

Abordagem Clínica da Polineuropatia Sensitivo-motora Distal Simétrica da Diabetes

Clinical Approach to Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy

A. Caetano Raposo

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, Barreiro, Portugal.

Resumo

A Polineuropatia Distal Simétrica (PNDS) da diabetes *mellitus* (DM) tem uma elevada prevalência mas é frequentemente subdiagnosticada. O predomínio de “sintomas negativos” faz com que passe facilmente despercebida ao doente e ao médico; contudo, o seu diagnóstico precoce pode ser útil, nomeadamente na prevenção das úlceras do pé e das suas consequências. Neste artigo faz-se uma revisão da fisiopatologia e da sintomatologia da PNDS da DM, indicam-se os meios para fazer o seu diagnóstico e são dadas orientações para os cuidados podológicos e tratamento da dor neuropática.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; diagnóstico; dor neuropática; fibras nervosas; fisiopatologia; opiáceos; pé diabético; polineuropatia

Abstract

Distal Symmetric Polyneuropathy (DSPN) has a high prevalence in diabetes mellitus (DM) but it is often underdiagnosed. The predominance of “negative symptoms” makes it easily overlooked by doctors and patients; however, its early diagnosis can be useful, namely in the prevention of foot ulcers and their consequences. This article reviews the pathophysiology and symptomatology of diabetic DSPN, indicates the means for making its diagnosis and provides guidelines for foot care and treatment of neuropathic pain.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic foot; diagnosis; nerve fibers; neuropathic pain; opioids; pathophysiology; polyneuropathy

> INTRODUÇÃO

Os efeitos deletérios da diabetes *mellitus* (DM) sobre o sistema nervoso periférico (SNP) do ser humano são conhecidos desde longa data, tendo sido descritos vários tipos de neuropatia com manifestações clínicas muito variadas. Por isso, o termo “neuropatia diabética” engloba um conjunto heterogéneo de patologias do SNP somático e/ou autónomo provocadas pela diabetes ^(1, 2) que se podem manifestar de diversos modos; contudo,

a forma de apresentação mais frequente é a Polineuropatia sensitivo-motora Distal Simétrica (PNDS), ⁽¹⁻³⁾ que afeta cerca de um terço das pessoas com DM. ⁽⁴⁾ Este tipo de neuropatia é o principal responsável pelas lesões do pé associadas à DM, mas pode passar facilmente despercebida ao doente e ao médico se os seus sintomas e sinais não forem pesquisados regularmente nas consultas de diabetologia ^(1, 4) dos Centros de Saúde ou nas consultas hospitalares de diabetes.

Embora a PNDS seja uma complicação comum da diabetes e uma causa frequente de problemas, a sua pesquisa e a prevenção das suas consequências são muitas vezes esquecidas. ⁽⁴⁾ Enquanto que a atenção dos profissionais da saúde se dirige habitualmente para o rastreio da retinopatia e da nefropatia, assim como para o controlo glicémico, da tensão arterial e do perfil lipídico, a neuropatia raramente é diagnosticada antes de o doente referir dor ou apresentar uma úlcera no pé. É por isso que a PNDS é frequentemente considerada a complicação “esquecida” da DM. ⁽⁵⁾

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

A. Caetano Raposo
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo
Av. Movimento das Forças Armadas 79c
2830-003 Barreiro
Portugal
E-mail: caetano.raposo@gmail.com

Apesar de, neste momento, não existir qualquer terapêutica farmacológica eficaz quer na prevenção da PNDS, quer na recuperação da funcionalidade do SNP nos indivíduos já afetados, não deixa de ser importante o diagnóstico precoce desta complicação tardia da DM. Ao serem alertados para a existência de sinais indicadores de lesão do SNP, alguns doentes poderão mudar a sua atitude para com a doença e conseguir melhorar o controlo metabólico. Mas o principal objetivo é a identificação do “pé em risco” e tomar as medidas adequadas para prevenir o aparecimento de úlceras, evitar a infeção e impedir a amputação. ⁽⁶⁾ Este artigo tem por objetivo alertar para a elevada prevalência desta complicação tardia da DM (frequentemente subdiagnosticada), sugerir os meios simples para fazer o seu diagnóstico e ajudar a identificar as pessoas em risco de desenvolver lesões do pé e/ou com dor neuropática.

> ESTRUTURA E FISILOGIA DO SNP

À semelhança do sistema nervoso central (SNC), o SNP é constituído principalmente por neurónios e por células da glia (neste caso células de Schwann), sendo os nervos periféricos formados pelos prolongamentos celulares dos referidos neurónios, pelas células de Schwann e por algum tecido conjuntivo a que se juntam vasos sanguíneos. ⁽³⁾

Os prolongamentos celulares dos neurónios motores transportam a ordem do SNC para os músculos (“axónios eferentes”) e os dos neurónios sensitivos trazem a informação dos receptores periféricos para o SNC (sendo designados por alguns autores como “axónios aferentes”). Na realidade, em muitos neurónios sensitivos a distinção morfológica entre axónio e dendrito é pouco clara, em virtude da célula emitir apenas um único prolongamento que se vai dividir em 2 ramos. Um dos quais se dirige aos receptores sensitivos periféricos e traz a informação, enquanto o outro segue para a espinhal medula e transmite essa informação ao SNC.

O apoio metabólico a estes prolongamentos celulares (que podem atingir mais de 1 metro de comprimento) representa um desafio para o funcionamento normal do SNP. ⁽³⁾ Enquanto que os corpos celulares dos neurónios motores se localizam nos cornos anteriores da espinhal medula (estando protegidos pela barreira hematoencefálica), os dos neurónios sensitivos situam-se na sua maioria nos gânglios nervosos das raízes espinhais posteriores, não gozando dessa proteção, assim como os próprios receptores sensitivos periféricos. A diferente localização dos corpos celulares dos neurónios motores

e sensitivos do SNP pode explicar (pelo menos em parte) a maior vulnerabilidade destes últimos aos efeitos deletérios da hiperglicemia e, por conseguinte, o predomínio sensitivo que é habitual observar-se na PNDS da DM. ⁽³⁾

Outro aspeto importante da anatomia do SNP é a variedade de tipos de fibras nervosas que o constituem (Figura 1).

As fibras do tipo C, ou Fibras C, (fibras de pequeno calibre e não mielinizadas) são envolvidas por células de Schwann não-produtoras de mielina e agrupadas, formando os chamados “feixes de Remak”. Estas fibras transportam a informação para o Sistema Nervoso Autónomo e os impulsos aferentes para o SNC em resposta a estímulos nocetivos (mecânicos, térmicos/ calor ou químicos). Em virtude do seu pequeno calibre (0,3 a 1,3 micra) e de não serem mielinizadas a sua velocidade de condução é baixa (0,7 a 2,3 metros por segundo) comparativamente aos outros tipos de fibra do SNP, motivo pelo qual a dor veiculada pelas Fibras C demora mais tempo a atingir o córtex cerebral. Por isso, o tipo de dor que segue por estas fibras é designada por “dor lenta” e corresponde à dor profunda que sentimos alguns segundos após um traumatismo.

Todas as fibras do tipo A, ou Fibras A, são mielinizadas, apresentando diâmetros diferentes consoante os seus sub-tipos. As mais grossas são as do sub-tipo alfa (α), seguidas pelas dos sub-tipos beta (β), gama (γ) e delta (δ), com velocidades de condução que decrescem pela mesma ordem, paralelamente à diminuição do seu diâmetro. As Fibras A são consideradas “fibras rápidas” e são responsáveis pela motricidade e sensibilidade propriocetiva (sub-tipo α), pela sensibilidade ao tato e à pressão (sub-tipo β), pelo arco eferente dos fusos musculares (sub-tipo γ) e pelas sensibilidades táctil, térmica/frio e álgica (sub-tipo δ). ⁽⁹⁾ As Fibras A do sub-tipo delta (δ) são designadas (em conjunto com as Fibras C) por “pequenas fibras aferentes” devido ao seu pequeno calibre (2 a 5 micra); contudo, o facto de serem mielinizadas confere-lhes uma velocidade de condução mais elevada (3 a 5 metros por segundo), sendo responsáveis pela dor quase imediata que sentimos após o traumatismo e que facilita o reflexo de fuga, designada por “dor rápida”. ⁽⁹⁾

> FATORES DE RISCO E FISIOPATOLOGIA DA PNDS DA DM

A DM é a causa mais frequente de Neuropatia Periférica nos Estados Unidos da América e na Europa ^(3, 10) e

Tipo	Sub-tipo	Diâmetro (μ)	Velocidade de condução (m/ s)	Função
A (Muito mielinizadas)	α	12 – 20 (grossas)	70 – 120	Motricidade Sens. Propriocetiva
	β	5 – 12 (médias)	30 – 70	Sens. Tátil Sens. à Pressão
	γ	3 – 6 (médias)	15 – 30	Fibras dos Fusos Musculares
	δ	2 – 5 (finas)	12 – 30	Sens. Térmica (frio) Sens. Tátil Dor Rápida
B (Pouco mielinizadas)	–	< 3 (finas)	3 – 15	Fibras Autonómicas pré-ganglionares
C (Não mielinizadas)	–	0,3 – 1,3 (finas)	0,7 – 2,3	Fibras Autonómicas pós-ganglionares Sens. Térmica (calor) Dor Lenta

Figura 1 - Características das Fibras Nervosas do SNP (classificação de Erlanger & Gasser). SNP – Sistema nervoso periférico.

quase metade das pessoas com esta doença vão desenvolver alguma forma de neuropatia ao longo das suas vidas. ^(3, 4)

Em virtude de terem sido encontrados sinais de PNDS em indivíduos com alteração do metabolismo da glicose mas ainda sem critérios para DM ("pré-diabetes"), ^(4, 11) pensa-se que a lesão nervosa responsável pela PNDS da DM se desenvolva num contínuo entre a normoglicemia e os diferentes níveis de hiperglicemia. ⁽¹¹⁾

Contudo, se a melhoria do controlo glicémico tem um efeito dramático na redução da incidência da PNDS nas pessoas com Diabetes tipo 1 (DM1), ⁽¹²⁾ os estudos epidemiológicos têm revelado que o seu efeito preventivo na Diabetes tipo 2 (DM2) é muito mais limitado, ^(2-4, 13) havendo muitas pessoas com DM2 que desenvolvem PNDS apesar de apresentarem glicemias adequadamente controladas. ^(2, 14) De facto, embora a duração da diabetes e os níveis de Hgb A1c sejam os preditores *major* para o desenvolvimento de PNDS, têm sido identificados outros fatores de risco (FR) metabólicos que se relacionam com esta complicação da DM, principalmente em

pessoas com DM2, ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ nomeadamente a insulino-resistência, a hipertensão arterial (HTA) e a obesidade. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Alguns estudos têm revelado que o número de componentes da Síndrome Metabólica (HTA, hipertrigliceridemia, obesidade abdominal e níveis baixos de colesterol HDL) está diretamente relacionado com o risco de PNDS em pessoas com DM2, independentemente dos níveis de Hgb A1c, ^(15, 21-23) assim como o tabagismo, o consumo excessivo de etanol, a altura do indivíduo (devido ao maior comprimento das fibras nervosas) e a idade. ⁽²⁴⁾ Parece haver também uma predisposição genética para a PNDS da DM nalgumas populações, tendo sido investigados os polimorfismos de alguns genes, ^(25, 26) mas os resultados dos estudos ainda não são conclusivos. ⁽¹⁵⁾ Nos últimos anos a alteração do metabolismo dos lípidos tem ganho um protagonismo crescente, ^(17, 27, 28) devido à produção de substâncias que contribuem para aumentar o *stress* oxidativo e a ação inflamatória. Ao longo de várias décadas a glicose e o seu metabolismo têm sido o alvo das investigações para se perceber a fisiopatologia das complicações tardias da DM, incluindo

do a PNDS. Sabemos que os níveis de glicemia demasiado elevados vão estimular vias metabólicas alternativas, que levam à produção de substâncias com efeitos tóxicos sobre o organismo humano (Figura 2).

O mecanismo mais bem estudado é a **via dos polióis**, que é estimulada pelo excesso de glicose intra-celular, em consequência da hiperglicemia. A ativação da enzima aldose-redutase provoca um aumento da percentagem de glicose que vai ser convertida em sorbitol, causando um desequilíbrio osmótico na célula devido à acumulação deste metabolito. Como compensação, vai haver saída de mio-inositol (componente essencial da enzima Na⁺/K⁺ ATPase) e do aminoácido taurina, prejudicando a fisiologia normal das células dos nervos periféricos.⁽³⁾ Além disso, o aumento da atividade da aldose-redutase espolia as reservas intra-celulares de NADPH, que é indispensável para a produção de óxido nítrico (NO) e para a regeneração do glutatião.^(3,29) Contudo, todos os ensaios clínicos realizados com inibidores da aldose-redutase em seres humanos na década de 1990, com o intuito de prevenir ou tratar a PNDS da DM, falharam os referidos objetivos.⁽³⁾ A hiperglicemia crónica leva à formação de quantidades excessivas de "Advanced Glycated Endproducts" (AGE), que são um gru-

po complexo de substâncias resultantes de uma reação não enzimática entre glúcidos redutores e o grupo amina das proteínas nos meios intra e extra-celulares.⁽³⁰⁾ Os AGE interferem com proteínas essenciais (alterando a sua função e promovendo a lesão celular) e ligam-se a recetores ("AGE receptors" ou RAGE) existentes na superfície das células, originando uma cascata de reações com efeitos deletérios sobre as células, incluindo as do SNP.^(3, 29-31)

O aporte excessivo de glicose às células, favorece o desvio da frutose-6-fosfato (F-6-P) para a **via da Hexosamina**,^(3, 29) dando origem a substâncias com efeitos tóxicos e pró-oxidativos que se ligam a aminoácidos de vários fatores de transcrição, promovendo fenómenos inflamatórios, alteração do metabolismo dos lípidos e lesão nos tecidos mais propensos a sofrer as complicações tardias da DM.⁽³⁾

Relativamente à neuropatia diabética, a disfunção do fator de transcrição Sp-1 aumenta a expressão dos genes do PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) e do TGF-β1 (Transforming Growth Factor -β1).⁽³²⁾

Outra consequência do aumento da glicólise é a produção excessiva de di-acilglicerol (DAG), que conduz à **ativação de iso-formas da proteína cinase C (PKC)**.^(3, 29) O

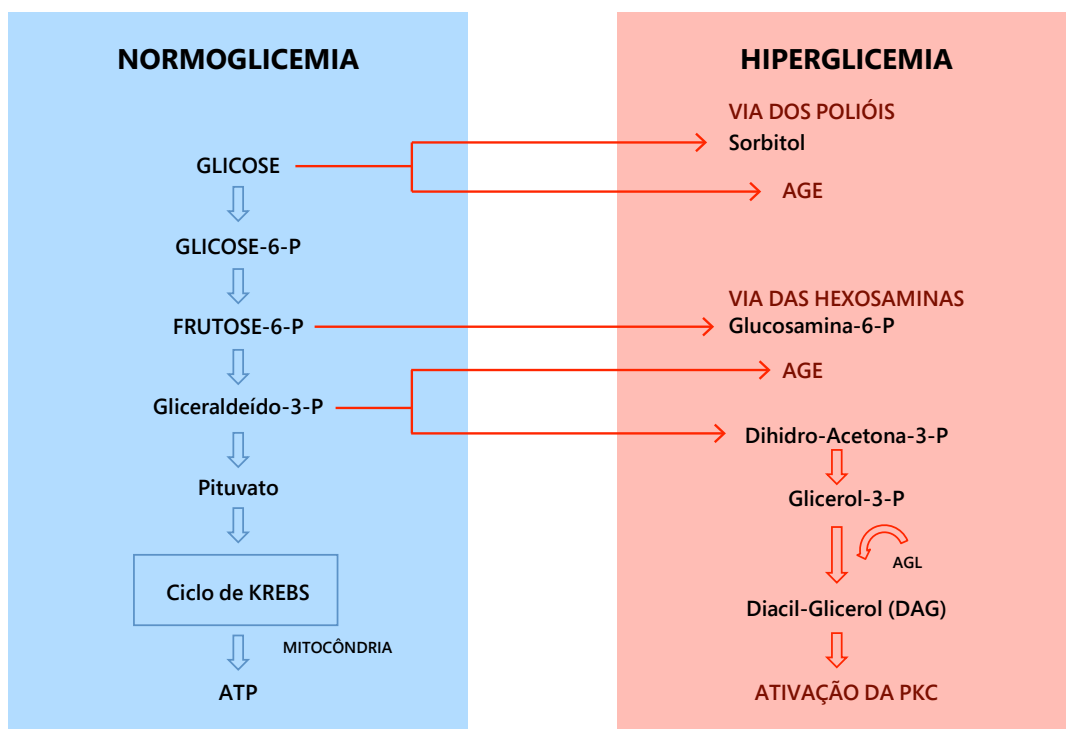


Figura 2 - Vias catabólicas alternativas da glicose. AGE: Advanced Glycated Endproducts (produtos finais de glicosilação avançada); AGL: Ácidos Gordos Livres; PKC - Protein Kinase C (Proteína Cinase C).

desvio do gliceraldeído-3-fosfato (elemento intermédio da glicólise normal) para uma via metabólica alternativa vai aumentar a produção de glicerol-3-fosfato (glicerol-3-P). Em presença de ácidos gordos livres (AGL) o glicerol-3-P vai levar à formação de DAG que, por sua vez, vai interagir com os RAGE e aumentar o *stress* oxidativo através da ativação de iso-formas da PKC. ⁽³¹⁾ Além disso, o DAG também vai levar à formação de AGEs no interior das células. ⁽³⁰⁾

Desde há alguns anos tem sido dado mais atenção à dislipidemia, incluindo a elevação dos níveis plasmáticos de triglicéridos (TG) que são fonte de AGL, como fatores relevantes na etiologia da PNDS nos doentes com DM2. Os AGL são catabolizados através da β -oxidação nas mitocôndrias de todas as células do SNP, levando à formação de Acetil-CoA. Em face de um aporte excessivo de AGL vai haver uma produção exagerada de Acetil-CoA, assim como a sua conversão em substâncias tóxicas. ^(3, 23, 27, 28, 33)

Deste modo, a hiperglicemia e a dislipidemia (através da lesão oxidativa e da disfunção mitocondrial) convergem como potenciais mecanismos centrais para a disfunção do SNP, ^(3, 15, 27) afetando as fibras nervosas, os corpos celulares dos neurónios sensitivos (localizados nos gânglios nervosos das raízes posteriores) e as células de Schwann. ⁽¹⁷⁾

Durante muito tempo aceitou-se que as alterações mais precoces da PNDS da DM surgiam nas Fibras C (não mielinizadas), sendo os fenómenos de degenerescência e de regeneração destas fibras os responsáveis pela dor neuropática, alodinia e hiperalgesia. ^(15, 34, 35) Contudo, estudos realizados em doentes com DM2 recém-diagnosticada encontraram sinais de lesão tanto nas fibras nervosas de pequeno calibre como nas de grande calibre, sugerindo que a lesão de ambos os tipos de fibra se inicie precocemente após o aparecimento da doença. ^(4, 36)

> QUADRO CLÍNICO

A PNDS da DM apresenta-se como uma neuropatia periférica sensitivo-motora crónica, que começa por afetar os segmentos distais dos membros inferiores e progride lentamente no sentido proximal segundo um padrão bilateral e simétrico. ⁽¹⁻³⁾ A lesão neuronal atinge inicialmente as fibras nervosas mais longas, pelo que é designada por "length-dependent" (dependente do comprimento) e manifesta-se em primeiro lugar nos membros inferiores, afetando os membros superiores apenas nos estádios mais avançados. ⁽³⁾

A sintomatologia é de domínio sensitivo e pode incluir "sintomas positivos" (alterações da sensibilidade notadas pelo doente) tais como formigueiros, dor se-

melhante a queimadura ou sentida como "facada" ou outras formas de sensações anormais (Quadro I) e/ou "sintomas negativos" (atenuação ou abolição das sensibilidades vibratória e propriocetiva, táctil, álgica ou térmica ou sensação de adormecimento). ⁽¹⁻⁴⁾ Podem observar-se atrofia musculares nas extremidades distais dos membros, mas a diminuição acentuada da força é menos habitual e deve sugerir outra etiologia para a neuropatia. ⁽¹⁾ O predomínio dos "sintomas negativos" faz com que esta complicação tardia da DM passe facilmente despercebida. ^(1, 4, 5)

Uma das maiores preocupações é a **diminuição da sensibilidade álgica** (veiculada pelas Fibras C e pelas Fibras A δ) nos membros inferiores (que habitualmente não é notada pelo doente), porque predispõe ao aparecimento de úlceras não dolorosas no pé. Se essas úlceras não forem atempadamente identificadas e tratadas podem infectar, evoluir para gangrena e determinar a amputação do membro. ^(1, 6) Cerca de 85% das amputações de um membro inferior devido à DM são precedidos por uma úlcera do pé ⁽³⁷⁾ e a probabilidade de um doente com PNDS desenvolver uma úlcera do pé ao longo da sua vida varia entre 15 e 25%. ⁽¹⁾

A **dor neuropática** associada à PNDS ocorre em 10 a 26% das pessoas com DM, pode ser o primeiro sintoma da afeção do SNP ⁽²⁾ e tem muitas vezes um impacto bastante significativo na qualidade de vida, no sono e no humor destes doentes. ^(1, 38) Ocorre com mais frequência em doentes com mau controlo das glicemias por períodos prolongados e/ou com grande variabilidade glicémica, assim como em indivíduos com idade avançada, obesidade, HTA, tabagismo, dislipidemia ou doença arterial periférica. ⁽¹⁾ Nalguns casos é notado agravamento da dor (ou mesmo o seu início) após alterações bruscas do controlo glicémico, ⁽³⁸⁾ nomeadamente após o início de um tratamento eficaz. ⁽³⁹⁾ É provocada pela lesão das "pequenas fibras aferentes" (Fibras C e/ou Fibras A δ).

As queixas álgicas que surgem devido à disfunção das fibras nervosas de menor calibre (Fibras C) são habitualmente sentidas à superfície da pele, sob a forma de ardor ou sensação de queimadura, por vezes associado a alodinia (dor provocada por estímulos normalmente não dolorosos, como o contacto com a roupa da cama), que são tipicamente mais acentuados durante a noite ^(1, 40) contrariamente à dor de etiologia ósteo-articular que tende a agravar-se com o movimento. ^(1, 5, 38) Este tipo de dor pode ser de grande intensidade e tem sido comparado à sensação de caminhar sobre brasas, de abelhas a picar através das meias ou de choque elétrico. ⁽¹⁾ Pelo contrário, a dor resultante da lesão das Fibras A δ é sen-

tida na profundidade, sobre os ossos do pé ou da perna, tendo sido descrita como “se um cão estivesse a morder os ossos” ou comparável a uma “dor de dentes” (1, 38) (Quadro I).

A **perda da sensibilidade proprioceptiva** (que é veiculada pelas Fibras A do subtipo α) pode provocar desequilíbrio e instabilidade na marcha, aumentando o risco de queda. (1)

Quadro I - Sintomas neuropáticos “positivos”.

<p>– Dor espontânea bilateral (sentida na superfície da pele) Sensação de ardor ou queimadura Semelhante a “abelhas a picar através das meias” ou a “caminhar sobre brasas” Dor de tipo “facada” ou “choque elétrico”, por vezes lancinante Alodinia* (mais acentuada durante a noite)</p>
<p>– Dor sentida na profundidade (sobre os ossos do pé ou da perna) Como “se um cão estivesse a morder os ossos” ou do tipo “dor de dentes”</p>
<p>– Sensação de “caminhar sobre algodão” (hipostesia notada pelo doente)</p>

*Alodinia - dor provocada por estímulos táteis normalmente não dolorosos

> DIAGNÓSTICO

Na prática clínica, o diagnóstico da PNDS da DM faz-se em presença de sintomas e/ou sinais de disfunção do SNP numa pessoa com DM, após exclusão de outras causas para a neuropatia. (2)

Até cerca de 50% das pessoas afetadas pela PNDS da DM podem ser assintomáticas, (2-5) devido ao predomínio dos “sintomas negativos” ou ao facto de não valorizarem os “sintomas positivos”. (1-4,17) O diagnóstico é essencialmente clínico, sendo feito através de uma anamnese cuidadosa e de um exame neurológico detalhado, ambos focados na pesquisa de sensações anormais e na avaliação dos diferentes tipos de sensibilidade, da força muscular e dos reflexos ósteo-tendinosos, nos segmentos distais dos membros superiores e inferiores.

O diagnóstico precoce da PNDS da DM é importante a fim de prevenir lesões irreversíveis, (1) tendo como principais objetivos 1) **identificar o “pé em risco”** e tomar as medidas adequadas para evitar o aparecimento da úlcera e 2) **tratar a dor neuropática** se esta estiver presente. O rastreio da PNDS da DM deve ser iniciado 5 anos após o diagnóstico da DM1 e na altura do diagnóstico da DM2, devendo ser repetidos pelo menos uma vez por ano. (2, 4, 30)

A **história clínica** pode revelar sintomas que, por não terem sido valorizados pelo doente, não são referidos espontaneamente, mas cuja presença poderá ser confirmada se forem especificamente questionados: sensação

de adormecimento, “formigueiros” ou outros tipos de parestesias, dor espontânea ou alodinia, nos segmentos distais dos membros inferiores (38) (Quadro I). Apesar de ser uma das manifestações mais perturbadoras da PNDS da DM, a dor neuropática é muitas vezes sub-diagnosticada, (17) causando sofrimento, limitação da motricidade e da qualidade de vida e tendência para a depressão. (4) Muitas vezes, os doentes não associam a dor à DM e consideram-na uma consequência natural do envelhecimento, não a referindo nas consultas de diabetologia. (41, 42) Contudo, antes de se aceitar que a dor tem origem na PNDS devem ser excluídas outras etiologias para as queixas álgicas. (2, 38)

Devem ser avaliadas todas as formas de sensibilidade, nomeadamente 1) as sensibilidades vibratória, proprioceptiva e táctil (Fibras A α e β) e 2) as sensibilidades álgica e térmica (Fibras A δ e Fibras C), assim como 3) os reflexos ósteo-tendinosos (ROT) e 4) os pulsos arteriais periféricos. (1, 6)

Na prática clínica não é habitualmente necessário recorrer a exames complementares para fazer o diagnóstico de PNDS. Contudo, está indicado realizar determinados estudos laboratoriais a fim de excluir outras etiologias para a neuropatia periférica. (1-4,10) A realização de eletromiograma (EMG) ou de outros exames, assim como a observação por neurologia, só estão indicados se a sintomatologia neurológica for atípica ou se se suspeitar que a sua etiologia não é a DM. (2, 30)

A avaliação da **sensibilidade vibratória** deve ser feita com um diapasão de 128 Hz (após percussão sobre a palma da mão do observador) aplicado sobre a face dorsal da falange distal dos primeiros dedos em ambos os pés, (4,5) questionando o doente se sente apenas tocar ou também vibrar. Esta manobra deve ser precedida pela aplicação do diapasão (depois de percutido) sobre uma proeminência óssea do punho, cotovelo ou clavícula do doente. (43) O teste deve ser repetido nos referidos locais sem que o diapasão tenha sido percutido, para que o doente possa notar a diferença e perceber o tipo de sensibilidade que estamos a pesquisar (ou para não conseguir enganar o observador, consciente ou inconscientemente) e é considerado normal se o doente responder corretamente a pelo menos duas de cada 3 aplicações. (43)

A **sensibilidade proprioceptiva** pode ser pesquisada questionando o doente sobre o sentido (flexão ou extensão) em que alguns dedos da mão e do pé foram passivamente movidos, com a pessoa de olhos fechados. (5) O observador deve ter o cuidado de tocar apenas nas faces laterais dos dedos do doente, para que a pressão exercida não denuncie o sentido do movimento. A

diminuição ou abolição destes tipos de sensibilidade podem ser um sinal precoce de PNDS ⁽¹⁾ e indicam lesão das Fibras A, do sub-tipo β no primeiro caso e do sub-tipo α no segundo. ⁽⁹⁾

A **sensibilidade táctil** deve ser testada com o Monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 gramas. ^(4, 40, 43, 44) Este deve ser pressionado perpendicularmente à superfície da pele, com força suficiente para o fazer vergar ligeiramente durante 2 segundos, ao mesmo tempo que se questiona o doente se sente algo a tocar no local estimulado. Primeiramente, o monofilamento deve ser aplicado na palma da mão do doente, para que este perceba o tipo de sensibilidade que vai ser testada.

Em seguida o monofilamento vai ser aplicado na planta do pé, ao nível da cabeça do 1º e do 5º metatársicos e na face plantar da falange distal do 1º dedo (que são as zonas do ante-pé que sofrem maior pressão durante a marcha), sem que o doente consiga ver se está a ser tocado, ao mesmo tempo que o questionamos se sente algo a tocar no pé e, perante uma resposta afirmativa, em que pé e em que zona específica do mesmo. Devem ser feitas duas aplicações reais e uma falsa (em que o monofilamento não toca no pé) em cada um dos locais testados, considerando-se que a “sensibilidade protetora” está presente se obtivermos a resposta certa a pelo menos duas de cada 3 aplicações ⁽⁴³⁾ nos 3 locais referidos. A diminuição da sensibilidade ao Monofilamento de 10 gramas indica um risco elevado para o aparecimento de úlceras no pé ^(1, 2, 4, 43 - 46) e sugere lesão das Fibras A, do subtipo β .

Pode-se avaliar a **sensibilidade térmica** tocando com os ramos do diapasão (que normalmente está frio) no dorso do pé, junto da raiz dos dedos, e questionando o doente se o sente frio ou quente. ⁽⁴⁾ Independentemente da resposta do doente, o teste deve ser repetido no dorso da mão, solicitando que indique se nota diferença na qualidade ou na intensidade do estímulo. Não é raro ouvir dizer que sente frio na mão mas que no pé está “morno” ou “normal” (traduzindo compromisso significativo da sensibilidade térmica nos membros inferiores).

A avaliação da **sensibilidade algica** é um pouco mais complexa em virtude de poder sofrer vários tipos de alteração: anestesia, hipostesia, alodinia e hiperalgesia.

Deve ser pesquisada com um instrumento aguçado, que provoque dor ao ser pressionado contra a superfície da pele mas que não a perfure facilmente, sendo desaconselhado o uso de agulhas de injeções (para não corrermos o risco de terminar o exame do pé com múltiplas lesões punctiformes a babar sangue). Alguns autores recomendam o uso de um “alfinete de dama” ⁽¹⁵⁾ mas,

apesar do simplismo, penso que um clipe metálico (para prender papéis) parcialmente desenrolado pode ser um instrumento adequado: é descartável, não perfura facilmente a pele e permite comparar a sensação despertada pelo contacto com a ponta aguçada (que deve provocar dor) com a do segmento curvo (que deve ser sentido como toque).

Mais uma vez, a sensibilidade da planta dos pés deve ser comparada com a da palma das mãos. Numa consulta hospitalar de diabetes é muito frequente o doente dizer que sente dor no pé ao contacto com o segmento curvo do clipe (alodinia), enquanto na mão sente apenas toque, assim como o sentir a dor provocada pela ponta aguçada do clipe mais intensa no pé (hiperalgesia) do que na mão. Mais raramente, a sensibilidade algica está diminuída (hipostesia) na planta do pé (comparativamente à palma da mão) ou mesmo abolida (anestesia). A diminuição ou abolição da *sensibilidade térmica* e/ou da *sensibilidade algica*, assim como a presença de *alodinia* e/ou de *hiperalgesia*, são devidas a lesão das fibras de pequeno calibre pouco mielinizadas (Tipo A δ) e não mielinizadas (Tipo C).

Os **ROT aquilianos** devem ser avaliados percutindo o tendão de Aquiles com um martelo de reflexos convencional e comparando a resposta com a dos ROT nos outros territórios. ⁽¹⁵⁾ O doente deve estar sentado com os pés pendentes ou, em caso de resposta duvidosa, devemos solicitar que o doente se ajoelhe sobre o catre, de costas para o observador. ⁽⁴⁰⁾ A abolição dos ROT aquilianos pode ser um sinal de PNDS, indicando disfunção das fibras nervosas de grande calibre (Fibras A).

Apesar de a descrição da pesquisa de todos estes tipos de sensibilidade poder sugerir um tempo de observação demasiado longo, na prática não demora mais de uns breves minutos (principalmente se prescindirmos da sensibilidade propriocetiva, cujo compromisso isolado não é habitual na PNDS da DM). De acordo com a experiência do autor, o exame do pé numa consulta de rotina pode começar pela observação geral do pé (procurando deformidades, onicogrífos, calosidades ou úlceras) seguido pela palpação dos pulsos pedioso e tibial posterior. Depois, o diapasão é utilizado para testar as sensibilidades térmica e vibratória. Em seguida, faz-se a avaliação da sensibilidade táctil com o Monofilamento de 10 g e da sensibilidade algica com o clipe, terminando-se com os ROT aquilianos.

O resultado anormal (bilateral) em qualquer uma das referidas avaliações deve sugerir o diagnóstico de PNDS. O compromisso bilateral da sensibilidade vibratória e/ou da sensibilidade algica (à picada) são critérios suficientes para o diagnóstico de PNDS na prática clínica. ⁽⁴⁾

A presença de dor neuropática e de sinais de PNDS com a mesma localização são sugestivos de PNDS álgica, assim como a dor neuropática sentida numa região anatómica compatível (extremidades distais dos membros inferiores) e simétrica na ausência de outros sinais de PNDS. (4)

O padrão mais típico da PNDS da DM é o predomínio sensitivo, a simetria da sintomatologia e a afeção inicial das extremidades distais dos membros inferiores, com progressão insidiosa no sentido proximal. (10) A intensidade dos sintomas tende a ser ligeira ou moderada, sem compromisso relevante da funcionalidade. Por isso, a presença de um componente motor relevante, sintomatologia unilateral (ou assimétrica), o atingimento dos segmentos proximais dos membros e a progressão rápida dos sintomas, sugerem outras etiologias para a neuropatia, (10, 17, 24) estando indicado solicitar a realização de exames complementares (nomeadamente o EMG) e a observação por neurologia. (2)

Mas mesmo perante o padrão clínico típico da PNDS numa pessoa com DM devemos explorar a história clínica para excluir uma causa tóxica (consumo excessivo de etanol ou exposição a outros tóxicos) e os antecedentes familiares do doente (para afastar a possibilidade de uma neuropatia hereditária) e solicitar uma avaliação analítica (Quadro II) que permita excluir outras causas frequentes de neuropatia periférica, (2, 10, 46) incluindo o hemograma completo e a velocidade de sedimentação, a função renal e hepática, o controlo glicémico, a função tiroideia (TSH e T4 livre), a eletroforese das proteínas séricas e/ou imuno-eletroforese (para exclusão de uma gamapatia monoclonal), o doseamento da vitamina B12 (que pode estar baixa devido ao uso prolongado da metformina) e as serologias virais consideradas adequadas (1, 2, 4, 10, 24, 42) (Quadro II).

Quadro II - Exames analíticos indicados na PNDS* típica da DM.

- Hemograma e VS
- Função Renal e Hepática
- Glicemia em jejum e Hgb A1c
- Função Tiroideia (TSH e T4L)
- Eletroforese das proteínas séricas e/ou imuno-eletroforese
- Vitamina B12
- Serologia anti-HIV e anti-hepatites B e C

*PNDS - Polineuropatia sensitivo-motora Distal Simétrica

> PREVENÇÃO DAS LESÕES DO PÉ NA DIABETES E TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

A PNDS da DM pode provocar diminuição (ou abolição) dos vários tipos de sensibilidade, muitas vezes associado à não perceção de traumatismos capazes de provocar uma úlcera no pé. (37) Sendo a sensibilidade álgica um

sistema defensivo que tem por finalidade a nossa proteção contra determinadas agressões (de natureza mecânica, química ou térmica), a incapacidade de sentir dor coloca em risco a zona afetada por esta anomalia sensitiva. Além disso, o compromisso dos outros tipos de sensibilidade (proprioceptiva, táctil e térmica), assim como a afeção das fibras motoras e vegetativas, também contribuem para o aparecimento de anomalias em todas as estruturas do pé, desde o plano músculo-esquelético até à superfície da pele.

A lesão das fibras motoras provoca atrofia muscular no pé e na perna, causando anomalias na marcha e deformidades no pé (7) que originam zonas de hiperpressão em determinados pontos, principalmente sob as cabeças dos metatarsos e a articulação inter-falângica do 1º dedo. A pressão excessiva exercida de forma crónica sobre estas zonas (associada à insensibilidade) dá origem à formação de calosidades nesses locais, que são lesões precursoras da úlcera. (6-8)

A afeção do SN autonómico pode resultar na abertura de *shunts* arterio-venosos na planta do pé (devido à perda de fibras simpáticas), desviando o fluxo sanguíneo dos capilares que nutrem a superfície da pele, assim como compromisso das glândulas sudoríparas, tornando a pele dos pés mais seca, suscetível a gretar e mais vulnerável aos traumatismos. (5)

Uma outra patologia que surge frequentemente associada à PNDS da DM é a Doença Arterial Periférica (DAP). Não sendo uma complicação específica da DM, é mais prevalente e tende a ter uma evolução mais acelerada nestes doentes. (30, 47)

A presença de DAP em pessoas com lesões do pé provocadas pela PNDS ("pé neuro-isquémico") torna o prognóstico mais sombrio e pode implicar estratégias terapêuticas diferentes; (6) por isso, é muito importante que se avaliem os pulsos periféricos dos membros inferiores sempre que se fizer o exame do pé para pesquisar sinais de PNDS. (30)

Devido à falta de uma terapêutica farmacológica eficaz dirigida à lesão nervosa subjacente à PNDS da DM, (2) a prevenção continua a ser o elemento-chave, focando-se no controlo glicémico (principalmente na DM1) e no "estilo de vida" na DM2. (2, 15) Contudo, muitas pessoas com DM vão desenvolver PNDS ao longo das suas vidas, (4) com ou sem sintomas, o que lhes confere um risco acrescido de desenvolver uma úlcera no pé. (10, 48) Num estudo observacional retrospectivo, que incluiu um grupo de 350 doentes caucasianos com DM2 selecionados aleatoriamente numa consulta hospitalar de diabetes em Portugal, foi encontrada uma elevada prevalência de sinais de PNDS (nomeadamente, *deficit* da sensibili-

dade vibratória em 71,1% e alterações da sensibilidade álgica em 51,1% dos doentes), assintomáticos numa grande percentagem de casos. (49)

As úlceras do pé e as amputações dos membros inferiores (que são consequência da PNDS e/ou da DAP) são frequentes e representam uma causa *major* de morbidade e de mortalidade nas pessoas com DM. (46) Por isso, o diagnóstico precoce da PNDS e da DAP são importantes (8, 47) a fim de identificar o “pé em risco” e iniciar as medidas adequadas para evitar o aparecimento de lesões.

As pessoas em maior risco de desenvolver uma úlcera do pé e de sofrer a amputação de um membro inferior são as que apresentam pelo menos uma das seguintes situações: 1) ausência de sensibilidade ao Monofilamento de 10 g; 2) pulsos periféricos não palpáveis (DAP); 3) deformidades nos pés e 4) antecedentes de úlcera e/ou amputação prévia. (7) Estes doentes (ou os seus cuidadores) e os seus familiares devem ser alvo de ações de formação que lhes permitam minimizar o referido risco, nomeadamente sobre a escolha do calçado (em particular se houver deformidades nos pés), cuidados ungueais, tratamento de calosidades e a vigilância frequente dos pés para a eventual ocorrência de fissuras, bolhas ou outras lesões. (7, 47) O ensino deve também incidir sobre a prevenção dos traumatismos, não só provocados pelo calçado ou pela presença acidental de pequenos objetos dentro do sapato, mas também pela exposição inadequada a sistemas de aquecimento doméstico, como botijas de água quente. (50)

Uma medida fundamental para baixar o número de amputações dos membros inferiores nas pessoas com DM é a existência de uma Consulta de Pé Diabético (de preferência multidisciplinar) com boa acessibilidade, (6, 7) associada a uma educação eficaz do doente e dos familiares no sentido de uma identificação precoce das lesões do pé. A avaliação e a definição de uma estratégia terapêutica adequada na referida consulta pode mudar completamente o prognóstico destes doentes. (6)

As pessoas a quem são identificados sinais de PNDS num estágio precoce (sem evidência de grande risco de lesão do pé) devem ter uma avaliação dos membros inferiores pelo menos uma vez por ano e receber formação geral sobre os cuidados podológicos recomendados na DM.

O diagnóstico da dor neuropática é feito através de uma história clínica cuidadosa, questionando o doente sobre alguma queixa álgica nos membros inferiores (38) (Quadro I), em virtude de este muitas vezes não a referir espontaneamente. (17, 41)

A sua terapêutica farmacológica (após exclusão de ou-

tra etiologia para dor) não vai alterar a evolução natural da PNDS, (17) pelo que só deve ser iniciada quando a dor começar a interferir com os hábitos de vida do doente ou comprometer a sua qualidade de vida. (4) Contudo, poucos doentes conseguem uma resolução total das queixas álgicas com os fármacos de que dispomos atualmente, (46) sendo considerada clinicamente relevante uma melhoria da dor em 30-50% (4, 51) e uma resposta “robusta” se $\geq 50\%$, associado a efeitos benéficos sobre a perturbação do sono, a motricidade, a qualidade de vida e a depressão. (4) Em virtude dos ensaios clínicos sugerirem uma resposta máxima em monoterapia não superior a 50% é muitas vezes necessário recorrer a associações de vários analgésicos, (4, 17) sem esquecer as possíveis interações medicamentosas, principalmente em doentes polimedicados e nos idosos. (4) A diminuição da sensibilidade proprioceptiva e (mais tarde) da força muscular, associados às limitações funcionais relacionadas com o envelhecimento, podem causar instabilidade na marcha e aumentar o risco de queda. Este risco pode aumentar ainda mais pelo uso de fármacos em doses elevadas ou em associação devido aos seus efeitos colaterais, nomeadamente alterações cognitivas, tonturas, sonolência ou visão enevoada. (2)

Os fármacos cuja eficácia tem sido demonstrada e que são atualmente recomendados (2-4,15,17,30,51) podem ser agrupados em 3 classes: 1) Anticonvulsivantes (gabapentinóides) representados pela **Pregabalina** e pela **Gabapentina**, 2) Inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina, em particular a **Venlafaxina** e a **Duloxetine** e 3) Antidepressivos tricíclicos, com preferência pela **Amitriptilina** e **Nortriptilina** (Quadro III). Os opiáceos devem ser evitados devido aos seus efeitos colaterais, assim como aos riscos de sobredosagem, de tolerância e de dependência. (2, 17) Apesar da sua eficácia no controlo da dor a curto prazo, os aspetos acima referidos desaconselham o seu uso na dor crónica não-oncológica. (17)

O tratamento deve ter início com um fármaco pertencente a uma das 3 classes mencionadas, cuja dose pode ser aumentada gradualmente em função da resposta.

A sua eficácia não deve ser posta em causa antes de 2 a 4 semanas, usando uma dose adequada. (4) Poderá ser necessário adicionar outro fármaco ou substituir o inicial (se for assumida a sua ineficácia), mas sempre de uma classe diferente. (17)

Se o doente mantiver dor incapacitante com esta terapêutica poderá estar indicado o seu envio a uma Consulta da Dor (4) (Quadro III). O objetivo é conseguir um equilíbrio entre o alívio da dor e os eventuais efeitos colaterais dos fármacos analgésicos. (4) A terapêutica deve

Quadro III - Terapêutica Medicamentosa da Dor Neuropática.

Fármaco		DOSE		Ações colaterais
		Inicial	Terapêutica	
Anticonvulsivantes (gabapentinóides)	- <i>Pregabalina</i>	25-75 mg 1-3 x dia	300-600 mg dia	Sonolência, Astenia Tonturas, Ataxia Cefaleias Edemas periféricos Xerostomia Aumento do peso Convulsões após suspensão rápida
	- <i>Gabapentina</i>	100-300 mg 1-3 x dia	900-3600 mg dia	Sonolência, Astenia Tonturas, Ataxia Sínd. Steven-Johnson Convulsões após suspensão rápida
Inibidores da recaptação da Seroto- nina-Noradrenalina	- <i>Duloxetina</i>	20-30 mg dia	60-120 mg dia	Sonolência, Astenia Tonturas Cefaleias, Insónias Xerostomia, Diaforese Anorexia, dispepsia, obstipação ou diarreia Diminuição da libido Sínd. Steven-Johnson
	- <i>Venlafaxina</i>	37,5 mg dia	75-225 mg dia	Idem
Antidepressivos Tricíclicos	- <i>Amitriptilina</i>	10-25 mg dia	25-150 mg dia	Sonolência, Astenia Tonturas, Cefaleias, Insónias, Delírio Visão enevoada Xerostomia Arritmias cardíacas Retensão urinária Anorexia, Náuseas, Obstipação Aumento do peso Hipo-TA ortostática Sínd. Steven-Johnson
	- <i>Nortriptilina</i>	25-50 mg ao deitar	Aumentar 25-50 mg cada 3 dias, até 150 mg/ dia	Idem (menos efeitos anti-colinérgicos)
Opiáceos	- <i>Tramadol</i>	50 mg 1-2 x dia	100-200 mg dia	Sonolência, Confusão, Tonturas, Cefaleias Náuseas, Vômitos, Obstipação Arritmias cardíacas Hiper-TA, Arritmias cardíacas Sínd. Steven-Johnson
	- <i>Tapentadol</i>	Libertação Retardada 50 mg 2 x dia	Libertação Retardada 50-100 mg 2 x dia	Sonolência, Tonturas Náuseas, Vômitos, Obstipação Depressão Respiratória Hiper-TA

ser intensificada progressivamente, mas os doentes que referem um efeito analgésico insuficiente com o fármaco inicial, cuja dose não pode ser aumentada devido a efeitos colaterais intoleráveis, podem beneficiar com uma associação de fármacos de classes diferentes. ⁽⁴⁾ Em virtude da terapêutica medicamentosa não ser inteiramente satisfatória no controlo da dor neuropática da PNDS da DM, podem ser considerados vários tipos de terapêutica não-medicamentosa (apoio psicológico, agentes físicos, estimulação elétrica nervosa ou muscular trans-cutânea e acupuntura), apesar da sua eficácia ainda não ter sido demonstrada. ^(4, 52)

> CONCLUSÃO

- A PNDS da diabetes *mellitus* (DM) tem uma elevada prevalência mas muitas vezes não é diagnosticada: o predomínio de "sintomas negativos" fazem com que passe facilmente despercebida ao doente e ao médico. O seu diagnóstico precoce pode ser útil, nomeadamente na prevenção das úlceras do pé e das suas consequências.
- O Monofilamento de 10 g tem pouca sensibilidade para o diagnóstico da PNDS, mas permite identificar os doentes em maior risco de desenvolver uma úlcera do pé.

- A Doença Arterial Periférica (DAP) é uma acompanhante frequente da PNDS da DM, pelo que a avaliação da circulação arterial deve fazer parte do exame do pé.
- Após o diagnóstico de PNDS num doente com DM devem ser excluídas outras possíveis causas de neuropatia periférica. A presença de um componente motor relevante, distribuição assimétrica da sintomatologia ou uma evolução rápida, sugerem uma etiologia alternativa à DM.
- A melhoria do controlo glicémico diminui a incidência da PNDS na DM1, mas o seu impacto na DM2 parece ser muito mais limitado (atenção aos outros F.R.)
- A existência de uma Consulta de Pé Diabético numa unidade hospitalar tem um impacto extraordinário sobre a redução do número de amputações *major*.
- A terapêutica farmacológica da dor neuropática da PNDS da diabetes deve seguir as recomendações das sociedades científicas (evitar os opiáceos). Devem ser previamente excluídas outras etiologias para a dor. <

Conflitos de interesses/Conflicts of interests:

O autor declara a inexistência de conflitos de interesses ou patrocínios./The author declares no conflicts of interests or sponsorships.

BIBLIOGRAFIA

1. Vinik AI. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1455-1466.
2. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40(1): 136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
3. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*. 2017 Mar 22; 93(6): 1296-1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
4. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Apr; 186: 109063. doi:10.1016/j.diabres.2021.109063.
5. Tanenberg RJ, Schumer MP, Greene DA, Pfeifer MA. Neuropathic Problems of the Lower Extremities in Diabetic Patients. In Bowker JH, Pfeifer MA (Eds.) *Levin and O'Neal's The Diabetic Foot*. 6ª Ed Mosby, Inc. 2001.
6. Serra LMA, et al. O Pé Diabético e a Prevenção da Catástrofe. Publicação conjunta das Associações de apoio aos Serviços de Endocrinologia e de Ortopedia do Hospital Geral de Santo António. Porto 1996.
7. Carvalho R. Pé Diabético: Doença Complexa, Abordagem Simples. *Rev Port Diabetes* 2013; 8 (4): 168-171.
8. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb; 28 Suppl 1: 225-31. doi: 10.1002/dmrr.2253.
9. Koop LK, Tadi P. Neuroanatomy, Sensory Nerves. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
10. Watson JC, Dyck PJ. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul; 90(7): 940-51. doi:10.1016/j.mayocp.2015.05.004.
11. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyl S, Harris SB, Retnakaran R, Gershtein HC, et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015 May; 38(5): 793-800. doi: 10.2337/dc14-2585.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, 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*. 1993 Sep 30; 329(14): 977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
13. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6(6): CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
14. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep*. 2012 Aug;12(4): 376-83. doi: 10.1007/s11892-012-0278-3.
15. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13; 5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.
16. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27; 352(4): 341-50. doi: 10.1056/NEJMoa032782.
17. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia*. 2020 May; 63(5): 891-897. doi: 10.1007/s00125-020-05085-9.
18. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T, et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018 May; 41(5): 1068-1075. doi: 10.2337/dc17-2062.
19. Callaghan BC, Gao L, Li Y, Zhou X, Reynolds E, Banerjee M, et al. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Feb 14; 5(4): 397-405. doi: 10.1002/acn3.531.
20. Schlesinger S, Herder C, Kannenberg JM, Huth C, Carstensen-

- Kirberg M, Rathmann W, et al. General and Abdominal Obesity and Incident Distal Sensorimotor Polyneuropathy: Insights Into Inflammatory Biomarkers as Potential Mediators in the KORA F4/FF4 Cohort. *Diabetes Care*. 2019 Feb; 42(2): 240-247. doi: 10.2337/dc18-1842.
21. 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*. 2016 May; 39(5): 801-7. doi: 10.2337/dc16-0081.
 22. Hanewinkel R, Drenthen J, Ligthart S, Dehghan A, Franco OH, Hofman A, et al. Metabolic syndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: a prospective population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Dec; 87(12): 1336-1342. doi: 10.1136/jnnp-2016-314171.
 23. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Apr; 24(2): 103-111. doi: 10.1097/MED.0000000000000320.
 24. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*. 2015 Nov 24; 314(20): 2172-81. doi: 10.1001/jama.2015.13611.
 25. Politi C, Ciccacci C, D'Amato C, Novelli G, Borgiani P, Spallone V. Recent advances in exploring the genetic susceptibility to diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Oct; 120: 198-208. doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.006.
 26. Prabodha LBL, Sirisena ND, Dissanayake VHW. Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Literature Review. *Int J Endocrinol*. 2018 Mar 15; 2018: 8641942. doi: 10.1155/2018/8641942.
 27. Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, Feldman EL, Gardner TW, Pennathur S, Fort PE. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2019 Sep; 62(9): 1539-1549. doi: 10.1007/s00125-019-4959-1.
 28. Viader A, Sasaki Y, Kim S, Strickland A, Workman CS, Yang K, Gross RW, Milbrandt J. Aberrant Schwann cell lipid metabolism linked to mitochondrial deficits leads to axon degeneration and neuropathy. *Neuron*. 2013 Mar 6; 77(5): 886-98. doi: 10.1016/j.neuron.2013.01.012.
 29. Cabanelas N, António S, Ferreira P, Esteves MC. Glucotoxicidade. *Rev Port Diabetes* 2009; 4 (2): 65-71.
 30. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr; 93(4): 1143-52. doi: 10.1210/jc.2007-1817.
 31. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec; 108: 656-662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.
 32. Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008 Dec; 9(4): 301-14. doi: 10.1007/s11154-008-9104-2.
 33. Rumora AE, Lentz SI, Hinder LM, Jackson SW, Valesano A, Levinson GE, Feldman EL. Dyslipidemia impairs mitochondrial trafficking and function in sensory neurons. *FASEB J*. 2018 Jan; 32(1): 195-207. doi: 10.1096/fj.201700206R.
 34. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009 Mar; 10(2): 393-400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x.
 35. Green AQ, Krishnan S, Finucane FM, Rayman G. Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2010 Jan; 33(1): 174-6. doi: 10.2337/dc09-0101.
 36. Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O, Strom A. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May; 139: 147-154. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.043.
 37. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med*. 2004 Jul 1; 351(1): 48-55. doi: 10.1056/NEJMcp032966.
 38. Vinik AI, Casellini CM. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013; 6: 57-78. doi: 10.2147/DMSO.S24825.
 39. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015 Jan; 138(Pt 1): 43-52. doi: 10.1093/brain/awu307.
 40. Taksande B, Ansari S, Jaikishan A, Karwasara V. The Diagnostic Sensitivity, Specificity and Reproducibility of the Clinical Physical Examination Signs in Patients of Diabetes Mellitus for Making Diagnosis of Peripheral Neuropathy. *Journal of Endocrinology and Metabolism, North America*, 1, Apr. 2011. Available at: <<https://www.jofem.org/index.php/jofem/article/view/6/5>>. Date accessed: 21 Nov. 2023.
 41. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Oct; 144: 177-191. doi: 10.1016/j.diabres.2018.08.020.
 42. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct; 33(10): 2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303.
 43. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 May 27: e3657. doi: 10.1002/dmrr.3657.
 44. Tan LS. The clinical use of the 10g monofilament and its limita-

- tions: a review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Oct; 90(1): 1-7. doi: 10.1016/j.diabres.2010.06.021.
45. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care.* 2001 Feb; 24(2): 250-6. doi: 10.2337/diacare.24.2.250.
46. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S203-S215. doi: 10.2337/dc23-S012.
47. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 May; 127: 285-287. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.013.
48. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005 Apr; 28(4): 956-62. doi: 10.2337/diacare.28.4.956.
49. Coelho FN, Raposo AC, Albuquerque A, Campante F. Estudo da prevalência de alterações neurológicas nos membros inferiores numa população de doentes com Diabetes mellitus tipo 2. PO43 - 11º Congresso Português de Diabetes. *Rev Port Diabetes* 2014; 9 (1) Suppl: 65
50. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 16; 2014(12): CD001488. doi: 10.1002/14651858.CD001488.pub5.
51. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Bril V, Breiner A, Perkins BA, Zochodne D. Neuropathy. *Can J Diabetes.* 2018 Apr; 42 Suppl 1: S217-S221. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.028.
52. Amato Nesbit S, Sharma R, Waldfogel JM, Zhang A, Bennett WL, Yeh HC, et al. Non-pharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2019 Jan; 35(1): 15-25. doi: 10.1080/03007995.2018.1497958.