trabalho./*The authors declare that they had no sponsorships for this work.*

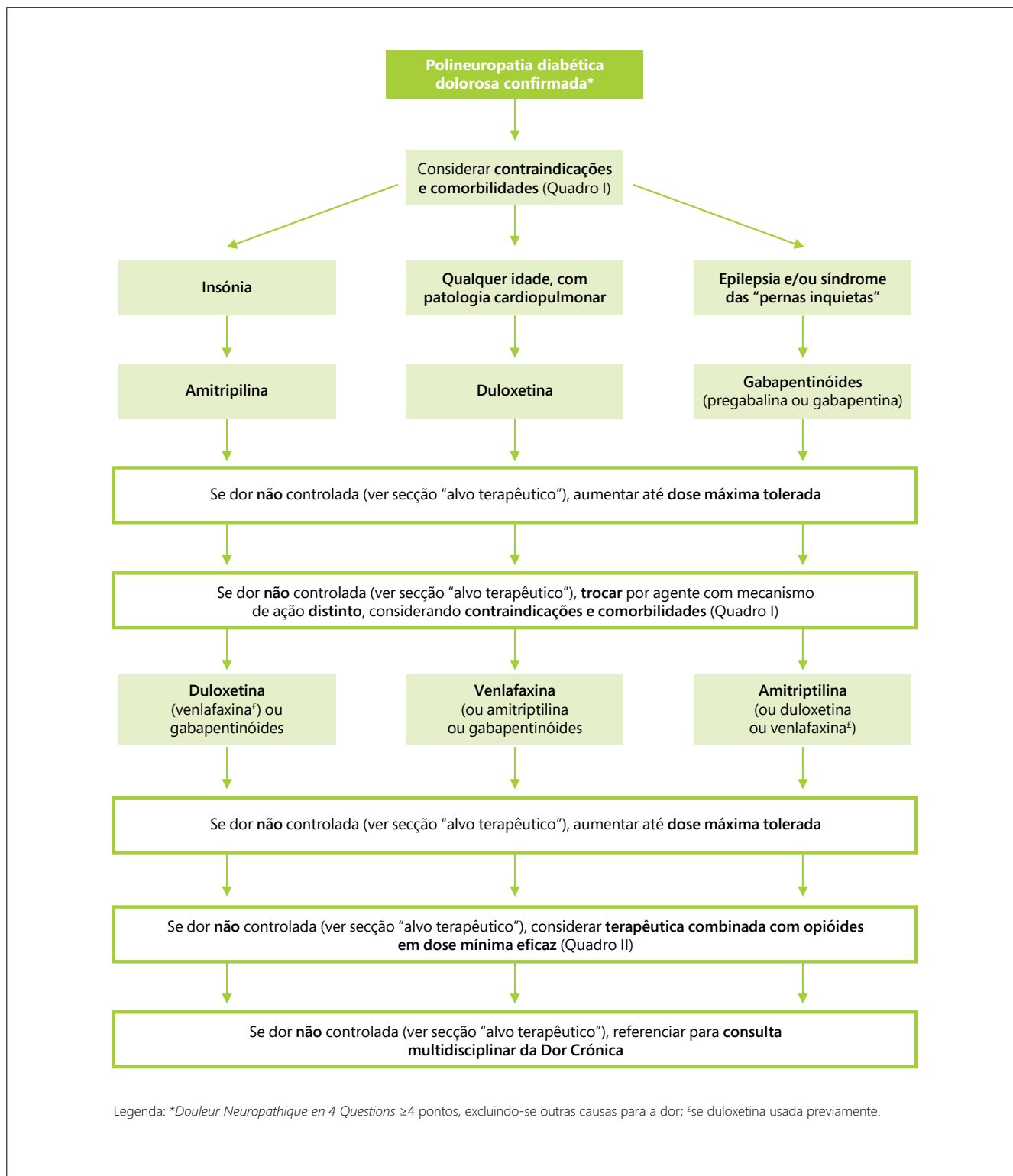


Figura 1 - Algoritmo de abordagem terapêutica da polineuropatia diabética dolorosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, Morgenstern LB, Longoria R, Rodgers A, et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurol.* Sep 2014; 71(9): 1143-9. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1279
2. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev.* Oct 2011; 27(7): 629-38. doi:10.1002/dmrr.1225
3. Selvarajah D, Cash T, Sankar A, Thomas L, Davies J, Cachia E, et al. The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res.* Jul 2014; 11(4): 218-225. doi:10.1177/1479164114522135
4. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care.* May 2016; 39(5): 801-7. doi:10.2337/dc16-0081
5. Barbosa M, Saavedra A, Severo M, Maier C, Carvalho D. Validation and Reliability of the Portuguese Version of the Michigan Neuropathy Screening Instrument. *Pain Pract.* Apr 2017; 17(4): 514-521. doi:10.1111/papr.12479
6. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* Mar 2005; 114(1-2): 29-36. doi:10.1016/j.pain.2004.12.010
7. Azevedo LF PA, Dias, C, Agualusa L, Lemos L, Romão J, Patto T. Tradução, Adaptação Cultural e Estudo Multicêntrico de Validação de Instrumentos para Rastreamento e Avaliação do Impacto da Dor Crónica. *Dor.* 2007; 15(4): 6-56.
8. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA.* Apr 19 2016; 315(15): 1624-45. doi:10.1001/jama.2016.1464
9. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* Jan 2017; 40(1): 136-154. doi:10.2337/dc16-2042
10. Callaghan BC, Reynolds E, Banerjee M, Kerber KA, Skolarus LE, Burke JF. Longitudinal pattern of pain medication utilization in peripheral neuropathy patients. *Pain.* Mar 2019; 160(3): 592-599. doi:10.1097/j.pain.0000000000001439
11. Hall GC, Morant SV, Carroll D, Gabriel ZL, McQuay HJ. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Fam Pract.* Feb 26 2013; 14: 28. doi:10.1186/1471-2296-14-28
12. Finsterer J, Loscher WN, Wanschitz J, Iglseder S, Orphan Peripheral Neuropathies. *J Neuromuscul Dis.* 2021; 8(1): 1-23. doi:10.3233/JND-200518
13. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* Jun 13 2019; 5(1): 41. doi:10.1038/s41572-019-0092-1
14. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* Jan 4 2022; 98(1): 31-43. doi:10.1212/WNL.0000000000013038
15. Bril V, England J, Franklin GM, Baconja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* May 17 2011; 76(20): 1758-65. doi:10.1212/WNL.0b013e31821666be
16. Giordano J, Schatman ME. A crisis in chronic pain care: an ethical analysis. Part three: Toward an integrative, multi-disciplinary pain medicine built around the needs of the patient. *Pain Physician.* Nov-Dec 2008; 11(6): 775-84.
17. Hoffman EM, Watson JC, St Sauver J, Staff NP, Klein CJ. Association of Long-term Opioid Therapy With Functional Status, Adverse Outcomes, and Mortality Among Patients With Polyneuropathy. *JAMA Neurol.* Jul 1 2017; 74(7): 773-779. doi:10.1001/jamaneurol.2017.0486
18. Tauben D. Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults. In: Post T, ed. UpToDate. Accessed at: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-management-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults>
19. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, 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. *Lancet.* Aug 27 2022; 400(10353): 680-690. doi:10.1016/S0140-6736(22)01472-6
20. Arora K, Tomar PC, Mohan V. Diabetic neuropathy: an insight on the transition from synthetic drugs to herbal therapies. *J Diabetes Metab Disord.* Dec 2021; 20(2): 1773-1784. doi:10.1007/s40200-021-00830-2
21. Ahn S, Song R. Effects of Tai Chi Exercise on glucose control, neuropathy scores, balance, and quality of life in patients with type 2 diabetes and neuropathy. *J Altern Complement Med.* Dec 2012; 18(12): 1172-8. doi:10.1089/acm.2011.0690
22. Higgins DM, Heapy AA, Buta E, LaChappelle KM, Serowik KL, Czapinski R, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy compared with diabetes education for diabetic peripheral neuropathic pain. *J Health Psychol.* Mar 2022; 27(3): 649-662. doi:10.1177/1359105320962262
23. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral

- Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain*. Jan 2017; 18(1): 42-53. doi:10.1016/j.jpain.2016.09.008
24. American Diabetes Association Professional Practice C. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. Jan 1 2022;45(Suppl 1): S8-S16. doi:10.2337/dc22-S001
25. INFARMED. Prontuário terapêutico on-line. Accessed at: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.