

“Neuropatia Diabética Periférica: Revisão Bibliográfica da Abordagem Terapêutica”

Versão final após defesa

Diana Filipa da Silva e Sousa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof.^a Dr.^a Graça Maria Fernandes Baltazar

Co-orientador: Prof. Dr. José Ignacio Verde Lusquiños

agosto de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Diana Filipa da Silva e Sousa, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43353 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 11 /08 /2025

Diana Filipa da Silva e Sousa

Dedicatória

À minha mamã linda,

A ti que és sinónimo de força, de superação constante e de amor incondicional. A ti que tens sempre a palavra certa no momento mais difícil. A minha maior fonte inesgotável de inspiração e o meu maior modelo de coragem.

A ti que me ensinaste sempre que com esforço, dedicação e amor conseguimos alcançar tudo aquilo que ambicionamos.

A ti que és mãe, amiga, confidente e tantas outras coisas que ambiciono um dia ser.

Só me resta uma coisa a dizer: A princesa linda do teu coração conseguiu...

...,mas nunca conseguiria sem ti!

Agradecimentos

Obrigada à Prof.^a Dr.^a Graça Baltazar, pela dedicação, apoio constante, paciência e ensinamentos que tanto contribuíram para este trabalho. Um sincero obrigado ao Prof. Dr. Ignacio Verde pela sua disponibilidade, pelo incentivo e pelas valiosas sugestões ao longo deste caminho.

Não poderia deixar de destacar o papel de orientação do Prof. Dr. Francisco Alvarez, a quem faço um agradecimento especial. É com um profundo respeito e admiração que reconheço o impacto que teve não apenas no meu percurso, mas também na vida de tantos outros que tiveram o privilégio de aprender com ele.

Obrigada aos meus pais, a minha força e o meu porto seguro, por estarem sempre ao meu lado e acreditarem em mim incondicionalmente. Ao meu mano, que será sempre o meu maior fã, mas também o meu maior apoio e exemplo a seguir. Vocês são as pessoas que mesmo nos meus momentos mais difíceis sempre me fazem querer continuar.

Obrigada ao meu Ruizinho, por cada palavra de incentivo, por compreender os momentos de cansaço e por me lembrar, todos os dias, que sou capaz.

Obrigada à minha Cat Silva, por ser a minha metade. A minha definição de amizade e companheirismo. Leva o prémio de melhor par de estágio, mas sobretudo de melhor parceira da vida, por ser a minha força extra e a minha eterna confidente.

Obrigada à minha Nena por ser a amizade que nunca muda. Aquela que desde o primeiro dia se tornou a amiga do coração, que sempre está lá para mim no momento certo, com a palavra certa. Serei sempre a tua Di Flor do Atum!

Obrigada à minha Martinha, à minha Inês e à minha Cat Alves. Obrigada por serem casa fora de casa e por todos os momentos que partilhamos neste percurso: por todos os chás, aventuras bonitas, surtos psicóticos coletivos, mas sobretudo pelas risadas sem fim.

Obrigada à minha madri Martinha, por ter sido sempre um grande apoio ao longo destes seis anos. A melhor irmã que a vida me podia ter dado!

A ti Covilhã, a tão bonita cidade neve, que terás sempre um lugar especial guardado num cantinho do meu coração.

Obrigada a todos os que de alguma forma cruzaram a minha vida e me tornaram uma pessoa melhor.

Resumo

Introdução: A neuropatia diabética periférica (NDP) é uma das complicações mais prevalentes da diabetes mellitus, afetando até 50% dos pacientes durante o curso da doença. Caracteriza-se por alterações progressivas nos nervos periféricos, manifestando-se inicialmente como dormência, formigamento e dor em padrão distal, com progressão para perda sensorial e risco aumentado de complicações graves, como úlceras e amputações. Apesar das inúmeras opções terapêuticas disponíveis, o tratamento eficaz da NDP permanece um desafio, especialmente nos casos refratários.

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo rever a informação existente sobre o tratamento da NDP, incluindo terapias farmacológicas disponíveis e atualmente utilizadas e as abordagens não farmacológicas, nomeadamente a estimulação da medula espinhal (EME). Adicionalmente, com base na informação recolhida, sobre os últimos avanços científicos, pretende-se criar um algoritmo de abordagem terapêutica.

Métodos: Procedeu-se a uma revisão bibliográfica exaustiva da informação existente sobre o tema, recorrendo à base de dados *PubMed/MEDLINE*, *B-on*, *Cochrane*, *Dynamed* e livros de referência na área da Medicina. Foram incluídos artigos na língua portuguesa e inglesa publicados nos últimos 10 anos. Para a pesquisa utilizou-se uma combinação dos termos “*diabetic neuropathy*”; “*diabetes*”; “*pain management*”; “*treatment*” com recurso aos operadores booleanos “*AND*” e “*OR*”. Incluíram-se artigos de revisão, estudos prospetivos, meta-análises e ensaios clínicos, conduzidos unicamente no ser humano, em especial aqueles centrados nas opções de tratamento farmacológico e intervenções não farmacológicas, nomeadamente a EME. Foram consideradas apenas as opções farmacológicas que seguem as *Guidelines* da *American Diabetes Association* (ADA). Excluíram-se artigos de investigação realizados em animais e artigos que se concentrassem no tratamento de outras formas de dor neuropática.

Conclusão: A revisão realizada destacou que as opções farmacológicas, como os gabapentinóides, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), e antidepressivos tricíclicos (TCA's), continuam a ser a base do tratamento da neuropatia diabética periférica dolorosa (NDPd), com a pregabalina e a duloxetina emergindo como os tratamentos de primeira linha recomendados pelas principais diretrizes, incluindo a ADA. Os opióides devem ser usados com cautela devido aos seus efeitos adversos significativos. Como abordagem não farmacológica, a EME mostrou-se uma intervenção promissora, especialmente em casos refratários a tratamentos farmacológicos, oferecendo alívio significativo da dor e melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Com base nos achados, foi desenvolvido um algoritmo terapêutico, oferecendo uma abordagem sistemática para a gestão da NDPd. Apesar dos avanços, foram identificadas lacunas na literatura, particularmente relacionadas à eficácia a longo prazo das terapias não farmacológicas e à necessidade de estudos mais robustos sobre combinações terapêuticas. Esses resultados destacam a importância de continuar a investir em pesquisas nesta área.

Palavras-chave

Diabetes Mellitus; Neuropatia Diabética; Neuropatia Periférica; Tratamento; Terapia Farmacológica; Estimulação da Medula Espinhal; Dor crónica.

Abstract

Introduction: Diabetic peripheral neuropathy (NDP) is one of the most prevalent complications of diabetes mellitus, affecting up to 50% of patients over the course of the disease. It is characterized by progressive alterations in the peripheral nerves, initially presenting as numbness, tingling, and distal-pattern pain, eventually progressing to sensory loss and an increased risk of severe complications such as ulcers and amputations. Despite the numerous therapeutic options available, the effective treatment of NDP remains a challenge, especially in refractory cases.

Objectives: This study aims to review the existing knowledge on the treatment of NDP, including currently available pharmacological therapies and non-pharmacological approaches, particularly spinal cord stimulation (EME). Furthermore, based on the latest scientific advancements, it seeks to develop a therapeutic approach algorithm.

Methods: A comprehensive literature review was conducted on the topic using the PubMed/MEDLINE, B-on, Cochrane, and Dynamed databases, as well as reference books in the field of Medicine. Articles in Portuguese and English published in the last 10 years were included. The search strategy involved a combination of the terms “*diabetic neuropathy*”, “*diabetes*”, “*pain management*”, and “*treatment*”, using the Boolean operators "AND" and "OR." The review included systematic reviews, prospective studies, meta-analyses, and clinical trials conducted exclusively in humans, with a particular focus on pharmacological treatment options and non-pharmacological interventions, especially spinal cord stimulation (EME). Only pharmacological treatments aligned with the *American Diabetes Association* (ADA) Guidelines were considered. Studies conducted on animals and articles focusing on the treatment of other forms of neuropathic pain were excluded.

Conclusion: The review highlighted that pharmacological options, such as gabapentinoids, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (IRSN), and tricyclic antidepressants (TCA's), remain the cornerstone of treatment for painful diabetic peripheral neuropathy (NDPd). Among these, pregabalin and duloxetine have emerged as first-line treatments recommended by major guidelines, including those of the American Diabetes Association (ADA). Opioids should be used with caution due to their significant adverse effects. As a non-pharmacological approach, spinal cord stimulation (EME) has proven to be a promising intervention, particularly in cases refractory to pharmacological treatments, providing significant pain relief and improving patients' quality of life.

Based on the findings, a therapeutic algorithm was developed, offering a systematic approach to managing NDPd. Despite recent advancements, gaps in the literature remain, particularly regarding the long-term efficacy of non-pharmacological therapies and the need for more robust studies on combination treatments. These findings underscore the importance of continued research investment in this field.

Keywords

Diabetes Mellitus; Diabetic Neuropathy; Peripheral Neuropathy; Treatment; Pharmacological Therapy; Spinal Cord Stimulation; Chronic Pain.

Índice

Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Siglas e Acrónimos	xix
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Neuropatia Diabética	5
3.1. Enquadramento da Neuropatia Diabética na Diabetes Mellitus	5
3.2. Apresentações da Neuropatia Diabética.....	5
3.3. Neuropatia Diabética Periférica	6
3.3.1. Epidemiologia.....	8
3.3.2. Diagnóstico	8
4. Perceção da Dor	11
5. Tratamento Farmacológico	13
5.1. Gabapentinóides	14
5.1.1. Pregabalina	14
5.1.2. Gabapentina.....	17
5.1.3. Mirogabalina.....	18
5.2. Bloqueadores dos Canais de Sódio	19
5.3. Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina.....	20
5.3.1. Duloxetina.....	20
5.3.2. Venlafaxina	21
5.4. Antidepressivos Tricíclicos	22
5.5. Opióides	24
5.6. Capsaicina.....	26
5.7. Ácido Alfa Lipóico	29
6. Neuromodulação	33
6.1. Estimulação da Medula Espinhal.....	33
6.1.1. Estimulação da Medula Espinhal de Baixa Frequência	34
6.1.2. Estimulação da Medula Espinhal de Alta Frequência	36

6.1.3.	Estimulação da Medula Espinhal em Salvas.....	38
7.	Proposta de Algoritmo de Abordagem Terapêutica para a NDPd	41
8.	Conclusões e Perspetivas Futuras	43
9.	Referências Bibliográficas	45

Lista de Figuras

- Figura 1: Padrão “em meia e luva” característico da PNSD. 7
- Figura 2: (a) Teste vibratório com diapasão de 128 Hz. (b) Teste de monofilamento Semmes Weinstein de 10 g. (c) Teste do reflexo do tendão de Aquiles. (d) Anatomia e Inervação do pé. (e) Principais suprimentos nervosos do pé e seus territórios sensoriais correspondentes. 9
- Figura 3: Resumo das diferentes fibras aferentes somáticas sensoriais. 11
- Figura 4: Patofisiologia e Tratamento da Neuropatia Diabética Periférica. SNRI: inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina; TCA: antidepressivos tricíclicos. 13
- Figura 5: Radiografia anteroposterior evidenciando o sistema de estimulação da medula espinhal (EME). São visíveis os dois conjuntos de elétrodos (seta), o gerador de pulso implantado (seta a tracejado). Duas pequenas âncoras de fixação estão presas na fáscia no ponto de entrada lombar (seta grossa) para assegurar os elétrodos ao longo de seu trajeto de entrada. 33
- Figura 6: Desenho esquemático dos efeitos da EME no processamento nociceptivo. SCS: estimulação da medula espinhal; TTS: trato espinotalâmico; PAG: substância cinzenta periaquedutal; MVD: medula ventrolateral; FLD: funículo dorsolateral. 35
- Figura 7: Padrão de onda característico da estimulação da medula espinhal em salvas (Burst Spinal Cord Stimulation). 38

Lista de Tabelas

Tabela 1: Diagnóstico diferencial da PNSD.	10
Tabela 2: Resumo da farmacoterapia na NDPd.	31

Lista de Siglas e Acrónimos

AAL	Ácido Alfa Lipóico
AAN	Do inglês: “ <i>American Academy of Neurology</i> ”
ADA	Do inglês: “ <i>American Diabetes Association</i> ”
CCDV	Canais de Cálcio Dependentes de Voltagem
CrCl	Clearance de Creatinina
DM	Diabetes Mellitus
EMA	Agência Europeia dos Medicamentos
EME	Estimulação da Medula Espinhal
EME-AF	Estimulação da Medula Espinhal de Alta Frequência (do inglês: “ <i>High Frequency Spinal Cord Stimulation</i> ”)
EME-BF	Estimulação da Medula Espinhal de Baixa Frequência (do inglês: “ <i>Low Frequency Spinal Cord Stimulation</i> ”)
EME-S	Estimulação da Medula Espinhal em Salvas (do inglês: <i>Burst Spinal Cord Stimulation</i>)
EVA	Escala Visual Analógica
FDA	Do inglês: “ <i>Food and Drug Administration</i> ”
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
IRSN	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
LOPS	Do inglês: “ <i>Loss of Protective Sensation</i> ”
ND	Neuropatia Diabética
NDP	Neuropatia Diabética Periférica
NDPd	Neuropatia Diabética Periférica Dolorosa
NMDA	N-metil-D-Aspartato
PGIC	Impressão Global do Paciente sobre a Mudança
PNSD	Polineuropatia Simétrica Distal
QOL-DN	Qualidade de Vida associada à Neuropatia Diabética
SNC	Sistema Nervoso Central
TCA’s	Antidepressivos Tricíclicos
TMC	Tratamento Médico Convencional
TP	Tratamento Padrão
TRPV1	Do inglês: “ <i>Transitory Receptor Potential Vanilloid 1</i> ”

1. Introdução

A neuropatia diabética periférica (NDP) é uma complicação comum e debilitante da diabetes mellitus (DM), afetando até 50% dos pacientes ao longo da progressão da doença.⁽²⁾ Trata-se de uma condição complexa, caracterizada por alterações nos nervos periféricos decorrentes da hiperglicemia crônica e de outros fatores metabólicos, que geram um amplo espectro de manifestações clínicas. ⁽³⁾

Entre as formas mais prevalentes, destaca-se a polineuropatia simétrica distal (PNSD), marcada por uma progressão insidiosa que compromete as extremidades mais distais, começando pelos membros inferiores, com sensação de dormência, formiguelo e ardor, evoluindo, muitas vezes, para dor neuropática severa e perda sensorial protetora (LOPS), afetando tanto a saúde física quanto mental. ⁽³⁾

Globalmente, o impacto da NDP reflete a crescente prevalência da DM, que alcança níveis alarmantes, com projeções de 700 milhões de casos até 2045. A dor neuropática associada à NDP, que afeta de 10% a 30% dos pacientes, não apenas compromete a qualidade de vida, mas também impõe um significativo peso socioeconômico, devido aos custos relacionados com o tratamento e às suas complicações, como úlceras nos membros inferiores, infecções recorrentes e amputações. ^(2–4)

Face a este cenário, o tratamento eficaz da neuropatia diabética periférica dolorosa (NDPd) torna-se fundamental para aliviar os sintomas, prevenir a progressão da doença e melhorar a funcionalidade dos pacientes. O acompanhamento clínico contínuo e a implementação de estratégias terapêuticas adequadas são imprescindíveis para minimizar os impactos desta condição e otimizar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

O tratamento da NDP, especialmente da NDPd, permanece desafiante. Apesar da ampla gama de opções terapêuticas disponíveis, incluindo gabapentinóides, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos (TCA's), opióides e intervenções tópicas como a capsaicina, as respostas ao tratamento são frequentemente insatisfatórias. Abordagens não farmacológicas, como a EME, surgem como estratégias promissoras, embora ainda careçam de validação em estudos mais amplos e consistentes.

A heterogeneidade das apresentações clínicas, somada às limitações das terapias atuais, reforça a necessidade de revisões atualizadas que orientem o tratamento clínico da NDPd.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo rever e analisar, de forma abrangente, as opções terapêuticas disponíveis, com foco em estratégias consolidadas, que visam um cuidado mais eficaz e personalizado para os pacientes. Além disso,

procura-se a identificação de lacunas no conhecimento atual, estabelecendo áreas prioritárias de pesquisa e a elaboração de um algoritmo de abordagem terapêutica, assente nos mais recentes avanços científicos.

2. Metodologia

Para a redação da presente revisão narrativa, procedeu-se à pesquisa, de forma não sistemática, seleção e análise de artigos científicos e literatura relevante. As fontes de informação incluíram artigos em língua portuguesa e inglesa, disponíveis nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *B-on*, *Cochrane* e *Dynamed*, dada a sua relevância e abrangência no campo da saúde, além de livros de referência na área da Medicina.

A pesquisa foi realizada no período de 2 de julho de 2024 a 30 de setembro de 2024. Utilizaram-se os termos: “*diabetic neuropathy*”; “*diabetes*”; “*pain management*”; “*treatment*”, sendo aplicada uma restrição temporal que incluiu artigos publicados entre 2014 e 2024, o que garante a atualidade e relevância da informação encontrada.

Para garantir uma pesquisa abrangente, os termos foram combinados utilizando operadores booleanos “*AND*” e “*OR*”, conforme necessário, de modo a refinar os resultados e capturar os estudos mais relevantes. Como exemplo de expressão de pesquisa utilizada: “*diabetic neuropathy*” *AND* (“*treatment*” *OR* “*pain management*”).

Critérios de inclusão consistiram em artigos de revisão, estudos prospectivos, meta-análises e ensaios clínicos, conduzidos unicamente no ser humano, em especial aqueles centrados nas opções de tratamento farmacológico e intervenções não farmacológicas, nomeadamente a EME. Incluíram-se estudos que avaliavam a eficácia e segurança de determinado tratamento ou dispositivo, sendo especialmente abordadas as opções farmacológicas recomendadas pelas *Guidelines* da ADA. Foram, ainda, incluídos dois artigos fora do limite temporal considerados de extrema importância para a compreensão do papel dos opióides no tratamento da NDPd, um publicado em 2011 e outro em 2015.

Excluíram-se artigos de investigação realizados em animais e que se concentrassem no tratamento de outras formas de dor neuropática.

3. Neuropatia Diabética

3.1. Enquadramento da Neuropatia Diabética na Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus (DM) constitui uma das dez principais causas de morte entre os adultos, tendo sido responsável por cerca de quatro milhões de óbitos em 2017. De acordo com dados recentes, a prevalência mundial da doença alcançou 9,3% da população, atingindo 463 milhões de pessoas em 2019. Entre 2019 e 2021, a prevalência da DM, no mundo, teve um aumento de 17%. (4,5)

Projeções indicam que esta taxa aumentará ainda para cerca de 578 milhões e 700 milhões de pessoas, em 2030 e 2045, respetivamente, refletindo o crescimento alarmante desta condição, bem como das suas complicações crónicas. (4)

As complicações associadas à DM afetam diversos sistemas do organismo e são responsáveis pela grande morbimortalidade associada à doença. Elas podem ser divididas entre vasculares e não vasculares. As complicações vasculares, por sua vez, podem ser subdivididas em complicações macrovasculares, tais como a doença arterial coronária, doença arterial periférica, doença cerebrovascular; e microvasculares como a retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética (ND). (6)

A ND representa a complicação mais comum, afetando cerca de 50% dos doentes com DM, a longo prazo. (5,6)

3.2. Apresentações da Neuropatia Diabética

Neuropatia Focal (Mononeuropatia): A mononeuropatia, é caracterizada pela disfunção isolada de um nervo periférico. Afetam principalmente os nervos mediano, ulnar, radial ou fibular e geralmente apresenta-se como uma dor localizada e fraqueza motora limitada ao território inervado pelo nervo afetado. Embora raro, o envolvimento de nervos cranianos também pode ocorrer, afetando geralmente os nervos cranianos III, IV, VI ou VII. (2,6)

Neuropatia Autonómica: Afeta o sistema nervoso autónomo, causando diversas alterações clínicas. No sistema cardiovascular, pode provocar taquicardia em repouso, hipotensão ortostática e arritmias, aumentando o risco de doenças cardíacas e morte súbita. No trato gastrointestinal, pode levar à gastroparesia, dificultando o esvaziamento gástrico, enquanto no sistema geniturinário pode causar disfunção vesical e sexual. Provoca também alterações no sistema responsável pela sudorese, com hiperidrose nas mãos e ausência de suor nos pés, o que favorece ressecamento e úlceras. Além disso, pode

comprometer a resposta hormonal à hipoglicemia, dificultando a sua percepção e aumentando o risco de episódios severos. (2,6)

Neuropatia Proximal (Radiculopatia/Polirradiculopatia): As radiculopatias diabéticas acometem mais comumente o plexo lombossacral e manifestam-se com dor unilateral na coxa, perda de peso e, posteriormente, fraqueza muscular. A radiculopatia diabética ou polirradiculopatia, envolve uma ou mais raízes nervosas, gerando dor intensa e muitas vezes incapacitante. Diferentes tipos de radiculopatia apresentam sintomas específicos. Por exemplo, a radiculopatia intercostal provoca dor nas regiões do tórax ou abdômen, enquanto o comprometimento do plexo lombar ou do nervo femoral pode levar a dor intensa na coxa ou na anca, frequentemente acompanhada por fraqueza muscular, com dificuldade em realizar a flexão da anca ou a extensão da perna. Essa condição é conhecida como amiotrofia diabética. (2,6)

Neuropatia Diabética Periférica (NDP): A forma mais comum de neuropatia diabética, afetando principalmente os membros inferiores de maneira simétrica. Esta será o objeto de estudo deste trabalho. (2,6)

3.3. Neuropatia Diabética Periférica

A neuropatia diabética periférica (NDP) representa uma das complicações mais comuns e debilitantes da DM. Dentro das várias formas de NDP, a PNSD é a mais prevalente, representando cerca de 75% de todos os casos dessa complicação. (2,7)

De acordo com a ADA, a PNSD pode ser definida de forma simples e amplamente aceita como a presença de sintomas e/ou sinais de disfunção ou lesão nervosa periférica em pessoas com diabetes, após a exclusão de outras causas. As manifestações clínicas variam entre indivíduos assintomáticos e com sintomas neuropáticos dolorosos. (2,3,5)

Esta inicia-se de forma insidiosa, afetando inicialmente os dedos dos pés, progredindo de forma gradual, para as pernas e, eventualmente, para as mãos e antebraços. O padrão típico da doença é frequentemente descrito como "em meia e luva", acometendo simetricamente as extremidades distais (Figura 1). (3)

Os sintomas podem ser classificados em positivos ou negativos. Sintomas negativos incluem a perda de sensibilidade, com dormência ou dificuldade na diferenciação térmica. Esta pode ser sutil e quase imperceptível, mas tende a progredir para uma perda completa, que comporta grande risco de complicações graves, com lesões nos membros inferiores, ulceração e infeções. Estádios mais avançados podem cursar, ainda, com fraqueza, desequilíbrio e quedas. Sintomas positivos podem ser descritos como parestesias e sensações de formigueliro normalmente não dolorosas. (2,3)

Em casos mais graves, esta forma de neuropatia pode estar associada à dor em cerca de 10 a 30% dos doentes. (2) A dor neuropática pode ser o sintoma inaugural que motiva os

doentes a procurar ajuda médica especializada, sendo comumente relatada como uma sensação de ardor, pressão, choque elétrico, que ocorre de modo intermitente ou constante. Esta é geralmente mais intensa durante o período noturno e pode ser exacerbada, em casos raro, por hiperalgesia, que se define por uma resposta exagerada a estímulos dolorosos; ou alodinia que corresponde ao fenómeno de dor provocada por estímulos que normalmente não serão dolorosos, como o toque de meias ou roupas de cama. (3) Embora a dor neuropática seja mais frequentemente observada em pacientes com PNSD, também pode ocorrer, mais raramente, em algumas outras formas de ND. (5)

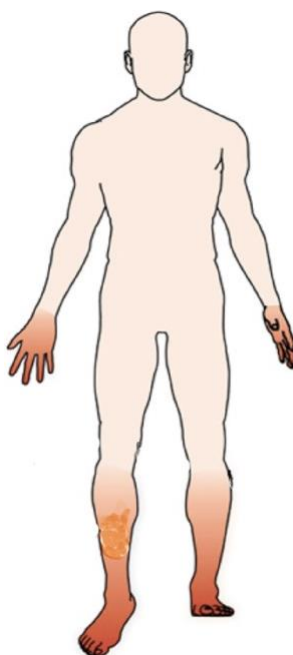


Figura 1: Padrão “em meia e luva” característico da PNSD. (3)

Os efeitos da dor neuropática transcendem o desconforto físico, afetando o bem estar e a qualidade de vida dos pacientes, além de comprometer as suas atividades do quotidiano e gerar bastante sofrimento aos doentes. Impõe, também, custos tanto diretos como indiretos que representam uma carga económica significativa para os indivíduos e para os sistemas de saúde. (7)

Além da forma clássica da NDP, que é distal e simétrica, existem manifestações menos comuns, conhecidas como formas atípicas. Essas incluem mononeuropatias, radiculopatias/polirradiculopatias e neuropatias induzidas por tratamento (por exemplo cisplatina ou paclitaxel). (2)

3.3.1. Epidemiologia

A NDP é uma das complicações crônicas mais comuns associadas à diabetes e afeta quase 50% dos pacientes durante a vida. Estudos mais recentes relatam uma prevalência variando entre seis e 51% dos pacientes, dependendo da população em estudo. (2,4)

A PNSD constitui o tipo mais comum de NDP e cerca de 20% dos pacientes com diabetes tipo 1 desenvolvem NDP após 20 anos a viver com a condição. Já em indivíduos com diabetes tipo 2, está presente em aproximadamente 10% a 15% dos casos logo após o diagnóstico, com a prevalência aumentando para até 50% após 10 anos de progressão da doença. (4,7)

Apesar da maioria dos casos de NDP não comportar a dor como um dos sintomas, ela pode surgir em 10 a 30% dos casos, uma percentagem bastante significativa. (4)

3.3.2. Diagnóstico

Pacientes com DM devem ser monitorizados anualmente para identificar possíveis complicações tardias da doença. No caso da PNSD, a triagem anual deve começar cerca de 5 anos após o diagnóstico de diabetes tipo 1 e imediatamente após o diagnóstico de diabetes tipo 2. (3,5-7)

De facto, a NDP, devido à sua natureza insidiosa e aos sintomas muitas vezes inespecíficos ou ausentes, pode ser difícil de identificar nos estádios mais iniciais da doença. Deste modo, é fundamental realizar uma avaliação cuidadosa, sistemática e abrangente que inclua uma anamnese com informações detalhadas sobre os sintomas e condições médicas subjacentes, ponderando possíveis outras causas de dor neuropática. É de ressaltar a necessidade de realização de um exame físico completo, com especial atenção aos membros inferiores. Vários testes de diagnóstico utilizados à cabeceira do doente podem ser realizados para avaliar a função de pequenas e grandes fibras nervosas. Para avaliação das fibras nervosas de pequeno diâmetro é recomendado o teste térmico e o teste de sensações de picada. O teste térmico, que avalia a percepção de temperatura, é útil na deteção precoce, pois examina as pequenas fibras nervosas, afetadas numa fase ainda inicial da doença. Por sua vez, o teste de sensações de picada avalia a função das fibras A δ , responsáveis pela percepção de estímulos agudos. A incapacidade de sentir a picada indica, portanto, disfunção sensorial e, apesar de sua subjetividade, este teste é eficaz no diagnóstico da NDP. (1)

Por outro lado, testes sensoriais, como o diapasão de 128 Hz, o teste de monofilamento, a avaliação dos reflexos tendinosos profundos e, por fim, o teste propriocetivo são utilizados na avaliação de fibras nervosas de grande diâmetro, pelo que resultados

positivos indicam geralmente uma maior progressão da doença, muitas vezes já irreversível. (1,7)

De facto, com recurso a um diapasão de 128 Hz (Figura 2 (a)), conseguimos avaliar a sensação vibratória e a integridade das fibras nervosas sensoriais grandes, visto que a incapacidade de perceber a vibração sugere comprometimento sensorial. Já o teste de monofilamento avalia a percepção de toque leve (Figura 2 (b)). A avaliação é realizada em vários pontos, como a face plantar dos dedos dos pés, cabeças dos metatarsos, dorso do hálux, meio do pé e face plantar do calcanhar. É uma ferramenta útil principalmente para detetar neuropatia mais avançada e identificar pacientes com alto risco de ulceração e amputação. A avaliação dos reflexos tendinosos profundos como o patelar e o de Aquiles, é também sensível e específica para detetar alterações na condução nervosa. (Figura 2 (c)). (1,7)

Existe uma correlação entre a imprecisão proprioceptiva e alterações nos *scores* de ND. Deste modo o teste proprioceptivo permite avaliar a capacidade do indivíduo de perceber a posição das articulações, o que ajuda a entender como a polineuropatia diabética afeta a precisão dos movimentos e a percepção do corpo no espaço, reforçando a utilidade desta ferramenta de diagnóstico. (1)

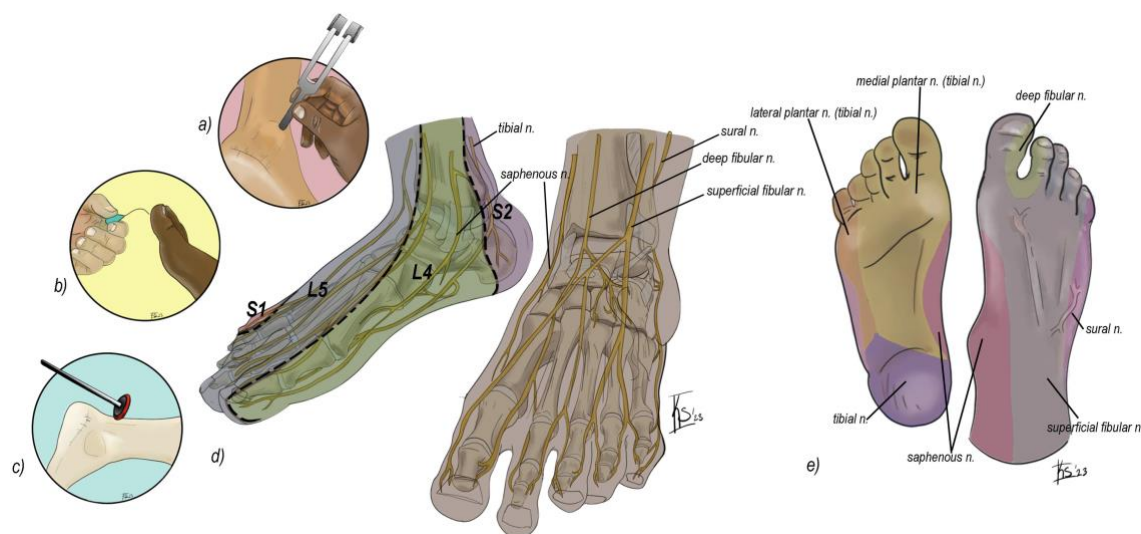


Figura 2: (a) Teste vibratório com diapasão de 128 Hz. (b) Teste de monofilamento Semmes Weinstein de 10 g. (c) Teste do reflexo do tendão de Aquiles. (d) Anatomia e Inervação do pé. (e) Principais suprimentos nervosos do pé e seus territórios sensoriais correspondentes. (1)

É de salientar que as avaliações devem seguir o padrão típico da PNSD, começando pelas áreas distais, como o dorso do hálux, de ambos os lados, avançando em direção às partes mais proximais, até identificar o limiar sensorial. Deve proceder-se sempre à combinação de pelo menos dois testes diferentes para aumentar a sensibilidade e especificidade na deteção da PNSD. (7)

Contudo, como os sintomas clínicos da ND podem ser semelhantes aos de outras neuropatias, é essencial descartar outras etiologias, reforçando a ideia de que o diagnóstico da ND é um processo de exclusão (Tabela 2). (5–7) Testes laboratoriais devem ser realizados logo no início do diagnóstico, embora não possam, sozinhos, diagnosticar a NDP, sendo mais úteis como uma ferramenta de triagem para identificar causas subjacentes. (1,7)

Estudos eletrodiagnósticos, como a avaliação da velocidade de condução nervosa e a eletromiografia, podem ajudar no planejamento do tratamento, após uma avaliação clínica detalhada. No entanto, o valor desses exames é questionável na ausência de suspeita de distúrbios desmielinizantes, compressões ou lesões nervosas. As biópsias de pele, por outro lado, têm-se mostrado uma modalidade promissora para o diagnóstico e acompanhamento da NDP precoce, pois a análise da densidade das fibras nervosas intraepidérmicas através de biópsias permite avaliar pequenas fibras nervosas, que são as primeiras afetadas pela doença. (1,7)

Tabela 1: Diagnóstico diferencial da PNSD. (4)

Patologia	Sintomatologia
Neuropatia Diabética Periférica	De envolvimento simétrico e distal Envolve inicialmente as extremidades inferiores
Polineuropatia Axonal Idiopática Crônica	Pessoas idosas Progressivo De envolvimento simétrico e distal Envolve inicialmente as extremidades inferiores
Radiculopatia	Fatores de agravamento identificáveis como andar ou sentar Distribuição por dermatomos
Síndrome Paraneoplásico	Desencadeada por uma resposta imune a uma neoplasia Dor neuropática nas extremidades inferiores distais
Défice de vitamina B12 ou B6	Dor neuropática nas extremidades inferiores distais
Neuropatia Tóxica	Dor neuropática distal e simétrica após exposição a materiais tóxicos
Neuropatia Vascular	Envolvimento Assimétrico Combinado com fraqueza motora Lesões cutâneas
Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica	Geralmente também apresenta fraqueza motora As extremidades superiores também estão envolvidas
Neuropatia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	Combinado com outros sintomas relacionados à síndrome da imunodeficiência adquirida Dor neuropática nas extremidades inferiores distais

4. Percepção da Dor

A dor é transmitida através de vias nervosas especializadas, começando pelos nociceptores, terminações nervosas livres que detetam estímulos nocivos como pressão, temperaturas extremas e substâncias químicas. Quando ativados, enviam sinais para o sistema nervoso central, com o auxílio de fibras nervosas específicas: As fibras A δ , mielinizadas, responsáveis por transmitir a dor aguda e localizada e as fibras C, amielínicas e de condução mais lenta, que transmitem uma dor mais difusa e ardente, além de responderem a temperaturas extremas e prurido. De forma sucinta, os impulsos entram na medula espinhal através dos gânglios da raiz dorsal e fazem sinapse com os neurónios no corno dorsal. Em seguida, o sinal é transmitido para o lado oposto da medula espinhal e sobe pelo trato espinotalâmico até ao tálamo que, por sua vez, envia a informação para o córtex somatossensorial, onde a dor é finalmente percebida. A modulação descendente da dor envolve estruturas do cérebro, como a substância cinzenta periaquedutal, que pode ativar vias inibitórias capazes de reduzir a sensação dolorosa. Isso acontece através da liberação de substâncias como opióides endógenos, serotonina e noradrenalina, que atenuam a percepção da dor. (8)

A *Pain Gate Theory*, proposta por Melzack e Wall, em 1965 sugere que a transmissão da dor pode ser modulada através de uma “porta” localizada na medula espinhal. De acordo com esta teoria, os impulsos transmitidos pelas fibras A β , responsáveis pela condução de estímulos táteis e proprioceptivos, ativam interneurónios inibitórios no corno dorsal da medula, bloqueando a transmissão de sinais dolorosos vindos das fibras C e A δ . (8)


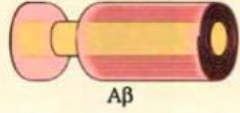
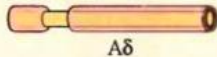
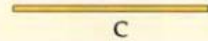
Sensory function	Receptor type	Afferent axon type ^a	Axon diameter	Conduction velocity
Proprioception	Muscle spindle		13–20 μm	80–120 m/s
Touch	Merkel, Meissner, Pacinian, and Ruffini cells		6–12 μm	35–75 m/s
Pain, temperature	Free nerve endings		1–5 μm	5–30 m/s
Pain, temperature, itch	Free nerve endings		0.2–1.5 μm	0.5–2 m/s

Figura 3: Resumo das diferentes fibras aferentes somáticas sensoriais. (8)

A dor pode ser amplificada por mecanismos de sensibilização periférica e central, especialmente em condições de dor crónica e neuropática. A sensibilização periférica ocorre nos nociceptores, que se tornam mais reativos devido a substâncias inflamatórias,

reduzindo o seu limiar de ativação. Isso faz com que estímulos leves provoquem dor intensa. Já a sensibilização central acontece no sistema nervoso central, onde a ativação repetida dos neurónios da dor leva a uma resposta exagerada, resultando em fenómenos como hiperalgesia e alodinia. Esses mecanismos explicam por que a dor pode persistir mesmo após a resolução da lesão inicial. (8)

5. Tratamento Farmacológico

A NDP é uma complicação prevalente da DM, resultante de uma interação complexa entre vários mecanismos patológicos como a hiperglicemia crônica, resistência à insulina e stress oxidativo. Esses fatores centrais na patofisiologia levam à disfunção microvascular e dano nos nervos periféricos. Intervenções farmacológicas e o uso tópico de capsaicina, são utilizadas no tratamento dos sintomas, com o controle glicêmico rigoroso permanecendo essencial para prevenir a progressão da doença. (7,9)

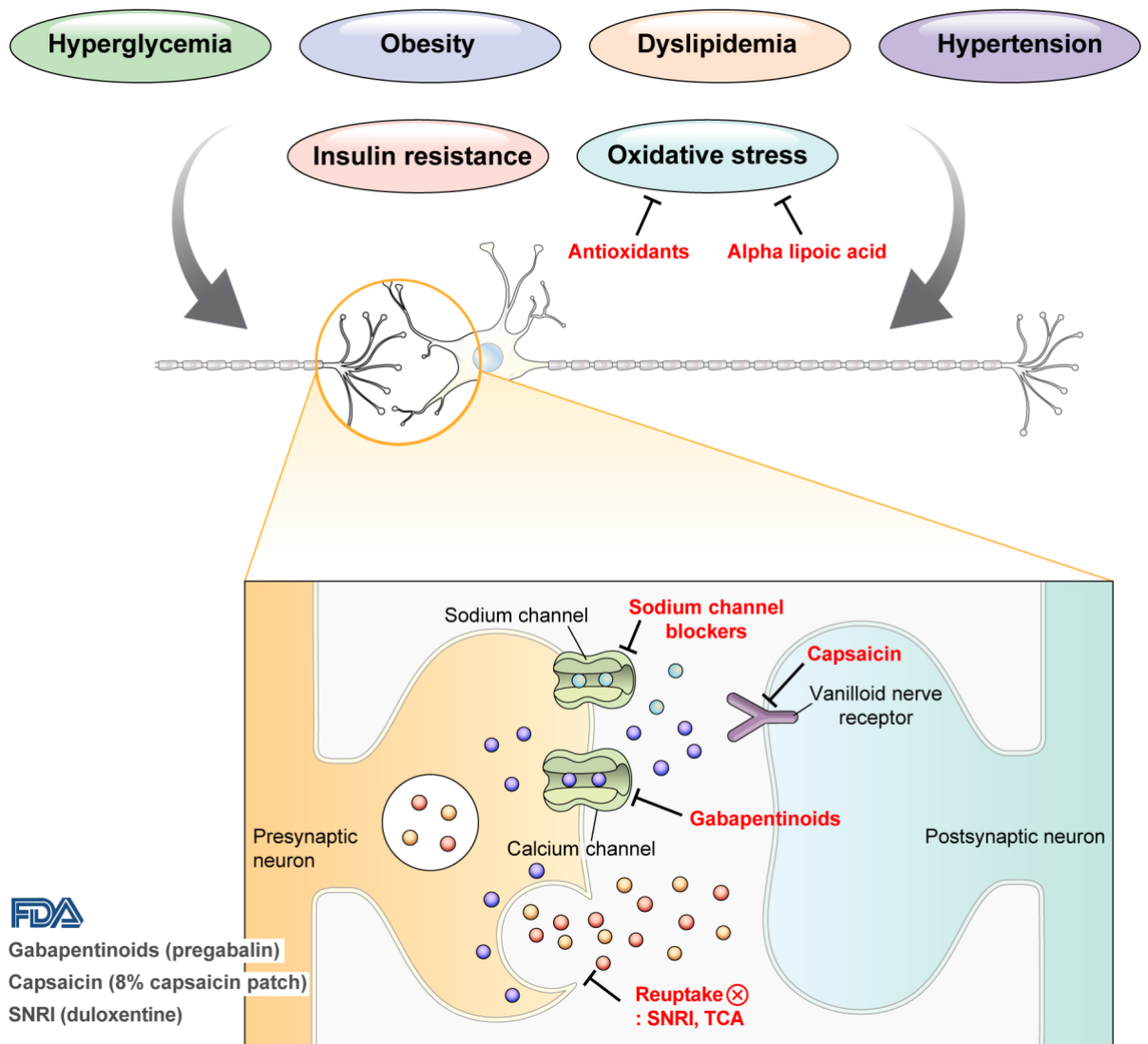


Figura 4: Patofisiologia e Tratamento da Neuropatia Diabética Periférica. SNRI: inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina; TCA: antidepressivos tricíclicos. (10)

5.1. Gabapentinóides

Os gabapentinóides como a pregabalina e a gabapentina foram originalmente desenvolvidos com o intuito de atuar como agentes antiepiléticos. Contudo, o seu uso expandiu-se e atualmente são reconhecidos no tratamento da dor neuropática, incluindo a NDPd. (11,12)

O mecanismo de ação exato ainda não está completamente esclarecido, mas acredita-se que os gabapentinóides, apesar de serem considerados estruturalmente miméticos do ácido gama-aminobutírico (GABA), não produzam um efeito terapêutico significativo ao atuarem diretamente nestes recetores. Eles atuam no Sistema Nervoso Central (SNC) através da modulação dos canais de cálcio dependentes de voltagem (CCDV), que estão localizados no corno dorsal da medula espinhal e no gânglio da raiz dorsal, agindo mais especificamente, e com alta afinidade, na subunidade $\alpha 2\delta$ desses canais. Estes fármacos $\alpha 2$ ligantes interagem com os CCDV presentes nas terminações nervosas e que são responsáveis por controlar a entrada destes íons nos neurónios. Com a ligação a esta subunidade, ocorre uma modulação destes canais iónicos, diminuindo o número de vesículas sinápticas que se fundem com a membrana pré-sináptica, reduzindo a transmissão de sinais dolorosos e, conseqüentemente, a dor. (10–16)

A *American Academy of Neurology* (AAN) concluiu que os gabapentinóides são mais eficazes na redução da dor associada à NDPd, quando comparados ao placebo. (17)

Deste modo, a pregabalina e a gabapentina constituem estratégias farmacoterapêuticas amplamente utilizadas e eficazes para o tratamento da dor neuropática, podendo ser utilizadas como primeira ou segunda linha de tratamento.

Recentemente, a mirogabalina tem-se destacado como uma nova opção de tratamento dentro desta classe farmacológica. (12)

5.1.1. Pregabalina

A pregabalina foi sintetizada pela primeira vez em 1990. Contudo, só em 2004 foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da dor neuropática na Europa e nos Estados Unidos, sendo recomendada nas diretrizes da ADA como tratamento de primeira linha. (11,15,18)

Não obstante ser enquadrado dentro da classe farmacológica dos anticonvulsivantes, o seu uso neste campo é limitado. Apesar de útil em estados convulsivos parciais, na prática clínica, a pregabalina, tendo propriedades ansiolíticas pode ser utilizada no transtorno de ansiedade generalizada, mas sobretudo na dor neuropática diabética, neuralgia pós-herpética, dor radicular e fibromialgia. (1,10,15,19)

A pregabalina é o segundo ligante $\alpha 2\delta$ a ser desenvolvido depois da gabapentina. Ambos os fármacos têm mecanismo de ação, estrutura e perfil farmacológico idêntico. Contudo, a pregabalina tem uma potência duas a quatro vezes superior, requerendo doses mais baixas para ser eficaz. (1,12,15,18) Este fármaco, ao contrário da gabapentina, possui uma farmacocinética linear. É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, atingindo concentrações séricas máximas cerca de uma hora após a administração oral. A pregabalina tem meia vida curta, entre 4,6 e 6,8 horas, o que reduz o risco de acumulação e, em caso de necessidade, facilita o ajuste da dosagem. (12,15)

Este agente possui uma biodisponibilidade de 90% e a ingestão de comida não altera a quantidade de pregabalina que é absorvida, apesar de poder diminuir ligeiramente a velocidade da sua absorção. O facto de não sofrer metabolização hepática, não interagindo com a família enzimática do citocromo P450 diminui a possibilidade de interações medicamentosas. (12,15)

A excreção é feita quase exclusivamente por via renal, pelo que o ajuste do fármaco deve ser regulado pela função renal do paciente. Para aqueles que têm uma clearance de creatinina (CrCl) superior a 60 ml/ min podemos atingir a dose máxima de 600 mg por dia. Em pacientes com CrCl entre 15 e 30 ml/min, a dose máxima deve ser reduzida para 150 mg, dividida em uma ou duas doses. Quando inferior a 15 ml/min, a dose máxima recomendada é de 75 mg, administrada apenas uma vez por dia. (15)

No contexto clínico, o alívio da dor com pregabalina e outros gabapentinóides costuma ocorrer dentro de uma semana após o início da terapêutica. (15)

Além disso, a pregabalina apresenta baixo risco de dependência quando utilizada em doses terapêuticas, contribuindo para um perfil de segurança favorável. Contudo devemos evitar a administração em pacientes com historial de abuso de substâncias. (12,15)

A dosagem da pregabalina no tratamento da NDPd varia consoante algumas diretrizes regionais. Nos Estados Unidos, conforme aprovado pela FDA, a dose inicial recomendada é de 75 mg administrados duas vezes por dia, com possibilidade de titular esta dose até à dose considerada máxima de 300 mg, dentro de uma semana. Por outro lado, a Agência Europeia dos Medicamentos (EMA) permite alcançar uma dose máxima de 600 mg, denotando que uma dose superior a 300 mg pode ser benéfica para alguns pacientes e está associada a uma redução da dor mais eficaz. (11,12,19)

Contudo, não devemos presumir que são sempre necessárias doses altas de pregabalina para obter um bom resultado clínico. Embora existam várias diretrizes, é possível adotar um esquema de titulação mais lento até à dose máxima tolerada, com o intuito de evitar um abandono precoce do tratamento, minimizar a necessidade de terapias adicionais ou alternativas e diminuir os efeitos adversos mediados pela pregabalina. (19)

A mais recente revisão Cochrane que avalia o efeito da pregabalina em pacientes com dor neuropática, estudou duas doses diferentes do fármaco, 300 mg e 600 mg/dia. 31% dos pacientes tratados com pregabalina 300 mg obtiveram uma redução de 50% ou mais na intensidade da dor, em contraste com 24% dos que receberam placebo. Para a dose mais alta, de 600 mg, 41% dos participantes apresentou uma redução de pelo menos 50% na intensidade da dor, comparado a 28% no grupo placebo. (13,20)

Do mesmo modo, uma meta-análise, que incluiu nove ensaios clínicos e um total de 2056 participantes, confirmou que a pregabalina é mais eficaz que o placebo, reforçando as evidências sobre a sua eficácia no alívio da dor. Os dados mostram também que a pregabalina induz melhoria da qualidade do sono, por menor interferência da dor neste parâmetro. Os pacientes reportaram ainda uma melhoria na escala de impressão global do paciente sobre a mudança (PGIC) após o tratamento. (21)

Vários estudos indicam que o uso de pregabalina está associado a uma série de efeitos adversos, dose dependentes e normalmente descritos como leves a moderados. Sonolência e tonturas são os mais comumente relatados, mas podemos destacar também edema periférico, aumento ponderal, astenia, euforia, cefaleias, visão turva, xerostomia e efeitos gastrointestinais como náuseas, vômitos ou obstipação. Existem, ainda, relatos de efeitos ao nível da cognição e coordenação. (11,12,15,19–21)

Estes efeitos adversos surgem cerca de uma a duas semanas após o início da terapêutica, demorando também um período equivalente até à sua resolução espontânea, sem que haja perda de eficácia do tratamento. (19)

O aumento de peso, dependente da dose administrada, deve ser tido em consideração como uma importante preocupação no plano terapêutico individualizado de pacientes com diabetes tipo 2, visto que pode, teoricamente, agravar o controlo metabólico. (15) Contudo, Parsons et al. efetuou uma análise de 11 ensaios clínicos e não identificou nenhum efeito significativo da pregabalina nos parâmetros metabólicos, como a HbA1c. (12,22)

Os dados existentes mostram que a taxa de abandono devido a efeitos adversos foi significativamente maior no grupo sob terapêutica com pregabalina quando comparado com o placebo, sobretudo quando aplicada a dose de 600 mg. (21) Contudo, a evidência sugere que dada a dificuldade no controlo da dor, se tivermos uma boa tolerância por parte do paciente, aumentando a dose de pregabalina para 600 mg/dia é possível obter um alívio mais significativo. (19)

As diretrizes internacionais para o tratamento da NDPd apontam a pregabalina como escolha de primeira linha, oferecendo um alívio da dor adequado e bem tolerado. O seu mecanismo de ação, dosagem flexível e perfil de segurança favorável tornam este fármaco uma opção vantajosa para o tratamento desta condição debilitante. (15)

5.1.2. Gabapentina

A gabapentina foi aprovada pela FDA, em 1993, como anticonvulsivante. Apesar de não ter recebido aprovação por parte dessa entidade no tratamento da NDPd, é recomendada pela AAN e pela ADA para este uso. (1,10,11,14,23) Nos EUA apenas está aprovada para o tratamento da nevralgia pós-herpética. (10)

Tem um mecanismo de ação idêntico ao da pregabalina e alcança o seu pico de concentração plasmática ao fim de três horas após a ingestão. Contudo, dada a sua meia vida reduzida de seis a oito horas, para manter os seus níveis terapêuticos, deve ser administrada preferencialmente três vezes por dia. (12,23)

A posologia da gabapentina varia de paciente para paciente. Alguns estudos esclarecem que a gabapentina é eficaz em doses máximas de 1200 mg e 3600 mg, mas não a 900 mg/ dia. (1,12) Deste modo, o regime de dosagem recomendado deve iniciar com 300 mg/ dia, com titulação gradual até atingir um alívio substancial da dor, normalmente com doses variando entre 1800 e 3600 mg por dia. (11,12,23) Tal como a pregabalina, requer a necessidade de ajuste da terapia à função renal. (1,12)

Uma investigação da autoria de Backonja et al. contou com 165 participantes com história de dor atribuída à ND por um período de um a cinco anos e uma pontuação mínima de dor de 40 mm na escala visual analógica (EVA) do Questionário de Dor McGill Abreviado. Este ensaio clínico randomizado e duplo cego, controlado por placebo, foi conduzido ao longo de oito semanas. Os pacientes foram aleatorizados para receber placebo ou gabapentina, titulada ao longo de quatro semanas de 900 para 3600 mg/dia, ou até à dosagem máxima tolerada. É de salientar que a dose máxima de 3600 mg foi alcançada por 67% dos participantes. Os resultados esclarecem que comparativamente ao placebo, a gabapentina se associou a uma redução significativa na pontuação média diária da dor no final do estudo. No fim de oito semanas, as pontuações caíram de 6,4 para 3,9 e de 6,5 para 5,1, respetivamente, no grupo com o análogo GABA e com o placebo. Além disso, todas as medidas de desfecho secundárias também foram significativamente melhores no grupo tratado com gabapentina, mostrando uma melhoria da qualidade de vida e de sono. (10,12,24)

Estes achados são reforçados pela mais recente revisão *Cochrane*, que afirma que a gabapentina em doses diárias de 1200 mg ou mais, tem um efeito importante em algumas pessoas com dor neuropática moderada ou grave. Especificamente na NDPd, 38% dos participantes registaram um alívio substancial da dor, definido como pelo menos 50% de redução da dor, ao usar gabapentina em doses de 1200 mg/ dia ou mais, em comparação ao placebo, que teve 23% de resposta positiva. (25)

Em estudos comparativos da gabapentina com outros agentes, esta revelou ter uma eficácia igual ou superior à amitriptilina no alívio da dor causada pela NDPd (1,10,12) Não é inferior à pregabalina, contudo, apenas deve ser considerada como fármaco de segunda linha em caso de falha terapêutica com pregabalina, devido à limitada evidência científica existente sobre a utilização da gabapentina na NDPd. (11,26)

Efeitos adversos reportados são muito semelhantes aos da pregabalina, destacando-se, tonturas e sonolência. (11) Contudo, são muito mais comuns com a gabapentina do que com a pregabalina. (23)

5.1.3. Miogabalina

Para muitos pacientes com NDPd, a gabapentina e a pregabalina nem sempre proporcionam um alívio da dor satisfatório. A sua utilização é limitada por uma vasta gama de efeitos adversos que levam muitas vezes a insatisfação, prejudicando a adesão ao tratamento e contribuindo para um aumento do número de pacientes que não chegam a atingir o efeito terapêutico desejado. Neste sentido, a miogabalina surgiu com a necessidade de superar as limitações das terapias existentes e criar abordagens mais eficazes e seguras no controlo da dor neuropática. (27,28) Contudo, ainda não é um agente comercializado em Portugal.

A miogabalina é, tal como os restantes gabapentinóides, um agonista seletivo da subunidade $\alpha 2\delta$ dos CCDV (27–29) Contudo, se compararmos a miogabalina com a pregabalina, há algumas características farmacológicas diferenciadoras: a miogabalina apresenta uma maior afinidade pelas subunidades $\alpha 2\delta$ -1 e $\alpha 2\delta$ -2 do que a pregabalina (28,29) A subunidade $\alpha 2\delta$ -1 está mais relacionada com efeitos analgésicos e a $\alpha 2\delta$ -2 com efeitos adversos a nível do sistema nervoso central. O facto de ter uma dissociação mais lenta da subunidade $\alpha 2\delta$ -1 contribui para um alívio mais prolongado da dor, enquanto a dissociação mais rápida da $\alpha 2\delta$ -2 sugere um perfil de segurança mais benéfico, com um risco menor de efeitos adversos (10,27–30)

Esta substância atinge a sua concentração máxima uma hora após a administração oral e é extensamente metabolizada pelo rim. (28)

Uma revisão sistemática conduzida por Alyoubi et al. constitui uma fonte de informação muito relevante sobre a eficácia e segurança da miogabalina. Esta meta-análise inclui três ensaios clínicos randomizados e controlados, envolvendo um total de 1732 pacientes com NDPd, distribuídos em grupos de tratamento com placebo, pregabalina e miogabalina (27)

A análise dos dados demonstrou a superioridade da miogabalina em relação ao placebo e à pregabalina (300 mg/dia) na redução significativa na pontuação média de dor diária (ADPS) ao longo de sete semanas. Nas primeiras duas semanas, os resultados com

pregabalina e mirogabalina foram muito semelhantes, atingindo a mirogabalina uma redução mais significativa após a terceira semana. A percentagem de pacientes que apresentaram uma redução $\geq 30\%$ e $\geq 50\%$ na ADPS foi significativamente maior no grupo tratado com mirogabalina. Além disso, este estudo concluiu que a mirogabalina apresenta um perfil de segurança vantajoso. (27)

Relativamente à aplicabilidade deste fármaco a longo prazo, Masayuki Baba et al. avaliaram os seus efeitos por um período de 52 semanas. Os participantes iniciaram com 5 mg de mirogabalina duas vezes por dia, mantendo posteriormente uma dose entre 10 e 15 mg duas vezes por dia. A mirogabalina foi bem tolerada durante todo o estudo, sem preocupações de segurança acrescidas com a dose de manutenção. Este trabalho defende a mirogabalina como um tratamento seguro e eficaz, a longo prazo, no alívio da dor em doentes com NDPd.(29)

Da análise dos diversos estudos conclui-se que o perfil de segurança da mirogabalina é semelhante aos restantes gabapentinóides. (27) De facto, em comparação ao placebo, está associada a um número mais significativo de efeitos adversos, na sua grande maioria partilhados por outros fármacos pertencentes a esta classe farmacológica, como a gabapentina e a pregabalina. Reações como tonturas, sonolência, aumento de peso e edema periférico são comumente descritas com o uso desta terapêutica, contudo, podemos ainda acrescentar nasofaringite, vômitos, cefaleias e diarreia (27,29,30) A maioria destes eventos tem uma intensidade leve a moderada e resolução espontânea com baixa incidência de efeitos adversos considerados graves. (29)

5.2. Bloqueadores dos Canais de Sódio

Alguns bloqueadores de canais de sódio também podem ser equacionados no tratamento da NDPd, nomeadamente a lamotrigina, lacosamida, carbamazepina, oxcarbazepina e o ácido valpróico. (31)

A carbamazepina, comumente usada no tratamento da epilepsia, incluindo crises parciais simples e complexas, bem como convulsões generalizadas, atua ao inibir a liberação de neurotransmissores como o glutamato, bloqueando os canais de sódio pré sinápticos dependentes de voltagem no SNC.(10)

Um estudo, envolvendo 257 pacientes com NDP, comparou os efeitos da carbamazepina, venlafaxina e pregabalina. Neste, a carbamazepina reduziu significativamente as pontuações na EVA de 74,5 para 39,6, apresentando resultados semelhantes aos da venlafaxina e pregabalina em alguns parâmetros como a melhoria da qualidade do sono, humor e impacto no trabalho. (10,32) O seu derivado, a oxcarbazepina, também mostrou eficácia na redução da dor associada à NDP. Eventos adversos graves foram mais

frequentemente associados à oxcarbazepina do que ao placebo. Assim, a oxcarbazepina deve ser prescrita com cautela para pacientes com NDP. (10)

5.3. Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

A duloxetina e a venlafaxina são inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e são opções farmacológicas consideradas no tratamento da NDPd. Estes garantem um alívio da dor neuropática através do bloqueio da recaptação de dois neurotransmissores chave, a serotonina e a noradrenalina, o que induz o aumento dos seus níveis no cérebro e na medula espinhal, potenciando vias inibitórias descendentes, que reduzem a transmissão de sinais dolorosos. (1,10,11)

5.3.1. Duloxetina

A duloxetina está aprovada para o tratamento da dor neuropática e é um dos agentes mais extensamente estudados, prescritos e recomendados para a NDPd, sendo considerado como tratamento de primeira linha para esta condição, e pela AAN e a ADA (10–12,23,26)

Trata-se de um potente e seletivo IRSN que é rapidamente absorvido e alcança o seu pico de concentração plasmática cerca de seis horas após a administração, atingindo níveis estáveis na corrente sanguínea após três dias (12)

Embora este fármaco tenha sido desenvolvido como antidepressivo, vários estudos têm explorado o seu uso na NDP, sendo propostas doses de duloxetina entre 60 e 120 mg por dia. (11,23,26). Doses mais baixas parecem não resultar em melhoria dos sintomas (12)

Com base em dados de ensaios clínicos randomizados, a duloxetina tornou-se a primeira medicação a ter aprovação, em 2004, pela FDA para o tratamento da NDPd, com uma dose recomendada de 60 mg. (1,11,18) Contudo, em alguns doentes com pouca tolerância ou com insuficiência renal, doses mais baixas podem ser ponderadas. Em doentes com insuficiência renal leve a moderada não são necessários ajustes de dose, contudo, a prescrição de duloxetina não está recomendada em doentes com uma CrCl inferior a 30 ml/min. Adicionalmente, devido à sua metabolização hepática, a duloxetina não deve ser administrada a pacientes com insuficiência hepática. (11,12)

A eficácia deste fármaco é apoiada por uma meta-análise de 2023, que inclui 7 ensaios controlados e aleatórios e 2205 participantes com NDPd. Neste trabalho de Chung-Sheng Wu et al., os resultados indicam que a duloxetina é mais eficaz do que o placebo na redução da dor, na melhoria da qualidade de vida e na saúde mental e física, com 45,6% e 64,5% de todos os pacientes a experienciar uma redução de dor de 50% e

30%, respetivamente. O estudo incluiu a comparação de quatro doses de duloxetina, com os autores a sugerir baixo valor clínico da dose de 20 mg. A ocorrência de efeitos adversos graves foi rara. Contudo, cerca de 71,3% dos pacientes experienciaram pelo menos um efeito adverso considerado comum, com 12,6 % a abandonarem o estudo. (33) Dentro da evidencia científica encontrada, as taxas de eventos adversos em ensaios clínicos controlados por placebo são consistentemente maiores para a duloxetina do que o placebo. De facto, podem ser considerados semelhantes aos apresentados no grupo dos anticonvulsivantes, mas problemas como disfunção sexual e distúrbios do sono podem ser mais evidentes. Os principais efeitos adversos associados à terapêutica com duloxetina incluem náuseas, sonolência, tonturas, fraqueza, insónia, aumento leve da glicemia plasmática, xerostomia, anorexia, hiperhidrose e distúrbios gastrointestinais, como obstipação. (11,12,18,23,26,33)

Estes, surgem, na sua maioria, logo nos primeiros três a cinco dias após o início do tratamento e com o uso de uma dose mais elevada como 120 mg/ dia. Contudo, são considerados leves ou moderados, e estáveis no tempo. (12,26)

Apesar de não constarem de efeitos comuns, deve ser dada particular atenção ao potencial de aparecimento ou agravamento de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças e jovens adultos com o uso deste agente. (11,12)

Para minimizar o risco de síndrome serotoninérgica, devemos evitar a prescrição de duloxetina em simultâneo com outros IRSN, TCA's, inibidores da monoamina oxidase ou tramadol (12,13)

Algumas pesquisas sugerem que a duloxetina pode ser uma opção mais eficaz no tratamento da dor neuropática associada à diabetes, em comparação com outras opções, como a pregabalina. Contudo, são necessários mais estudos para confirmar estes dados. (1,12)

Os gabapentinóides podem ser usados em combinação com os IRSN. Porém, é aconselhado um aumento gradual da dose para diminuir a sonolência excessiva associado a esta conjugação terapêutica. Para além da NDP, a duloxetina está indicada para outras patologias como depressão, ansiedade, fibromialgia, e dor musculoesquelética generalizada. Por isso, em pacientes que têm NDP associada a uma destas condições, o uso de duloxetina pode ser mais benéfico. (1,13)

5.3.2. Venlafaxina

A venlafaxina, um outro IRSN, com um mecanismo de ação similar ao da duloxetina, tem-se revelado uma alternativa terapêutica para o tratamento da NDPd. De acordo com a ADA, a venlafaxina pode ser uma opção a considerar no tratamento, mas carece de aprovação formal pela FDA. (10–12,14,26)

Tal como a duloxetina, a venlafaxina tem mostrado evidência da sua eficácia no controlo da dor neuropática. Contudo, devido ao número limitado de estudos existentes a explorar a aplicação desse agente, a evidência que suporta a sua eficácia no tratamento permanece baixa, sendo uma opção apenas em pacientes que têm baixa resposta e pouca tolerância a outras terapias como a duloxetina. (10–12,14,26)

A dose diária pode ser iniciada com 37,5 mg, sendo gradualmente aumentada até ao máximo de 75-225 mg. Para a formulação de liberação imediata, esta dose total diária deve ser dividida em 2 a 3 doses ao longo do dia, a fim de manter estáveis os níveis do fármaco no organismo. Em contraste, a formulação de liberação prolongada é geralmente administrada como uma dose única uma vez por dia, o que proporciona um regime de dosagem mais conveniente, melhorando a adesão ao tratamento. É de salientar que a venlafaxina provou ter benefício terapêutico em doses superiores a 150 mg/dia. Com doses mais baixas do fármaco, este funcionava apenas como inibidor seletivo da recaptção de serotonina, sem atuar, de forma completa, como um IRSN. (11,18,23,26,34)

Os efeitos adversos mais associados ao uso de venlafaxina são náuseas, sonolência, tonturas, obstipação, perda de apetite, e alterações no eletrocardiograma, com prolongamento do intervalo QT. Constitui um fármaco relativamente seguro. Nos estudos analisados, não foram observadas diferenças significativas nos efeitos adversos considerados graves entre indivíduos que receberam placebo ou 150–225 mg/dia de venlafaxina (23)

5.4. Antidepressivos Tricíclicos

Os Antidepressivos Tricíclicos (TCA's) foram desenvolvidos pela primeira vez na década de 1950 e, embora continuem a ser prescritos essencialmente para o tratamento das perturbações depressivas major, constituem também uma classe farmacológica que pode ser utilizada no alívio da dor neuropática associada à diabetes. (1,12,14)

Os TCA's incluem aminas terciárias como a amitriptilina e a imipramina, e aminas secundárias como a desipramina e a nortriptilina. As aminas secundárias tendem a ter melhor tolerância por parte dos pacientes. (10) No entanto, a amitriptilina, apesar de não aprovada pela FDA, é o TCA mais estudado e utilizado no controlo da dor neuropática, sendo considerada ao longo de décadas como tratamento de primeira linha (11,12).

Estes compostos apresentam um mecanismo de ação complexo, que ainda não se encontra totalmente elucidado. Contudo sabe-se que o mecanismo que medeia o efeito analgésico difere do mecanismo pelo qual desencadeia o efeito antidepressivo. Pensa-se que atuam mediante duas vias, inibição da recaptção de neurotransmissores e bloqueio dos canais de sódio. Com a inibição da recaptção de norepinefrina e serotonina nos

terminais pré-sinápticos, os TCA's aumentam as concentrações destes neurotransmissores na fenda sináptica. Descobriu-se que provocam ainda o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem e antagonizam os recetores NMDA. Esses efeitos combinados reduzem a atividade neuronal anormal, diminuindo a percepção dolorosa. A amitriptilina, em particular, é conhecida por também exercer um efeito anticolinérgico e dopaminérgico indireto, o que pode contribuir para o seu efeito analgésico. (1,10,12-14,18,23)

A amitriptilina é rapidamente absorvida pelo organismo, mas sofre um considerável efeito de primeira passagem no fígado, o que reduz a sua biodisponibilidade. A sua meia vida varia entre 12,9 e 36,1 horas. (12) É administrada em doses que variam entre 25 e 150 mg/ dia. Em pacientes diagnosticados com NDPd a dose inicial habitual é de 10-25 mg por dia, administrados à noite, com uma titulação gradual ao longo de algumas semanas até alcançar 75 mg/dia ou, ocasionalmente, doses mais altas, sem exceder o máximo recomendado de 150 mg/ dia. (12,14,23,26)

É importante destacar que este fármaco não requer ajuste da dose em relação à função renal. Contudo, devemos ser cuidadosos na sua administração e monitorizar possíveis efeitos adversos, especialmente em pacientes idosos e com outras comorbilidades, visto que constituem grupos vulneráveis, com maior risco de efeitos secundários e complicações associadas ao uso do fármaco. (1,12,26)

Os TCA's também interagem com recetores histaminérgicos, adrenérgicos e colinérgicos, o que se repercute numa ampla gama de potenciais efeitos secundários. As interações com os recetores histaminérgicos estão associadas a efeitos como sedação e distúrbios do sono. A ação nos recetores adrenérgicos pode provocar hipotensão ortostática, preocupante sobretudo nos idosos, e cefaleias. Por outro lado, a ação anticolinérgica dos TCA's está associada a efeitos como xerostomia, retenção urinária, visão turva e distúrbios gastrointestinais como obstipação, além de disfunção sexual. (10-12,14,23,26) Deste modo, condições como glaucoma e perturbações na condução cardíaca são contra-indicações para tratamento com TCA's. (10) Em caso de prolongamento do intervalo QT deve ser adotada outra alternativa farmacológica. Em doentes com elevado risco cardiovascular, este intervalo deve ser monitorizado, com um registo eletrocardiográfico de base e seriados, após o início da terapia com TCA's, sob risco de progressão para *torsade de pointes*. (1,13)

Assim, embora a amitriptilina possa ser uma opção de baixo custo para o tratamento da NDPd, um em cada cinco pacientes não tolera a terapia com esse medicamento, o que limita o seu uso generalizado e torna a sua administração desafiante. (1,10)

No que diz respeito a dados que avaliam a eficácia dos TCA's como tratamento da NDPd, a evidência científica é escassa. (18)

Um estudo cruzado, duplo cego e aleatorizado, envolvendo um total de 29 pacientes, avaliou a eficácia da amitriptilina no alívio da dor neuropática associada à diabetes. Os pacientes receberam seis semanas de amitriptilina e seis semanas de um placebo que mimetizava os efeitos colaterais da amitriptilina, concluindo que o efeito da amitriptilina foi superior ao placebo no alívio da dor nas semanas três a seis do estudo, sendo tanto maior o alívio quanto maior fosse a dose de amitriptilina tolerável, até à dose máxima de 150 mg por noite. A analgesia da amitriptilina foi idêntica em grupos com depressão e não deprimidos, corroborando a ideia de que o efeito analgésico é independente do efeito antidepressivo. (10,35) Apesar destes achados, numa meta-análise de 2013, que efetuou a análise comparativa entre seis antidepressivos e anticonvulsivantes, a amitriptilina foi apontada como a opção menos segura e eficaz, embora tenha demonstrado ser 1,95 vezes mais eficiente que o placebo na redução de pelo menos 50% da dor. (11,36)

Uma revisão sistemática e meta-análise mais recente efetuou a comparação entre a amitriptilina e a pregabalina no tratamento de pacientes com NDPd. Os resultados não evidenciaram diferenças relevantes entre os dois fármacos na redução da dor, nem relativamente a efeitos adversos. Contudo, mais estudos são necessários para validar estes dados. (37)

Face às incongruências encontradas e ao potencial quadro de efeitos adversos, o uso de amitriptilina para o tratamento da NDPd deve ser recomendado apenas como um último recurso. (11,26) Contudo, mais estudos comparativos são necessários para validar a superioridade de outros tratamentos face aos TCA's.

5.5. Opióides

Os opióides têm sido extensamente utilizados no tratamento de algumas doenças crónicas dolorosas oncológicas, na lombalgia e dor articular. Também pode ser considerado o seu uso como uma opção alternativa no tratamento da dor na NDP, especialmente em casos graves. Contudo, a sua eficácia é relativamente limitada, tendo poucos efeitos benéficos quando comparada a outras classes farmacológicas de maior evidência e recomendação clínica. (10,11,23,38)

O tramadol e o tapentadol são agentes opióides atípicos, caracterizados pelo seu poder analgésico de ação central. Ambos os fármacos compartilham um mecanismo de ação dual, combinando a ativação dos recetores μ -opióide com a inibição da recaptção de noradrenalina. Esta combinação de mecanismos proporciona, respetivamente, um alívio da dor através da diminuição da transmissão de sinais dolorosos ascendentes na medula espinhal e a potencialização da via descendente inibitória nocicetiva. Contudo, existem diferenças importantes entre eles no que concerne ao grau de afinidade para com o recetor, visto que o tapentadol apresenta uma afinidade maior, o que lhe confere uma

potência analgésica superior. (1,7,11,12,23) Ainda assim, esta consegue ser 50 vezes menor do que a afinidade verificada, por exemplo, na morfina. (38)

A eficácia do tapentadol no tratamento da NDPd foi destacada em ensaios clínicos. Num trabalho desenvolvido por Schwartz em 2011, o uso de tapentadol em libertação prolongada demonstrou ser, não apenas eficaz, mas também bem tolerado, proporcionando alívio significativo da dor em comparação ao placebo, em pacientes com dor persistente por pelo menos seis meses. (38,39) Após os resultados favoráveis, a pesquisa na área evoluiu e num estudo randomizado, Vinik reforçou estes achados. A investigação, controlada por placebo, evidenciou que o tapentadol na sua formulação de libertação prolongada, na dose de 100 a 250 mg, numa administração bidiária, é eficaz e tolerado no tratamento da NDPd. Adultos com dor neuropática diabética de intensidade moderada a grave foram incluídos no estudo e passaram por uma fase inicial de titulação, com duração de três semanas, até atingir a dose ideal de tapentadol. Os pacientes que toleraram o medicamento e tiveram uma redução de pelo menos um ponto na intensidade da dor receberam tapentadol ou placebo, durante uma fase de manutenção de 12 semanas. Após este período, a mudança média na intensidade da dor, comparando o início do tratamento duplo-cego à semana 12, foi de 1,30 no grupo placebo e 0,28 no grupo que recebeu tapentadol, destacando a superioridade deste último no controle da dor. (40)

Deste modo, o Tapentadol em formulação de libertação prolongada é atualmente o único agente opióide aprovado pela FDA, desde 2012, para o tratamento da NDPd. O tramadol, por outro lado, encarado como um agonista opióide fraco, com um menor risco de abuso, não conta com essa aprovação para esta indicação específica, uma vez que não há evidências convincentes e sólidas de que este seja eficaz no alívio da dor resultante da ND. (12–14,23,26) É necessário reforçar a cautela quando recorremos a este e outros agentes opióides. Embora sejam reconhecidos como uma opção analgésica muitas vezes eficaz, as diretrizes atuais de importantes organizações como a AAN e a ADA, não recomendam o seu uso. Estes não devem nunca ser fármacos de primeira linha de tratamento devido aos efeitos adversos significativos, bem como existência de evidência científica menos robusta em comparação com outras terapias como os gabapentinóides e os IRSN, consideradas de primeira linha. (1,6,7,11–13,41)

Deve ser efetuada uma seleção cuidadosa dos doentes a beneficiar deste tratamento e a titulação deve ser feita de forma lenta para evitar grandes efeitos colaterais. Os efeitos adversos mais frequentes incluem sonolência, tonturas, obstipação, náuseas, vômitos, cefaleias e eventualmente síndrome serotoninérgica, confusão e convulsões, em caso de administração conjunta de agentes com potencial para o efeito. É ainda de valorizar o risco inerente de depressão respiratória grave, tolerância e dependência, razões pelas

quais se deve limitar o seu uso a longo prazo. Estes fármacos devem ser usados na menor dose eficaz, contudo, o fenómeno de tolerância conduz, muitas vezes, a uma escalada da dose terapêutica, sendo necessário ter presentes os riscos decorrentes desta abordagem. Torna-se, portanto, imperativa a realização de uma história clínica completa que aborda o abuso e dependência passada ou recente de substâncias antes da prescrição de qualquer opióide. Em casos específicos de hiperalgesia induzida por opióides, cujo mecanismo ainda não se encontra bem explicado, deve ser diminuída a dose. (11–14,26) Está ainda subjacente o risco de sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte em casos de uso conjunto com benzodiazepinas, álcool, e outros depressores do SNC. (41)

Opióides como oxicodona, hidromorfona, fentanil, metadona, buprenorfina e levorfanol têm evidência de eficácia de baixa qualidade e ainda requerem estudos, mais recentes, que avaliem o seu papel no tratamento da NDPd. Os dados existentes sobre estas opções são bastante escassos, frequentemente baseados em amostras pequenas e em dados desatualizados, pelo que não é possível concluir sobre a sua utilidade nesta condição. (12,14,18,23,26)

Em conclusão, embora os opióides possam ter um papel pontual no tratamento da dor neuropática periférica grave, devemos ser criteriosos e restritos e cingir a sua utilização a casos específicos nos quais outras opções são inadequadas ou falharam. O uso deste grupo terapêutico é restrito a situações de resgate agudo, devido ao seu perfil de baixa tolerabilidade, com uma grande necessidade de monitorização rigorosa e abordagem individualizada. (14)

5.6. Capsaicina

A capsaicina (8-metil N-vanilil-6-noneamida) é um composto natural extraído da pimenta malagueta, que atua como um agonista potente e seletivo do Transitory Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1), causando a despolarização neuronal. (42,43)

Este recetor é um canal catiónico não seletivo, presente sobretudo em neurónios sensoriais, como as fibras nervosas C e A δ . Quando o alcaloide capsaicina ativa o TRPV1, o canal torna-se permeável à passagem dos iões sódio e cálcio para as células nervosas. Tal resulta na libertação de substância P, um neuropéptido envolvido na transmissão dolorosa, que provoca a despolarização da membrana neuronal e a transmissão de sinais dolorosos ao SNC. (12,42) Deste modo, o TRPV1 responde a diferentes estímulos nocivos como calor, ácidos e outras substâncias químicas irritantes, razão pela qual se tornou um alvo promissor para induzir alívio da dor. (42) Quando a capsaicina é aplicada, a ativação do recetor provoca inicialmente uma sensação de calor e ardor devido à ativação neuronal. No entanto, com exposição contínua, ocorre uma “dessensibilização” dos neurónios, o que reduz a resposta à dor. Esse efeito, que se deve à dessensibilização do

TRPV1 e também ao esgotamento da substância P, reduz a intensidade dos estímulos dolorosos. (11,12,42) Como consequência, há menor excitabilidade da medula espinhal, modulando as vias centrais da dor e proporcionando o alívio prolongado, que pode durar semanas ou meses após a aplicação de tratamentos tópicos como o adesivo de capsaicina 8%. (23,42)

Para o tratamento da NDPd existem atualmente opções de tratamento tópico com capsaicina que são adequadas sobretudo para doentes que não toleram ou preferem evitar as terapêuticas orais já enunciadas. (42) Os cremes de capsaicina, em baixas concentrações (0,025%-0,075%) demonstraram ação moderada no alívio da dor neuropática. Contudo, para obterem eficácia clínica, devem ser aplicados repetidamente, cerca de três a cinco vezes por dia, durante várias semanas, salientando que cada aplicação, através da ativação do recetor TRPV1 pode provocar uma sensação imediata, porém transitória, de ardor e queimadura, o que pode diminuir a tolerância desta formulação por parte do doente. (42) Em contrapartida, o adesivo de capsaicina na sua formulação de alta concentração a 8%, foi desenvolvido com o intuito de superar as limitações dos cremes de baixa concentração, oferecendo um alívio prolongado da dor com apenas uma utilização. Aconselha-se a aplicação, na área afetada, de até 4 adesivos por 30 min, a cada 3 meses. (42)

Este adesivo contém 179 mg de capsaicina, o que equivale a 8% do seu peso total, e foi desenhado para fornecer rapidamente uma alta concentração deste composto na superfície cutânea. Contudo, a capsaicina é metabolizada principalmente por enzimas hepáticas do sistema citocromo P450, e não pela pele, o que permite que ela atue como um agonista do recetor TRPV1 por um extenso período, atingindo assim um alívio substancial, rápido e prolongado da intensidade da dor. (42,43)

Uma meta análise, composta por 25 ensaios clínicos concluiu que o adesivo de capsaicina 8% tem eficácia semelhante aos medicamentos orais como a pregabalina, a gabapentina e a duloxetina oferecendo, no entanto, um perfil de segurança superior devido à absorção sistémica mínima desta substância, o que reduz o risco de interações medicamentosas e efeitos adversos, eliminando as necessidades de controlo apertado de doses em idosos ou pacientes com outras patologias adjacentes. (42-45)

Deste modo, apesar do adesivo já ter sido usado como tratamento para outras condições neuropáticas dolorosas não associadas à diabetes, só em 2020 foi aprovado pela FDA, após diversos estudos clínicos que validaram a eficácia desta abordagem tópica no tratamento da NDPd (23,42,43)

O estudo realizado por David M. Simpson et al. procurou avaliar a eficácia e segurança do adesivo de capsaicina 8% no tratamento da NDPd. Este ensaio conduzido ao longo de

12 semanas, incluiu 369 participantes, comparando a adesivo ativo (186 pacientes) com um placebo (183 pacientes). (43)

Os resultados mostraram uma redução na dor média diária no grupo de capsaicina 8% (27,4%) em comparação ao grupo placebo (20,9%). Além disso, o tempo médio de resposta ao tratamento foi significativamente menor no grupo do adesivo de capsaicina, com os pacientes a atingirem pelo menos 30% de redução na dor média diária em 19 dias, contrapondo os 72 dias verificados no grupo placebo. O adesivo de alta concentração demonstrou ainda uma melhoria da qualidade de sono. Efeitos adversos foram mais frequentes no grupo da capsaicina (46,8% vs. 33,9% no placebo), principalmente reações no local de aplicação. No entanto, não houve impacto negativo na percepção sensorial, que permaneceu inalterada ou melhorada. (42,43).

Assim, o presente estudo, STEP, considerado a primeira comparação direta do adesivo de capsaicina 8% com o placebo, fornece evidências robustas de que uma aplicação única do adesivo pode aliviar a dor neuropática por até 12 semanas. (43)

O ensaio clínico PACE, conduzido por Aaron I. Vinik et al. teve como objetivo avaliar a segurança e tolerabilidade do adesivo de capsaicina 8% usado de forma repetida, durante um extenso intervalo de tempo. Durante 52 semanas um total de 468 pacientes foram distribuídos por três grupos, um grupo sujeito a tratamento repetido com adesivo de capsaicina a 8% aplicado por 30 minutos, mais tratamento padrão (TP) (n = 156); um segundo grupo submetido a tratamento repetido com adesivo de capsaicina a 8% aplicado por 60 minutos mais TP (n = 157); e um terceiro grupo ao qual foi aplicado apenas TP (n = 155). Nos pacientes dos dois primeiros grupos, o adesivo foi colocado nas áreas dolorosas durante o tempo estipulado, com intervalos mínimos de 8 semanas, sem exceder um total de sete aplicações. (44)

Os dados obtidos mostram que os três grupos, desde o início até à conclusão do estudo, tiveram uma redução na pontuação total média da escala QOL-DN de Norfolk, notoriamente mais acentuada nos grupos que testam o composto químico. Esta ferramenta foi utilizada com o intuito de inferir o impacto da ND na qualidade de vida, atividades diárias e saúde geral do indivíduo, pelo que uma redução na sua pontuação traduz uma melhoria no quadro clínico. Esta variação foi, respetivamente, de -27,6%, -32,8% e -6,7% para o grupo para a aplicação de adesivo de capsaicina 8% por 30 minutos mais TP, aplicação de adesivo de capsaicina 8% por 60 minutos mais TP e TP isoladamente. (44)

Não se verificou nenhuma deterioração na percepção sensorial ou nos reflexos e os efeitos adversos foram sobretudo dor, eritema e sensação de queimadura no local de aplicação tal como ocorrido no estudo de David M. Simpson et al. Apesar dos benefícios do adesivo de capsaicina a 8% em relação à dor e à qualidade do sono, a utilização de medicação

para a dor durante o estudo foi de 76,3% no grupo da capsaicina a 8% e de 71,6% no grupo do placebo (43,44)

Em suma, a evidência científica comprova a eficácia e a segurança do uso do adesivo de capsaicina 8% no tratamento da dor neuropática diabética, assumindo que poderá ser utilizado isoladamente ou em combinação com outras terapias orais instituídas, potenciando o alívio da dor.

5.7. Ácido Alfa Lipóico

A ND é uma condição desafiante no que diz respeito ao tratamento, visto que o atualmente preconizado como tratamento conservador nem sempre é capaz de induzir um alívio substancial da dor e sintomas. Neste sentido, alguns estudos sugeriram a utilização dos antioxidantes, nomeadamente o Ácido Alfa Lipóico (AAL), também conhecido como ácido tióctico, como uma hipótese no tratamento da NDPd. (46)

O AAL é um agente que é produzido *de novo*, em pequenas quantidades, pelas mitocôndrias do corpo humano. Contudo, também pode ser adquirido em parte através da alimentação, com o consumo de carne vermelha, espinafres, brócolos, ervilhas e trigo. (26,47,48)

Embora a etiologia ainda não esteja bem esclarecida, a NDP está associada a um aumento do stress oxidativo mitocondrial induzido por um estado de hiperglicemia crónico, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. O stress oxidativo resulta da formação de radicais livres e do défice das defesas antioxidantes que pode levar a danos nas células endoteliais e neuronais, contribuindo para a progressão da doença. (10,13,18,46,47,49)

Deste modo, não sendo possível desvalorizar o papel do stress oxidativo na ND, o AAL, tem sido considerado para o tratamento desta patologia devido à sua natureza antioxidante e anfipática, representando uma opção promissora para reverter ou retardar a disfunção nervosa na DM. Este atua na redução das citocinas pró-inflamatórias e na eliminação das espécies reativas de oxigénio e provoca o aumento dos níveis de glutathione, um poderoso agente antioxidante endógeno. (13,46,49) Melhora ainda o fluxo sanguíneo e a condução nervosa. (50)

Como efeitos adversos do AAL é de destacar náuseas, vômitos e reações cutâneas leves. (50) Contudo, em alguns países, é comercializado como um suplemento vitamínico, sem necessidade de prescrição médica. (26)

Um trabalho realizado por Agathos et al. procurou perceber os diferentes efeitos do AAL nos pacientes com ND. Para tal, foi-lhes administrado, de forma oral, 600 mg/dia de AAL, durante um período de 40 dias. Os resultados verificaram uma redução dos sintomas neuropáticos e uma melhoria da qualidade de vida. Este estudo corrobora os

achados de uma meta análise composta por quatro ensaios clínicos, que avalia 1258 pacientes com ND. Neste, o uso intravenoso de 600 mg/dia de AAL durante três semanas, mostrou uma redução significativa na sintomatologia, mantendo o perfil de segurança relativamente a possíveis efeitos adversos. (50)

Recentemente, uma pesquisa sistemática de literatura, da autoria de Saleh A. Abubaker et al., foi conduzida com o intuito de investigar a redução dos sintomas em pacientes diabéticos com dor neuropática após a prescrição de AAL. A dosagem e o modo de administração da substância variaram consoante os estudos. Aplicando os critérios de inclusão e exclusão estipulados, obtiveram um total de oito ensaios clínicos, onde os achados obtidos foram discordantes. Três ensaios (37,5%) verificaram uma melhoria da sintomatologia marcada por uma redução na pontuação total de sintomas, uma redução dos sintomas autonómicos bem como uma otimização da condução nervosa. Por outro lado, nos restantes cinco (62,5%) não se verificou nenhum efeito benéfico decorrente da administração deste composto. É ainda de salientar que todos os estudos enquadrados nesta revisão apontam o AAL como uma opção de tratamento segura e bem tolerada pelos pacientes. Assim, a evidência científica assente neste trabalho comprova que o uso de AAL isoladamente não oferece uma considerável melhoria no tratamento da dor neuropática. (46)

A mesma conclusão foi retirada de uma outra Revisão Sistemática e meta análise datada de 2023, realizada por Mathias Orellana-Donoso et al. Esta teve como finalidade investigar o impacto clínico do AAL na melhoria dos aspetos funcionais e sintomáticos em indivíduos com neuropatia associada a diabetes mellitus tipo 1 ou 2. Seis ensaios clínicos, distintos dos avaliados anteriormente, cumpriram critérios de inclusão e os seus resultados determinaram que o uso de AAL não proporciona um alívio estatisticamente relevante da dor nem melhorias significativas. Foram estudadas administrações por via oral e/ou intravenosa com doses variáveis de 600 e 1800 mg/dia, sendo que nenhuma dose específica se mostrou eficaz. A análise dos resultados esclarece, portanto, que a substância em estudo, administrada em diferentes vias e doses não se repercutiu em qualquer alívio na sintomatologia associada à dor neuropática diabética. (47)

Deste modo, embora o AAL seja considerado um antioxidante com potencial terapêutico, os dados atuais não contribuem para uma formulação de evidência sólida, pelo que não recebeu aprovação da FDA para o tratamento NDPd, assim como qualquer outro agente antioxidante. (10,50) São necessários mais dados para avaliar a eficácia desta abordagem. (46,47)

Neuropatia Diabética Periférica: Revisão Bibliográfica da Abordagem Terapêutica

Tabela 2: Resumo da farmacoterapia na NDPd. (10–12,26)

Fármaco	Mecanismo de ação	Dosagem Inicial	Dose de Manutenção	Dose Máxima Recomendada	Efeitos Adversos Comuns	Efeitos Adversos Graves
Pregabalina	Bloqueador dos CCDV	75 mg (2x/dia)	Até 300 mg/dia	600 mg/ dia	Sonolência; visão turva; xerostomia; dificuldade de concentração/ pensamento; edema periférico; aumento ponderal; cefaleias; efeitos GI	Reações alérgicas; pensamentos suicidas; tonturas; quedas; alterações na respiração; distúrbios da cognição e coordenação
Gabapentina*	Bloqueador dos CCDV	300 mg/dia	1800 mg/dia a 3600 mg/dia	3600 mg/ dia	Tonturas; quedas; sonolência; edema periférico; distúrbios da marcha	Confusão; síndrome Stevens-Johnson; pensamentos suicidas; hepatotoxicidade
Mirogabalina*/**	Bloqueador dos CCDV	10 mg/ dia	10-30 mg/ dia	30 mg/ dia	Tonturas; sonolência; aumento ponderal; edema periférico; nasofaringite; cefaleias; efeitos GI	
Carbamazepina*	Bloqueador dos canais de sódio	200 mg/ dia		800 mg/ dia	Tonturas; sonolência; instabilidade; náuseas; vômitos	
Oxcarbazepina*	Bloqueador dos canais de sódio	600 mg/ dia		2400 mg/ dia	Tonturas; sonolência; fadiga; náuseas; vômitos; ataxia; cefaleias; alterações visuais; tremor; alterações na marcha	
Duloxetina	Inibidor da recaptção serotonina e noradrenalina	60 mg/dia	60-120 mg/ dia	120 mg/dia	Náuseas; sonolência; anorexia; efeitos GI; fadiga; xerostomia; tonturas; fraqueza; insônia; anorexia; hiperhidrose; cefaleias; retenção urinária	Pensamentos suicidas; hemorragias; síndrome serotoninérgica; Síndrome Stevens-Johnson; convulsões; crise hipertensiva; falência hepática
Venlafaxina*	Inibidor da recaptção serotonina e noradrenalina	37,5 mg/dia	75-225 mg/dia	225 mg/dia	Náuseas; sonolência; xerostomia; insônia; dispepsia; anorexia; efeitos GI; prolongamento do QT; disfunção erétil; hiperhidrose; cefaleias	Tonturas; quedas; alucinações; aumento da frequência cardíaca
Amitriptilina*	Inibidor da recaptção serotonina e noradrenalina	10-25 mg/dia (à noite)	25-100 mg/ dia	150 mg	Xerostomia; Sedação; tonturas; cefaleias; insônia; hipotensão ortostática; náusea; visão turva; retenção urinária; aumento ponderal; efeitos GI; prolongamento do QT	Arritmias; convulsões; hepatotoxicidade; pensamentos suicidas; síndrome serotoninérgica;
Tapentadol	Agonista do recetor opioide μ e Inibidor da recaptção de noradrenalina	100 mg/ dia	100-250 mg/dia	500 mg/dia	Náuseas; vômitos; efeitos GI; tonturas; cefaleias; sonolência	Depressão Respiratória Grave; Convulsões; síndrome serotoninérgica; abuso/ dependência de opióides; angioedema
Tramadol*	Agonista do recetor opioide μ e Inibidor da recaptção de noradrenalina e Serotonina	200 mg/dia		400 mg/ dia	Náuseas; vômitos; efeitos GI; tonturas; cefaleias; sonolência;	Convulsões; síndrome serotoninérgica; alucinações; abuso/ dependência de opióides
Capsaicina Tópica (8%)	Agonista TRPV1	1-4 aplicações por 30 minutos	1-4 aplicações por 30 minutos a cada 3 meses	Não mais do que a cada 3 meses	Sensação de ardor , dor e prurido no local de aplicação	Reação alérgica; tonturas; dificuldade respiratória
Ácido Alfa Lipóico*	Antioxidante	600 mg/dia	100 - 1800 mg/dia	1800 mg/ dia	Cefaleias; dispepsia; náuseas; vômitos, reações cutâneas	

*Não aprovado pela FDA **Não aprovado pelo INFARMED

6. Neuromodulação

6.1. Estimulação da Medula Espinhal

Apesar dos esforços realizados e do desenvolvimento de novas opções farmacológicas ao longo dos últimos anos, apenas um terço dos pacientes obtém mais de 50% de alívio da dor neuropática associada à diabetes, muitas vezes com marcados efeitos adversos, salientando a dificuldade de tratamento inerente a esta condição. (51–54)

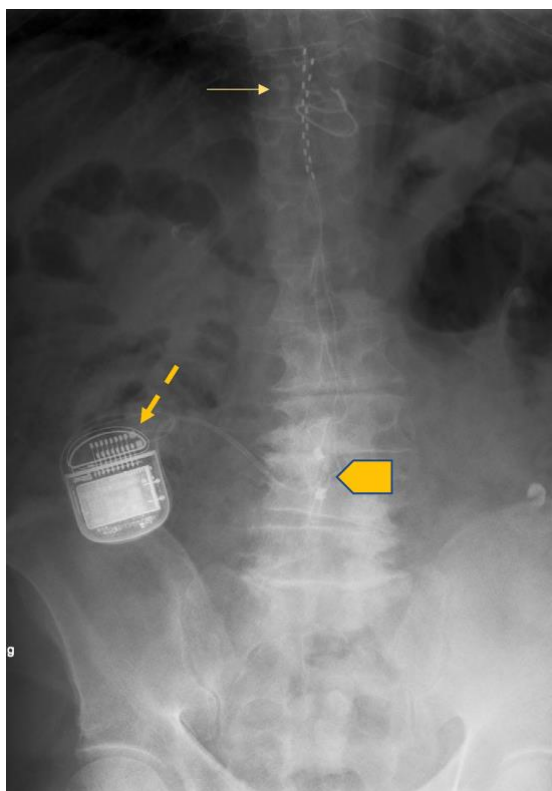


Figura 5: Radiografia anteroposterior evidenciando o sistema de estimulação da medula espinal (EME). São visíveis os dois conjuntos de eletrodos (seta), o gerador de pulso implantado (seta a tracejada). Duas pequenas âncoras de fixação estão presas na fáscia no ponto de entrada lombar (seta grossa) para assegurar os eletrodos ao longo de seu trajeto de entrada. (56)

Deste modo, a estimulação da medula espinal (EME), também denominada estimulação da coluna dorsal, utilizada há várias décadas no tratamento de outras condições crônicas dolorosas, tem-se revelado também uma alternativa promissora para a NDPd (51,55,56). Contudo, tratando-se de um método invasivo, normalmente é reservado apenas a pacientes com risco de infecção controlado, onde se verificou uma falha no tratamento de primeira e segunda linha, durante um período de pelo menos um ano. (23) Uma avaliação neuropsicológica é também essencial antes do início do período de teste, pois certas condições de saúde mental, como depressão ou ansiedade, comuns

em pacientes com dores crônicas, podem comprometer a eficácia da EME caso não sejam tratadas previamente. (56)

Depois de ser feita a identificação dos doentes que podem beneficiar de EME, a implantação do dispositivo (Figura 5) comporta normalmente 2 etapas: na fase experimental, com elétrodos temporários posicionados no espaço epidural e conectados a um gerador de pulso externo. Se esta fase inicial for bem sucedida, com uma redução significativa da dor de pelo menos 50%, o gerador externo é substituído por um gerador permanente. Caso contrário, se não se traduzir numa melhoria clínica, o elétrodo é removido, abortando esta opção terapêutica. Essa abordagem procura avaliar a eficácia do tratamento antes de uma intervenção mais definitiva. (51,56,57)

A configuração do dispositivo pode ser ajustadas às áreas dolorosas específicas do paciente e aos seus objetivos através de um programador sem fios que comunica com o gerador. (56)

6.1.1. Estimulação da Medula Espinhal de Baixa Frequência

A Estimulação da medula espinhal de baixa frequência (EME-BF) é uma técnica que envolve a aplicação de neuroestimulação por meio de elétrodos implantados no espaço epidural da coluna vertebral, onde pulsos de baixa frequência são transmitidos diretamente às fibras nervosas. Esse método, introduzido em 1967 por Shealy et al. tem-se demonstrado eficácia ao modular a função neural e proporcionar alívio significativo para pacientes com dores persistentes. (55,58)

O seu mecanismo de ação ainda não se encontra totalmente compreendido, dando lugar a várias hipóteses e teorias explicativas dos seus efeitos analgésicos. A corrente elétrica estimula as fibras A β , que são fibras de grande diâmetro, mielinizadas e responsáveis pela transmissão de sensações táteis como o toque e a vibração, e a ativação dessas fibras inibe a transmissão da dor através das fibras C e A δ , responsáveis pela dor crônica (Figura 6). (59)

Assim, o doente percebe uma sensação de formigamento, mascarando, sem eliminar, a dor original que agora fica encoberta pela parestesia. No entanto, estudos sugerem ainda o papel de alguns neurotransmissores, bem como a interação das células da glia com as citocinas pro-inflamatórias, o revela o caminho de descoberta ainda a percorrer nesta área. (55,56)

Torna-se necessária uma correta correspondência entre a parestesia e a região dolorosa, contudo esta pode ser desafiante, pois depende de diversos fatores, incluindo a anatomia do paciente, a localização dos elétrodos e os parâmetros de programação da estimulação. Algumas áreas são mais simples de mapear, enquanto outras apresentam maior complexidade, mas a eficácia da EME no tratamento da dor está no correto

posicionamento dos elétrodos na linha média fisiológica. Esta é definida como a posição anatómica epidural mediolateral sobre as colunas dorsais que resulta numa parestesia corporal equilibrada, maximizando a penetração do campo de estimulação nas colunas dorsais, enquanto evita a estimulação indesejada das raízes dorsais. (55) Algumas sensações parestésicas podem pender para o desconforto, especialmente quando acometem regiões indolores ou se intensificam com mudanças posturais, como o decúbito. (23)

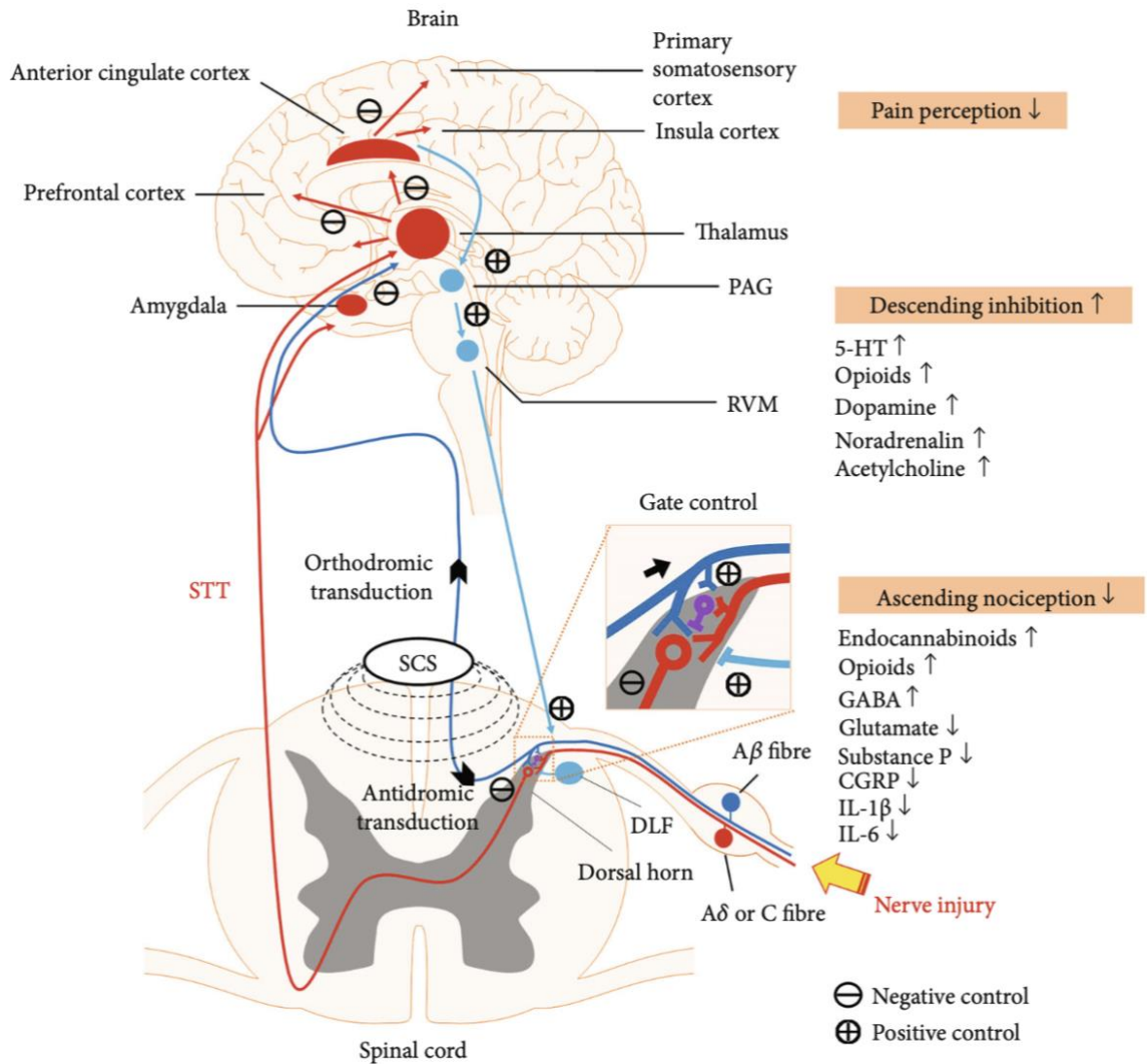


Figura 6: Desenho esquemático dos efeitos da EME no processamento nociceptivo. SCS: estimulação da medula espinhal; TTS: trato espinotalâmico; PAG: substância cinzenta periaquedutal; MVD: medula ventrolateral; FLD: funículo dorsolateral. (59)

Efetivamente, EME-BF, com frequências entre 40 e 60 Hz, é uma abordagem clássica no tratamento da dor crónica, utilizada desde a década de 1960. Apesar da sua longa história e eficácia comprovada, essa técnica apresenta desafios e limitações. É de salientar a perda progressiva de eficácia ao longo do tempo, frequentemente atribuída ao fenómeno de

tolerância. Essa redução do benefício terapêutico é uma das principais razões para a remoção dos dispositivos implantados, pelo que nos últimos anos, pesquisas têm investigado novas aplicações e ajustes no uso de EME-BF, com vista a otimizar o tratamento de condições como a NDPd. (54)

Em 2014, De Vos et al conduziram um estudo pioneiro sobre a eficácia da EME no tratamento de pacientes com NDP refratária. Este foi o primeiro ensaio clínico multicêntrico, prospetivo e randomizado nessa área, envolvendo 60 participantes, divididos em 2 grupos: um grupo composto por 40 participantes que receberam a EME em combinação com o tratamento convencional e um grupo controlo, com 20 participantes apenas sob tratamento convencional. Os doentes foram avaliados em visitas realizadas aos um, três e seis meses, recorrendo a ferramentas de avaliação reconhecidas, como utilizou-se EVA para intensidade da dor, o questionário de dor de McGill, e o questionário de qualidade de vida EuroQoL 5D. Os achados revelam que em pacientes com NDP refratária, a EME levou a uma redução significativa da dor e a melhorias na qualidade de vida. No grupo sujeito a EME a pontuação média diária na EVA caiu de 73 para 31 após os seis meses de estudo, opondo-se ao grupo controlo onde a pontuação permaneceu de 67. Após o mesmo período, 20 pacientes (65%) no grupo com EME tiveram uma redução de pelo menos 50%, com 16 deles a atingir uma redução de 75%. No grupo controlo apenas um participante (5%) experienciou uma redução de mais de 50%. O estudo apontou ainda algumas melhorias em outras áreas, como a redução das perturbações do sono e um aumento na autoperceção da qualidade de vida, bem como uma diminuição significativa na necessidade de analgésicos entre os pacientes tratados com EME. Tendo em consideração que se trata de um procedimento invasivo, verificou-se como efeitos adversos principais mencionados por dois participantes a dor relacionada com a implantação do dispositivo e um caso de migração do eléctrodo. Dois pacientes sentiram uma sobreposição incompleta da parestesia com a área dolorosa necessitando de um segundo eléctrodo. (23,51)

6.1.2. Estimulação da Medula Espinhal de Alta Frequência

Historicamente, acreditava-se que o sucesso da EME estava intrinsecamente ligado à sobreposição precisa entre a indução da parestesia e as áreas dolorosas. No entanto, o paradigma alterou-se com o surgimento da Estimulação da Medula Espinhal de Alta Frequência (EME-AF), nomeadamente a 10 kHz, que se tem consolidado como uma moderna e inovadora modalidade de neuromodulação, com resultados promissores no tratamento de várias condições dolorosas crónicas, como a NDPd. (55)

O mecanismo de ação preciso da EME-AF ainda não é explícito, mas parece ser distinto do defendido na estimulação convencional, visto que ativa interneurónios inibitórios no

corno dorsal sem ativar as fibras da coluna dorsal que induzem parestesia. Ao contrário do método tradicional, esta modalidade não exige qualquer mapeamento da parestesia para a implantação do dispositivo, simplificando o procedimento e ampliando o conforto e a aplicabilidade para os pacientes. (55,56)

A aprovação desta abordagem de neuroestimulação pela FDA deu-se com base nos resultados daquele que é considerado o maior ensaio clínico neste tema, o estudo SENZA-PDN. (57,60–63) Caracteriza-se por um estudo prospetivo, multicêntrico, randomizado e aberto realizado em 18 centros nos Estados Unidos. Este comparou a EME-AF a 10KHz aliada ao tratamento médico convencional (TMC) com o TMC de modo individual, em 216 pacientes com NDPd refratária, com a finalidade de avaliar a longo prazo a eficácia da EME-AF. O desfecho primário foi a proporção de participantes que apresentaram alívio da dor igual ou superior a 50% na EVA aos 3 meses, sem agravamento dos déficits neurológicos de base. (57,60–63)

Foram incluídos pacientes com NDP há pelo menos 1 ano, refratários ao tratamento com gabapentinóides e a pelo menos uma outra classe farmacológica, com uma intensidade de dor nos membros inferiores quantificada como 5 cm ou mais numa EVA de 10 cm. Foram avaliados parâmetros como a intensidade da dor, a qualidade de vida relacionada à saúde e a qualidade de sono. A função neurológica foi também testada mediante testes sensoriais, reflexos e motores. Após os seis meses, doentes com um alívio da dor ineficaz podiam cruzar para o outro tratamento. No total 142 pacientes com um sistema de EME a 10 kHz foram acompanhados ao longo de 24 meses, incluindo 84 pacientes que tinham inicialmente esse método de tratamento e 58 outros pacientes que cruzaram o tratamento por alívio ineficaz da sensação dolorosa apenas com TMC. (57,60–63)

A pontuação média da EVA era, inicialmente, de 7,0 cm e 7,6 cm, respetivamente, no grupo submetido apenas a TMC, e no grupo sob terapia combinada com a EME. Ao fim de seis meses, as pontuações na EVA caíram, correspondentemente, para 6,9 e 1,7 cm. (61)

Os resultados mostraram que a EME a 10 kHz foi eficaz na redução da dor e na melhoria da qualidade de vida em doentes com NDP refratária. Em 24 meses, a EME de 10 kHz reduziu a dor em média de 79,9% em comparação com a linha de base, com 90,1% dos participantes experimentando $\geq 50\%$ de alívio da dor. Os participantes tiveram qualidade de vida e sono significativamente melhorados, e 65,7% demonstraram melhora neurológica clinicamente significativa aos 24 meses. Essas melhorias correlacionam-se com um alto grau de satisfação do paciente. De ressaltar que a EME a 10 kHz foi geralmente bem tolerada, com apenas 3,2% dos sistemas EME sendo explantados devido a infeção. (61)

É importante notar que os participantes que cruzaram após os 6 meses do grupo TMC para o grupo EME a 10 kHz tiveram melhorias semelhantes aos que receberam EME de 10 kHz desde o início. No entanto, o grupo de *crossover* teve melhorias neurológicas ligeiramente menores aos 24 meses, sugerindo que o tratamento precoce com EME pode ser benéfico para preservar a função neurológica. (61)

Em conclusão, a EME de 10 kHz representa um avanço importante no tratamento da NDP. A sua capacidade de proporcionar alívio da dor sem parestesias, e potencialmente evitar ou reduzir o uso de opióides, e de melhoria da função neurológica, torna-a uma opção terapêutica diferenciada e promissora. Contudo, apesar dos resultados obtidos até agora, mais investigações são indispensáveis para compreender plenamente o seu mecanismo de ação, consolidando o seu potencial terapêutico. (57,60–63)

6.1.3. Estimulação da Medula Espinhal em Salvas

A Estimulação da Medula Espinhal em Salvas (EME-S) é um novo paradigma de EME, desenvolvido para o controlo da dor crónica refratária aos tratamentos farmacológicos. Introduzido em 2010 por DeRidder e colegas, este conceito tem-se demonstrado uma alternativa eficaz à estimulação convencional. (52,64)

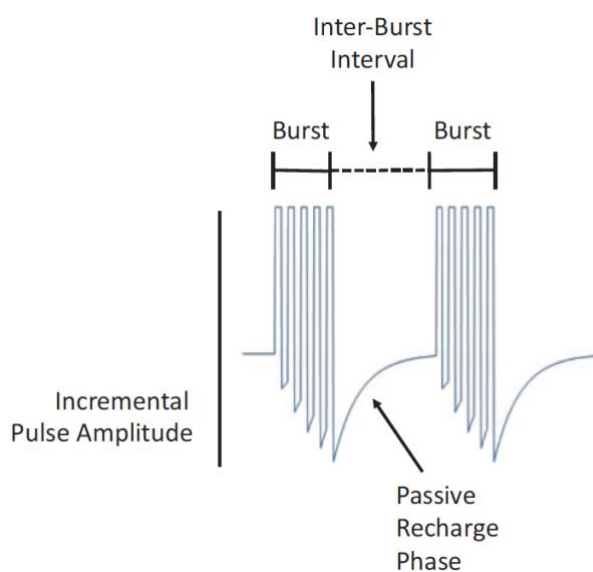


Figura 7: Padrão de onda característico da estimulação da medula espinhal em salvas (Burst Spinal Cord Stimulation). (64)

Contrastando com uma estimulação contínua, a EME-S entrega salvas de impulsos elétricos, compostas por cinco pulsos de um milissegundo, com uma frequência de 500 Hz. Após cada salva, há um intervalo de repouso que permite a repolarização passiva, essencial para garantir o equilíbrio de cargas elétricas. A frequência global é de 40 Hz, com a amplitude ajustada e otimizada de forma personalizada para cada indivíduo

(Figura 7). Esta abordagem foi projetada para simular os padrões de disparo naturalmente presentes no SNC, fortalecendo a conectividade sináptica ao alinhar-se com a fisiologia neuronal. (23,52,58,64)

A colocação dos elétrodos pode ser feita inicialmente através da estimulação convencional, utilizando um mapeamento baseado na indução de parestesias para garantir a sua correta localização, direcionando os estímulos às áreas dolorosas alvo. À posteriori, realiza-se a transição para a EME-S que, ao contrário da estimulação tradicional, atua de forma silenciosa, bloqueando a dor sem a necessidade de induzir parestesia. (64)

Esta abordagem tem sido estudada numa variedade de condições crónicas dolorosas e demonstrou vantagens, entre as quais, um maior alívio da dor, que se sobrepôs à estimulação de baixa frequência. Deste modo, é uma opção a considerar em casos refratários à EME-BF. (64)

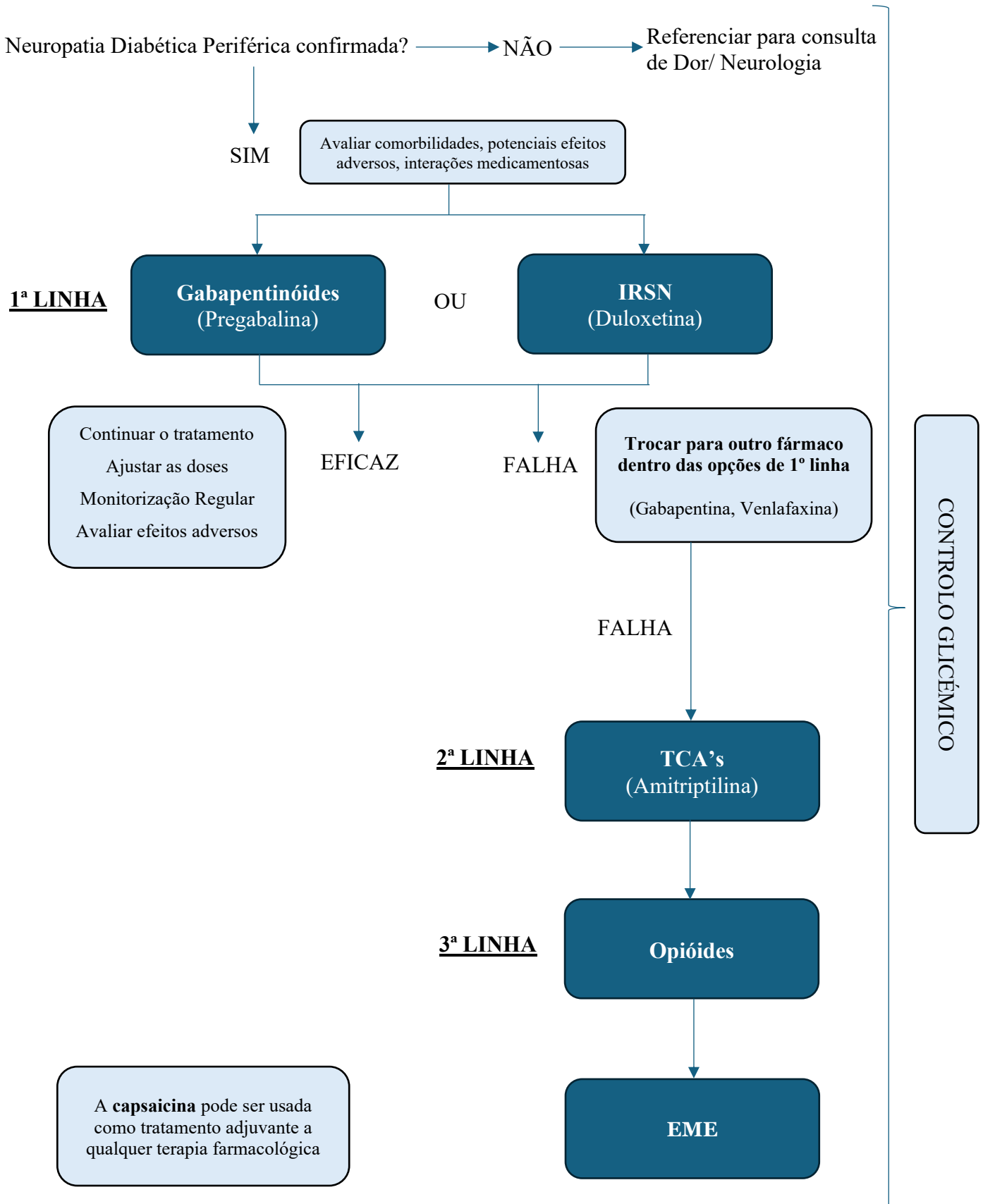
Um estudo prospetivo de Cecile C. de Vos et al. investigou a eficácia da EME-S, durante um período de duas semanas, em grupos de pacientes com dor crónica que já tinham sido previamente sujeitos a EME convencional e, conseqüentemente, sentido parestesia como efeito adverso. O método em estudo trouxe uma redução significativa da dor em praticamente todos os pacientes. Contudo, e a apesar dos doentes com NDP, terem tido uma percentagem de redução média da dor de 44% da dor, apenas 12 dos 48 participantes em estudo tinham efetivamente NDP. No entanto, é importante destacar que a pontuação da EVA de base nos participantes com NDP era de 70, diminuindo significativamente para 28 após a aplicação da EME convencional. Após a EME-S esta escala atingiu os 16 valores, sendo de valorizar o efeito benéfico adicional desta abordagem. (52) Como desvantagens, os participantes apontaram o facto de não lhes ser possível regular a amplitude da estimulação, contrariamente ao que se sucede com a abordagem convencional, retirando do doente a possibilidade de autocontrolo da dor. Como efeitos adversos a esta abordagem terapêutica, os estudos salientam cefaleias, tonturas e sensação de pernas pesadas. Um pequeno grupo de participantes relata também parestesia quando em posição supina. Ainda assim, 8 em 12 dos pacientes com NDP dão preferência à EME-S. (52)

Um estudo mais recente, SUNBURST, apresentou dados concordantes, consolidando a ideia de que a EME-S é segura e não inferior à EME-BF em termos de eficácia. (58)

Assim, a evidência científica sugere o alívio significativo da dor com esta técnica, sendo, no entanto, necessários estudos que avaliem o impacto desta estratégia em amostras de maiores dimensões e por um período de avaliação mais longo. (65)

Um dos principais desafios da neuromodulação é a sua natureza invasiva, uma vez que a implantação de elétrodos e geradores de impulsos pode causar complicações como infecções ou migração dos elétrodos, que podem exigir novas intervenções cirúrgicas. Esses riscos são ainda mais preocupantes em pacientes diabéticos, devido à sua maior vulnerabilidade a infecções. Outro obstáculo consiste na necessidade de equipas multidisciplinares altamente especializadas, o que pode limitar a acessibilidade a estas técnicas. Além disso, os custos elevados dos dispositivos e dos procedimentos tornam a neuromodulação uma opção limitada a um reduzido número de pacientes, dificultando a ampla disseminação desta prática. É ainda exigida uma seleção criteriosa dos pacientes tendo em consideração fatores como a saúde mental, as expectativas e a capacidade de compreensão e adaptação ao dispositivo. Por fim, a duração dos efeitos terapêuticos ainda não está completamente definida, sendo necessário um acompanhamento rigoroso, pois pode haver necessidade de ajustes ou substituição dos dispositivos ao longo do tempo. A variabilidade entre estudos, tanto na metodologia como nas características dos participantes, também dificulta a comparação dos resultados e a definição de diretrizes claras para a aplicação da neuromodulação. Apesar destas limitações, a neuromodulação continua a ser uma abordagem promissora para o tratamento da dor crónica, incluindo a NDPd. A escolha da técnica mais adequada deve ser individualizada, com base nas características específicas do paciente, considerando os riscos e benefícios associados a cada modalidade, pois a escolha depende de fatores individuais, como o tipo de dor, a resposta ao tratamento anterior, a tolerância ao dispositivo e as preferências do paciente. (56,66)

7. Proposta de Algoritmo de Abordagem Terapêutica para a NDPd



8. Conclusões e Perspetivas Futuras

A NDPd representa uma das complicações mais incapacitantes da DM, com impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes e nos sistemas de saúde.

Entre os tratamentos farmacológicos, os gabapentinóides, como a pregabalina, destacam-se como opções de primeira linha, assim como os IRSN, devido à sua comprovada eficácia na redução da dor e melhoria na qualidade de vida. Outros agentes, como os TCA's e os opióides, também demonstraram a sua pertinência no tratamento da dor neuropática. Contudo, o maior risco de efeitos adversos significativos ou o elevado potencial de dependência, restringem o seu uso a cenários selecionados. A capsaicina tópica emerge como uma alternativa adequada para pacientes que desejam evitar os efeitos sistémicos das terapias orais, mas também pode desempenhar um papel complementar a outras terapêuticas, devido ao seu perfil de segurança favorável e eficácia sustentada. Antioxidantes, como o AAL, ainda carecem de investigação sólida que comprove a sua eficácia no tratamento desta condição neuropática dolorosa.

Paralelamente, as intervenções não farmacológicas, nomeadamente a EME, demonstraram resultados iniciais bastante promissores, sobretudo em casos refratários. Embora ainda pouco difundidas, estas estratégias representam caminhos inovadores que podem renovar as terapias convencionais. No entanto, a necessidade de validação em estudos mais amplos e de longo prazo permanece um desafio.

Este trabalho contribuiu, assim, ao sintetizar o conhecimento atual e propor um algoritmo de abordagem terapêutica que considere os mais recentes progressos científicos. Foram identificadas lacunas na literatura, particularmente relacionadas à eficácia a longo prazo das terapias não farmacológicas e à necessidade de estudos mais robustos sobre combinações terapêuticas.

A NDPd frequentemente desafia os tratamentos médicos convencionais, resistindo às abordagens disponíveis, o que sublinha a necessidade de continuar a investir na pesquisa e ampliação de novos tratamentos, na exploração de tecnologias emergentes e abordagens combinadas, que possam oferecer avanços significativos neste campo. Assim, a esperança reside na busca constante por terapias mais seguras, diversificadas e de maior impacto clínico, para esta condição prevalente e debilitante.

Torna-se ainda crucial reforçar a ideia de que as diferentes abordagens terapêuticas devem ser personalizadas para atender às necessidades individuais de cada paciente. Reconhecer que nenhuma solução única é suficiente para todos os casos leva-nos a um novo paradigma do cuidado humano, único e eficaz, onde a ciência e a compaixão se unem para devolver aos pacientes algo essencial: a possibilidade de viver com dignidade e bem-estar.

9. Referências Bibliográficas

1. Sayed D, Deer TR, Hagedorn JM, Sayed A, D'Souza RS, Lam CM, et al. A Systematic Guideline by the ASPN Workgroup on the Evidence, Education, and Treatment Algorithm for Painful Diabetic Neuropathy: SWEET. *J Pain Res.* 2024;17:1461–501.
2. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):86.
3. Staehelin Jensen T. The pathogenesis of painful diabetic neuropathy and clinical presentation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;206 Suppl 1:110753.
4. Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med.* 2023;12(2):390–8.
5. Boulton AJM. A brief overview of the diabetic neuropathies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;206 Suppl 1:110758.
6. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
7. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–54.
8. Purves D, Augustine GL, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, Mcnamara J O, et al. *Neuroscience.* 4th ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2008.
9. Zhu J, Hu Z, Luo Y, Liu Y, Luo W, Du X, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1265372.
10. Jang HN, Oh TJ. Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Metab J.* 2023;47(6):743–56.
11. Gupta M, Knezevic NN, Abd-Elseyed A, Ray M, Patel K, Chowdhury B. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy—A Narrative Review of Pharmacological and Interventional Approaches. *Biomedicines.* 2021;9(5):573.
12. Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs. *Drugs.* 2020;80(4):363–84.
13. D'Souza RS, Barman R, Joseph A, Abd-Elseyed A. Evidence-Based Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2022;26(8):583–94.
14. Smith S, Normahani P, Lane T, Hohenschurz-Schmidt D, Oliver N, Davies AH. Prevention and Management Strategies for Diabetic Neuropathy. *Life (Basel).* 2022;12(8):1185.
15. Azmi S, ElHadd KT, Nelson A, Chapman A, Bowling FL, Perumbalath A, et al. Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Diabetes Therapy.* 2019;10(1):35–56.
16. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha 2 delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(11):1263–77.
17. 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. *Neurology.* 2022;98(1):31–43.
18. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(1):15–28.

19. Juhn MS, Parsons B, Varvara R, Sadosky A. Pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy: strategies for dosing, monotherapy vs. combination therapy, treatment-refractory patients, and adverse events. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):1017–26.
20. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD007076.
21. Zhang SS, Wu Z, Zhang LC, Zhang Z, Chen RP, Huang YH, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(2):147–59.
22. Parsons B, Emir B. Glycemic and serum lipid control in patients with painful diabetic peripheral neuropathy treated with pregabalin. *J Diabetes Complications.* 2017;31(2):489–93.
23. Basem JI, Bah FN, Mehta ND. A Brief Review on the Novel Therapies for Painful Diabetic Neuropathy. *Curr Pain Headache Rep.* 2023;27(9):299–305.
24. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280(21):1831–6.
25. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD007938.
26. Staudt MD, Prabhala T, Sheldon BL, Quaranta N, Zakher M, Bhullar R, et al. Current Strategies for the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(2):341–52.
27. Alyoubi RA, Alshareef AA, Aldughaiter SM, Aljaroudi AM, Alabdulwahed A, Alduraibi FM, et al. Efficacy and safety of mirogabalin treatment in patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5):e13744.
28. Javed S, Alam U, Malik RA. Mirogabalin and emerging therapies for diabetic neuropathy. *J Pain Res.* 2018;11:1559–66.
29. Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Long-term safety and efficacy of mirogabalin in Asian patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Diabetes Investig.* 2020;11(3):693–8.
30. Hong LM, Liu JM, Lin L, Huang CC, Chen R, Lin WW. Modeling an evaluation of the efficacy of the novel neuroanalgesic drug mirogabalin for diabetic peripheral neuropathic pain and postherpetic neuralgia therapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2024;197:106777.
31. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Care in Diabetes—2024.* *Diabetes Care.* 2024;47(Supplement_1):S231–43.
32. Razazian N, Baziyar M, Moradian N, Afshari D, Bostani A, Mahmoodi M. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh).* 2014;19(3):192–8.
33. Wu CS, Huang YJ, Ko YC, Lee CH. Efficacy and safety of duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev.* 2023;12(1):53.
34. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2004;110(3):697–706.

35. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987;37(4):589–589.
36. Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, Gudala K, Hota D, Bhansali A, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician*. 2013;16(6):E705-14.
37. Alhowiti AM, Mirghani HO. Pregabalin and amitriptyline as first-line drugs among patients with painful peripheral diabetic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(10):3598–606.
38. Vadivelu N, Kai A, Maslin B, Kodumudi G, Legler A, Berger JM. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:95–105.
39. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):151–62.
40. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A Randomized Withdrawal, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of Tapentadol Extended Release in Patients With Chronic Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2302–9.
41. Mallick-Searle T, Adler JA. Update on Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Review of Current US Guidelines with a Focus on the Most Recently Approved Management Options. *J Pain Res*. 2024;17:1005–28.
42. Abrams RMC, Pedowitz EJ, Simpson DM. A critical review of the capsaicin 8% patch for the treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy of the feet in adults. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(3):259–66.
43. 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*. 2017;18(1):42–53.
44. Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, Pazdera L, Jacobs H, Stoker M, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):251.
45. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017;39(4):787-803.e18.
46. Abubaker SA, Alonazy AM, Abdulrahman A. Effect of Alpha-Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(6):e25750.
47. Orellana-Donoso M, López-Chaparro M, Barahona-Vásquez M, Santana-Machuca A, Bruna-Mejias A, Nova-Baeza P, et al. Effectiveness of alpha-lipoic acid in patients with neuropathic pain associated with type I and type II diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(44):e35368.
48. Garcia-Alcala H, Santos Vichido CI, Islas Macedo S, Genestier-Tamborero CN, Minutti-Palacios M, Hirales Tamez O, et al. Treatment with α -Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. *J Diabetes Res*. 2015;2015:189857.

49. Oyenihi AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant Strategies in the Management of Diabetic Neuropathy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–15.
50. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemtzas I, Petrou A, et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *Journal of International Medical Research.* 2018;46(5):1779–90.
51. de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJA, Duyvendak W, Vesper J, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: A multicentre randomized clinical trial. *Pain.* 2014;155(11):2426–31.
52. de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MWPM, de Ridder D. Burst Spinal Cord Stimulation Evaluated in Patients With Failed Back Surgery Syndrome and Painful Diabetic Neuropathy. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface.* 2014;17(2):152–9.
53. D’Souza RS, Langford B, Dombovy-Johnson M, Abd-Elsayed A. Neuromodulation Interventions for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2022;26(5):365–77.
54. Strand NH, Burkey AR. Neuromodulation in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Review of Evidence for Spinal Cord Stimulation. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(2):332–40.
55. De Carolis G, Paroli M, Tollapi L, Doust MW, Burgher AH, Yu C, et al. Paresthesia-Independence: An Assessment of Technical Factors Related to 10 kHz Paresthesia-Free Spinal Cord Stimulation. *Pain Physician.* 2017;20(4):331–41.
56. Petersen EA. Spinal cord stimulation in painful diabetic neuropathy: An overview. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;206:110760.
57. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, et al. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients with Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):687–98.
58. Deer T, Slavin K V., Amirdelfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, et al. Success Using Neuromodulation With BURST (SUNBURST) Study: Results From a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface.* 2018;21(1):56–66.
59. Sun L, Peng C, Joosten E, Cheung CW, Tan F, Jiang W, et al. Spinal Cord Stimulation and Treatment of Peripheral or Central Neuropathic Pain: Mechanisms and Clinical Application. Sansevero G, editor. *Neural Plast.* 2021;2021:5607898.
60. Galan V, Scowcroft J, Chang P, Li S, Staats P, Rotte A, et al. 10-kHz Spinal Cord Stimulation Treatment for Painful Diabetic Neuropathy: Results from *Post-Hoc* Analysis of the SENZA-PPN Study. *Pain Manag.* 2020;10(5):291–300.
61. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Jaasma MJ, Brooks ES, Edgar DR, et al. Long-term efficacy of high-frequency (10 kHz) spinal cord stimulation for the treatment of painful diabetic neuropathy: 24-Month results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;203:110865.
62. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, et al. High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Refractory Painful Diabetic Neuropathy: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2022;6(4):347–60.
63. Mekhail NA, Argoff CE, Taylor RS, Nasr C, Caraway DL, Gliner BE, et al. High-frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the treatment of painful diabetic

- neuropathy: design of a multicenter, randomized controlled trial (SENZA-PDN). *Trials*. 2020;21(1):87.
64. Kirketeig T, Schultheis C, Zuidema X, Hunter CW, Deer T. Burst Spinal Cord Stimulation: A Clinical Review. *Pain Medicine*. 2019;20(Supplement_1):S31–40.
 65. Burkey AR, Chen J, Argoff CE, Edgar DR, Petersen EA. Painful Peripheral Neuropathies of the Lower Limbs and/or Lower Extremities Treated with Spinal Cord Stimulation: A Systematic Review with Narrative Synthesis. *J Pain Res*. 2023;16:1607–36.
 66. Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ, Green AL, Hadjipavlou G, Rea R, et al. Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2021;24(1):13–21.