

BMJ Best Practice

Neuropatia diabética

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Apr 11, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	7
Prevenção	9
Prevenção primária	9
Rastreamento	9
Prevenção secundária	10
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	20
Anamnese e exame físico	21
Exames diagnóstico	25
Diagnóstico diferencial	32
Critérios de diagnóstico	37
Tratamento	40
Abordagem passo a passo do tratamento	40
Visão geral do tratamento	50
Opções de tratamento	52
Novidades	75
Acompanhamento	78
Recomendações	78
Complicações	79
Prognóstico	80
Diretrizes	82
Diretrizes de diagnóstico	82
Diretrizes de tratamento	83
Nível de evidência	86
Referências	89
Imagens	108
Aviso legal	116

Resumo

- ◇ A hiperglicemia contribui para a patogênese de neuropatia tanto no diabetes do tipo 1 como do tipo 2. Outros fatores metabólicos e vasculares, principalmente hipertrigliceridemia, são importantes.
- ◇ O quadro clínico abrange um amplo conjunto de sintomas e deficits, envolvendo as fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas, além de vários sistemas de órgãos.
- ◇ A neuropatia periférica diabética é a complicação crônica mais comum do diabetes, caracterizada por disfunção dos nervos periféricos, diagnosticada após a exclusão de outras causas. Dor é a queixa principal na maioria dos pacientes, mas muitos deles são completamente assintomáticos.
- ◇ Tradicionalmente, o tratamento era direcionado ao controle da hiperglicemia como um meio de retardar a progressão ou adiar o início da doença, ao combate aos potenciais mecanismos patogênicos e à redução da dor.
- ◇ Embora a dor seja gerada principalmente pela lesão do nervo periférico, há evidências recentes de que o sistema nervoso central pode desempenhar um papel significativo na desinibição e amplificação da dor. De fato, os medicamentos mais eficazes no tratamento da neuropatia diabética dolorosa atuam de forma central. A pregabalina (um modulador dos canais de cálcio dependentes de voltagem), a duloxetina (um inibidor seletivo duplo da recaptação de serotonina-noradrenalina) e o tapentadol (um agonista do inibidor do receptor mu-opioide e da recaptação de noradrenalina) são os únicos medicamentos de venda controlada aprovados atualmente para tratar a neuropatia diabética dolorosa em alguns países.

Definição

A neuropatia diabética (ND) é uma complicação altamente prevalente do diabetes (tipo 1 ou tipo 2), caracterizada pela presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos periféricos e/ou disfunção dos nervos autonômicos. Ela é diagnosticada após a exclusão de outras causas. Porém, com frequência, pessoas com ND são assintomáticas.

Epidemiologia

A neuropatia diabética (ND) é a complicação mais comum do diabetes. Nos EUA, a ND é a principal causa de ulcerações e problemas relacionados ao pé diabético, os quais constituem as causas mais importantes de internações hospitalares e amputações não traumáticas relacionadas ao diabetes.[5] Aproximadamente 50% das pessoas com diabetes irão desenvolver ND durante a sua vida,[6] embora as estimativas variem de 10% a 90%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados. Embora não haja diferenças importantes entre diabetes do tipo 1 e do tipo 2 no que diz respeito à patologia dos nervos, a neuropatia de fibras finas pode ser mais grave na diabetes autoimune latente do adulto (LADA).[7]

A prevalência da ND é considerada baixa em pacientes com diabetes do tipo 1 precoce. No entanto, entre os participantes do ensaio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) considerados não neuropáticos na avaliação inicial, a prevalência de um exame neurológico anormal foi de quase 20% naqueles em tratamento convencional e de quase 10% naqueles em tratamento intensivo após aproximadamente 5 anos de acompanhamento.[8] A prevalência da polineuropatia simétrica distal (PNSD) e da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) aumentou durante o acompanhamento observacional da coorte do DCCT, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Nos anos 13 a 14 da coorte EDIC, após uma duração média de 26 anos do diabetes do tipo 1, as taxas de prevalência relatadas foram de 25% e 35% para a neuropatia periférica diabética e de 29% e 35% para a NAC nos grupos anteriores de tratamento de controle intensivo e convencional, respectivamente.[9] [10] O estudo sobre complicações do diabetes mellitus insulínico dependente (DMID) da EURODIAB [Insulin dependent diabetes mellitus Complications Study] verificou que a prevalência da ND, em pacientes selecionados aleatoriamente com diabetes do tipo 1 de 16 países europeus, era de 28%, sem diferença geográfica significativa.[11] No estudo Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, no qual pacientes com diabetes do tipo 1 (DT1) foram acompanhados, a incidência cumulativa de neuropatia periférica diabética em um período de 5.3 anos foi de 29%.[12]

Um estudo prospectivo de pacientes ambulatoriais com diabetes do tipo 1 ou do tipo 2 observou um aumento na prevalência de ND de 10% (no momento do diagnóstico) para 50% após 25 anos de diabetes.[13] Uma prevalência semelhante foi relatada no Rochester Diabetic Study nos EUA, no qual 59% dos pacientes com o tipo 2 e 66% com o tipo 1 tinham ND.[14] No Reino Unido, em outro grande estudo transversal de pessoas com diabetes do tipo 1 e do tipo 2, a prevalência de ND foi de 29%.[6] Não houve benefício quanto à incidência da ND em pessoas que se submeteram à intervenção multifatorial para diabetes do tipo 2 detectado no rastreamento.[15] [16] Em um grande estudo que englobou mais de 2300 participantes com diabetes do tipo 2, com duração média do diabetes de aproximadamente 10 anos e com doença arterial coronariana confirmada, a prevalência da neuropatia periférica diabética confirmada foi de aproximadamente 50%.[17] [18] Entre os participantes que não tinham neuropatia periférica diabética na avaliação inicial, a incidência acumulada da neuropatia periférica diabética ao longo de 4 anos de acompanhamento foi de 69%.[18] Em dois estudos longitudinais de pacientes com diabetes do tipo 1, aproximadamente 18% desenvolveram neuropatia periférica diabética no decorrer de 3 anos.[19] [20] No estudo NHANES, a prevalência de neuropatia periférica diabética foi de 28%.[21]

Os estudos longitudinais indicam um aumento anual na prevalência de NAC de cerca de 6% nos casos de diabetes do tipo 2 e de cerca de 2% no diabetes do tipo 1.[22] A prevalência aumenta com a idade (até 38% no diabetes do tipo 1 e 44% no tipo 2 em pacientes com idade de 40-70 anos), assim como com a duração do diabetes (até 35% no diabetes do tipo 1 e 65% no tipo 2 em pacientes com diabetes de longa duração).[22]

Em virtude de suas amplas consequências clínicas e alta morbidade, a ND está associada a uma baixa qualidade de vida.[23] [24] Evidências obtidas no estudo SEARCH for Diabetes in Youth revelaram que sinais de neuropatia autonômica cardíaca e neuropatia periférica diabética são encontrados em jovens com diabetes do tipo 1.[25] Neste estudo, a prevalência de neuropatia periférica diabética em jovens com menos de 20 anos com base nos EUA foi alta, com uma preponderância excessiva significativa naqueles com diabetes tipo 2, mesmo com uma duração curta da doença.[26] A prevalência de neuropatia periférica diabética foi de 7% em jovens com diabetes tipo 1 e 22% em jovens com diabetes tipo 2.[26] Estudos também mostram evidências de neuropatia de fibras finas em pessoas com intolerância à glicose.[27] [28]

Etiologia

A neuropatia diabética (ND) é uma consequência complexa de alterações induzidas por hiperglicemia em diversas vias bioquímicas, associadas a outros fatores metabólicos e vasculares.

Hiperglicemia

- A contribuição da hiperglicemia para a patogênese de complicações microvasculares (incluindo ND) na diabetes do tipo 1 [\[A\]Evidence](#) em pacientes com diabetes tipo 1 e do tipo 2 [\[B\]Evidence](#) está firmemente estabelecida.[8] [29] [30]
- O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) forneceu forte evidência para a importância da hiperglicemia, da deficiência de insulina ou de ambas na patogênese da ND no diabetes do tipo 1.[8]
- O estudo Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), o estudo observacional prospectivo da coorte do DCCT, mostrou efeitos benéficos persistentes do controle prévio da glicose sobre a ND e a neuropatia autonômica cardiovascular em pacientes com diabetes do tipo 1.[9] [10] o que dá suporte ao impacto da "memória metabólica" como previamente observado para retinopatia e nefropatia.[31]
- Os resultados do estudo EDIC também deram suporte a uma forte associação entre a intensidade e/ou duração da hiperglicemia e o desenvolvimento e a progressão da ND.[32]
- Os pacientes que receberam insulino-terapia intensiva no DCCT foram protegidos do desenvolvimento da ND por pelo menos 8 anos após a conclusão do DCCT.[9] [10] [32]
- O ensaio ACCORD relatou que uma estratégia intensiva de diminuição da glicose, tendo como objetivo uma hemoglobina glicada (HbA1c) <42 mmol/mol (<6%), protelou a progressão da neuropatia em pacientes com diabetes do tipo 2 com alto risco de eventos de doença cardiovascular (DCV).[33] Entretanto, nesse ensaio a terapia intensiva foi interrompida antes do fim do estudo devido à maior mortalidade nesse grupo.
- Uma metanálise que incluiu 17 estudos randomizados de pacientes com diabetes do tipo 1 ou do tipo 2 revelou evidências de alta qualidade de que um controle rígido da glicose pode prevenir o desenvolvimento de ND e reduzir a incidência de neuropatia clínica em pessoas com diabetes do tipo 1.[34] No diabetes do tipo 2, um maior controle da glicose não teve nenhum impacto no limiar de percepção vibratória e não reduziu significativamente a incidência de neuropatia clínica.[34]

- Porém, no diabetes do tipo 2, o tipo de abordagem para diminuição da glicose pode ter efeitos diferentes na ND. Entre pacientes com diabetes do tipo 2 acompanhados por até 4 anos durante o estudo BARI 2D, uma terapia de controle glicêmico com sensibilizadores de insulina reduziu significativamente a incidência da neuropatia periférica diabética em comparação com a terapia com provedor de insulina, especialmente em homens.[18]

Outros fatores metabólicos e vasculares

- Dados do Estudo Prospectivo de Diabetes no Reino Unido (UKPDS) sugerem que a hipertensão, a obesidade e o tabagismo contribuem para o desenvolvimento da ND no diabetes do tipo 2.[29]
- Fatores de risco cardiovascular como hipertensão e níveis elevados de triglicerídeos séricos estão, cada um, independentemente associados com o desenvolvimento da ND.[35] [36] [37] O ensaio EURODIAB observou que tanto a hipertensão como a hiperlipidemia aceleraram os efeitos da hiperglicemia sobre a disfunção dos nervos em pessoas com diabetes do tipo 1.[11] [38]
- Foi relatado que níveis elevados de triglicerídeos e HDL mais baixo relacionam-se de forma independente com o desenvolvimento da ND.[37] [39]

Outros fatores gerais

- Idade
- Duração do diabetes
- Altura
- Índice de massa corporal.

Fisiopatologia

As pesquisas dão suporte ao conceito de que tanto fatores metabólicos quanto vasculares estão envolvidos na patogênese da neuropatia diabética (ND). Experimentos com animais e in vitro implicam vias enzimáticas e não enzimáticas de metabolismo da glicose na iniciação e progressão da ND. Elas incluem:[40] [41] [42]

- Estresse oxidativo e nitrosativo elevado
- Desequilíbrio redox, secundário ao aumento da atividade da aldose redutase
- Glicação não enzimática de proteínas estruturais dos nervos
- Inflamação crônica elevada e vias de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-kB)
- Aumento na atividade da proteína C beta quinase
- Deficiência de óxido nítrico sintase e disfunção endotelial
- Ativação da ciclo-oxigenase-2
- Hipóxia e isquemia de troncos e gânglios nervosos
- Deficiências no suporte neurotrófico de neurônios e deficiências no peptídeo C
- Ativação da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP)
- Alterações na proteína quinase ativada por mitógenos
- Mobilização dos fatores de transcrição
- Lesão mediada por colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidado.

No tecido nervoso, este padrão de distúrbios metabólicos e vasculares prejudica a função mitocondrial e o suporte neurotrófico, além de mediar a lesão dos neurônios e células de Schwann, culminando em dano progressivo e na perda de fibras nervosas periféricas, além de prejudicar as funções sensitivas .[43]

Mecanismos semelhantes podem ser relevantes à patogênese da doença micro e macrovascular no diabetes do tipo 2. É provável que a disfunção endotelial, a inflamação de baixo grau e anomalias reológicas sejam denominadores mecânicos comuns.[44]

Diferentes tipos de ND produzem padrões alternativos de sensação anormal e surgem de diferentes mecanismos fisiopatológicos.[45]

Atualmente se reconhece que o principal efeito da diabetes é sobre as fibras nervosas finas delta A e C não mielinizadas ou pouco mielinizadas que modulam a função autonômica e a percepção térmica e de dor. A neuropatia de fibras finas pode afetar uma ferida em cicatrização e, portanto, causar a ulceração dos pés.[46] De fato, a perda de fibras finas pode ocorrer antes do desenvolvimento da ulceração dos pés.[47]

Classificação

Classificação para neuropatia diabética[1] [2] [3]

A. Neuropatia difusa

- Polineuropatia sensório-motora simétrica distal
 - Primariamente neuropatia de fibras finas
 - Primeiramente neuropatia de fibras largas
 - Neuropatia mista de fibras finas e largas
- Neuropatia autonômica

B. Mononeuropatia

- Nervo craniano ou periférico isolado (por exemplo, NC III, ulnar, mediano, femoral, peroneal)
- Mononeurite múltipla

C. Radiculopatia ou polirradiculopatia

- Neuropatia radiculoplexica (também chamada polirradiculopatia lombossacral ou amiotrofia motora proximal)
- Radiculopatia torácica

As formas mais comuns de neuropatia diabética (ND) são a polineuropatia sensório-motora crônica e a neuropatia autonômica.

A American Diabetes Association acrescentou que os médicos devem estar alerta para causas tratáveis de neuropatias que ocorrem em pacientes com diabetes, como toxinas (álcool), medicamentos neurotóxicos (quimioterapia), deficiência de vitamina B12 (particularmente em pacientes que tomam metformina ou inibidores da bomba de prótons), hipotireoidismo, doença renal, gamopatia monoclonal, infecções (HIV), neuropatia desmielinizante inflamatória crônica, neuropatias hereditárias e vasculite.[4]

Classificação do Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy[3]

Embora este painel de especialistas tenha aprovado as classificações publicadas anteriormente, ele também identificou 2 subgrupos importantes:

- Neuropatia periférica diabética típica – uma polineuropatia sensório-motora crônica, simétrica e dependente do comprimento (nervos mais longos afetados primeiro nos segmentos mais distais). Tendo como base estudos epidemiológicos de coorte e na população, acredita-se que seja a variedade mais comum de neuropatia periférica diabética.
- A neuropatia periférica diabética atípica - pode se desenvolver a qualquer momento durante a evolução do diabetes mellitus de um paciente. O início dos sintomas pode ser agudo, subagudo ou crônico, mas a evolução geralmente é monofásica ou flutuante ao longo do tempo, com tendência a envolver preferencialmente as fibras nervosas finas sensoriais e autonômicas.

Prevenção primária

O controle da hiperglicemia foi demonstrado como a estratégia mais eficaz na prevenção da neuropatia diabética (ND) na diabetes do tipo 1 [8] 1[A]Evidence e diabetes do tipo 2. [29] [57] 2[B]Evidence

O efeito do tratamento multifatorial intensivo na incidência da ND em pessoas com diabetes do tipo 2 não é claro. [16]

Rastreamento

O rastreamento para neuropatia periférica deve ser realizado em pacientes com: [4]

- Diabetes do tipo 2, a partir do diagnóstico
- Diabetes do tipo 1, 5 anos após o diagnóstico
- Síndrome metabólica ou intolerância à glicose com sintomas de neuropatia periférica.

O rastreamento é conduzido pelo menos uma vez por ano daí em diante, usando sinais e sintomas (avaliações clínicas simples incluem teste de sensibilidade à dor, percepção de vibração [diapasão de 128 Hz], percepção de sensibilidade tátil [monofilamento de 10 g], reflexos aquileus). [4] O Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) e escores de sintomas semelhantes são úteis na pesquisa clínica. [103] [104] [105] [106]

Estudos eletrofisiológicos ou o encaminhamento a um neurologista raramente são necessários, exceto nas situações em que as características clínicas são atípicas: [4]

- Deficits motores maiores que os deficits sensitivos
- Assimetria acentuada dos deficits neurológicos
- Sintomas iniciais nos membros superiores
- Progressão rápida.

A American Diabetes Association recomenda o rastreamento de sinais e sintomas de neuropatia autonômica durante a anamnese e o exame físico. [4] Sintomas e sinais de neuropatia autonômica devem ser avaliados em pacientes com complicações microvasculares. [4] Exames especiais raramente são necessários e podem não afetar o controle ou os desfechos.

Rastreamento para neuropatia autonômica cardiovascular (NAC): [22] [61] [62] [84]

- O diagnóstico da NAC é feito com base no uso de estudos dos reflexos cardiovasculares (CARTs) que avaliam a resposta da frequência cardíaca (FC) à respiração profunda, à posição ortostática e à manobra de Valsalva, além da resposta da pressão arterial (PA) à posição ortostática.
- Para o diagnóstico e monitoramento da NAC, é necessário mais de um estudo de reflexos cardiovasculares e de avaliação da PA.
- O desempenho dos CARTs deve ser padronizado e a influência de variáveis que causam confusão minimizada.
- Faixas normais de exames de FC relacionadas à idade são estritamente necessárias.

Estágios da NAC:

- Estágio 1. NAC possível ou precoce: presença de um estudo anormal dos reflexos cardiovasculares, a ser confirmado ao longo do tempo
- Estágio 2. NAC definitiva ou confirmada: são necessários pelo menos dois estudos anormais dos reflexos cardiovasculares

- Estágio 3. NAC grave ou avançada: presença de NAC definitiva associada a presença de hipotensão ortostática (HO)

Os estágios mais avançados da NAC estão associados a prognósticos cada vez piores.

[Fig-3]

[Fig-4]

Prevenção secundária

Pessoas com neuropatia diabética (ND) particularmente correm risco de sofrer lesões indolores nos pés. Prevenir a ulceração dos pés é importante, pois infecção da ferida e gangrena subsequentes podem acarretar amputação. Todos os pacientes devem ser rastreados para ND no momento do diagnóstico de diabetes do tipo 2 ou intolerância à glicose e 5 anos após o diagnóstico do diabetes do tipo 1. O rastreamento deve ser conduzido pelo menos anualmente daí em diante, usando exames clínicos simples.

O cuidado adequado dos pés e a prevenção da ulceração começa com a orientação do paciente sobre os cuidados adequados dos pés. O exame físico visual do pé deve ser realizado em cada visita. A indicação de calçado especializado pode ser feita para aliviar pontos de pressão e reduzir o risco de trauma nos pés. Os pacientes também precisam verificar seus pés diariamente e relatar quaisquer lesões ou feridas em um estágio inicial.

Uma revisão de 13 ensaios clínicos randomizados avaliou os benefícios e a eficácia de várias intervenções na prevenção de futuras úlceras no pé diabético. Foi verificado que apenas a terapia de evitação orientada pela temperatura dos pés era benéfica.^[257]

O teste autonômico cardiovascular é recomendado antes que o paciente com diabetes comece um programa de exercícios moderado ou de alta intensidade. Pessoas com disfunção autonômica cardiovascular conhecida devem ser orientadas sobre a necessidade de hidratação adequada ao se exercitarem.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de meia idade com diabetes do tipo 2 apresenta-se com dor em queimação e pontadas nos pés e na parte inferior das pernas, mais intensa à noite, associada a dormência e alodinia (dor derivada de estímulos que normalmente não são dolorosos). A dor piorou muito nos últimos 6 meses e atrapalha o sono. Ele foi informado que sua glicemia está elevada e limítrofe e foi orientado a iniciar dieta e fazer exercícios. Além disso, ele toma um medicamento para hipertensão e lembra-se de que o colesterol está elevado.

Caso clínico #2

Uma mulher de 54 anos de idade com diabetes do tipo 1 desenvolveu uma úlcera no seu pé direito. Ela não consegue se lembrar de alguma lesão em particular e está caminhando normalmente, sem dor. O exame físico dos pés revela uma úlcera indolor acima da cabeça do metatarso. Ela também se queixa de sentir-se cansada e percebeu que fica especialmente tonta e instável quando se levanta. As medições da pressão arterial (PA) na posição supina, repetidas após 2 minutos em pé, revelam uma queda anormal de 32 mmHg na PA sistólica da posição supina para ortostática.

Outras apresentações

A fraqueza é menos comum que a dor e, geralmente, é branda. Ocorre muito mais tarde na história natural da ND. Quando há fraqueza, ela segue um padrão distal, com desgaste e fraqueza dos interosseos nas mãos e nos pés. Raramente pode ocorrer um início agudo de neuropatia sensorial grave, mas a neuropatia sensorio-motora crônica é mais comum. Outros tipos raros de neuropatia que podem se apresentar incluem neuropatias cranianas, mononeuropatias (por exemplo, síndrome do túnel do carpo ou pé caído [relacionado à neuropatia fibular comum]), radiculopatia troncular (com dor na parede torácica ou abdominal) ou amiotrofia diabética. A amiotrofia diabética é mais comum em pacientes idosos com diabetes do tipo 2 e apresenta-se com dor intensa, fraqueza muscular e atrofia unilateral ou bilateral dos músculos da coxa. O alívio da dor na amiotrofia diabética aguda pode ser um desafio. Os sintomas adicionais da neuropatia autonômica incluem náuseas, vômitos e saciedade precoce (gastroparesia), dificuldade no esvaziamento da bexiga (cistopatia) ou disfunção erétil.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A apresentação da neuropatia diabética (ND) é variável de um paciente para outro. Até 50% dos pacientes com ND podem ser completamente assintomáticos.[3] [4] A história característica e os achados no exame físico geralmente são suficientes para diagnosticar ND estabelecida. Não existem características diferenciadoras exclusivas da ND; por isso, todas as outras possíveis causas da neuropatia (por exemplo, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, uremia, alcoolismo crônico) devem ser descartadas por meio de anamnese cuidadosa, exame físico e exames laboratoriais. Alguns desses quadros clínicos ocorrem com mais frequência em pessoas com diabetes e, portanto, podem coexistir. Por exemplo, o uso de longo prazo de metformina está associado à deficiência de vitamina B12.[58]

Muitos dos sintomas associados à neuropatia autonômica diabética são comuns na população em geral. Frequentemente, os sintomas são inespecíficos, o que torna a confirmação da causa ainda mais desafiadora.

Diferenciação das neuropatias diabéticas de outras polineuropatias

É importante descartar outras causas da neuropatia periférica que pode ser erroneamente diagnosticada secundária à diabetes. Anamnese e exame físico cuidadosos continuam sendo a base para identificar e diferenciar outras neuropatias que se manifestam de forma semelhante. Exames laboratoriais de rastreamento devem incluir testes de função tireoidiana, vitamina B12, eletroforese de imunoglobulinas, eletrólitos, hemograma completo e velocidade de hemossedimentação. Um diferencial importante é a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC). Essa afecção é responsiva à imunoterapia e pode ser mais comum em pacientes com diabetes. Os pacientes com PDIC apresentam parestesia, dor e, principalmente, fraqueza muscular distal. Estudos de condução nervosa podem identificar especificamente uma redução na condução nervosa, bloqueio de condução e dispersão temporal anormal.

História para a neuropatia periférica diabética

A anamnese pode revelar a presença de fatores de risco fortemente relacionados à ND, incluindo duração prolongada do diabetes (por exemplo, >10 anos), idade avançada (por exemplo, >70 anos), alta estatura e hiperglicemia mal controlada. O controle intensivo da glicemia está associado a taxas menores de ND em comparação com o tratamento convencional.[\[8\]](#) [\[29\]](#) História de dislipidemia, com níveis elevados de triglicerídeos e hipertensão, também pode estar presente. Além disso, deve-se obter informações sobre quedas recentes, as quais podem refletir distúrbios do equilíbrio e da marcha.[\[59\]](#)

Os sintomas variam de acordo com a classe das fibras sensoriais envolvidas. Os sintomas mais comuns são induzidos pelo envolvimento de fibras finas e incluem:

- Dor
- Disestesias (sensações anormais desagradáveis de queimação, parestesia, dormência)
- Dormência.

Muitas vezes, a dor é o motivo pelo qual os pacientes com ND buscam tratamento clínico. A intensidade varia de leve desconforto à incapacitante e pode ser descrita como:

- Permanente
- Lancinante
- Parestesia
- Queimação
- Dolorosa
- Maçante ou incômoda
- Excessivamente sensível.

Geralmente a dor é pior à noite e pode perturbar o sono. O envolvimento de fibras maiores pode fazer com que os pacientes se queixem de uma sensação parecida com caminhar sobre bolas de algodão.

A parte mais distal dos nervos mais longos é afetada primeiro. Os sintomas iniciais geralmente envolvem as pontas dos pododáctilos e dedos. Isso prossegue em direção proximal, resultando em um padrão de "meias e/ou luvas" de dor e perda sensorial.

[Fig-1]

Pode haver perda de sensibilidade nos pés, com ou sem dor ou com disestesias. Se as fibras nociceptivas estiverem envolvidas, a perda da sensibilidade poderá estabelecer o estágio das lesões indolores. Um objeto pode ficar preso no sapato e corroer a pele durante o caminhar normal e com o suporte do peso.

[Fig-2]

A fraqueza é outro sintoma manifesto, mas menos comum; é geralmente branda e ocorre posteriormente no processo da doença.

Outras apresentações da ND incluem:

- Mononeuropatias (por exemplo, síndrome do túnel do carpo [nervo mediano], pé pendente [nervo fibular comum])
- Neuropatias cranianas (extremamente raras)
- Radiculoneuropatia troncular diabética (dor na parede abdominal ou torácica inferior)
- Amiotrofia diabética (fraqueza intensa, dor e atrofia proximal dos músculos da coxa).

Anamnese da neuropatia autonômica diabética

A neuropatia autonômica sintomática é pouco frequente e, em geral, ocorre posteriormente na evolução da doença.[60] [61] [62]

Os pacientes podem ter intolerância a exercícios devido à redução da resposta da frequência cardíaca e da pressão arterial (PA), além de aumentos insuficientes no débito cardíaco em resposta ao exercício.[63]

A hipotensão ortostática, definida como uma queda na PA sistólica (20 mmHg) ou diastólica (10 mmHg) dentro de 3 minutos na posição ortostática, ocorre no diabetes amplamente como consequência da denervação vasomotora simpática eferente, com vasoconstrição reduzida dos leitos esplâncnicos e de outros leitos vasculares periféricos. Os sintomas associados à hipotensão ortostática incluem:

- Tontura
- Fraqueza
- Desmaio
- Tontura
- Comprometimento visual
- Síncope na posição ortostática.

Sintomas gastrointestinais são relativamente comuns entre pacientes com diabetes e geralmente refletem neuropatia autonômica gastrointestinal diabética. Alguns estudos descreveram a presença de retardo do esvaziamento gástrico em até 50% dos pacientes com diabetes de longa duração e, em casos graves, isso está associado a comprometimentos significativos na qualidade de vida e no controle glicêmico.[64] Embora os sintomas gastrointestinais sejam comuns no diabetes, eles geralmente decorrem de fatores que não a disfunção autonômica. Enquanto o retardo no esvaziamento gástrico nem sempre é clinicamente aparente, a variedade de sintomas pode incluir:[65]

- Náuseas
- Vômitos pós-prandiais

- Distensão abdominal
- Perda de apetite
- Saciedade precoce.

Em parte, a disfunção esofágica resulta da disfunção vagal e pode se apresentar com sintomas que incluem pirose e disfagia para sólidos.

A diarreia intermitente é evidente em 20% dos pacientes diabéticos, principalmente aqueles com disfunção autonômica conhecida.[60] A diarreia profusa aquosa ocorre geralmente à noite, especialmente em pacientes com diabetes do tipo 1. Ela pode alternar com constipação e seu tratamento é extremamente difícil. A anamnese deve descartar outras causas de diarreia, especialmente ingestão de lactose, hexitóis não absorvíveis ou medicamentos.[60]

Pessoas com diabetes também podem ter incontinência fecal, devido ao enfraquecimento do tônus do esfíncter.

A disfunção vesical e a capacidade reduzida de urinar estão presentes em até 50% das pessoas com diabetes e podem resultar em sintomas de:

- Polaciúria
- Urgência
- Noctúria
- Hesitação na micção
- Fluxo fraco
- Incontinência urinária com gotejamento
- Retenção urinária.

A disfunção erétil (DE) está presente em 30% a 75% dos homens diabéticos e pode ser o sintoma mais precoce de neuropatia autonômica diabética. Entretanto, geralmente aceita-se que ela não é induzida apenas pela neuropatia autonômica, mas pela coexistência de vários outros fatores de risco vascular, como:

- Hipertensão
- Hiperlipidemia
- Obesidade (causando aumento na atividade da aromatase e redução dos androgênios)
- Fatores psicogênicos.

Mulheres com diabetes podem ter diminuição do desejo sexual e aumento da dor durante a relação, e estão em risco de ter a excitação sexual diminuída e lubrificação inadequada.[66]

A disfunção sudomotora manifesta-se como anidrose, intolerância ao calor, pele seca ou hiperidrose.

A hipoglicemia não diagnosticada pode estar relacionada à neuropatia autonômica, mas um estudo de pacientes com diabetes do tipo 1 não confirmou essa associação.[67]

Avaliação dos sintomas

Foram desenvolvidos questionários para investigar os sintomas ortostáticos e a sua intensidade. As escalas autonômicas validadas atuais incluem o perfil dos sintomas autonômicos (ASP, do inglês Autonomic Symptom Profile)[68] e a pesquisa dos sintomas autonômicos (SAS, do inglês Survey of Autonomic Symptoms).[69] O índice de sintomas cardinais de gastroparesia (Gastroparesis Cardinal

Symptom Index [GCSI]) é um instrumento confiável e válido, que avalia a gravidade dos sintomas de gastroparesia relatados pelo paciente.[70]

Exame físico

O exame físico (neurológico) pode revelar perda sensorial distal simétrica, com redução ou ausência dos reflexos aquileus. A perda sensorial é definida em termos de extensão, distribuição e modalidade, e envolve avaliações de:

- Sensibilidade à dor
- Sensibilidade tátil
- Vibração
- Posição da articulação.

Um instrumento de rastreamento potencialmente rápido, acessível e preciso para avaliar pacientes de alto risco no consultório inclui avaliação para:[71] [72]

- A perda da sensação de vibração (usando um diapasão de 128 Hz) é avaliada inicialmente no hálux. A sensação de vibração deve ser testada bilateralmente colocando o diapasão no dorso do hálux, na proeminência óssea da articulação interfalangiana distal (IFD). Solicita-se ao paciente, cujos olhos estão fechados, que indique quando não consegue mais sentir a vibração do diapasão. Deve-se fazer um teste quando o diapasão não está vibrando para se ter certeza de que o paciente está respondendo à vibração, e não à pressão.

[Fig-3]

- Os reflexos aquileus constituem um meio rápido e acessível para identificar pacientes de alto risco no consultório. Os reflexos aquileus devem ser examinados usando um martelo de reflexo adequado (por exemplo, Tromner ou Queen Square). Os reflexos aquileus devem ser obtidos na posição sentada, com o pé pendente e o paciente relaxado. Além disso, o pé deve estar passivamente posicionado e ligeiramente dorsiflexionado para obter o alongamento ideal do músculo. O tendão de Aquiles deve ser percutido diretamente. Se houver um reflexo, ele será classificado como presente. Se o reflexo for ausente, o paciente deverá ser solicitado a realizar a manobra de Jendrassic (ou seja, engatar os dedos das duas mãos e puxá-los). Os reflexos obtidos com a manobra de Jendrassic são definidos como presentes com reforço. Se o reflexo for ausente, mesmo com a manobra de Jendrassic, ele será considerado ausente.
- A perda da sensibilidade tátil (usando monofilamento de 10 g) é testada nos aspectos dorsais de ambos os hálux. Para esse exame, é importante que os pés do paciente estejam apoiados (ou seja, deixando a sola dos pés em repouso em uma superfície plana e aquecida). Inicialmente, o filamento deve ser pré-tensionado (4 a 6 aplicações perpendiculares ao dorso do primeiro dedo do examinador). Em seguida, o filamento é aplicado ao dorso do hálux em um ponto médio entre a dobra ungueal e a articulação IFD. O pododáctilo não deve ser segurado diretamente. O filamento é aplicado de modo perpendicular e breve (<1 segundo), com pressão uniforme. Quando o filamento se curvar, a força de 10 g terá sido aplicada. O paciente, cujos olhos estão fechados, deve ser solicitado a dizer sim se ele sentir o filamento. Oito respostas corretas de 10 aplicações é considerado normal; de 1 a 7 respostas corretas indica sensação reduzida; nenhuma resposta correta indica ausência de sensação.

[Fig-4]

- Presença de úlceras, calos e amputações prévias (inspeção dos pés).

Lesões indolores podem estar aparentes no exame físico. Geralmente elas ocorrem ao se pressionar pontos nos pés e mais comumente sobre as cabeças metatarsais. A infecção muitas vezes complica

a situação e pode ser acompanhada por gangrena se houver presença de disfunção vascular. A ressonância nuclear magnética surgiu como a forma mais precisa de se diagnosticar osteomielite, mas a biópsia do osso para cultura e a histopatologia continuam a ser os critérios padrão.[73] [74]
[Fig-5]

Em pacientes com envolvimento das fibras sensoriais grandes, a ataxia de marcha pode se desenvolver especialmente à noite ou quando o paciente caminha de olhos fechados. Em pacientes com ND grave, o envolvimento motor pode ficar clinicamente aparente com a fraqueza da dorsiflexão do pododáctilo e dos músculos intrínsecos das mãos.

A taquicardia de repouso e uma frequência cardíaca fixa são achados tardios característicos em pacientes diabéticos com comprometimento vagal. Ocorrem frequências cardíacas de repouso de 90 a 100 bpm e incrementos ocasionais na frequência cardíaca de até 130 bpm.[63] A frequência cardíaca de repouso e a variação da frequência cardíaca (VFC) são fáceis de medir à beira do leito e podem revelar sinais precoces de neuropatia autonômica cardíaca.

A medição da PA em posição supina e ortostática é importante para diagnosticar a hipotensão ortostática.

A disfunção vesical pode, ao final, resultar em retenção urinária com evidência de bexiga aumentada no exame abdominal.

Avaliação dos sinais

A taquicardia de repouso não é um sinal específico de neuropatia autonômica cardiovascular (NAC). A hipotensão ortostática pode estar presente na NAC avançada, mas requer exclusão prévia de outras causas e é um índice não sensível. O prolongamento da QT_i e a imersão reversa no monitoramento ambulatorial da PA são índices específicos mas não sensíveis para NAC.[22]

Investigações

O diagnóstico da ND muitas vezes é clínico. Há diferenças entre os critérios de diagnóstico para tratamento clínico e pesquisa clínica.[3] [22] Recomenda-se que o diagnóstico e a classificação da ND para pesquisa e ensaios clínicos tenham como base pelo menos 1 medida padronizada de cada uma das categorias a seguir:[3] [75]

- Sintomas clínicos
- Exame físico clínico
- Teste eletrofisiológico
- Teste sensorial quantitativo (TSQ)
- Teste autonômico
- Biópsia de pele e densidade das fibras nervosas intraepidérmicas[76]
- Microscopia confocal da córnea.

Os exames laboratoriais básicos incluem glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e possivelmente teste oral de tolerância à glicose (em pacientes não diabéticos), hormônio estimulante da tireoide (TSH), vitamina B12, ureia sérica, eletroforese de imunoglobulinas e velocidade de hemossedimentação. A biópsia de pele é uma técnica validada para determinar a densidade das

fibras nervosas intraepidérmicas e pode ser considerada para o diagnóstico de ND, particularmente da neuropatia de fibras finas.[77]

Modalidades não invasivas mais recentes, como a microscopia confocal da córnea (MCC), uma técnica usada para realizar exames de imagem do plexo do nervo sub-basal da córnea, e a técnica de "flare" de exame de imagem com laser Doppler (LDI flare), que avalia a resposta vasodilatadora neurogênica de fibras finas mediada pelo reflexo axonal em resposta ao aquecimento cutâneo, têm sido comparáveis à densidade da fibra nervosa intraepidérmica.[78] [79]

Um exame eletrofisiológico (exames de condução nervosa e EMG) e uma avaliação neurológica especializada são necessários quando as características clínicas são atípicas (por exemplo, déficits motores maiores que déficits sensitivos; assimetria acentuada dos déficits neurológicos; sintomas iniciais nos membros superiores; progressão rápida).

[Fig-6]

O teste sensorial quantitativo (TSQ) quantifica o limiar de percepção vibratória (LPV) e o limiar de percepção térmica. Diversos instrumentos (por exemplo, Vibration II, neurotensiômetro, CASE IV), usando uma variedade de algoritmos, facilitam a determinação do limiar sensitivo. Dois esquemas gerais surgiram: o método de limites e o método de níveis. No método de limites, um paciente é solicitado a indicar assim que ele detectar um estímulo cada vez mais forte (rampa ascendente) ou quando ele não mais detectar um estímulo decrescente (rampa descendente). No método de níveis, os estímulos dos níveis de intensidade definidos são testados com o paciente indicando se ele detecta um nível específico; o paciente é forçado a escolher se ele sente um estímulo. Portanto, o método de níveis também é conhecido como um algoritmo de escolha forçada.[80] O TSQ pode ser usado quando os demais exames são normais, para detectar neuropatia de fibras finas.[81] 3[B]Evidence Uma avaliação da neuropatia autonômica depende principalmente do teste da função autonômica cardiovascular, que pode ser de difícil realização. Demonstrou-se que a MCC tem sensibilidade e especificidade extremamente altas para neuropatia autonômica diabética.[83]

Exames dos reflexos autonômicos cardiovasculares[22]

- Os estudos de reflexos cardiovasculares devem ser realizados usando uma bateria de exames validados (por exemplo, resposta do intervalo R-R para respiração profunda, manobra de Valsalva e resposta a alterações posturais), em vez de um único exame. Eles fornecem informações principalmente sobre a função parassimpática, enquanto a resposta da PA para a posição ortostática e para a manobra de Valsalva e a torção muscular isométrica sustentada podem fornecer informações sobre a função simpática.
- A resposta do intervalo R-R para respiração profunda é o exame de função cardiovagal mais amplamente usado e tem aproximadamente 80% de especificidade.[77]
- A manobra de Valsalva exige maior cooperação dos pacientes e não pode ser realizada por todos. A resposta da frequência cardíaca (FC) depende da resposta da PA à manobra; a resposta da PA para a preensão manual (handgrip) sustentada não é mais considerada um exame clínico estabelecido, mas apenas um exame de investigação. O exame de hipotensão ortostática ainda pode ser usado na avaliação padrão da NAC, apesar da baixa sensibilidade.[22]
- Esses exames não são invasivos e são seguros, clinicamente relevantes (eles estão relacionados a exames da função do sistema nervoso periférico), fáceis de realizar, sensíveis, específicos, reprodutíveis e padronizados e, portanto, são considerados medidas padrão consolidadas e preferenciais da função autonômica.

Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)[61] [62]

- A VFC pode ser avaliada pelo cálculo dos índices com base na análise estatística de intervalos de taxa de resposta (análise no domínio do tempo) ou por análise espectral (análise no domínio da frequência) de um componente.[63]
- Os índices no domínio do tempo da VFC global e a potência espectral total da VFC representam um índice de atividade parassimpática, bem como a potência espectral da VFC na região de alta frequência, enquanto a proporção relativa de baixa frequência (não a potência absoluta) da VFC fornece uma medida relativa da modulação simpática. Essa interpretação deve ser feita com cuidado se os artefatos respiratórios (respirações lentas) não podem ser excluídos.[84]
- Há um consenso geral de que, neste momento, o uso da VFC deve ser reservado a estudos de pesquisa clínica.
- O prolongamento do QT é um preditor independente de mortalidade em pacientes diabéticos e tem baixa associação com as medidas da VFC.[85]
- A presença de NAC, indicada pelo comprometimento da VFC, é um preditor independente importante de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.[22] [61] [62]

As investigações a seguir são realizadas somente se a anamnese e o exame físico revelarem preocupações sobre a possibilidade de alguma dessas manifestações autonômicas específicas.

- Estudos de esvaziamento gástrico utilizando cintilografia com duplo isótopo e, mais recentemente, eletrogastrografia de superfície, detectam anomalias no ritmo gastrointestinal. Isso pode ajudar no diagnóstico de gastroparesia quando o diagnóstico for duvidoso.
- Testes de hidrogênio no ar expirado usando ácido octanoico ou C13-acetato não radioativo como marcador, são seguros, acessíveis e estão bem correlacionados com os resultados de cintilografia.
- Uma investigação com refeição de bário tem seu lugar na avaliação de obstrução ou lesões na mucosa.
- A gastroduodenoscopia também é recomendada para descartar obstruções pilóricas ou outras obstruções mecânicas.
- A manometria gastrointestinal deve ser considerada uma técnica de pesquisa para investigar a motilidade intestinal e gástrica.
- Para diarreia com volume grande, a gordura fecal deve ser verificada e submetida a estudos adicionais mediante a coleta da gordura fecal de 72 horas e/ou o teste de absorção da D-xilose para descartar síndromes de má absorção. Se houver esteatorreia significativa deve-se realizar exames de função pancreática. Se houver suspeita de doença celíaca (aumento do risco no diabetes do tipo 1), deve-se medir os níveis séricos do perfil de anticorpos da doença celíaca, incluindo anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio.

Os pacientes com DE devem ser investigados por:

- Início da manhã (8.00-9.00 da manhã) avaliação hormonal (hormônio luteinizante, testosterona, prolactina), para descartar hipogonadismo
- Medição da tumescência peniana noturna
- Medição da PA braquial e peniana com sondas Doppler
- Cálculo do índice da pressão peniana-braquial (<0.7 sugere doença vascular peniana).

A disfunção vesical diabética deve ser avaliada por:

- Urocultura

- Ultrassonografia pós-miccional, para avaliar o volume residual e a dilatação do trato urinário superior
- Cistometria e cistometrograma miccional
- Estudos com vídeo-urodinâmica.[86]

Investigações adicionais usadas principalmente em pesquisa

Avaliação da inervação sudomotora

- Usada principalmente para pesquisa devido à limitação de dados.

Os exames da função sudomotora avaliam a extensão, distribuição e localização de deficits na função colinérgica simpática. Esses exames podem incluir:

- Teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor (QSART)
- Impressão de suor
- Teste do suor termorregulatório (TST)
- Resposta cutânea simpática: alguns dispositivos podem fornecer uma avaliação quantitativa da função sudomotora usando estimulação por corrente contínua e iontoforese reversa. Esses dispositivos medem a capacidade das glândulas sudoríparas de liberar íons de cloreto em resposta à ativação eletroquímica registrando a condutância da pele local.[60] [61] [62] [87]

A avaliação cintilográfica quantitativa da inervação simpática do coração humano é possível com o uso da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com I-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 11C- metaidroxiefedrina.[88] No entanto, não existe um método padronizado nem valores normativos, e os altos custos e os dados disponíveis sobre a reprodutibilidade limitam seu uso apenas para pesquisa.[61] [62]

O fluxo de saída simpático, em repouso e em resposta a várias perturbações fisiológicas, pode ser medido diretamente por microeletrodos inseridos em um fascículo de um nervo simpático distal na pele ou no músculo (atividade nervosa simpática do músculo). Ele também é usado apenas para fins de pesquisa.[61] [62] [84]

A sensibilidade barorreflexa vagal cardíaca também pode ser usada em protocolos de pesquisa para avaliar a função barorreflexa simpática e vagal cardíaca.

As investigações de pesquisa adicionais incluem perfil de PA de 24 horas e microneurografia. A atenuação (sem imersão) e a perda de queda noturna da PA (imersão reversa) no monitoramento ambulatorial da PA foram associados à neuropatia autonômica cardiovascular e atribuídas à interrupção da variação circadiana na atividade simpátovagal.[89] Em pacientes diabéticos, os métodos sem imersão ou com imersão reversa são preditores independentes de eventos cardiovasculares e da evolução da nefropatia diabética. A microneurografia é baseada no registro da atividade elétrica emitida pelos nervos simpáticos do músculo radial, tibial ou fibular e na identificação de picos simpáticos. Técnicas totalmente automatizadas de obtenção do neurograma simpático fornecem um método rápido e objetivo que é minimamente afetado pela qualidade do sinal e preserva neurogramas simpáticos batimento por batimento.[61] [62] [84] [90]

Potenciais evocados relacionados à dor

- Utilizados somente para fins de pesquisa.

Reflexo axonal do nervo/resposta intensa

- A estimulação da fibra C nociceptiva resulta na condução ortodrômica para a medula espinhal e na condução antidrômica para outros ramos axonais, o que estimula a liberação de peptídeos, como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, que resulta em vasodilatação e maior fluxo sanguíneo. É conhecida como reflexo axonal ou resposta intensa. O reflexo axonal comprometido indica neuropatia de fibras finas.
- Utilizados somente para fins de pesquisa. Mais dados são necessários antes que esse exame possa ser recomendado para uso clínico.[91]

Neuropad

- Um teste indicador visual simples, que usa mudança de cores para definir a integridade da inervação colinérgica simpática da pele.
- As respostas do Neuropad demonstraram estar relacionadas ao Neuropathy Disability Score (escore de incapacidade neuropática, NDS) modificado, ao TSQ e à perda de fibras nervosas intraepidérmicas (FNIE) com sensibilidade relativamente alta, mas especificidade menor para detectar polineuropatia simétrica distal (PNSD).[92]
- Entretanto, os estudos tiveram amostras relativamente pequenas e, portanto, este teste requer validações adicionais.

Fatores de risco

Fortes

hiperglicemia mal controlada

- O papel da hiperglicemia é corroborado por estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) e estudos observacionais prospectivos.[9] [10] [14] [29] [30] [33]
- A incidência anual da neuropatia diabética (ND) foi de aproximadamente 2% em pacientes com diabetes do tipo 1 tratados de forma convencional, mas a taxa caiu para 0.6% em pacientes tratados de forma intensiva.[8] 1[A]Evidence

duração prolongada do diabetes

- A duração prolongada do diabetes (por exemplo, >10 anos) aumenta o risco de ND.[6]
- A associação entre duração e prevalência da ND pode depender, em parte, da idade do paciente, que já é um fator de risco.
- Estima-se que a prevalência da ND seja cerca de 40% nas pessoas que têm diabetes durante >10 anos.[6]

idade avançada (por exemplo, >70 anos)

- A incidência e a prevalência da ND aumentam com a idade.[29]
- Existe uma correlação altamente significativa entre idade e prevalência da neuropatia no diabetes do tipo 1 e do tipo 2.[6]

alta estatura

- Estatura elevada é um fator de risco para neuropatia periférica diabética, sugerindo que fibras mais longas sejam mais vulneráveis à lesão.[48] [49] [50]

hipertensão

- Estudos mostraram que a hipertensão amplifica os efeitos da hiperglicemia na disfunção dos nervos em pessoas com diabetes do tipo 1 e do tipo 2.[11]

dislipidemia com triglicerídeos elevados

- Estudos epidemiológicos mostram evidências de que a terapia com estatina ou com um fibrato pode proteger contra o desenvolvimento da ND.[51]
- Estudos epidemiológicos também demonstram uma função protetora do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) em pessoas com diabetes do tipo 1.[12] [38]
- Evidências mostram que níveis elevados de triglicerídeos são um preditor importante de perda de densidade das fibras mielinizadas, independente da duração da doença, da idade, do controle do diabetes ou de outras variáveis.[37]

coexistência de vários fatores de risco para doença cardiovascular (diabetes do tipo 2)

- Em pessoas com diabetes do tipo 2, a coexistência de vários fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) está associada a maior risco de ND.[17] [33]

Fracos

obesidade

- Estudos observacionais prospectivos demonstraram que índices de massa corporal (IMC) mais elevados estão associados à maior prevalência de ND.[11]

desregulação imune

- Existem algumas evidências fracas para a atuação da autoimunidade associada à neuropatia autonômica no diabetes do tipo 1.
- Há relatos de infiltração linfocítica dentro das estruturas nervosas autonômicas em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica sintomática grave.[52] Também há relatos de autoanticorpos contra estruturas nervosas autonômicas.[53] [54] [55] [56]

tabagismo

- Diversos estudos epidemiológicos verificaram que o tabagismo está associado à maior prevalência de ND.[12] [38]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Todos os fatores a seguir estão fortemente associados ao desenvolvimento da neuropatia diabética (ND): hiperglicemia mal controlada, idade avançada (por exemplo, >70 anos), duração prolongada da diabetes (por exemplo, >10 anos) e alta estatura.
- Além disso, a dislipidemia com níveis elevados de triglicerídeos e a hipertensão surgem como fortes fatores de risco independentes.[35] [36] [37]

- Em pessoas com diabetes do tipo 2, a coexistência de diversos fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) e a presença de doença arterial coronariana (DAC) também estão associadas à ND.[17] [33]

assintomático (comum)

- Até 50% dos pacientes com ND podem ser completamente assintomáticos.[3] [4]

dor (periférica) (comum)

- Particularmente perturbadora para a maioria dos pacientes. Muitas vezes é o motivo pelo qual os pacientes com ND buscam tratamento clínico.
- Pode ser descrita como permanente, lancinante, parestesia, queimação, dolorosa, maçante ou extremamente sensível. É geralmente pior à noite e pode perturbar o sono.
- O envolvimento de fibras maiores produz uma sensação de aperto ou de compressão em faixa ao redor do membro, ou uma sensação de parestesia elétrica. O envolvimento de fibras finas geralmente produz dor semelhante a queimação.

perda da sensação (periférica) (comum)

- Definida em termos de extensão, distribuição e modalidade.
- A avaliação inclui teste de sensibilidade à dor, sensibilidade tátil, vibração e posição da articulação. [Fig-4]

[Fig-3]

- Em estágio inicial afeta as pontas dos pododáctilos e/ou dedos. Prossegue em direção proximal, causando perda sensorial distal simétrica em um padrão de "meias e/ou luvas". [Fig-1]
- Entre pacientes que se queixam apenas de queimação distal, a perda da sensibilidade distal pode ser muito sutil. Pode haver perda de sensibilidade nos pés, com ou sem dor. Podem ocorrer lesões indolores.
- Os testes sensoriais quantitativos de limiar são provavelmente mais reproduzíveis que a avaliação subjetiva da intensidade do estímulo pelo paciente.

disestesia (periférica) (comum)

- Definida como uma sensação anormal desagradável de queimação, parestesia e dormência, associada a lesões dos nervos periféricos.

reflexos aquileus reduzidos ou ausentes (periféricos) (comum)

- Achado comum no exame clínico.

lesões indolores (periféricas) (comum)

- Podem se desenvolver sobre pontos de pressão, mais comumente nos pés, sobre as cabeças metatarsais. [Fig-5]
- Um objeto pode ficar preso no sapato e corroer a pele durante o caminhar normal e com o suporte do peso.
- A infecção é uma complicação comum, seguida por gangrena se houver presença de disfunção vascular.

taquicardia de repouso (autônômica) (comum)

- A taquicardia de repouso e uma frequência cardíaca fixa são achados tardios característicos em pacientes diabéticos com comprometimento vagal. A frequência cardíaca de repouso é de fácil medição à beira do leito, mas não é específica.
- Pode estar associada à intolerância a exercícios.

variabilidade da frequência cardíaca prejudicada (autonômica) (comum)

- Pode revelar sinais precoces de neuropatia autonômica cardíaca, mas é difícil medi-la corretamente no consultório médico e atualmente é usada apenas para pesquisa clínica.

polaciúria, urgência, noctúria, incontinência, hesitação, fluxo fraco ou retenção (autonômico) (comum)

- Associados ao esvaziamento vesical incompleto, ao maior resíduo pós-miccional, à menor taxa de pico do fluxo urinário, à hiperdistensão da bexiga e, por último, à retenção urinária e incontinência por transbordamento.
- Presente em até 50% dos pacientes com diabetes.[92]

disfunção erétil (autonômica) (comum)

- Presente em 30% a 75% dos homens diabéticos.[92] Pode ser o sintoma mais precoce de neuropatia autonômica diabética.
- Geralmente aceita-se que ela não é induzida apenas pela neuropatia autonômica, mas pela coexistência de vários outros fatores de risco vascular, como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e fatores psicogênicos.

diminuição do desejo sexual e aumento da dor durante a relação (autonômica) (comum)

- As mulheres podem manifestar essas características de disfunção sexual. Elas correm o risco de ter a excitação sexual reduzida e lubrificação inadequada.[66]

hipotensão ortostática (autonômica) (incomum)

- Queda anormal da pressão arterial (PA) sistólica/diastólica em resposta à posição ortostática.
- É de fácil medição à beira do leito ou na clínica. Geralmente é uma característica tardia e tem baixa especificidade.
- A mudança postural na PA é obtida por uma medição supina acompanhada por medições da PA em 1, 2, 3 e às vezes 5 minutos após a posição ortostática.
- Cerca de duas vezes mais comum em pessoas com diabetes do tipo 1 que em pessoas com diabetes do tipo 2.
- Consequência da denervação vasomotora simpática eferente, causando vasoconstrição reduzida dos leitos esplâncnicos e de outros leitos vasculares periféricos.
- Pode resultar em tontura, fraqueza, desmaio, vertigem, comprometimento visual e até síncope na posição ortostática.

Outros fatores de diagnóstico

constipação (autonômica) (comum)

- Pode alternar com episódios de diarreia.

incontinência fecal (autonômica) (comum)

- Pode ocorrer devido ao tônus enfraquecido do esfíncter.

anidrose, intolerância ao calor, pele seca ou hiperidrose (autonômica) (comum)

- Podem ser queixas com disfunção sudomotora (sudorese).

hipoglicemia assintomática (autonômica) (comum)

- Pode ser desencadeada pela neuropatia autonômica, mas essa relação é complexa.

fraqueza (periférica) (incomum)

- Menos comum que a dor ou perda da sensação, geralmente é branda e ocorre posteriormente.
- Pode ficar clinicamente aparente com fraqueza da dorsiflexão do pododáctilo e músculos intrínsecos das mãos.

história de quedas recentes (periférica) (incomum)

- Pode refletir distúrbios do equilíbrio e da marcha associados à neuropatia periférica.[\[59\]](#)

ataxia de marcha (periférica) (incomum)

- Presente em situações associadas à denervação periférica grave.
- Especialmente evidente à noite ou quando o paciente caminha com os olhos fechados.

náuseas, vômitos pós-prandiais, distensão abdominal, perda de apetite, saciedade precoce (autonômico) (incomum)

- Associados à gastroparesia diabética (esvaziamento gástrico retardado de sólidos ou líquidos na ausência de obstrução mecânica).
- Ocorrem como consequência de disfunção do nervo vago e dos nervos autonômicos entéricos intrínsecos.

pirose e disfagia para sólidos (autonômica) (incomum)

- Pode estar associada à disfunção esofágica, que resulta, pelo menos em parte, da disfunção vagal.

diarreia profusa e aquosa (autonômica) (incomum)

- Pode estar associada à gastroparesia diabética. Geralmente intermitente e pode ocorrer à noite.
- De tratamento extremamente difícil.
- Ocorre em 20% das pessoas diabéticas e pode alternar com constipação.[\[92\]](#)

mononeuropatia específica (periférica) (incomum)

- Apresentação rara na ND.
- Apresenta-se com características específicas dependendo do nervo afetado (por exemplo, síndrome do túnel do carpo ou pé caído relacionado à neuropatia fibular comum).

neuropatia craniana (periférica) (incomum)

- Apresentação extremamente rara na ND.
- Mais provável em pacientes idosos que têm diabetes há muito tempo.

dor sobre a parede abdominal ou torácica inferior (periférica) (incomum)

- Característica da radiculoneuropatia troncular diabética.
- Mais comum nos homens e tende a remitir em 4 a 6 meses.

atrofia dos músculos da coxa, dor e fraqueza (periférica) (incomum)

- Características da amiotrofia diabética.
- Mais comuns no diabetes do tipo 2.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
diagnóstico clínico <ul style="list-style-type: none"> • Exames de rastreamento de rotina podem descartar outras doenças comuns. 	o diagnóstico de neuropatia periférica é frequentemente realizado com base no exame clínico
glicemia de jejum <ul style="list-style-type: none"> • Muitos pacientes que se apresentam com neuropatia dolorosa podem ter diabetes sem conhecimento. Nesse caso, um teste de glicemia de jejum pode ser realizado. • A American Diabetes Association recomenda qualquer um destes 3 exames de rastreamento para se diagnosticar a diabetes: glicemia de jejum, HbA1c ou um teste oral de tolerância à glicose. Duas medições de um deles confirmam o diagnóstico.^[93] 	diagnóstico do diabetes mellitus (se ainda não for conhecido)
HbA1c <ul style="list-style-type: none"> • Muitos pacientes que se apresentam com neuropatia dolorosa podem ter diabetes sem conhecimento. Nesse caso, um exame de HbA1c pode ser realizado. • A American Diabetes Association recomenda qualquer um destes 3 exames de rastreamento para se diagnosticar a diabetes: glicemia de jejum, HbA1c ou um teste oral de tolerância à glicose. Duas medições de um deles confirmam o diagnóstico.^[93] • A hiperglicemia mal controlada está associada ao aumento do risco de neuropatia. 	está relacionada ao grau do controle glicêmico
hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico <ul style="list-style-type: none"> • Para descartar disfunção tireoidiana. 	normal
vitamina B12 sérica <ul style="list-style-type: none"> • Para descartar deficiência. 	normal
eletrólitos, ureia, creatinina <ul style="list-style-type: none"> • Para descartar doença renal. 	normal
perfil lipídico sérico <ul style="list-style-type: none"> • Para descartar anormalidades na lipoproteína de baixa densidade, na lipoproteína de alta densidade, nos triglicerídeos e no colesterol total. 	pode mostrar anormalidades lipídicas
TFHs <ul style="list-style-type: none"> • Para descartar doença hepática. 	normal
hemograma completo e velocidade de hemossedimentação <ul style="list-style-type: none"> • Para descartar anemia e distúrbios inflamatórios. 	normal

Exame	Resultado
imunoeletroforese de proteínas séricas/urinárias <ul style="list-style-type: none"> Para descartar mieloma múltiplo. 	normal
microscopia confocal da córnea <ul style="list-style-type: none"> Uma técnica oftálmica não invasiva para fazer exames de imagem no plexo do nervo sub-basal da córnea. Demonstrou detectar pequenas perdas de fibras nervosas sensitivas das córneas na ND.[94] [95] [96] Estudos revelaram reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade altas.[94] [96] 	os danos nas fibras nervosas das córneas estão relacionados à perda de fibras nervosas intraepidérmicas e à gravidade da neuropatia

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste oral de tolerância à glicose <ul style="list-style-type: none"> Muitos pacientes que se apresentam com neuropatia dolorosa podem ter diabetes sem conhecimento. Nesse caso, um teste oral de tolerância à glicose pode ser realizado. A American Diabetes Association recomenda qualquer um destes 3 exames de rastreamento para se diagnosticar a diabetes: glicemia de jejum, HbA1c ou um teste oral de tolerância à glicose. Duas medições de um deles confirmam o diagnóstico.[93] 	diagnóstico do diabetes mellitus (se ainda não for conhecido)

Exame	Resultado
<p>estudos de condução nervosa (velocidade de condução nervosa, VCN)</p> <ul style="list-style-type: none"> Indicada em situações nas quais as características clínicas são atípicas (como sintomas e sinais assimétricos ou fraqueza). São realizados procedimentos eletrofisiológicos no nervo inteiro (por exemplo, VCN, ondas F, amplitudes motoras e/ou sensoriais). [Fig-6] Em casos muito leves ou assintomáticos, a única alteração pode ser uma menor velocidade de condução distal ou nenhuma alteração. Conforme a neuropatia piora progressivamente, os achados de degeneração axonal predominam, incluindo diminuição da amplitude dos potenciais de ação do nervo sensorial (PANS); diminuição da amplitude dos potenciais de ação musculares compostos; preservação relativa das velocidades de condução proximais; e evidência de potenciais de fibrilação. Geralmente, a VCN é diminuída de forma gradual pela ND,[97] mas pode ser completamente normal em pacientes com neuropatia predominantemente nas fibras finas. Diversos ensaios clínicos prospectivos descrevem agravamento mais lento do critério de avaliação VCN no padrão atual de cuidados para pacientes com diabetes.[9] [98] Estudos longitudinais sugerem uma perda média da amplitude do PANS a uma taxa de aproximadamente 5% por ano em um período de 10 anos.[97] Em pacientes com diabetes do tipo 1 que participaram do estudo de epidemiologia das intervenções e complicações do diabetes EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), a taxa de perda média estava em cerca de 3% por ano em um período de 13 a 14 anos.[9] Estudos dos nervos motores podem demonstrar alguma diminuição da velocidade, mesmo quando os pacientes não têm nenhum sintoma ou sinal de neuropatia, sendo essa diminuição da velocidade maior em pacientes sintomáticos. As amplitudes motoras podem ser diminuídas na ND mais avançada. Um papel fundamental para avaliação eletrofisiológica é descartar outras causas de neuropatia (por exemplo, condições unilaterais, como a neuropatia por encarceramento) e identificar neuropatias sobrepostas na ND. 	<p>velocidade de condução nervosa sensitiva reduzida e amplitude diminuída são os resultados mais sensíveis e precoces entre os estudos de VCN</p>
<p>eletromiografia (EMG)</p> <ul style="list-style-type: none"> Indicada em situações nas quais as características clínicas são atípicas (como sintomas e sinais assimétricos ou fraqueza). 	<p>pode ser normal em pacientes neurologicamente assintomáticos ou com sintomas leves, mas demonstra denervação na ND mais grave</p>

Exame	Resultado
teste sensorial quantitativo (TSQ) <ul style="list-style-type: none"> • Concentra-se no limiar de percepção vibratória (LPV) e no limiar de percepção térmica. • Usados em pessoas com diabetes, em associação com o exame clínico de rotina como uma avaliação subsequente da perda da sensibilidade protetora e patologia axonal quando todos os outros exames são normais para detectar neuropatia de fibras finas.[81] • Foi confirmada alta sensibilidade e especificidade do LPV em pacientes com diabetes do tipo 1 em comparação com a VCN e a avaliação neurológica.3[B]Evidence • Provavelmente mais reprodutível que a avaliação subjetiva pelo paciente da intensidade do estímulo.[81] • Há uma relação documentada entre o LPV elevado testado na faixa de 50 a 300 Hz e a ND.[97] • Limiares térmicos anormais foram relatados em 75% dos pacientes com neuropatia periférica diabética moderada a grave, e limiares elevados de dor frente ao calor foram detectados em 39% desses pacientes.[97] • Geralmente, existe uma alta correlação entre limiares vibratórios e térmicos elevados, mas essas medidas podem ser dissociadas, sugerindo uma neuropatia predominante de fibras finas ou grandes em cada paciente. 	<p>pode ser normal, ou podem ser detectados deficits no limiar de percepção vibratória e/ou térmica</p>
biópsia de pele <ul style="list-style-type: none"> • Uma técnica validada para determinar a densidade da fibra nervosa intraepidérmica. Pode ser considerada para o diagnóstico de ND, principalmente da neuropatia de fibras finas, quando a eletrofisiologia não corresponde ao quadro clínico.[76] 	<p>pode ser normal ou mostrar anomalias de densidade da fibra nervosa intraepidérmica</p>
estudos dos reflexos cardiovasculares <ul style="list-style-type: none"> • Incluem registros de eletrocardiograma (ECG) da R-R em repouso e vários testes de desafio clínicos padrão. • Os testes padrão ideais para teste autonômico clínico são: resposta da frequência cardíaca (FC) à respiração profunda, à posição ortostática e à manobra de Valsalva; e resposta da pressão arterial (PA) à posição ortostática.[61] [62] [84] • A resposta da FC para respiração profunda é medida enquanto o paciente está na posição supina e depois em repouso, com 6 respirações por minuto. O valor da razão entre expiração e inspiração do intervalo R-R varia com a idade, mas é diminuído em comparação ao normal para a faixa etária específica. • Vários cálculos matemáticos podem ser usados, mas os intervalos normativos ajustados à idade são estritamente necessários para a interpretação desses testes. • A manobra de Valsalva não é aconselhável na presença de retinopatia proliferativa e quando existe aumento do risco de hemorragia retinal. • A resposta da frequência cardíaca à posição ortostática é medida pelo monitoramento contínuo do ECG. O intervalo R-R é medido em 15 e 30 batimentos após a posição ortostática. • Esses testes demonstram principalmente o comprometimento do tônus parassimpático em pessoas com neuropatia autonômica cardiovascular. 	<p>pode haver comprometimento da resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, manobra de Valsalva e/ou posição ortostática</p>

Exame	Resultado
variabilidade da frequência cardíaca (VFC) <ul style="list-style-type: none"> A VFC pode ser avaliada pelo cálculo dos índices com base na análise estatística de intervalos R-R (análise no domínio do tempo) ou por análise espectral (análise no domínio da frequência) de um componente.[61] [62] [63] [84] O prolongamento do QT é um preditor independente de óbito em pacientes diabéticos e está pouco associado a medidas da VFC.[85] [99] 	pode ser anormal; pode haver prolongamento do QT
estudos de esvaziamento gástrico <ul style="list-style-type: none"> Realizados por cintilografia com isótopo duplo. Indicados para pessoas que apresentam sintomas/sinais que sugerem gastroparesia diabética quando o diagnóstico ainda é duvidoso. 	esvaziamento retardado da fase sólida
gastroduodenoscopia <ul style="list-style-type: none"> Recomendada junto com outras investigações gastrointestinais (por exemplo, estudos de esvaziamento gástrico ou eletrografia gástrica) para descartar obstruções pilóricas ou outras obstruções mecânicas em pessoas com suspeita de gastroparesia diabética quando o diagnóstico é duvidoso. 	pode ser normal ou pode demonstrar resíduos de alimentos sólidos
eletrogastrografia de superfície <ul style="list-style-type: none"> Atualmente é usada apenas como uma ferramenta de pesquisa. 	detecta anomalias no ritmo gastrointestinal
refeição de bário <ul style="list-style-type: none"> A refeição de bário tem seu lugar na avaliação de obstrução ou lesões na mucosa. 	descarta lesões na mucosa ou obstrução
manometria gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> A manometria deve ser considerada como uma técnica de pesquisa para investigar a motilidade intestinal e gástrica. 	pode indicar atraso na motilidade intestinal e gástrica
testes de hidrogênio no ar expirado <ul style="list-style-type: none"> A diarreia está presente em 20% dos pacientes diabéticos, principalmente aqueles com disfunção autonômica conhecida.[60] A diarreia em pacientes diabéticos geralmente ocorre devido ao supercrescimento bacteriano, que pode ser diagnosticado por testes do hidrogênio no ar expirado. Usando ácido octanoico ou C13-acetato não radioativo como marcador; são testes seguros, acessíveis e estão bem correlacionados com os resultados de cintilografia. 	podem ser normais ou sugerir supercrescimento bacteriano
ultrassonografia gástrica <ul style="list-style-type: none"> Um método diagnóstico não invasivo. A ultrassonografia bidimensional foi validada para medir o esvaziamento de líquidos e semissólidos. Entretanto, a ultrassonografia tridimensional oferece imagens mais abrangentes do estômago total. 	pode demonstrar retardo do esvaziamento gástrico
ressonância nuclear magnética (RNM) gástrica <ul style="list-style-type: none"> Tem sido usada para medir o esvaziamento gástrico e a motilidade com excelente reprodutibilidade, mas seu uso é limitado para uso em pesquisa. 	pode demonstrar retardo do esvaziamento gástrico

Exame	Resultado
manometria anorretal <ul style="list-style-type: none"> Indicada para avaliar o tônus do esfíncter e o reflexo inibitório retal-anal. Distingue a hipomotilidade cólica da disfunção retossigmoide, que causa sintomas de obstrução de saída. 	pode ser normal ou pode sugerir hipomotilidade
gordura fecal <ul style="list-style-type: none"> Para pacientes com diarreia de volume grande, a gordura fecal deve ser verificada e passar por estudos adicionais com uma coleta de 72 horas para descartar síndromes de má absorção. Se houver esteatorreia significativa, deve-se realizar exames de função pancreática. Se houver suspeita de doença celíaca (por exemplo, anemia, diarreia crônica, abdome distendido, pouca idade, história de diabetes do tipo 1), deve-se medir os níveis séricos do perfil de anticorpos da doença celíaca, incluindo anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio. 	pode ser normal ou elevada (esteatorreia)
teste de absorção da D-xilose <ul style="list-style-type: none"> Teste adicional ou alternativo à medição da gordura fecal que pode ser usado para descartar síndromes de má absorção em pessoas com diarreia de volume grande. 	normal
urocultura <ul style="list-style-type: none"> Parte das avaliações para pessoas com sintomas de disfunção vesical. 	normal
cistometria, cistometrograma miccional <ul style="list-style-type: none"> Usada em associação com ultrassonografia do trato urinário pós-miccional para avaliar disfunção vesical diabética. Avaliam-se o volume residual e a dilatação do trato urinário superior. 	pode ser normal ou pode sugerir disfunção vesical
ultrassonografia do trato urinário pós-miccional <ul style="list-style-type: none"> Usada em associação com cistometria e cistometrograma miccional para avaliar disfunção vesical diabética. Avaliam-se o volume residual e a dilatação do trato urinário superior. 	pode ser normal ou pode sugerir disfunção vesical
vídeo-urodinâmica <ul style="list-style-type: none"> A investigação preferencial para urodinâmica invasiva em pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior.[86] 	pode ser normal ou pode sugerir disfunção vesical
medição da tumescência peniana noturna e da pressão arterial (PA) braquial e peniana <ul style="list-style-type: none"> Para avaliar disfunção erétil e doença vascular peniana. Medida com sondas Doppler. Permite o cálculo do índice da pressão peniana-braquial. 	normal; doença vascular peniana: índice da pressão peniana-braquial <0.7
hormônio luteinizante (LH) sérico, testosterona livre, prolactina (testes de manhã, 8.00-9.00 da manhã) <ul style="list-style-type: none"> Indicados para homens com disfunção erétil para descartar hipogonadismo. 	normal

Exame	Resultado
testes da função sudomotora <ul style="list-style-type: none"> Os testes podem incluir o teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor, impressão do suor, teste do suor termorregulatório e resposta cutânea simpática. Alguns dispositivos podem fornecer uma avaliação quantitativa da função sudomotora usando estimulação por corrente contínua e iontoforese reversa. Esses dispositivos medem a capacidade das glândulas sudoríparas de liberar íons de cloreto em resposta à ativação eletroquímica registrando a condutância da pele local.[87] [100] [101] Esses testes avaliam a extensão, distribuição e localização de deficits na função colinérgica simpática.[60] [87] Realizados em unidades especializadas. 	pode estar normal ou comprometida
estudos cintilográficos <ul style="list-style-type: none"> A avaliação cintilográfica quantitativa da inervação simpática do coração humano é possível com o uso da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com I-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 11C-metaidroxiefedrina. No entanto, não existe um método padronizado nem valores normativos, e os dados disponíveis sobre a reprodutibilidade limitam seu uso apenas para pesquisa.[61] [62] [84] 	pode estar normal ou comprometida
avaliação da atividade muscular simpática <ul style="list-style-type: none"> O fluxo de saída simpático, em repouso e em resposta a várias perturbações fisiológicas, pode ser medido diretamente por microeletrodos inseridos em um fascículo de um nervo simpático distal na pele ou no músculo (atividade nervosa simpática do músculo).[61] [62] [84] Utilizada apenas para fins de pesquisa. 	pode estar normal ou comprometida
teste de sensibilidade barorreflexa vagal cardíaca <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usado em protocolos de pesquisa para avaliar a função barorreflexa simpática e vagal cardíaca. 	pode estar normal ou comprometida
perfil da PA de 24 horas <ul style="list-style-type: none"> Utilizado para fins de pesquisa. A atenuação (sem imersão) e a perda de queda noturna da PA (imersão reversa) no monitoramento ambulatorial da PA foram associados à neuropatia autonômica cardiovascular e são atribuídas à interrupção da variação circadiana na atividade simpátovagal.[89] Em pacientes diabéticos, os métodos sem imersão e com imersão reversa são preditores independentes de eventos cardiovasculares e da evolução da nefropatia diabética. 	no monitoramento ambulatorial da PA podem estar presentes atenuação (sem imersão) ou perda de queda noturna da PA (imersão reversa)
microneurografia <ul style="list-style-type: none"> Utilizado para fins de pesquisa. Esta técnica é baseada no registro da atividade elétrica emitida pelos nervos simpáticos do músculo radial, tibial ou fibular e na identificação de picos simpáticos. Técnicas totalmente automatizadas de obtenção do neurograma simpático fornecem um método rápido e objetivo que é minimamente afetado pela qualidade do sinal e preserva neurogramas simpáticos batimento por batimento.[90] 	pode estar normal ou comprometida

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Uremia	<ul style="list-style-type: none"> Vários sinais associados à causa primária de doença renal em estágio terminal (DRET) podem estar presentes. Pode coexistir com a neuropatia diabética (ND). 	<ul style="list-style-type: none"> Ureia, creatinina, taxa de filtração glomerular (TFG) anormais consistentes com DRET.
Deficiência de cianocobalamina	<ul style="list-style-type: none"> Há maior probabilidade de haver desnutrição, alcoolismo, uso de alguns medicamentos (por exemplo, trimetoprima, metotrexato, fenitoína), anemia perniciosa, gastrite atrófica, má absorção ou infecção por <i>Helicobacter pylori</i>. Os pacientes são possivelmente mais velhos (>65 anos). 	<ul style="list-style-type: none"> O hemograma completo revela anemia macrocítica. Níveis séricos reduzidos de vitamina B12.
Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> Fadiga, intolerância ao frio, ganho de peso, constipação, mialgia, irregularidades menstruais, relaxamento tardio dos reflexos tendinosos profundos, bradicardia (se for intensa). 	<ul style="list-style-type: none"> Hormônio estimulante da tireoide (TSH) elevado no hipotireoidismo primário. O T4 sérico livre pode estar baixo.
Porfiria aguda intermitente	<ul style="list-style-type: none"> Podem ocorrer dor abdominal, vômitos, fraqueza muscular, constipação, febre, diarreia, perda sensorial, convulsões, taquicardia, hipertensão. A dor abdominal é intensa e mais típica que na ND. 	<ul style="list-style-type: none"> Ácido aminolevulínico elevado, porfobilinogênio.
Ingestão crônica de bebidas alcoólicas	<ul style="list-style-type: none"> Sinais de desnutrição, encefalopatia de Wernicke e síndrome amnésica de Korsakoff podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Casos graves apresentam-se associados com anemia, deficiência de tiamina e testes da função hepática alterados.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Envenenamento por metais pesados	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar-se com uma neuropatia periférica que frequentemente se manifesta com fraqueza extensora ou queda do punho/tornozelo, devido a uma degeneração axonal, afetando principalmente os nervos motores. • Dor abdominal (“cólica do chumbo”), constipação, dores articulares, dores musculares, cefaleia, anorexia, diminuição da libido, dificuldade de concentração e deficits da memória de curto prazo, anemia, nefropatia e outros sintomas e sinais em várias combinações. 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis anormalmente altos de chumbo ou de outros metais no sangue.
Neuropatia induzida por medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • O diabetes é menos provável e a história de uso de medicamentos com possibilidade de incluir um medicamento conhecido pelo risco de desenvolvimento de neuropatia, como (em ordem decrescente de probabilidade de associação) antivirais, antibacterianos, antineoplásicos e imunossupressores, além de agentes cardiovasculares, do sistema nervoso central (SNC), gastrointestinais e do metabolismo. • A história pode incluir os seguintes medicamentos específicos com suspeita de causar neuropatias: estavudina, didanosina, lamivudina, talidomida, ritonavir, zalcitabina e amiodarona. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de investigações para diferenciação.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Neuropatia desmielinizante inflamatória crônica	<ul style="list-style-type: none"> • Pessoas com diabetes podem desenvolver características da neuropatia desmielinizante inflamatória crônica. • Neuropatia grave, predominantemente motora, progressiva por natureza. As características evoluem apesar do controle glicêmico ideal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser difícil de diferenciar. • Estudos de condução nervosa mostram uma combinação de lentidão das velocidades de condução, latências distais e da onda F prolongadas e bloqueio de condução em ≥ 1 nervo. • Biópsias do nervo mostram números elevados de macrófagos. • Nível de proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR) anormalmente elevado.
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> • Vários sinais, incluindo febre, sinais cutâneos (por exemplo, eritema nodoso), lesões nas articulações e/ou nos olhos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia torácica pode mostrar linfadenopatia hilar bilateral e opacidades reticulares pulmonares. • O diagnóstico é feito por biópsias das lesões acessíveis.
Hanseníase (lepra)	<ul style="list-style-type: none"> • Viagem para ou residência países endêmicos. • Os nervos comumente envolvidos incluem o ulnar e o mediano (mão em garra), o fibular comum (pé caído), o tibial posterior (pododáctilos em garra e insensibilidade plantar), o facial, o cutâneo radial e o auricular magno. 	<ul style="list-style-type: none"> • O raspado intradérmico é positivo para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). • A biópsia das lesões revela a presença de BAAR e outros sinais associados.
Poliarterite nodosa (PAN)	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas (por exemplo, fadiga, fraqueza, febre, artralgias) e sinais (por exemplo, hipertensão, insuficiência renal, disfunção neurológica, dor abdominal) sistêmicos mais provavelmente de envolvimento multissistêmico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não há um exame laboratorial diagnóstico para a PAN. • Os exames laboratoriais básicos ajudam a determinar a extensão dos órgãos afetados e o grau de envolvimento.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Amiloidose	<ul style="list-style-type: none"> Há maior propensão de ocorrer fraqueza e aumento muscular devido à infiltração amiloide (miopatia), distúrbios das articulações (artropatia) e lesões dos ossos (osteopatia). 	<ul style="list-style-type: none"> Presença de uma paraproteína sérica (como uma proteína M na imunoeletroforese de proteínas ou imunofixação) ou urinária (como cadeias leves monoclonais) em aproximadamente 90% dos casos.
Disproteïnemias e paraproteïnemias	<ul style="list-style-type: none"> Possivelmente não há nenhum sinal ou sintoma diferenciador. 	<ul style="list-style-type: none"> Presença de uma proteína monoclonal sérica ou urinária.
Síndrome paraneoplásica	<ul style="list-style-type: none"> Varia, com base na etiologia primária. História de uma afecção neoplásica primária. 	<ul style="list-style-type: none"> Varia, com base na etiologia primária.
Leucemias e linfomas	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais variam, mas podem incluir anemia, febre, perda de peso e linfadenopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> Celularidade sanguínea e aspirado da medula óssea anormais. As anormalidades específicas são diversas dependendo do tipo de leucemia ou linfoma presente.
Neuropatias hereditárias (por exemplo, doença de Charcot-Marie-Tooth)	<ul style="list-style-type: none"> Manifestações nervosas e motoras são mais comuns com fraqueza distal nas pernas, deformidades nos pés (pés cavos, pododáctilos em martelo) e déficits sensoriais. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é feito por teste genético.
Distúrbio psicofisiológico	<ul style="list-style-type: none"> Também pode se apresentar com dores e parestesias, mas sem déficit neurológico. Não há perda sensorial. 	<ul style="list-style-type: none"> Avaliações psicológicas específicas ajudam a confirmar o diagnóstico.
Atrofia de múltiplos sistemas/síndrome de Shy-Drager	<ul style="list-style-type: none"> Pode apresentar sintomas e sinais de neuropatia autonômica, como na ND. Também pode haver parkinsonismo, graus variáveis de disautonomia, comprometimento cerebelar e sinais piramidais. 	<ul style="list-style-type: none"> Uma excelente resposta à terapia dopaminérgica é uma característica de suporte importante para estabelecer o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Riley-Day	<ul style="list-style-type: none"> Neuropatia motora e sensorial progressiva, mas a disfunção autonômica simpática é responsável pela maioria das manifestações clínicas (ou seja, hipotensão ortostática, disfunção da deglutição, disfunção da motilidade gastrointestinal, disfunção vesical, diminuição ou ausência de lacrimejamento, dilatação da pupila, hipo-hidrose e hiperidrose episódica). 	<ul style="list-style-type: none"> A avaliação genética é sensível e específica para o diagnóstico: uma forma truncada da mutação da proteína associada ao complexo I kappa B quinase (IKBKAP) no cromossomo 9q31.
Neuropatia autonômica: hipotensão ortostática idiopática	<ul style="list-style-type: none"> Tontura postural e fraqueza intensas. 	<ul style="list-style-type: none"> Redução da pressão arterial (PA) sistólica de no mínimo 20 mmHg ou da PA diastólica de no mínimo 10 mmHg, nos primeiros 3 minutos após ficar em posição ortostática.
Síndrome de Guillain-Barré	<ul style="list-style-type: none"> Fraqueza muscular bastante simétrica e progressiva acompanhada por ausência ou diminuição dos reflexos tendinosos profundos. A fraqueza pode variar de dificuldade leve ao caminhar à paralisia quase completa de todos os músculos dos membros, faciais, respiratórios e bulbares. 	<ul style="list-style-type: none"> A dissociação albuminocitológica no LCR (ou seja, nível de proteínas elevado com contagem leucocitária normal), presente em 80% a 90% dos pacientes em 1 semana após o início dos sintomas.
Miastenia gravis	<ul style="list-style-type: none"> Combinação variável e de grau flutuante de fraqueza nos músculos respiratórios, bulbares, oculares e dos membros. 	<ul style="list-style-type: none"> Estão presentes anticorpos contra receptores da acetilcolina ou proteínas associadas ao receptor. O teste com Tensilon, o teste da bolsa de gelo, estudos de estimulação nervosa repetitiva e a eletromiografia de fibra única auxiliam na confirmação do diagnóstico.
Doença degenerativa do disco	<ul style="list-style-type: none"> Pode apresentar-se com sintomas e sinais de uma neuropatia femoral, incluindo dor assimétrica, fraqueza e perda sensorial. 	<ul style="list-style-type: none"> A ressonância nuclear magnética (RNM) demonstra patologia específica do disco vertebral.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Neuropatia femoral: lesão intrínseca na massa da medula espinal	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar-se com sintomas e sinais de uma neuropatia femoral, incluindo dor assimétrica, fraqueza e perda sensorial. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RNM mostra a massa na medula espinal.
Lesões da cauda equina	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar-se com sintomas e sinais de uma neuropatia femoral, incluindo fraqueza e perda sensorial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico geralmente confirmado por RNM.
Aneurisma da carótida	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar-se com sintomas e sinais de uma neuropatia craniana, incluindo diplopia e paralisia de Bell. 	<ul style="list-style-type: none"> • A angiografia por ressonância magnética e a angiotomografia computadorizada confirmam o diagnóstico.
Mononeuropatia múltipla: vasculite	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar-se com sintomas e sinais incluindo danos em ≥ 2 nervos nomeados em parte separadas do corpo. • A queda do punho, por exemplo, é causada por infarto do nervo radial, e o pé caído é causado por dano ao nervo fibular ou ciático. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculite e infiltrados linfocíticos em biópsias do nervo.
Acromegalia	<ul style="list-style-type: none"> • Início muito lento ao longo de décadas. • Fenótipo clínico típico, incluindo supercrescimento dos tecidos moles e acrais; aumento da mandíbula, do nariz, dos ossos frontais, das mãos e dos pés; supercrescimento articular. 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis anormais do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). • A RNM da hipófise pode revelar tumor hipofisário.
Coagulopatias	<ul style="list-style-type: none"> • Podem apresentar-se com hemorragias e trombose. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades na contagem plaquetas, tempo de protrombina, dímero D, fibrinogênio, produtos de degradação da fibrina.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico do Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy para polineuropatia simétrica distal (PNSD)[3]

Possível PNSD clínica

- Presença de sintomas ou sinais de PNSD.

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Apr 11, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

- Os sintomas podem incluir:
 - Diminuição da sensibilidade
 - Sintomas sensoriais neuropáticos positivos (por exemplo, "dormência", "formigamento", sensação dolorosa, de "pontada" ou de "queimação") predominantemente nos pododáctilos, nos pés ou nas pernas.
- Os sinais podem incluir:
 - Diminuição simétrica da sensibilidade distal
 - Reflexos aquileus inequivocamente reduzidos ou ausentes.

Provável PNSD clínica

- Uma combinação de sintomas e sinais de polineuropatia sensório-motora distal com 2 ou mais dos fatores a seguir:
 - Sintomas neuropáticos
 - Diminuição da sensibilidade distal
 - Reflexos aquileus inequivocamente reduzidos ou ausentes.

PNSD clínica confirmada

- Um estudo de condução nervosa anormal e sintoma(s) ou sinal(ais) de polineuropatia sensório-motora.

PNSD subclínica (estágio 1a)

- Nenhum sinal ou sintoma de polineuropatia
- Condução nervosa anormal.

Definição de neuropatia de fibras finas do Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy^[3]

Possível neuropatia de fibras finas

- Presença de sintomas simétricos distais e/ou sinais clínicos de dano nas fibras finas.

Provável neuropatia de fibras finas

- Presença de sintomas simétricos distais, sinais clínicos de dano nas fibras finas e estudo de condução nervosa (CN) sural normal ou anormal.

Neuropatia de fibras finas definitiva

- Presença de sintomas dependentes do comprimento, sinais clínicos de dano nas fibras finas, estudo da CN sural normal ou anormal e/ou limiares térmicos do TSQ anormais nos pés e redução da densidade das fibras nervosas intraepidérmicas (DFNIEs) no tornozelo.

A biópsia de pele é usada para determinar a DFNIE.^{[3] [76] [77]} A biópsia de nervo não é recomendada para uso de rotina devido à sua natureza invasiva e altamente especializada. Demonstrou-se que a densidade das fibras nervosas corneanas avaliada usando microscopia confocal da córnea apresenta

sensibilidade e especificidade equivalentes à DFNIE para o diagnóstico de neuropatia periférica diabética.[78] [102]

Abordagem passo a passo do tratamento

As estratégias para tratamento da neuropatia diabética (ND) podem ser divididas entre as que objetivam os mecanismos patogênicos subjacentes e as que objetivam o alívio dos sintomas.

O primeiro é o mais desafiador; o único método demonstrado disponível é o controle glicêmico rígido em pacientes com diabetes do tipo 1. O último abrange inúmeras abordagens sintomáticas. Geralmente são recomendadas terapias sintomáticas específicas, pois elas podem melhorar a qualidade de vida do paciente.

Todos os pacientes diabéticos precisam de inspeção e tratamento regular dos pés. Os pacientes com neuropatia periférica estão particularmente sob risco de lesões indolores; portanto, isso é especialmente importante. Aqueles com nefropatia concomitante apresentam risco muito maior de ulceração do pé.

Pacientes com diabetes de duração prolongada e estágio mais avançado da doença podem apresentar um espectro mais amplo de sintomas e sinais compatíveis com a polineuropatia simétrica distal e a neuropatia autonômica. Portanto, eles podem precisar de várias abordagens terapêuticas. Nesses casos, o médico atendente deve decidir sobre a combinação de agentes que melhor atende, de forma segura, os deficits específicos do paciente, enquanto evita a maioria das interações medicamentosas.

Controle glicêmico

O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que a terapia intensiva do diabetes do tipo 1 reduziu a incidência de neuropatia em 60% em um período de 5 anos em pacientes que não tinham neuropatia na linha basal.^[8] ^[107] ^{1[A]}[Evidence](#) Terapia intensiva durante o DCCT reduziu significativamente o risco de neuropatia periférica diabética e neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) no final do ensaio clínico, e a prevalência e a incidência da neuropatia periférica diabética e da NAC permaneceram significativamente mais baixas no grupo de terapia intensiva comparado ao grupo de terapia convencional por meio de um estudo de acompanhamento observacional em 2013-2014.^[108]

Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.^{4[B]}[Evidence](#) Uma metanálise que incluiu 17 estudos randomizados de pacientes com diabetes do tipo 1 ou do tipo 2 revelou evidências de alta qualidade de que um controle rígido da glicose pode prevenir o desenvolvimento de ND e reduzir a incidência de neuropatia clínica em pessoas com diabetes do tipo 1.^[34] No diabetes do tipo 2, um maior controle da glicose não teve nenhum impacto no limiar de percepção vibratória e não reduziu significativamente a incidência de neuropatia clínica.^[34]

Uma revisão mais recente que incluiu dados adicionais demonstrou que a implementação e manutenção rigorosa do controle de glicose o quanto antes possível no diabetes do tipo 1 previne o desenvolvimento de neuropatia precoce e promove proteção em longo prazo, principalmente para NAC. Para diabetes do tipo 2 os efeitos do controle glicêmico na neuropatia periférica diabética e na NAC são menos claros, com dados anteriores sugerindo que o controle de glicose é benéfico em pacientes com menor número de comorbidades se seu início for precoce no ciclo da doença, mas estudos posteriores não confirmam esses achados.^[57]

O tipo de abordagem para diminuição da glicose também pode ter efeitos diferentes na neuropatia periférica diabética. Entre mais de 2000 pacientes com diabetes do tipo 2 acompanhados por até 4 anos durante o ensaio BARI 2D, uma terapia de controle glicêmico com sensibilizadores de insulina

(metformina e/ou tiazolidinedionas) reduziu significativamente a incidência da neuropatia periférica diabética em comparação à terapia com provedor de insulina (sulfonilureia e/ou insulina), especialmente em homens.[18] O transplante pancreático parece interromper a progressão da ND.[110] [111] Dois estudos demonstraram melhora nos parâmetros dos nervos corneanos após transplante simultâneo de pâncreas e rim.[96] [112] Ao tratar neuropatia dolorosa, a manutenção de níveis glicêmicos estáveis pode proporcionar alívio dos sintomas.[113]

Cuidados com os pés

O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Um exame completo deve incluir verificação dos pulsos periféricos, bem como determinação dos reflexos e da sensibilidade nos pododáctilos e nos pés.

Feridas não infectadas e de menor importância podem ser tratadas com solução antisséptica não irritante, trocas diárias de curativos e repouso dos pés.[115] Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

Uma abordagem multidisciplinar e estratégias específicas são recomendadas para indivíduos com úlceras no pé e indivíduos com pés em alto risco, principalmente aqueles com história anterior de úlcera ou amputação, aqueles com artropatia de Charcot e pacientes em diálise.[4]

A maioria das infecções do pé diabético é polimicrobiana; cocos Gram-positivos (CGP) aeróbios, principalmente estafilococos, são os organismos causadores mais comuns. Bacilos Gram-negativos aeróbios são copatógenos frequentes em infecções crônicas; anaeróbios obrigatórios podem ser copatógenos em feridas isquêmicas ou necróticas. As feridas sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Para as feridas infectadas, uma amostra pós-desbridamento (preferencialmente de tecido) deve ser enviada para cultura aeróbia e anaeróbia. A antibioticoterapia empírica pode ser direcionada a cocos Gram-positivos em muitos pacientes com infecção aguda. Pessoas com risco de infecção por organismos resistentes a antibióticos ou aquelas com infecções crônicas, previamente tratadas, ou com infecções graves geralmente requerem esquemas terapêuticos de espectro mais amplo.[73] [74]

Reduzir a pressão plantar usando gesso de contato e/ou calçado especializado acelera a recuperação.[4] [116]

Intervenções no estilo de vida

Um estudo observacional constatou que dieta e exercícios podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas (DFNIE) em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] Em outro estudo longitudinal em pacientes com neuropatia periférica diabética, melhoras nas medidas de DFNIE foram observadas com um programa de exercícios de 10 semanas de atividade aeróbica intensa de forma moderada e treino de resistência.[118]

Tratamento da dor na neuropatia periférica: tratamento inicial

Embora existam tratamentos efetivos para ND dolorosa, muitas dessas terapias têm efeitos adversos ou têm somente evidências limitadas sobre seu efeito em termos de melhora funcional e melhora da qualidade de vida.[119]

Na declaração de posição da American Diabetes Association (ADA) sobre ND, tanto a pregabalina quanto a duloxetine são consideradas farmacoterapias de primeira linha para ND dolorosa.[1] A

American Academy of Neurology (AAN), a American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine e a American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation recomendaram pregabalina como terapia de primeira linha.[\[119\]](#) Gabapentina, duloxetina, amitriptilina, venlafaxina, opioides (tramadol e oxicodona com liberação controlada) e capsaicina foram considerados terapias de segunda linha.[\[119\]](#)

Uma revisão sistemática e uma metanálise da farmacoterapia para dor neuropática do Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) resultou em uma forte recomendação para tratamento de primeira linha com antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina, pregabalina e gabapentina; uma recomendação fraca para adesivos de lidocaína, adesivos com alta concentração de capsaicina e tramadol; e uma recomendação fraca para opioides fortes e toxina botulínica como agentes de terceira linha.[\[120\]](#)

Pregabalina

- É aprovada para o tratamento da neuropatia diabética dolorosa em alguns países.
- Ela se liga e modula os canais de cálcio dependentes de voltagem.
- É um regulador mais potente dos canais de cálcio que a gabapentina (é o seu modo de ação que pode modular a dor neuropática).
- Verificou-se ser significativamente efetiva na diminuição do escore médio de dor em pessoas com ND dolorosa em comparação ao placebo.[\[121\]](#) [\[122\]](#) [\[123\]](#) [5\[B\]Evidence](#)
- Pode causar sonolência e edema nos pés.
- Diferentemente da gabapentina, a pregabalina pode causar dependência.

Duloxetina

- É aprovada em alguns países para uso na ND dolorosa.
- Estudos clínicos mostraram que ela é segura e efetiva no manejo da ND dolorosa.[\[125\]](#) [6\[B\]Evidence](#)
- É um inibidor dual seletivo de recaptação de serotonina-noradrenalina e é relativamente equilibrada em sua afinidade para inibição da recaptação.
- Podem ocorrer náuseas, mas uma titulação decrescente mais lenta do medicamento, tomando-o com alimentos, em geral pode reduzir ou evitar esse efeito adverso comum.
- Também pode ocorrer sonolência.[\[127\]](#)
- A pregabalina ou a gabapentina podem ser combinadas com a duloxetina se necessário.[\[128\]](#) [\[129\]](#) [7\[B\]Evidence](#)

Gabapentina

- Verificou-se melhora da dor em pessoas com ND, com 38% dos participantes em uma metanálise tendo benefício substancial (pelo menos 50% de alívio da dor) com gabapentina em comparação com placebo.[\[130\]](#)
- Ela não foi aprovada em alguns países para o tratamento da neuropatia diabética dolorosa, mas é amplamente usada.
- Pode haver efeitos adversos que requerem descontinuação da terapia. Eles incluem sonolência, tontura, edema periférico e distúrbio da marcha.[\[130\]](#)

Tratamento combinado

- Um estudo de grupos paralelos, duplo-cego e multicêntrico (COMBO-DN) em pacientes com neuropatia periférica diabética dolorosa avaliou se, nos pacientes que não respondem à monoterapia com doses padrão de duloxetina ou pregabalina, a combinação de ambos os medicamentos era superior ao aumento de cada medicamento até a sua dose máxima recomendada. A combinação foi comparada à terapia de altas doses durante 8 semanas; pacientes que não respondem à monoterapia (n=339) receberam a dose máxima de duloxetina ou uma combinação das doses padrão de duloxetina e pregabalina ou a dose máxima de pregabalina. Ambos os medicamentos e suas combinações foram bem tolerados. Embora não seja significativamente superior à monoterapia com dose alta, a terapia combinada foi considerada efetiva, segura e bem tolerada.[131]
- Uma subanálise adicional do COMBO-DN sugeriu que a terapia combinada com pregabalina e duloxetina é favorecida na dor neuropática de intensidade moderada, enquanto monoterapia de alta dose com pregabalina ou duloxetina favorece a dor neuropática de intensidade mais alta.[132]
- Uma combinação de imipramina e pregabalina pode ser considerada uma alternativa à monoterapia com dose alta. Em um ensaio clínico randomizado e controlado, a terapia combinada com imipramina e pregabalina reduziu significativamente os escores de dor em comparação a um dos agentes isoladamente, mas foi associada a uma taxa mais elevada de desistência, bem como a uma taxa mais elevada e uma maior gravidade de efeitos colaterais.[133]

Antidepressivos tricíclicos (ADTs)

- Atuam pelo bloqueio da recaptção neuronal da noradrenalina e da serotonina, potencializando o efeito inibidor desses neurotransmissores nas vias nociceptivas.[134]
- Em pequenos ECRCs, verificou-se que a amitriptilina, a imipramina e a desipramina foram mais efetivas que o placebo em pacientes com ND no que diz respeito ao alívio da dor.8[C]Evidence
- A eficácia dos ADTs foi demonstrada em uma metanálise de 21 ensaios clínicos.[140]
- Efeitos adversos são comuns com ADTs e podem acarretar a interrupção do tratamento. Em ensaios clínicos de ADTs, aproximadamente 20% dos participantes interromperam o tratamento por conta de efeitos adversos intoleráveis, como sedação, confusão mental e efeitos adversos anticolinérgicos.
- ADTs usados comumente podem ser ordenados como os que oferecem maior ao menor risco de efeitos anticolinérgicos: amitriptilina, imipramina, nortriptilina e desipramina.[141]
- Revisões Cochrane não dão suporte ao uso de amitriptilina, nortriptilina, imipramina ou desipramina como tratamentos de primeira linha para neuropatia diabética dolorosa.[142] [143] [144] [145] Estudos avaliando a eficácia desses agentes foram de metodologia falha e estão potencialmente sujeitos a um viés importante.

Outros antidepressivos

- Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) podem ter alguma eficácia para ND.
- Uma revisão Cochrane de 2015 revelou poucas evidências convincentes para dar suporte ao uso de venlafaxina na dor neuropática.[146]
- Concluiu-se que a paroxetina reduz os sintomas.9[C]Evidence
- A fluoxetina foi efetiva somente em pacientes depressivos.[135]
- A sertralina reduziu a dor da ND em um pequeno estudo aberto de 8 pacientes, mas um estudo controlado por placebo ainda precisa ser realizado.[148]

Analgésicos opioides

- Considerados para o tratamento da dor neuropática em um ambiente especializado, se outros agentes falharem ou se a terapia de resgate for necessária.[1] [149]
- Podem ser considerados em conjunto com terapias existentes ou isoladamente.
- Têm efeitos adversos significativos com o uso prolongado; pode ocorrer dependência.
- Suprimem a dor ao ativar os receptores mu, presentes nas membranas pré e pós-sinápticas das fibras nervosas aferentes primárias, nos neurônios secundários no corno dorsal da medula espinhal e nos neurônios nos centros supraespinhais relevantes à dor.
- Demonstrou-se que o tramadol (um opioide fraco) é efetivo no tratamento da dor na ND, mas a evidência de benefício provém de estudos de baixa qualidade.[150] Ele pode ser usado para tratar dor súbita ou refratária.
- Em um estudo, o tapentadol demonstrou ser eficaz e é bem tolerado para o manejo da neuropatia periférica diabética.[151] No entanto, a metanálise encontrou evidências da eficácia do tapentadol na redução da dor neuropática inconclusiva.[120]
- Uma revisão Cochrane de curta duração e estudos de médio prazo constataram que a eficácia analgésica de opioides na dor neuropática crônica ainda é incerta.[152]
- Um pequeno estudo cruzado descobriu que a oxicodona era superior ao placebo no tratamento da ND, 10[C]Evidence mas não há evidências convincentes e sem viés de que a oxicodona apresente benefício no tratamento de pessoas com ND dolorosa.[154]

Capsaicina tópica

- Pode ser usada isoladamente ou em conjunto com outras terapias para dor refratária.
- A capsaicina estimula a liberação e depleção da substância P das fibras nervosas sensitivas.
- Demonstrou-se que a capsaicina em creme (0.1 %) causa perda das fibras nervosas intraepidérmicas e da sensação térmica, que não se recupera por aproximadamente 150 dias.[155]
- Alguns estudos pequenos demonstraram a eficácia da capsaicina tópica no controle da dor e na melhora nas atividades diárias.[156]
- A baixa adesão é comum, devido à necessidade de aplicações frequentes, a uma exacerbação inicial dos sintomas e à queimação e vermelhidão frequentes no local da aplicação.

Estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS), estimulação elétrica percutânea do nervo (PENS) ou acupuntura

- Podem ser adicionadas ao tratamento existente ou utilizadas isoladamente em casos refratários.[157]
- Em um estudo controlado, a TENS foi mais efetiva que a simulação do tratamento na redução da dor em pacientes com ND.[158]
- Em estudos não controlados de TENS e acupuntura, elas diminuíram a dor em >75% pacientes com ND.[159] [160]
- Um relato do Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee da American Academy of Neurology, com base em uma revisão da literatura até abril de 2009, concluiu que a TENS pode ter alguma eficácia para reduzir a dor causada pela neuropatia periférica diabética.[157]
- O National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido constatou evidência de eficácia de curta duração da PENS para dor neuropática refratária sem problemas graves de segurança. O tratamento com PENS deve envolver especialistas no controle da dor.[161]

Estimulação da medula espinhal

- Deve ser considerada em pacientes refratários a todas as outras opções de tratamento para dor intensa na neuropatia diabética.[162] [163]

Neuropatias cranianas, mononeuropatias dos membros, mononeuropatia troncular, amiotrofia diabética

Não existe nenhum tratamento específico para neuropatias cranianas, embora geralmente ocorra recuperação gradual. Além disso, não existe nenhum tratamento específico para neuropatias abruptas dos membros, embora alguns recomendem a terapia imunomoduladora quando há envolvimento de múltiplos nervos.

Uma vez que as anormalidades estruturais tenham sido descartadas, o tratamento para a mononeuropatia troncular diabética consiste no controle da dor. A melhora geralmente é gradual.

Geralmente, nenhum tratamento é oferecido para amiotrofia diabética, a não ser melhorar o controle glicêmico. Entretanto, pacientes com alterações inflamatórias na biópsia podem responder à imunomodulação.[164]

Neuropatia autonômica

Demonstrou-se que o controle da hiperglicemia adia o início e a progressão da neuropatia autonômica no diabetes do tipo 1 e possivelmente no diabetes do tipo 2.[8] [107] [165] [166] 11[A]Evidence Estudos demonstraram que a implementação do controle rigoroso de glicose o quanto antes possível no tratamento de diabetes do tipo 1 previne o desenvolvimento precoce de NAC e promove proteção em longo prazo para a NAC, mas os efeitos do controle glicêmico ou da NAC estão menos claros para o diabetes do tipo 2.[57]

A seguir encontram-se várias manifestações da neuropatia autonômica e discussões sobre os tratamentos.

Controle da hipotensão ortostática

Estilo de vida simples e medidas de suporte incluem:[22] [61] [62]

- Evitar mudanças súbitas na postura corporal para a posição com a cabeça para cima.
- Evitar medicamentos que agravam a hipotensão.
- Fazer refeições pequenas e frequentes; evitar uma dieta pobre em sal; ingestão de líquidos adequada.
- Evitar atividades que envolvam esforço.
- Elevar a cabeceira do leito 45 cm (18 polegadas) à noite. Isso melhorou os sintomas em uma pequena série de pacientes com hipotensão ortostática de causas diversas.[167]
- Usar uma malha de compressão nas pernas e no abdome. Relatos de caso sugerem que essa abordagem pode ser benéfica.[168] [169] [170] [171]
- Usar uma faixa abdominal inflável. Isso foi efetivo em um estudo de 6 pacientes com hipotensão ortostática.[172]
- Usar uma cadeira portátil baixa, conforme necessário para os sintomas. Isso foi eficaz em um estudo.[173]

Diversas contramanobras físicas, como cruzar as pernas, agachar-se e bombeamento muscular, podem ajudar a manter a pressão arterial (PA).[174]

A terapia farmacológica provavelmente será necessária. Em alguns países, a midodrina é o único medicamento aprovado para o tratamento da hipotensão ortostática, embora, na prática, a fludrocortisona seja frequentemente usada primeiro.

Fludrocortisona

- Um mineralocorticoide sintético, com ação de longa duração, que induz a expansão do plasma. Ela também pode aumentar a sensibilidade dos vasos sanguíneos para as catecolaminas circulantes.[\[175\]](#) [\[176\]](#)
- O primeiro relato descreveu um só paciente, seguido de outros relatos de casos.[\[177\]](#) [\[178\]](#) [\[179\]](#)
- Os efeitos não são imediatos, mas ocorrem durante um período de 1 a 2 semanas.
- Podem ocorrer hipertensão supina, hipocalemia e hipomagnesemia.
- Deve-se tomar cuidado, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), para evitar sobrecarga hídrica.[\[180\]](#) [\[181\]](#)

Midodrina[\[22\]](#) [\[61\]](#) [\[62\]](#)

- Um agonista do adrenorreceptor alfa-1 direto seletivo periférico, além de ser o único agente aprovado para o tratamento da hipotensão ortostática em alguns países.
- Ativa os receptores alfa-1 nas arteríolas e veias, aumentando a resistência periférica total.[\[182\]](#) [\[183\]](#)
- Diversos estudos controlados por placebo e duplo-cegos documentaram sua eficácia no tratamento da hipotensão ortostática.[\[184\]](#) [\[185\]](#) [\[186\]](#)
- Como ela não atravessa a barreira hematoencefálica, tem menos efeitos adversos centrais que a efedrina. Os principais efeitos adversos são piloereção, prurido, parestesias, retenção urinária e hipertensão supina.

Os agonistas do adrenorreceptor alfa misto, que agem diretamente no adrenorreceptor alfa e liberam noradrenalina do neurônio simpático pós-ganglionar, incluem:

- Efedrina
- Pseudoefedrina.[\[187\]](#)

A hipertensão grave é um efeito adverso importante de todos os agentes simpatomiméticos. Outros efeitos adversos que podem limitar seu uso são tremor, irritabilidade, insônia, taquicardia, redução do apetite e, nos homens, retenção urinária.[\[188\]](#)

Eritropoetina[\[22\]](#) [\[61\]](#) [\[62\]](#)

- Melhora a PA ortostática em pacientes com hipotensão ortostática.[\[60\]](#)
- O mecanismo de ação para o efeito vasoconstritor ainda não foi elucidado. As possibilidades incluem aumento da massa de eritrócitos e do volume de sangue central; correção da anemia normocítica normocrômica que frequentemente acompanha a neuropatia autonômica diabética; alterações na viscosidade do sangue; e um efeito neuro-humoral direto ou indireto na parede vascular e na regulação do tônus vascular, que são mediados pela interação entre hemoglobina e óxido nítrico no seu papel de vasodilatador.[\[189\]](#) [\[190\]](#) [\[191\]](#)

Clonidina

- Um antagonista alfa-2 que geralmente produz um efeito simpaticolítico central e consequente diminuição na PA.

- Os pacientes com insuficiência autonômica grave têm pouca atividade eferente simpática, e a clonidina pode afetar os adrenorreceptores alfa-2 pós-sinápticos venosos.
- O uso deste agente é limitado pelo efeito hipertensivo inconstante, bem como pelos efeitos adversos graves.
- A clonidina pode resultar em um aumento no retorno venoso sem aumento significativo na resistência vascular periférica.

Octreotida[22] [61] [62]

- Pode atenuar a queda da PA pós-prandial e reduzir a hipotensão ortostática em pacientes com insuficiência autonômica.
- Os mecanismos de ação incluem um efeito local na vasculatura esplâncnica, ao inibir a liberação de peptídeos gastrointestinais vasoativos; maior débito cardíaco; e aumento na resistência vascular esplâncnica e do antebraço.

Controle da gastroparesia diabética

Alguns tratamentos para gastroparesia diabética têm base em práticas clínicas comumente aceitas. Elas incluem:[92]

- Fazer várias refeições pequenas.
- Alterar a dieta, com a diminuição da ingestão de gordura alimentar e fibras, por exemplo.[192] [193] [194]

A terapia medicamentosa inclui:

- Eritromicina
- Metoclopramida
- Domperidona
- Toxina botulínica.

Eritromicina

- É eficaz na aceleração do esvaziamento gástrico.^{12[B]Evidence}
- Acredita-se que ela atue estimulando os receptores de motilina no intestino.[196]
- Pode ser usada por via oral, mas demonstrou-se que a administração intravenosa é mais efetiva.[197] [198]

Metoclopramida

- Tem propriedades antieméticas, estimula a liberação de acetilcolina nos plexos mioentéricos e é um antagonista dopaminérgico.[194]
- Ensaios abertos, simples-cegos e duplo-cegos demonstraram benefícios leves.[195]
- Possíveis efeitos adversos incluem sintomas extrapiramidais, como reações distônicas agudas, parkinsonismo induzido por medicamento, acatisia e discinesia tardia. Galactorreia, amenorreia, ginecomastia e hiperprolactinemia também podem ocorrer.
- A metoclopramida deve ser usada por até 5 dias somente para minimizar o risco de efeitos adversos neurológicos ou outros efeitos adversos.[199] Seu uso no tratamento em longo prazo da gastroparesia não é mais recomendado. Ela deve ser reservada para uso de curta duração em casos graves que não respondem a outras terapias.

Domperidona

- É um antagonista dos receptores dopaminérgicos periféricos.
- Tem demonstrado estimular a motilidade gástrica e possuir propriedades antieméticas. Ela atua como um agente procinético, aumentando o número e/ou a intensidade de contrações gástricas, e melhora os sintomas em pacientes com gastroparesia diabética.
- Estimula o esvaziamento gástrico de fase sólida e líquida.[200]
- Seu principal benefício resulta de suas propriedades antieméticas e, em menor escala, de suas ações estimulatórias motoras.[201]
- Alguns estudos abertos e estudos duplo-cegos demonstraram melhora no esvaziamento gástrico.[195] [201]
- Uma revisão sistemática de todos os estudos usando domperidona oral para o tratamento de gastroparesia diabética demonstra a eficácia da domperidona no tratamento da gastroparesia.[202]
- Seu papel tornou-se controverso devido a preocupações de segurança. Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram novas recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente elevado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Como consequência, as agências recomendam que a domperidona seja usada apenas no tratamento de sintomas de náuseas e vômitos e não mais para o tratamento de afecções como pirose, distensão abdominal ou desconforto estomacal. Os riscos e benefícios devem ser levados em consideração antes do uso desse medicamento para essa indicação off-label. Ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.[203] A domperidona não está mais disponível sem prescrição no Reino Unido.

Injeção intrapilórica de toxina botulínica

- Diversos relatos de caso de pacientes com gastroparesia diabética grave, cujos sintomas persistiram apesar das mudanças alimentares e do uso de agentes procinéticos de alta dose, descrevem melhora sintomática significativa após injeção intrapilórica de toxina botulínica, realizada durante endoscopia digestiva alta.[204] [205] [206]

Métodos não farmacológicos foram usados para tratar a gastroparesia diabética em pacientes que não respondem à farmacoterapia.

Marca-passo gástrico (estimulação)

- Estudos de curto prazo em humanos com marca-passos gástricos demonstraram que é possível arrastar as ondas lentas gástricas e normalizar a atividade mioelétrica com estimulação.[207] [208]
- Usa sinais de alta frequência e baixa amplitude que não alteram a atividade muscular ou mioelétrica gástrica
- Foi relatada melhora de náuseas e vômitos com marca-passo gástrico em pessoas com gastroparesia. 13[C]Evidence

Cirurgia

- Vômitos persistentes podem exigir a realização de uma jejunostomia alimentar para fazer a derivação de um estômago atônico.[194]

- A cirurgia radical, consistindo na ressecção de uma grande parte do estômago, com realização de um anel em Y de Roux, foi bem-sucedida em uma pequena série de pacientes.[53]

Controle da diarreia diabética

Antibióticos de amplo espectro são comumente usados para tratar a diarreia diabética, seja quando o teste do hidrogênio no ar expirado for positivo ou como um teste empírico.[92] Um estudo duplo-cego inicial, envolvendo um único paciente, revelou que a diarreia diminuiu quando o paciente foi tratado com uma preparação antibiótica oral e retornou quando a preparação foi depois substituída por placebo.[210] Diversos esquemas terapêuticos diferentes foram defendidos.[192] [193] [194] Deve-se ter cuidado porque o uso de metronidazol em longo prazo pode causar neuropatia.

A colestiramina pode ser usada em uma tentativa de quelar os sais biliares se o teste do hidrogênio no ar expirado for normal ou se o paciente não responder a um teste empírico de antibióticos de amplo espectro.

A octreotida foi efetiva em um relato de caso de um só paciente com diarreia diabética.[211] Em voluntários saudáveis, a octreotida melhorou os trânsitos gástrico e cólico, bem como do intestino delgado, além da motilidade e do tônus cólicos.[212] A octreotida pode ser considerada para o manejo da diarreia diabética quando outras abordagens tiverem falhado.

Controle da disfunção vesical diabética

O betanecol, um agente parassimpatomimético, pode ser útil. O treinamento vesical, como a micção programada, pode ser usado principalmente para incontinência de urgência. A manobra de Credé também pode ser usada. Esse método ajuda a esvaziar a bexiga se ela estiver fraca e flácida. O paciente empurra o abdome com uma das mãos a partir do umbigo em direção à bexiga de maneira suave e uniforme.[92]

Controle da disfunção erétil diabética

A terapia de primeira linha para disfunção erétil (DE) é um inibidor de fosfodiesterase-5 (PDE-5).[213] Os inibidores da PDE-5 revolucionaram o manejo da DE e são eficientes e seguros. A sildenafil e a tadalafila aumentam significativamente a função erétil e geralmente são bem toleradas.[214] [215] Entretanto, podem ocorrer efeitos adversos, sendo cefaleia e rubor os efeitos mais comumente relatados. Síndromes semelhantes à gripe, dispepsia, mialgias, visão anormal e dorsalgia podem ocorrer com menos frequência.

A opção de segunda linha para tratamento da DE é a injeção intracavernosa. A taxa de sucesso das injeções intracavernosas é alta, com quase 90% dos pacientes alcançando a ereção.[216] [217]

Outras opções que podem ser consideradas incluem dispositivos a vácuo e próteses penianas. Diversos relatos de caso descreveram o uso de dispositivos a vácuo, implantes penianos rígidos e próteses infláveis para o tratamento da disfunção erétil.[217] [218]

Se houver suspeita, o hipogonadismo deverá ser investigado e tratado conforme necessário. A remoção de medicação que exacerba a disfunção erétil, o controle de comorbidades associadas e modificações do estilo de vida são essenciais em todos os pacientes.

Como a DE e o diabetes podem afetar negativamente a autoestima masculina e estar associados a depressão e ansiedade, a avaliação psicológica e o tratamento adequado dos pacientes afetados provavelmente também são benéficos.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
neuropatia periférica diabética		
■ indolor	1a	controle glicêmico e medidas de suporte
■ com dor	1a	pregabalina ou gabapentina e/ou duloxetine associada a controle glicêmico e medidas de suporte
	2a	antidepressivo associado a controle glicêmico e medidas de suporte
	3a	analgésico opioide associado a controle glicêmico e medidas de suporte
	4a	capsaicina tópica associada a controle glicêmico e medidas de suporte
	5a	estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS), estimulação elétrica percutânea do nervo (PENS) ou acupuntura associada a controle glicêmico e medidas de suporte
	6a	estimulação da medula espinhal associada a controle glicêmico e medidas de suporte
neuropatias cranianas		
	1a	controle glicêmico e medidas de suporte
mononeuropatias dos membros ou tronculares		
	1a	controle glicêmico e medidas de suporte
amiotrofia diabética		
	1a	controle glicêmico e medidas de suporte
neuropatia autonômica diabética		
■ hipotensão ortostática	1a	medidas não farmacológicas simples associadas a midodrina, controle glicêmico e medidas de suporte

Em curso		(resumo)
	2a	medidas não farmacológicas simples associadas a agonistas mistos do adrenorreceptor alfa, controle glicêmico e medidas de suporte
	3a	medidas não farmacológicas simples associadas a mineralocorticoide, controle glicêmico e medidas de suporte
	4a	medidas não farmacológicas simples associadas a outros tratamentos farmacológicos, controle glicêmico e medidas de suporte
■ gastroparesia diabética	1a	métodos farmacológicos associados a controle glicêmico e medidas de suporte
	mais	modificação do estilo de vida
	2a	métodos não farmacológicos associados a controle glicêmico e medidas de suporte
	mais	modificação do estilo de vida
■ diarreia diabética	1a	antibióticos de amplo espectro associados a controle glicêmico e medidas de suporte
	2a	colestiramina associada a controle glicêmico e medidas de suporte
	3a	octreotida associada a controle glicêmico e medidas de suporte
■ disfunção vesical	1a	betanecol associado a controle glicêmico e medidas de suporte
	adjunto	técnicas de higiene vesical
■ disfunção erétil	1a	inibidor de fosfodiesterase-5 (PDE-5) associado a controle glicêmico e medidas de suporte
	adjunto	métodos não farmacológicos

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

neuropatia periférica diabética

indolor

1a

controle glicêmico e medidas de suporte

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[\[B\]](#)[Evidence](#)

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[\[117\]](#) [\[118\]](#)

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[\[114\]](#) Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[\[73\]](#) [\[74\]](#)

com dor

1a

pregabalina ou gabapentina e/ou duloxetina associada a controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» [pregabalina](#): 50-100 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

OU

» [gabapentina](#): 300 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 3600 mg/dia

OU

» [duloxetina](#): 60 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

OU

» **pregabalina**: 50-100 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

-e-

» **duloxetina**: 60 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **gabapentina**: 300 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 300 mg/dia em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 3600 mg/dia

-e-

» **duloxetina**: 60 mg por via oral uma vez ao dia

» A pregabalina e a duloxetina são consideradas farmacoterapias de primeira linha para ND dolorosa.[1]

» Observou-se que a pregabalina diminui o escore médio de dor em pessoas com ND dolorosa.[121] [122] [123] 5[B]Evidence Diferentemente da gabapentina, a pregabalina pode causar dependência.

» A gabapentina também pode ser usada como uma abordagem inicial eficaz.[1] Verificou-se que melhora a dor em algumas pessoas com ND.[130] Efeitos adversos incluem sonolência, tontura, edema periférico e distúrbio da marcha.

» Estudos clínicos da duloxetina verificaram que ela é segura e efetiva no tratamento da ND dolorosa.[125] 6[B]Evidence A duloxetina pode ser usada isoladamente ou ser adicionada à pregabalina ou à gabapentina.[131]

» Podem ocorrer náuseas, mas uma titulação mais lenta e tomar o medicamento com alimentos pode, em geral, reduzir ou evitar esse efeito adverso comum. Também pode ocorrer sonolência.[127]

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.4[B]Evidence

Em curso

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

2a

antidepressivo associado a controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» **amitriptilina**: 10-25 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 150 mg/dia

OU

» **venlafaxina**: 75-225 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **imipramina**: 10-25 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 150 mg/dia

OU

» **nortriptilina**: 10-25 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 150 mg/dia

OU

» **desipramina**: 25-75 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar a dose de acordo com a resposta, máximo de 150 mg/dia

Opções secundárias

» **paroxetina**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

- » Antidepressivos podem ser usados se não houver benefício com a pregabalina ou gabapentina e com a duloxetina.
- » Eles podem ser usados isoladamente ou em conjunto com a pregabalina ou a gabapentina.
- » Em pequenos ECRCs, verificou-se que a amitriptilina, a imipramina e a desipramina foram mais efetivas que o placebo em pacientes com ND no que diz respeito ao alívio da dor.[8\[C\]Evidence](#)
- » A eficácia dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) foi demonstrada em uma metanálise de 21 ensaios clínicos.[\[140\]](#)
- » Em ensaios clínicos de ADTs, aproximadamente 20% dos participantes interromperam o tratamento por conta de efeitos adversos intoleráveis, como sedação, confusão mental e efeitos adversos anticolinérgicos.
- » Revisões Cochrane não dão suporte ao uso de amitriptilina, nortriptilina, imipramina ou desipramina como tratamentos de primeira linha para ND dolorosa.[\[142\]](#) [\[143\]](#) [\[144\]](#) [\[145\]](#) Estudos avaliando a eficácia desses agentes foram de metodologia falha e estão potencialmente sujeitos a um viés importante.
- » Uma revisão Cochrane de 2015 revelou poucas evidências convincentes para dar suporte ao uso de venlafaxina na dor neuropática.[\[146\]](#)
- » Concluiu-se que a paroxetina reduz os sintomas.[9\[C\]Evidence](#)
- » Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.[4\[B\]Evidence](#)
- » Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[\[117\]](#) [\[118\]](#)
- » O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[\[114\]](#) Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são

Em curso

3a

melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

analgésico opioide associado a controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» **tapentadol**: 50-250 mg por via oral (liberação prolongada) duas vezes ao dia

OU

» **tramadol**: 50-100 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 400 mg/dia

OU

» **oxicodona**: 10 mg por via oral (liberação controlada) a cada 12 horas quando necessário

» Os analgésicos opioides podem ser considerados em um ambiente especializado, se outros agentes falharem ou se a terapia de resgate for necessária.[1] [149]

» Eles têm efeitos adversos significativos com o uso prolongado; pode ocorrer dependência.

» O tramadol (um opioide fraco) é efetivo no tratamento da dor da dor na ND, mas a evidência de benefício provém de estudos de baixa qualidade.[150] Ele pode ser usado para tratar dor súbita ou refratária.

» Tapentadol demonstrou ser efetivo e bem tolerado;[151] no entanto, uma metanálise encontrou evidência inconclusiva da eficácia do tapentadol na redução da dor neuropática.[120] é aprovado pela FDA para o manejo da neuropatia periférica diabética.[151]

» Um pequeno estudo cruzado descobriu que a oxicodona era superior ao placebo no tratamento da ND,10[C]Evidence mas não há evidência convincente e imparcial de que a oxicodona tenha valor no tratamento de pessoas com neuropatia diabética dolorosa.[154]

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.4[B]Evidence

Em curso

4a

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

capsaicina tópica associada a controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» **capsaicina tópica:** (0.025% ou 0.075%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) até quatro vezes ao dia quando necessário

» A capsaicina tópica pode ser usada isoladamente ou em conjunto com outras terapias para dor refratária.

» Alguns estudos de pequena dimensão demonstraram a efetividade da capsaicina tópica no controle da dor e na melhora nas atividades diárias.[156]

» A baixa adesão é comum, devido à necessidade de aplicações frequentes, a uma exacerbação inicial dos sintomas e à queimação e vermelhidão frequentes no local da aplicação.

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[B]Evidence

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são

Em curso

5a

melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS), estimulação elétrica percutânea do nervo (PENS) ou acupuntura associada a controle glicêmico e medidas de suporte

» A estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS) ou a acupuntura podem ser adicionadas à terapia existente ou usadas isoladamente, em casos refratários.[157]

» Em um estudo controlado, a TENS foi mais efetiva que a simulação do tratamento na redução da dor em pacientes com ND.[158]

» Estudos não controlados de TENS e acupuntura relataram diminuição da dor em >75% pacientes com ND.[159] [160]

» O National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido constatou evidência de eficácia de curta duração da estimulação elétrica percutânea do nervo (PENS) para dor neuropática refratária sem problemas graves de segurança. O tratamento com PENS deve envolver especialistas no controle da dor.[161]

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.4[B]Evidence

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

6a

estimulação da medula espinhal associada a controle glicêmico e medidas de suporte

» Deve ser considerada em pacientes refratários a todas as outras opções de tratamento para dor intensa na neuropatia diabética.[162] [163]

Em curso

- » Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[\[B\]](#)[Evidence](#)
- » Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[\[117\]](#) [\[118\]](#)
- » O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[\[114\]](#) Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[\[73\]](#) [\[74\]](#)

neuropatias cranianas

1a

controle glicêmico e medidas de suporte

- » Não existe nenhum tratamento específico, embora geralmente ocorra a recuperação gradual.
- » Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[\[B\]](#)[Evidence](#)
- » Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[\[117\]](#) [\[118\]](#)
- » O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[\[114\]](#) Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[\[73\]](#) [\[74\]](#)

mononeuropatias dos membros ou tronculares

1a

controle glicêmico e medidas de suporte

Em curso

- » Não existe nenhum tratamento específico para mononeuropatias abruptas dos membros, embora alguns tenham defendido a terapia imunomoduladora quando há envolvimento de múltiplos nervos.
- » Uma vez que as anormalidades estruturais tenham sido descartadas, o tratamento para a mononeuropatia troncular diabética consiste no controle da dor. A melhora geralmente é gradual.
- » Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[\[B\]](#)[Evidence](#)
- » Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.^[117] ^[118]
- » O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.^[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.^[73] ^[74]

amiotrofia diabética

1a controle glicêmico e medidas de suporte

- » Geralmente, nenhum tratamento é oferecido para amiotrofia diabética, a não ser melhorar o controle glicêmico.
- » Entretanto, pacientes com alterações inflamatórias na biópsia podem responder à imunomodulação.^[164]
- » Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[\[B\]](#)[Evidence](#)
- » Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas

Em curso

em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

neuropatia autonômica diabética

■ hipotensão ortostática

1a

medidas não farmacológicas simples associadas a midodrina, controle glicêmico e medidas de suporte**Opções primárias**

» **midodrina:** 2.5 a 10 mg por via oral três vezes ao dia

» Medidas simples incluem evitar mudanças súbitas na postura corporal para a posição com a cabeça para cima; evitar medicamentos que agravam a hipotensão; fazer refeições pequenas e frequentes; evitar uma dieta pobre em sal; ingestão de líquidos adequada; evitar atividades que envolvam esforço.

» Elevar a cabeceira do leito 45 cm (18 polegadas) à noite melhorou os sintomas em pequenas séries de pacientes com hipotensão ortostática de causas diversas.[167]

» Relatos de caso sugerem que uma malha de compressão nas pernas e no abdome pode demonstrar benefício.[168] [169] [170] [171]

» Uma faixa abdominal inflável foi efetiva em um estudo de 6 pacientes com hipotensão ortostática.[172]

» Verificou-se em um estudo que o uso de uma cadeira portátil baixa, conforme necessário para os sintomas, foi efetivo.[173]

» Diversas contramanobras físicas, como cruzar as pernas, agachar-se e bombeamento muscular, podem ajudar a manter a pressão arterial (PA).[174]

» A midodrina é o único agente aprovado para o tratamento da hipotensão ortostática em alguns países. Diversos estudos controlados por placebo e duplo-cegos documentaram sua eficácia no tratamento da hipotensão ortostática.[184] [185] [186] Os principais efeitos

Em curso

adversos são piloereção, prurido, parestesias, retenção urinária e hipertensão supina.

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.^[4]^[B]^{Evidence}

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.^[117] ^[118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.^[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.^[73] ^[74]

2a

medidas não farmacológicas simples associadas a agonistas mistos do adrenorreceptor alfa, controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» **efedrina**: 25-50 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **pseudoefedrina**: 30-60 mg por via oral três vezes ao dia

» Medidas simples incluem evitar mudanças súbitas na postura corporal para a posição com a cabeça para cima; evitar medicamentos que agravam a hipotensão; fazer refeições pequenas e frequentes; evitar uma dieta pobre em sal; ingestão de líquidos adequada; evitar atividades que envolvam esforço.

» Elevar a cabeceira do leito 45 cm (18 polegadas) à noite melhorou os sintomas em pequenas séries de pacientes com hipotensão ortostática de causas diversas.^[167]

» Relatos de caso sugerem que uma malha de compressão nas pernas e no abdome pode demonstrar benefício.^[168] ^[169] ^[170] ^[171]

Em curso

- » Uma faixa abdominal inflável foi efetiva em um estudo de 6 pacientes com hipotensão ortostática.[172]
- » Verificou-se em um estudo que o uso de uma cadeira portátil baixa, conforme necessário para os sintomas, foi efetivo.[173]
- » Diversas contramanobras físicas, como cruzar as pernas, agachar-se e bombeamento muscular, podem ajudar a manter a pressão arterial (PA).[174]
- » Os agonistas mistos do adrenorreceptor alfa incluem efedrina e pseudoefedrina.[187]
A hipertensão grave é um efeito adverso importante de todos os agentes simpatomiméticos. Outros efeitos adversos que podem limitar seu uso são tremor, irritabilidade, insônia, taquicardia, redução do apetite e, nos homens, retenção urinária.[188]
- » Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.[B]Evidence
- » Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]
- » O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

3a

medidas não farmacológicas simples associadas a mineralocorticoide, controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» **fludrocortisona:** 0.1 a 0.2 mg por via oral uma vez ao dia

- » Medidas simples incluem evitar mudanças súbitas na postura corporal para a posição com a cabeça para cima; evitar medicamentos que agravam a hipotensão; fazer refeições pequenas e frequentes; evitar uma dieta pobre em sal;

Em curso

ingestão de líquidos adequada; evitar atividades que envolvam esforço.

» Elevar a cabeceira do leito 45 cm (18 polegadas) à noite melhorou os sintomas em pequenas séries de pacientes com hipotensão ortostática de causas diversas.[167]

» Relatos de caso sugerem que uma malha de compressão nas pernas e no abdome pode demonstrar benefício.[168] [169] [170] [171]

» Uma faixa abdominal inflável foi efetiva em um estudo de 6 pacientes com hipotensão ortostática.[172]

» Verificou-se em um estudo que o uso de uma cadeira portátil baixa, conforme necessário para os sintomas, foi efetivo.[173]

» Diversas contramanobras físicas, como cruzar as pernas, agachar-se e bombeamento muscular, podem ajudar a manter a pressão arterial (PA).[174]

» Os efeitos da fludrocortisona não são imediatos, mas ocorrem ao longo de um período de 1 a 2 semanas.

» Podem ocorrer hipocalemia, hipomagnesemia e hipertensão supina. Deve-se tomar cuidado, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), para evitar sobrecarga hídrica.[180] [181]

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.4[B]Evidence

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

Em curso

4a medidas não farmacológicas simples associadas a outros tratamentos farmacológicos, controle glicêmico e medidas de suporte**Opções primárias**

» **alfaepoetina**: 25-75 unidades/kg por via subcutânea três vezes por semana inicialmente até que o hematócrito alcance o nível normal, seguidas por dose de manutenção menor

OU

» **octreotida**: 25-200 microgramas/dia por via subcutânea administrados em doses fracionadas a cada 8 horas; depósito de ação prolongada: 20-30 mg por via intramuscular uma vez ao mês

» Medidas simples incluem evitar mudanças súbitas na postura corporal para a posição com a cabeça para cima; evitar medicamentos que agravam a hipotensão; fazer refeições pequenas e frequentes; evitar uma dieta pobre em sal; ingestão de líquidos adequada; evitar atividades que envolvam esforço.

» Elevar a cabeceira do leito 45 cm (18 polegadas) à noite melhorou os sintomas em pequenas séries de pacientes com hipotensão ortostática de causas diversas.[167]

» Relatos de caso sugerem que uma malha de compressão nas pernas e no abdome pode demonstrar benefício.[168] [169] [170] [171]

» Uma faixa abdominal inflável foi efetiva em um estudo de 6 pacientes com hipotensão ortostática.[172]

» Verificou-se em um estudo que o uso de uma cadeira portátil baixa, conforme necessário para os sintomas, foi efetivo.[173]

» Diversas contramanobras físicas, como cruzar as pernas, agachar-se e bombeamento muscular, podem ajudar a manter a pressão arterial (PA).[174]

» A eritropoetina (alfaepoetina) melhora a PA ortostática em pacientes com hipotensão ortostática.[60]

» A octreotida pode melhorar a queda da PA pós-prandial e reduzir a hipotensão ortostática em pacientes com insuficiência autonômica.

Em curso

■ gastroparesia diabética

1a

Um depósito intramuscular de ação prolongada também pode ser usado.

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[\[B\]](#)[Evidence](#)

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.^[117] ^[118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.^[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.^[73] ^[74]

métodos farmacológicos associados a controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» [eritromicina base](#): 250 mg por via oral quatro vezes ao dia 30 minutos antes das refeições e ao deitar

Opções secundárias

» [metoclopramida](#): 5-10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 5 dias, máximo de 30 mg/dia

OU

» [domperidona](#): 10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 7 dias, máximo de 30 mg/dia

OU

» [toxina botulínica do tipo A](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A eritromicina aumenta o esvaziamento gástrico de maneira dose-dependente.^[196] ¹²[\[B\]](#)[Evidence](#)

Em curso

» A metoclopramida tem propriedades antieméticas.[194] Possíveis efeitos adversos incluem sintomas extrapiramidais, como reações distônicas agudas, parkinsonismo induzido por medicamento, acatisia e discinesia tardia. Galactorreia, amenorreia, ginecomastia e hiperprolactinemia também podem ocorrer.

» A metoclopramida deve ser usada por até 5 dias somente para minimizar o risco de efeitos adversos neurológicos ou outros efeitos adversos.[199] Seu uso para tratamento em longo prazo da gastroparesia não é mais recomendado. Ela deve ser reservada para uso de curta duração em casos graves que não respondem a outras terapias. Os efeitos adversos devem ser cuidadosamente monitorados.

» Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram novas recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente elevado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Como consequência, as agências recomendam que a domperidona seja usada apenas no tratamento de sintomas de náuseas e vômitos e não mais para o tratamento de afecções como pirose, distensão abdominal ou desconforto estomacal. Os riscos e benefícios devem ser levados em consideração antes do uso desse medicamento para essa indicação off-label. Ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.[203]

» Ocorreram diversos relatos de caso de pacientes com gastroparesia diabética grave (cujos sintomas persistiram apesar das mudanças alimentares e do uso de agentes procinéticos de alta dose) com melhora sintomática significativa após injeção intrapilórica de toxina botulínica durante endoscopia digestiva alta.[204] [205] [206]

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado

Em curso

usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[\[B\]](#)[Evidence](#)

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[\[117\]](#) [\[118\]](#)

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[\[114\]](#) Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[\[73\]](#) [\[74\]](#)

mais

modificação do estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Algumas modificações do estilo de vida para gastroparesia diabética têm base em práticas clínicas comumente aceitas.

» Incluem-se entre elas a prática de fazer várias refeições pequenas e mudanças na dieta, como diminuição da gordura alimentar e das fibras.[\[192\]](#) [\[193\]](#) [\[194\]](#)

2a

métodos não farmacológicos associados a controle glicêmico e medidas de suporte

» Métodos não farmacológicos foram usados para tratar a gastroparesia diabética em pacientes que não respondem à farmacoterapia.

» Estudos de curto prazo em humanos com marca-passo gástrico (estimulação) demonstraram que é possível arrastar as ondas lentas gástricas e normalizar a atividade mioelétrica com marca-passos.[\[207\]](#) [\[208\]](#)

» A estimulação gástrica usa sinais de alta frequência e baixa amplitude que não alteram a atividade muscular ou mioelétrica gástrica.

» Houve relatos de melhora de náuseas e vômitos com estimulação gástrica em pessoas com gastroparesia.¹³[\[C\]](#)[Evidence](#)

» Vômitos persistentes podem exigir a realização de uma jejunostomia alimentar para fazer a derivação de um estômago atônico.[\[194\]](#)

Em curso

» A cirurgia radical, consistindo na ressecção de uma grande parte do estômago, com realização de um anel em Y de Roux, foi bem-sucedida em uma pequena série de pacientes.[53]

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.[B]Evidence

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

mais

modificação do estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Algumas modificações do estilo de vida para gastroparesia diabética têm base em práticas clínicas comumente aceitas.

» Elas incluem o uso de várias refeições pequenas e mudanças na dieta, como diminuição da gordura alimentar e das fibras.[192] [193] [194]

■ **diarreia diabética**

1a

antibióticos de amplo espectro associados a controle glicêmico e medidas de suporte**Opções primárias**

» **metronidazol**: 500 mg por via oral a cada 6 horas por 3 semanas; ou 750 mg por via oral a cada 8 horas por 3 semanas

OU

» **ampicilina**: 250 mg por via oral a cada 6-8 horas por 14 dias

OU

Em curso

» **tetraciclina**: 250 mg por via oral a cada 6-8 horas por 14 dias

OU

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: 875 mg por via oral a cada 12 horas por 14 dias
A dose se refere ao componente amoxicilina.

» Antibióticos de amplo espectro são comumente usados para tratar a diarreia diabética, seja quando o teste do hidrogênio no ar expirado for positivo ou como um teste empírico.[92]

» Um estudo duplo-cego inicial, envolvendo um único paciente, revelou que a diarreia diminuiu quando o paciente foi tratado com uma preparação antibiótica oral e retornou quando a preparação foi depois substituída por placebo.[210]

» Diversos esquemas terapêuticos diferentes foram defendidos. Deve-se ter cuidado porque o uso de metronidazol em longo prazo pode causar neuropatia.

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.[B]Evidence

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

2a

colestiramina associada a controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» **colestiramina**: 2-4 g por via oral duas a quatro vezes ao dia

Em curso

» A colestiramina pode ser usada em uma tentativa de quelar os sais biliares se o teste do hidrogênio no ar expirado for normal ou se o paciente não responder a um teste empírico de antibióticos de amplo espectro.

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[B]Evidence

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

3a octreotida associada a controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» **octreotida**: 75-200 microgramas por via subcutânea duas a três vezes ao dia; depósito de ação prolongada: 20-30 mg por via intramuscular uma vez ao mês

» A octreotida foi efetiva em um relato de caso de um só paciente com diarreia diabética.[211]

» Em voluntários saudáveis, a octreotida melhorou os trânsitos gástrico e cólico, bem como do intestino delgado, além da motilidade e do tônus cólicos.[212] A octreotida pode ser considerada para o manejo da diarreia diabética quando outras abordagens tiverem falhado.

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[B]Evidence

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem

Em curso

■ disfunção vesical

1a

melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

betanecol associado a controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» **betanecol**: 10-30 mg por via oral três vezes ao dia

» O betanecol, um agente parassimpatomimético, pode ser útil para pessoas com sintomas de disfunção vesical.

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.⁴[B]Evidence

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

adjunto

técnicas de higiene vesical

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O treinamento vesical, como a micção programada, pode ser usado principalmente para incontinência de urgência.

» A manobra de Credé também pode ser usada. Esse método ajuda a esvaziar a bexiga se ela estiver fraca e flácida. O paciente empurra

Em curso

■ disfunção erétil

1a

o abdome com uma das mãos a partir do umbigo em direção à bexiga de maneira suave e uniforme.[92]

inibidor de fosfodiesterase-5 (PDE-5) associado a controle glicêmico e medidas de suporte

Opções primárias

» **sildenafil**: 25-100 mg por via oral 1 hora antes da atividade sexual prevista

OU

» **tadalafila**: 5-20 mg por via oral 45 minutos antes da atividade sexual prevista

OU

» **vardenafila**: 5-20 mg por via oral 45 minutos antes da atividade sexual prevista

Opções secundárias

» **papaverina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **alprostadil intracavernoso**: 10-20 microgramas quando necessário, ajustar a dose de acordo com a resposta, máximo de 60 microgramas/dose, máximo de 3 doses/semana, com um intervalo de pelo menos 24 horas entre cada dose

OU

» **alprostadil por via uretral**: 125-250 microgramas quando necessário, aumentar a dose de acordo com a resposta, doses de até 1000 microgramas/dia foram relatadas

» A terapia de primeira linha para disfunção erétil (DE) é um inibidor de fosfodiesterase-5 (PDE-5).

» Os inibidores da PDE-5 revolucionaram o manejo da DE e são eficientes e seguros. A sildenafil e a tadalafila aumentam significativamente a função erétil e geralmente são bem toleradas.[214] [215] Entretanto, podem ocorrer efeitos adversos, sendo cefaleia e rubor os efeitos mais comumente relatados. Síndromes semelhantes à gripe, dispepsia,

Em curso

mialgias, visão anormal e dorsalgia podem ocorrer com menos frequência.

» A opção de segunda linha para tratamento da DE é a injeção intracavernosa. A taxa de sucesso das injeções intracavernosas é alta, com quase 90% dos pacientes alcançando a ereção.[216] [217] As injeções diretas podem ser no corpo cavernoso ou por supositório uretral.

» Existem algumas evidências em favor da redução do risco de neuropatia diabética (ND) pelo controle ideal da glicemia, alcançado usando-se várias injeções de insulina em pessoas com diabetes do tipo 2, mas as evidências não são tão fortes quanto para o diabetes do tipo 1.[4][B]Evidence

» Intervenções no estilo de vida (dieta e exercícios) são recomendadas, pois podem melhorar os sintomas neuropáticos e a densidade das fibras nervosas intraepidérmicas em pacientes com neuropatia e intolerância à glicose.[117] [118]

» O cuidado adequado dos pés começa com a orientação do paciente.[114] Feridas não infectadas menores sem evidências de infecção óssea ou dos tecidos moles não requerem antibioticoterapia. Problemas mais graves são melhor abordados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.[73] [74]

adjunto métodos não farmacológicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Diversos relatos de caso descreveram o uso de dispositivos a vácuo, implantes penianos rígidos e próteses infláveis para o tratamento da disfunção erétil.[217] [218]

Novidades

Inibidores da aldose redutase (IARs)

Atuam reduzindo o fluxo de glicose através da via de poliol. Estudos anteriores com IARs mostraram efeitos discrepantes e uma taxa inaceitável de eventos adversos.[219] Estudos posteriores com os potentes IARs fidarestate, ranirestate e epalrestate mostraram benefícios em pacientes diabéticos com neuropatia periférica.[220] [221] [222] [223] [224] Entretanto, uma revisão Cochrane concluiu que não há diferenças entre IARs e placebo no tratamento da polineuropatia diabética. Portanto, ainda são necessários estudos adicionais quanto ao uso de IARs para tratar a neuropatia diabética (ND).[225]

Baicaleína

Relatou-se que o flavonoide baicaleína (5,6,7-triidroxi-flavona) tem potencial para combater o acúmulo de sorbitol, a ativação de 12/15-lipoxigenase, o estresse oxidativo-nitrosativo, inflamações e a sinalização prejudicada em modelos de doença crônica. Estudos com animais sugerem que a baicaleína atinge diversos mecanismos implicados na neuropatia periférica diabética.[226]

Ácido alfalipoico

Um cofator natural no complexo piruvato desidrogenase, onde ele liga grupos acil e os transfere de uma parte do complexo para outra. Ele atua na rede antioxidante como um agente repositor de tiol e modulador de redox. Ensaio realizado na Europa e na América do Norte demonstraram efeitos limitados nos sintomas neuropáticos após o uso intravenoso de curta duração e nenhum benefício no estudo eletrofisiológico.[227] [228] [229] [230] [231]

Fator de crescimento neural recombinante (rNGF)

Dois estudos de fase 2 controlados por placebo, duplo-cegos e randomizados do rNGF no tratamento de ND relataram melhora no componente sensorial do exame neurológico, no teste sensorial quantitativo e em um escore de sintomas.[232] Entretanto, um ensaio clínico de fase 3, em grande escala, com duração de 48 semanas em pacientes randomizados para receber rNGF ou placebo não confirmou sua eficácia.[233]

Acetil-L-carnitina (ALC)

Em estudos pré-clínicos, o tratamento com ALC corrigiu perturbações de sódio-potássio-ATPase neural, mioinositol, óxido nítrico, prostaglandinas e peroxidação lipídica. Estudos clínicos mostraram efeitos modestos da ALC na ND dolorosa.[234] [235] [236] [237] Um grande estudo multicêntrico de 3 fases controlado por placebo de ALC em pacientes com ND leve não revelou melhora na densidade das fibras mielinizadas em biópsias de nervo sural.[238]

Inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP)

A ativação da PARP foi implicada na patogênese de complicações diabéticas, incluindo nefropatia e neuropatia periférica. Estudos com animais dão suporte a um papel importante para ativação da PARP na neuropatia periférica diabética e na hipertrofia renal associada ao diabetes do tipo 1. Esses estudos fornecem uma justificativa para desenvolvimento e estudos adicionais de inibidores da PARP, para a prevenção e o tratamento dessas complicações.[239]

peptídeo C

Proporciona uma função de sinalização semelhante à da insulina que acarreta desfechos benéficos em perturbações metabólicas precoces da Na⁺/K⁺ ATPase neural e do óxido nítrico com efeitos preventivos subsequentes na disfunção nervosa precoce. Consequências corretivas adicionais resultantes dessa cascata de sinalização têm efeitos benéficos na regulação do gene de respostas genéticas precoces, fatores neurotróficos, seus receptores e do receptor de insulina em si. Isso pode causar resultados preventivos e corretivos quanto à perda e degeneração das fibras nervosas, bem como à promoção da regeneração das

fibras nervosas em relação às fibras somáticas sensoriais e às fibras nervosas nociceptivas finas. Diversos ensaios clínicos de pequena escala confirmam esses efeitos benéficos na função nervosa autonômica e somática e no fluxo sanguíneo em uma variedade de tecidos. Portanto, as evidências de que a substituição do peptídeo C em pacientes com diabetes do tipo 1 pode adiar e prevenir uma complicação crônica são reais e animadoras.[240] [241] [242] Um ensaio clínico de fase 3 avaliando os efeitos do peptídeo C peguado em pacientes com diabetes do tipo 1 e neuropatia periférica diabética de leve a moderadamente grave não relatou nenhum benefício.[243]

L-metilfolato, metilcobalamina e piridoxal-5'-fosfato (LMF-MC-PLP)

Estudos com animais sugeriram que uma combinação de L-metilfolato, metilcobalamina e piridoxal-5'-fosfato pode ser benéfica na neuropatia periférica diabética. Um ensaio multicêntrico controlado por placebo, duplo-cego e randomizado envolvendo 214 pacientes com diabetes do tipo 2 e neuropatia (limiar de percepção vibratória inicial: 25-45 volts) atribuiu aleatoriamente pacientes ao tratamento com LMF-MC-PLP ou placebo. Não houve melhora significativa na medida de desfecho primário (limiar de percepção vibratória) após 24 semanas. Entretanto, houve melhora significativa nos escores do Neuropathy Total Symptom Score-6 na semana 16 e na semana 24.[244]

Agonista do receptor nicotínico neuronal (NNR)

Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que os agonistas do receptor nicotínico neuronal (NNR) podem ser uma terapia nova e eficaz para inúmeras condições dolorosas, incluindo a ND. A eficácia analgésica e a segurança do agonista do NNR alfa-4-beta-2 altamente seletivo ABT-894 foram avaliadas em 2 ensaios clínicos independentes multicêntricos controlados por placebo, duplo-cegos e randomizados em pacientes com dor neuropática periférica diabética. Foi desapontador observar que, em ambos os ensaios, nenhum dos grupos de pacientes tratados com ABT-894 demonstrou eficácia em comparação com placebo, enquanto em um estudo a duloxetine alcançou melhora estatisticamente significativa em relação ao placebo. Isso sugere que os agonistas do NNR podem não ser uma abordagem viável no tratamento da dor neuropática.[245]

Grelina

A grelina, um ligante endógeno do receptor de secretagogos do hormônio do crescimento liberado do estômago, diminuiu o escore de sintomas cumulativos relacionados a refeições e melhorou o esvaziamento de líquidos em estudos de gastroparesia.[65] [246] Em um estudo duplo-cego de 28 dias, o TZP-102 (um novo agonista seletivo do receptor de grelina macrocíclica oral) não teve nenhum efeito no esvaziamento gástrico, mas melhorou os sintomas no índice Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) relatado pelo paciente e melhorou a avaliação geral do tratamento pelo paciente e pelo médico.[247] No entanto, em um estudo subsequente de fase 2b de 12 semanas com 201 pacientes com gastroparesia diabética, não houve melhora significativa no GCSI nem na avaliação geral do tratamento.[248]

Avanafil

Este inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5) recebeu autorização para comercialização na Europa, em abril de 2013, para o tratamento da disfunção erétil em homens adultos, mas ainda não foi aprovado nos EUA.

Alprostadil tópico

Uma formulação de alprostadil em creme aplicada topicamente foi aprovada para disfunção erétil em 10 países europeus e no Canadá, mas ainda não foi aprovada nos EUA.

Tratamento para amiotrofia diabética

Em pacientes com amiotrofia particularmente grave, a prednisolona, a imunoglobulina intravenosa (IGIV) e a plasmaférese mostraram-se promissoras em estudos abertos e não controlados. Esses tratamentos pareceram interromper a deterioração da doença e iniciar uma melhora. No entanto, como os pacientes não

tratados também melhoraram gradualmente, a eficácia desses tratamentos não foi demonstrada.[249] [250] [251] [252]

Intervenções não farmacológicas

Uma revisão sistemática das terapias físicas para controlar a disfunção do equilíbrio em pacientes com neuropatia periférica diabética fez uma recomendação satisfatória quanto aos exercícios de fortalecimento dos membros inferiores.[253] Outras técnicas, incluindo terapia de energia infravermelha monocromática, palmilhas vibratórias e o uso de bengala, demonstraram evidências insuficientes para recomendá-las.

Recomendações

Monitoramento

Geral

- O monitoramento da glicose sanguínea, da pressão arterial (PA) e dos lipídios séricos e o monitoramento para outras complicações são parte do controle geral do diabetes em todos os pacientes.[256]

Neuropatia periférica diabética

- Todos os pacientes devem ser rastreados quanto a sintomas e sinais de neuropatia periférica diabética pelo menos uma vez ao ano.[4]
- Os sintomas mais comuns incluem dor, disestesias (sensações anormais desagradáveis de queimação e parestesia associadas a lesões dos nervos periféricos) e dormência.[4]
- O rastreamento para sinais deve usar exames clínicos simples, mas é importante observar que esses exames somente detectarão adequadamente a neuropatia moderada a grave. A avaliação para neuropatia periférica diabética deve ser iniciada de forma distal nos dois lados e mover-se em direção proximal até que o limite seja detectado.[4] No contexto de sintomas neuropáticos típicos, é importante identificar deficits subjacentes relacionados a fibras finas.
- Raramente é necessário um exame eletrofisiológico, exceto nas situações em que as características clínicas são atípicas (deficits motores maiores que deficits sensitivos; assimetria acentuada dos deficits neurológicos; sintomas iniciais nos membros superiores; progressão rápida).[4]
- Pacientes com neuropatia grave ou atípica devem ser rastreados para identificação de outras causas, como medicamentos neurotóxicos, envenenamento por metais pesados, abuso de álcool, deficiência de vitamina B12 (principalmente naqueles que recebem metformina por períodos prolongados), doença renal avançada, neuropatia desmielinizante inflamatória crônica, neuropatias hereditárias e vasculite.[4]

Neuropatia autonômica diabética

- Monitoramento anual de sinais e sintomas de neuropatia autonômica.[4]
- Sinais/sintomas clínicos importantes de neuropatia autonômica diabética incluem taquicardia em repouso, intolerância a exercícios, hipotensão ortostática, constipação, gastroparesia, disfunção erétil, disfunção sudomotora, função neurovascular prejudicada e hipoglicemia assintomática.[4]
- Exames especiais raramente são necessários e podem não afetar o controle ou os desfechos.

Prevenção e tratamento de neuropatias

- O controle glicêmico rígido e estável, iniciado o mais cedo possível, demonstrou ser eficaz na prevenção do desenvolvimento de neuropatia periférica diabética e neuropatia autonômica em pacientes com diabetes do tipo 1.[4]
- Embora as evidências não sejam tão fortes para o diabetes do tipo 2 quanto para o diabetes do tipo 1, alguns estudos demonstraram uma diminuição modesta de progressão sem reversão da perda neuronal.[4] No entanto, todos esses estudos foram realizados em pacientes com doença avançada ou usando parâmetros de avaliação não recomendados para ensaios clínicos de neuropatia periférica diabética.
- É recomendado o uso de medicamentos para o alívio de neuropatia periférica diabética dolorosa e neuropatia autonômica, pois eles podem reduzir a dor, melhorar o sono e a qualidade de vida.[4]
- O tratamento precisa ser monitorado regularmente em relação aos sintomas, à adesão e aos efeitos colaterais. A frequência do acompanhamento dependerá do quadro clínico e do tratamento dado.[4]

Cuidados com os pés

- O exame físico visual do pé deve ser realizado em cada visita.

- Todos os pacientes devem ser informados sobre o autocuidado dos pés. A orientação aprimorada sobre os cuidados com os pés deve ser facilitada e deve ser feita a recomendação para uso de calçado especial.

Instruções ao paciente

Deve-se aconselhar os pacientes:

- Examinar os pés diariamente
- Usar somente calçados adequados
- Informar quaisquer sintomas ou sinais assim que surgirem, incluindo feridas e deformidades nos pés
- Manter um controle rígido da glicemia
- Certificar-se de que sabem o que fazer se tiverem episódios hipoglicêmicos
- Manter consultas médicas para verificar se há controle rígido da PA e dos lipídios séricos.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
feridas/úlceras nos pés	variável	alta
<p>Aproximadamente 15% das pessoas com diabetes desenvolvem uma úlcera nos membros inferiores em algum ponto durante a evolução da doença.^[254]</p> <p>[Fig-5]</p> <p>[Fig-7]</p> <p>Feridas não infectadas e de menor importância podem ser tratadas com solução antisséptica não irritante, trocas diárias de curativos e repouso dos pés. A redução da pressão plantar usando gesso de contato/calçado especializado acelera a recuperação.^[4]</p>		
infecção da ferida/gangrena	variável	média
<p>Problemas mais graves, como deformidades nos pés, lesões infectadas e osteomielite, são melhor tratados na consulta com especialistas em tratamento do pé diabético.</p> <p>As úlceras nos pés infectados geralmente exigem tratamento com antibióticos intravenosos, repouso no leito com elevação dos pés e desbridamento cirúrgico.</p> <p>A maioria das infecções do pé diabético é polimicrobiana, com cocos Gram-positivos aeróbios, especialmente estafilococos, os organismos causadores mais comuns. Os bacilos Gram-negativos aeróbios são copatógenos frequentes em infecções crônicas ou acompanham o tratamento com antibióticos, e os anaeróbios obrigatórios podem ser copatógenos em feridas isquêmicas ou necróticas.^[73]</p> <p>Essa é a causa principal de internação de pacientes diabéticos.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
amputação	variável	média
<p>A ulceração nos pés é um precursor comum à amputação.</p> <p>Aproximadamente 7% a 20% das úlceras nos pés acarretam, por fim, a amputação.[254]</p>		
infarto do miocárdio (IAM) silencioso	variável	média
<p>Pessoas com problemas na variabilidade da frequência cardíaca (neuropatia autonômica cardiovascular) apresentam aumento do risco de IAM silencioso e óbito.</p>		
morte	variável	média
<p>A presença de neuropatia autonômica cardiovascular e uma história autorrelatada de neuropatia são preditores da mortalidade em pacientes com diabetes do tipo 1 e do tipo 2.[63] [255]</p>		
depressão	variável	média
<p>Foi demonstrada uma associação entre a neuropatia periférica diabética e sintomas depressivos.[23]</p> <p>A presença de sintomas depressivos parece ser influenciada por: percepções da imprevisibilidade dos sintomas de neuropatia diabética (ND), ausência de controle do tratamento, restrições nas atividades da vida diária e mudanças na autopercepção social.[23]</p>		
artropatia de Charcot	variável	baixa
<p>Este é um distúrbio progressivo incomum resultando em grave destruição da arquitetura dos pés. [Fig-8]</p> <p>[Fig-7]</p> <p>Acredita-se que ele se desenvolva devido a uma combinação de fatores: perda da sensibilidade protetora nos pés; aumento do fluxo sanguíneo aos pés (devido à neuropatia autonômica) que conduz a perda óssea e ossos fracos susceptíveis a lesão; e trauma não diagnosticado.</p>		

Prognóstico

O prognóstico de pessoas com neuropatia diabética (ND) depende, em parte, da qualidade do controle do diabetes. A melhora no controle da glicemia pode retardar a progressão da neuropatia, mas a recuperação pode ser muito lenta. Ulceração dos pés e articulações de Charcot são complicações graves da neuropatia periférica.

Há evidências provenientes de estudos observacionais de que a neuropatia autonômica está associada à maior mortalidade. Isso pode, em parte, ser devido a vários outros fatores complicadores. Entretanto, as pessoas com problemas de variabilidade da frequência cardíaca (neuropatia autonômica cardiovascular) apresentam aumento do risco de infarto do miocárdio (IAM) silencioso e de óbito. Sintomas associados às

apresentações mais raras de neuropatia craniana, mononeuropatias, mononeuropatia troncular e amiotrofia diabética tendem a melhorar gradualmente com o tempo.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Diabetic foot problems: prevention and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies); Peripheral Nerve Society

Última publicação em:
2010

Management of diabetes: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2010

Internacional

IWGDF guidance on the prevention and management of foot problems in diabetes

Publicado por: International Working Group on the Diabetic Foot

Última publicação em:
2015

América do Norte

Standards of medical care in diabetes - 2018

Publicado por: American Diabetes Association

Última publicação em:
2018

Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association

Publicado por: American Diabetes Association

Última publicação em:
2017

Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity

Publicado por: Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy

Última publicação em:
2011

América do Norte

Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management

Publicado por: Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy

Última publicação em:
2011

Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies

Publicado por: Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy

Última publicação em:
2011

Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes

Publicado por: Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy

Última publicação em:
2011

Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy

Publicado por: American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation

Última publicação em:
2009

Diretrizes de tratamento

Europa

Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Type 2 diabetes in adults: management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Diabetic foot problems: prevention and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Europa

Percutaneous electrical nerve stimulation for refractory neuropathic pain

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2013

Emotional and psychological support and care in diabetes

Publicado por: NHS Diabetes; Diabetes UK

Última publicação em:
2010

Management of diabetes: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2010

Internacional

IWGDF guidance on the prevention and management of foot problems in diabetes

Publicado por: International Working Group on the Diabetic Foot

Última publicação em:
2015

América do Norte

Standards of medical care in diabetes - 2018

Publicado por: American Diabetes Association

Última publicação em:
2018

Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association

Publicado por: American Diabetes Association

Última publicação em:
2017

Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: 2016 interim update

Publicado por: Diabetes Canada

Última publicação em:
2016

Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management

Publicado por: Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy

Última publicação em:
2011

Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes

Publicado por: Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy

Última publicação em:
2011

América do Norte

Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy

Publicado por: American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation **Última publicação em:** 2011

Oceania

General practice management of type 2 diabetes: 2016 - 2018

Publicado por: Royal Australian College of General Practitioners **Última publicação em:** 2016

Nível de evidência

1. Desenvolvimento e progressão de complicações neurológicas e microvasculares: existem evidências de alta qualidade de que a insulino-terapia intensiva, com o objetivo de manter a glicemia perto da faixa normal, efetivamente adia o início e a evolução da neuropatia diabética (ND), nefropatia e retinopatia em pessoas com diabetes do tipo 1.[8]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Risco de complicações microvasculares: existem evidências de qualidade moderada de que o controle intensivo da glicemia com sulfonilureias ou insulina, em pessoas com diabetes do tipo 2 recém-diagnosticada, está associado a uma diminuição substancial no risco de complicações microvasculares ao longo de 10 anos em comparação com aquelas que recebem tratamento convencional.[29]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Sensibilidade e especificidade do limiar de percepção vibratória (LPV) na diabetes do tipo 1: existem evidências de qualidade moderada de avaliações da neuropatia periférica (LPV em oposição a avaliações padrão) em 1177 pacientes com diabetes do tipo 1 que participaram num estudo de tratamento intensivo em oposição ao convencional da diabetes mostrando que o LPV era uma medida sensível de neuropatia clínica confirmada (87%) e de neuropatia clínica definitiva (80%), além de uma medida específica de condução nervosa anormal (62%).[82]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. Desenvolvimento e progressão da neuropatia diabética (ND): existem evidências de qualidade moderada de que os pacientes com diabetes do tipo 2 tratados com várias injeções de insulina têm melhora significativa em estudos de condução nervosa ao longo de 6 anos, enquanto as medianas das velocidades de condução nervosa e do limiar de vibração deterioram com tratamento convencional com insulina durante 6 anos.[109]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
5. Melhora na dor neuropática periférica diabética: existem evidências de qualidade moderada de que a pregabalina está associada a melhoras significantes nos escores de dor (persistindo por 6 a 8 semanas) dentro de 1 semana de tratamento, em comparação com placebo. Quarenta por cento dos pacientes que recebem pregabalina relataram uma redução $\geq 50\%$ na dor em comparação aos 14.5% daqueles tratados com placebo.[124]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

6. Melhora na dor neuropática periférica diabética: existem evidências de qualidade moderada de que a administração de 60 mg de duloxetina uma vez ao dia, ou 60 mg duas vezes ao dia, está associada à melhora significativa no escore médio de intensidade da dor em 24 horas após 12 semanas em comparação com placebo em pacientes com neuropatia diabética (ND) dolorosa e sem depressão comórbida.[\[126\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

7. Melhora dos sintomas: existem evidências de qualidade moderada na forma de uma metanálise indireta que comparou a eficácia e a tolerabilidade da duloxetina com a pregabalina e a gabapentina, usando placebo como comparador comum. A duloxetina comprovou ter eficácia e tolerabilidade comparável à pregabalina e à gabapentina no tratamento da neuropatia diabética (ND).[\[128\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

8. Melhora na dor neuropática periférica diabética: existem evidências de baixa qualidade de que a amitriptilina, a imipramina e a desipramina aliviam a dor em pacientes com neuropatia diabética (ND) melhor que o placebo, tanto em pacientes depressivos como nos não depressivos. A eficácia parece ser independente de qualquer efeito antidepressivo.[\[135\]](#) [\[136\]](#) [\[137\]](#) [\[138\]](#) [\[139\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

9. Melhora na dor neuropática periférica diabética: existem evidências de baixa qualidade de que 40 mg de paroxetina ao dia reduz significativamente os sintomas de neuropatia, mas é menos eficaz que a imipramina.[\[147\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

10. Melhora na dor neuropática periférica diabética: existem evidências de baixa qualidade de que a oxicodona resulta em diminuição significativa da dor média diária, dor estável, dor total e incapacidade durante 4 semanas em comparação ao placebo no tratamento da dor na neuropatia diabética (ND).[\[153\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

11. Desenvolvimento e progressão de resultados anormais no teste autonômico : existem evidências de alta qualidade de que a insulino terapia convencional em pessoas com diabetes do tipo 1 está

associada a um declínio significativamente maior ao longo do tempo nas medições da variação R-R e do índice de Valsalva em comparação às pessoas que recebem tratamento intensivo com insulina.[166]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

12. Melhora do esvaziamento gástrico com uso de eritromicina: existem evidências de qualidade moderada na forma de diversos ensaios abertos que observaram uma melhora média no esvaziamento gástrico de >40%.[195] Um ensaio simples-cego também demonstrou melhora no esvaziamento gástrico de 50%.[195]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

13. Melhora dos sintomas de náuseas e vômitos: existem evidências de baixa qualidade de que a estimulação gástrica pode reduzir significativamente as medidas de autoavaliação para frequência e intensidade de náuseas e vômitos em pessoas com gastroparesia (a maioria diabética), apesar de não melhorar significativamente o esvaziamento gástrico.[209]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-54. [Texto completo](#)
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):620-8. [Texto completo](#)
- Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al; Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010 May;33(5):1090-6. [Texto completo](#)
- Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2886-93. [Texto completo](#)
- Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Methods of investigation for cardiac autonomic function in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):654-64. [Texto completo](#)
- Spallone V, Maiello MR, Morganti R, et al. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients. *J Hum Hypertens*. 2007 May;21(5):381-6.
- Malik R, Veves A, Tesfaye S, et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):678-84. [Texto completo](#)
- Kempler P, Amarenco G, Freeman R, et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):665-77. [Texto completo](#)
- Bril V, England J, Franklin GM, et al; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1758-65. [Texto completo](#)

Referências

1. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-54. [Texto completo](#)

2. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997 Sep;46 Suppl 2:S54-7.
3. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):620-8. [Texto completo](#)
4. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S105-18. [Texto completo](#)
5. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1719-24.
6. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993 Feb;36(2):150-4.
7. Alam U, Asghar O, Petropoulos IN, et al. Small fiber neuropathy in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):e102-3.
8. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86. [Texto completo](#)
9. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al; Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010 May;33(5):1090-6. [Texto completo](#)
10. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2886-93. [Texto completo](#)
11. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996 Nov;39(11):1377-84.
12. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989 Nov;38(11):1456-61.
13. Pirart J, Lauvaux JP, Rey W. Blood sugar and diabetic complications. *N Engl J Med*. 1978 May 18;298(20):1149.
14. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):817-24.

15. Sandbæk A, Griffin SJ, Sharp SJ, et al. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe study. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):2015-23. [Texto completo](#)
16. Charles M, Ejksjaer N, Witte DR, et al. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2244-9. [Texto completo](#)
17. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, et al; BARI 2D Investigators. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst*. 2009 Mar;14(1):1-13. [Texto completo](#)
18. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3208-15. [Texto completo](#)
19. Pritchard N, Edwards K, Russell AW, et al. Corneal confocal microscopy predicts 4-year incident peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Apr;38(4):671-5. [Texto completo](#)
20. Lovblom LE, Halpern EM, Wu T, et al. In vivo corneal confocal microscopy and prediction of future-incident neuropathy in type 1 diabetes: a preliminary longitudinal analysis. *Can J Diabetes*. 2015 Oct;39(5):390-7.
21. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al; 1999-2000 national health and nutrition examination survey. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1591-7. [Texto completo](#)
22. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-53. [Texto completo](#)
23. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2378-83. [Texto completo](#)
24. Vileikyte L, Rubin RR, Leventhal H. Psychological aspects of diabetic neuropathic foot complications: an overview. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S13-8.
25. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(1):157-62. [Texto completo](#)
26. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth With type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1226-32. [Texto completo](#)
27. Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2014 Sep;37(9):2643-6. [Texto completo](#)

28. Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, et al. Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2015 Apr;29(3):372-7. [Texto completo](#)
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
30. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23 Suppl 2:B21-9.
31. Pop-Busui R, Herman WH, Feldman EL, et al; DCCT/EDIC Research Group. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. *Curr Diab Rep*. 2010 Aug;10(4):276-82.
32. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006;29:340-344. [Texto completo](#)
33. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010 Aug 7;376(9739):419-30. [Texto completo](#)
34. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD007543. [Texto completo](#)
35. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):341-50. [Texto completo](#)
36. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006 Aug;49(8):1761-9. [Texto completo](#)
37. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1634-40. [Texto completo](#)
38. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):341-50. [Texto completo](#)
39. Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, et al. Risk factors associated with corneal nerve alteration in type 1 diabetes in the absence of neuropathy: a longitudinal in vivo corneal confocal microscopy study. *Cornea*. 2016 Jun;35(6):847-52.
40. Pop-Busui R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006 Jul-Aug;22(4):257-73.
41. Stevens MJ, Pop-Busui R, Greene DA, et al. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Porte DJ, Sherwin R, Rifkin H, eds. *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. Stamford, CT: Appleton and Lange; 2002.

42. Vincent AM, Russell JW, Low P, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev.* 2004 Aug;25(4):612-28. [Texto completo](#)
43. Sullivan KA, Feldman EL. New developments in diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2005 Oct;18(5):586-90.
44. Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis.* 2011 Sep;218(1):13-8.
45. Kazamel M, Dyck PJ. Sensory manifestations of diabetic neuropathies: anatomical and clinical correlations. *Prosthet Orthot Int.* 2015 Feb;39(1):7-16.
46. Laverdet B, Danigo A, Girard D, et al. Skin innervation: important roles during normal and pathological cutaneous repair. *Histol Histopathol.* 2015 Aug;30(8):875-92.
47. Dehghani C, Russell AW, Perkins BA, et al. A rapid decline in corneal small fibers and occurrence of foot ulceration and Charcot foot. *J Diabetes Complications.* 2016 Nov - Dec;30(8):1437-9. [Texto completo](#)
48. Cheng YJ, Gregg EW, Kahn HS, et al. Peripheral insensate neuropathy - a tall problem for US adults? *Am J Epidemiol.* 2006 Nov 1;164(9):873-80. [Texto completo](#)
49. Kote GS, Bhat AN, Thajuddeen K, et al. Peripheral insensate neuropathy - is height a risk factor? *J Clin Diagn Res.* 2013 Feb;7(2):296-301. [Texto completo](#)
50. Tseng CH. Prevalence of lower-extremity amputation among patients with diabetes mellitus: is height a factor? *CMAJ.* 2006 Jan 31;174(3):319-23. [Texto completo](#)
51. Davis TM, Yeap BB, Davis WA, et al. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2008 Apr;51(4):562-6.
52. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, et al. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1980 Feb;92(2 Pt 2):301-3.
53. Ejlskjaer NT, Bradley JL, Buxton-Thomas MS, et al. Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis. *Diabet Med.* 1999 Jun;16(6):488-95.
54. Granberg V, Ejlskjaer N, Peakman M, et al. Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2005 Aug;28(8):1959-64. [Texto completo](#)
55. Rabinowe SL, Brown FM, Watts M, et al. Complement-fixing antibodies to sympathetic and parasympathetic tissues in IDDM. Autonomic brake index and heart-rate variation. *Diabetes Care.* 1990 Oct;13(10):1084-8.
56. Stroud CR, Heller SR, Ward JD, et al. Analysis of antibodies against components of the autonomic nervous system in diabetes mellitus. *QJM.* 1997 Sep;90(9):577-85.

57. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):528.
58. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1754-61. [Texto completo](#)
59. Thurman DJ, Stevens JA, Rao JK; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: assessing patients in a neurology practice for risk of falls (an evidence-based review). *Neurology*. 2008 Feb 5;70(6):473-9. [Texto completo](#)
60. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1553-79. [Texto completo](#)
61. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012 Aug;5(4):463-78.
62. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):434-41. [Texto completo](#)
63. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007 Jan 23;115(3):387-97. [Texto completo](#)
64. Smith DS, Ferris CD. Current concepts in diabetic gastroparesis. *Drugs*. 2003;63(13):1339-58.
65. Murray CD, Martin NM, Patterson M, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut*. 2005 Dec;54(12):1693-8. [Texto completo](#)
66. Enzlin P, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research. *Diabet Med*. 1998 Oct;15(10):809-15.
67. Olsen SE, Bjørgaas MR, Åsvold BO, et al. Impaired awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes is not associated with autonomic dysfunction or peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2016 Mar;39(3):426-33. [Texto completo](#)
68. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2942-7. [Texto completo](#)
69. Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology*. 2011 Mar 22;76(12):1099-105.
70. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, et al. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res*. 2004 May;13(4):833-44.
71. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, et al. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998 Feb 9;158(3):289-92.

72. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Jul;108(5):477-81.
73. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):e132-73. [Texto completo](#)
74. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:163-78. [Texto completo](#)
75. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):199-207. [Texto completo](#)
76. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17(7):903-12, e44-9. [Texto completo](#)
77. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al; American Academy of Neurology. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Neurology*. 2009 Jan 13;72(2):177-84. [Texto completo](#)
78. Chen X, Graham J, Dabbah MA, et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):1138-44. [Texto completo](#)
79. Vas PR, Green AQ, Rayman G. Small fibre dysfunction, microvascular complications and glycaemic control in type 1 diabetes: a case-control study. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):795-800. [Texto completo](#)
80. Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):898-904. [Texto completo](#)
81. Siao P, Cros DP. Quantitative sensory testing. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003 May;14(2):261-86.
82. Martin CL, Waberski BH, Pop-Busui R, et al; DCCT/EDIC Research Group. Vibration perception threshold as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2635-41. [Texto completo](#)
83. Tavakoli M, Begum P, McLaughlin J, et al. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Muscle Nerve*. 2015 Sep;52(3):363-70.
84. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Methods of investigation for cardiac autonomic function in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):654-64. [Texto completo](#)

85. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, et al; KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):556-61. [Texto completo](#)
86. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*. 2009 Jul;56(1):81-8.
87. Mayaudon H, Miloché PO, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010 Dec;36(6 Pt 1):450-4.
88. Asghar O, Arumugam P, Armstrong IS, et al. Individuals with impaired glucose tolerance demonstrate normal cardiac sympathetic innervation using I-123 mIBG scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2015 Dec;22(6):1262-8.
89. Spallone V, Maiello MR, Morganti R, et al. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients. *J Hum Hypertens*. 2007 May;21(5):381-6.
90. Hamner JW, Taylor JA. Automated quantification of sympathetic beat-by-beat activity, independent of signal quality. *J Appl Physiol*. 2001 Sep;91(3):1199-206. [Texto completo](#)
91. Malik R, Veves A, Tesfaye S, et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):678-84. [Texto completo](#)
92. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, et al; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):665-77. [Texto completo](#)
93. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-27. [Texto completo](#)
94. Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1792-7. [Texto completo](#)
95. Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2009 Dec;40(6):976-84.
96. Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2608-12.
97. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1458-86. [Texto completo](#)
98. Dyck PJ, Norell JE, Tritschler H, et al. Challenges in design of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2619-25. [Texto completo](#)

99. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1578-84. [Texto completo](#)
100. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, et al. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Nov;15(11):948-53. [Texto completo](#)
101. Eranki VG, Santosh R, Rajitha K, et al. Sudomotor function assessment as a screening tool for microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Sep;101(3):e11-3.
102. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al; German Diabetes Study (GDS) Group. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014 Jul;63(7):2454-63. [Texto completo](#)
103. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994 Nov;17(11):1281-9.
104. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, et al. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*. 1993 Jul;36(7):615-21.
105. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia*. 1998 Nov;41(11):1263-9.
106. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, et al; DCCT/EDIC Research Group. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012 Jul;29(7):937-44.
107. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995 Dec;38(6):869-80.
108. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8. [Texto completo](#)
109. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995 May;28(2):103-17.
110. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1990 Apr 12;322(15):1031-7.
111. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1997 Nov;42(5):727-36.

112. Tavakoli M, Mitu-Pretorian M, Petropoulos IN, et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes*. 2013 Jan;62(1):254-60. [Texto completo](#)
113. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med*. 2002 Oct;19(10):870-3.
114. Dorresteijn JA, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:101-6. [Texto completo](#)
115. Landsman A, Agnew P, Parish L, et al. Diabetic foot ulcers treated with becaplermin and TheraGauze, a moisture-controlling smart dressing: a randomized, multicenter, prospective analysis. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010 May-Jun;100(3):155-60.
116. Roukis TS, Schade VL. Percutaneous flexor tenotomy for treatment of neuropathic toe ulceration secondary to toe contracture in persons with diabetes: a systematic review. *J Foot Ankle Surg*. 2009 Nov-Dec;48(6):684-9.
117. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1294-9. [Texto completo](#)
118. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2012 Sep-Oct;26(5):424-9. [Texto completo](#)
119. Bril V, England J, Franklin GM, et al; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1758-65. [Texto completo](#)
120. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. [Texto completo](#)
121. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007076. [Texto completo](#)
122. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1448-54. [Texto completo](#)
123. Raskin P, Huffman C, Toth C, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *Clin J Pain*. 2014 May;30(5):379-90.
124. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004 Aug;110(3):628-38.
125. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3;(1):CD007115. [Texto completo](#)

126. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1411-20.
127. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, et al. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med*. 2006 Sep-Oct;7(5):373-85.
128. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol*. 2009 Feb 10;9:6. [Texto completo](#)
129. Irving G, Tanenberg RJ, Raskin J, et al. Comparative safety and tolerability of duloxetine vs. pregabalin vs. duloxetine plus gabapentin in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Int J Clin Pract*. 2014 Sep;68(9):1130-40.
130. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9;(6):CD007938. [Texto completo](#)
131. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013 Dec;154(12):2616-25.
132. Bouhassira D, Wilhelm S, Schacht A, et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. *Pain*. 2014 Oct;155(10):2171-9. [Texto completo](#)
133. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, et al. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain*. 2015 May;156(5):958-66.
134. Joss JD. Tricyclic antidepressant use in diabetic neuropathy. *Ann Pharmacother*. 1999 Sep;33(9):996-1000.
135. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992 May 7;326(19):1250-6.
136. Kvinesdal B, Molin J, Frøland A, et al. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA*. 1984 Apr 6;251(13):1727-30.
137. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987 Apr;37(4):589-96.
138. Sindrup SH, Ejlersen B, Frøland A, et al. Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(2):151-3.
139. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, et al. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain*. 1991 Apr;45(1):3-9.
140. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*. 1996 Dec;68(2-3):217-27.

141. Richelson E. Pharmacology of antidepressants - characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin Proc.* 1994 Nov;69(11):1069-81.
142. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 6;(7):CD008242. [Texto completo](#)
143. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, et al. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 8;(1):CD011209. [Texto completo](#)
144. Hearn L, Derry S, Phillips T, et al. Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 19;(5):CD010769. [Texto completo](#)
145. Hearn L, Moore RA, Derry S, et al. Desipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 23;(9):CD011003. [Texto completo](#)
146. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 23;(8):CD011091. [Texto completo](#)
147. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain.* 1990 Aug;42(2):135-44.
148. Goodnick PJ, Jimenez I, Kumar A. Sertraline in diabetic neuropathy: preliminary results. *Ann Clin Psychiatry.* 1997 Dec;9(4):255-7.
149. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Feb 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
150. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 15;(6):CD003726. [Texto completo](#)
151. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, 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 Aug;37(8):2302-9. [Texto completo](#)
152. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 29;(8):CD006146. [Texto completo](#)
153. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2003 Sep;105(1-2):71-8.
154. Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 28;(7):CD010692. [Texto completo](#)
155. Gibbons CH, Wang N, Freeman R. Capsaicin induces degeneration of cutaneous autonomic nerve fibers. *Ann Neurol.* 2010 Dec;68(6):888-98. [Texto completo](#)
156. Derry S, Rice AS, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 13;(1):CD007393. [Texto completo](#)

157. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010 Jan 12;74(2):173-6. [Texto completo](#)
158. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care*. 1997 Nov;20(11):1702-5.
159. Julka IS, Alvaro M, Kumar D. Beneficial effects of electrical stimulation on neuropathic symptoms in diabetes patients. *J Foot Ankle Surg*. 1998 May-Jun;37(3):191-4.
160. Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 Feb;39(2):115-21.
161. National Institute for Health and Care Excellence. Percutaneous electrical nerve stimulation for refractory neuropathic pain. Mar 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
162. de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain*. 2014 Nov;155(11):2426-31.
163. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):3016-24. [Texto completo](#)
164. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Aug;14(8):473.
165. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):580-91. [Texto completo](#)
166. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998 Apr;41(4):416-23.
167. MacLean AR, Allen EV. Orthostatic hypotension and orthostatic tachycardia: treatment with "head-up" bed. *JAMA*. 1940;115(25):2162-7. [Texto completo](#)
168. Schatz IJ, Podolsky S, Frame B. Idiopathic orthostatic hypotension. Diagnosis and treatment. *JAMA*. 1963 Nov 9;186(6):537-40.
169. Levin JM, Ravenna P, Weiss M. Idiopathic orthostatic hypotension. Treatment with a commercially available counterpressure suit. *Arch Intern Med*. 1964 Jul;114(1):145-8.
170. Lewis HD Jr, Dunn M. Orthostatic hypotension syndrome. A case report. *Am Heart J*. 1967 Sep;74(3):396-401.
171. Sheps SG. Use of an elastic garment in the treatment of orthostatic hypotension. *Cardiology*. 1976;61 suppl 1:271-9.

172. Tanaka H, Yamaguchi H, Tamai H. Treatment of orthostatic intolerance with inflatable abdominal band. *Lancet*. 1997 Jan 18;349(9046):175.
173. Smit AA, Hardjowijono MA, Wieling W. Are portable folding chairs useful to combat orthostatic hypotension? *Ann Neurol*. 1997 Dec;42(6):975-8.
174. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet*. 1992 Apr 11;339(8798):897-8.
175. Schatz IJ, Miller MJ, Frame B. Corticosteroids in the management of orthostatic hypotension. *Cardiology*. 1976;61 suppl 1:280-9.
176. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res*. 2000 Feb;10(1):35-42.
177. Hickler RB, Thompson GR, Fox LM, et al. Successful treatment of orthostatic hypotension with 9-alpha-fluorohydrocortisone. *N Engl J Med*. 1959 Oct 15;261:788-91.
178. Bannister R, Ardill L, Fentem P. An assessment of various methods of treatment of idiopathic orthostatic hypotension. *Q J Med*. 1969 Oct;38(152):377-95.
179. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. *Br Med J*. 1976 Apr 10;1(6014):872-4. [Texto completo](#)
180. Chobanian AV, Volicer L, Tiffet CP, et al. Mineralocorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 1979 Jul 12;301(2):68-73.
181. Robertson D, Davis TL. Recent advances in the treatment of orthostatic hypotension. *Neurology*. 1995 Apr;45(4 Suppl 5):S26-32.
182. Zachariah PK, Bloedow DC, Moyer TP, et al. Pharmacodynamics of midodrine, an antihypotensive agent. *Clin Pharmacol Ther*. 1986 May;39(5):586-91.
183. McTavish D, Goa KL. Midodrine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. *Drugs*. 1989 Nov;38(5):757-77.
184. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA*. 1997 Apr 2;277(13):1046-51. [Erratum in: *JAMA*. 1997 Aug 6;278(5):388.]
185. Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, et al. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine). *Neurology*. 1988 Jun;38(6):951-6.
186. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*. 1998 Jul;51(1):120-4.
187. Freeman R. Treatment of orthostatic hypotension. *Semin Neurol*. 2003 Dec;23(4):435-42.

188. Mathias CJ, Kimber JR. Treatment of postural hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Sep;65(3):285-9. [Texto completo](#)
189. Winkler AS, Landau S, Watkins P, et al. Observations on haematological and cardiovascular effects of erythropoietin treatment in multiple system atrophy with sympathetic failure. *Clin Auton Res*. 2002 Jun;12(3):203-6.
190. Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med*. 1993 Aug 26;329(9):611-5. [Texto completo](#)
191. Perera R, Isola L, Kaufmann H. Effect of recombinant erythropoietin on anemia and orthostatic hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res*. 1995 Sep;5(4):211-3.
192. Vinik AI. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med*. 1999 Aug 30;107(2B):17-26S.
193. Vinik AI. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clin Geriatr Med*. 1999 May;15(2):293-320.
194. Verne GN, Sninsky CA. Diabetes and the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998 Dec;27(4):861-74, vi-vii.
195. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, et al. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion*. 1999 Sep-Oct;60(5):422-7.
196. Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol*. 1989 Sep;257(3 Pt 1):G470-4.
197. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol*. 1993 Feb;88(2):203-7.
198. DiBaise JK, Quigley EM. Efficacy of prolonged administration of intravenous erythromycin in an ambulatory setting as treatment of severe gastroparesis: one center's experience. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Mar;28(2):131-4.
199. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. Jul 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
200. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, et al. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1985 Jan;30(1):1-9.
201. Patterson D, Abell T, Rothstein R, et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1230-4.
202. Ahmad N, Keith-Ferris J, Gooden E, et al. Making a case for domperidone in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2006 Dec;6(6):571-6.
203. European Medicines Agency. CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. Apr 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)

204. Lacy BE, Zayat EN, Crowell MD, et al. Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis: a preliminary report. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jun;97(6):1548-52.
205. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, et al. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest Endosc*. 2002 Jun;55(7):920-3.
206. Lacy BE, Crowell MD, Schettler-Duncan A, et al. The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2341-7.
207. McCallum RW, Chen JD, Lin Z, et al. Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis. *Gastroenterology*. 1998 Mar;114(3):456-61.
208. Bellahsène BE, Lind CD, Schirmer BD, et al. Acceleration of gastric emptying with electrical stimulation in a canine model of gastroparesis. *Am J Physiol*. 1992 May;262(5 Pt 1):G826-34.
209. Forster J, Sarosiek I, Delcore R, et al. Gastric pacing is a new surgical treatment for gastroparesis. *Am J Surg*. 2001 Dec;182(6):676-81.
210. Green PA, Berge KG, Sprague RG. Control of diabetic diarrhea with antibiotic therapy. *Diabetes*. 1968 Jun;17(6):385-7.
211. Tsai ST, Vinik AI, Brunner JF. Diabetic diarrhea and somatostatin. *Ann Intern Med*. 1986 Jun;104(6):894.
212. von der Ohe MR, Camilleri M, Thomforde GM, et al. Differential regional effects of octreotide on human gastrointestinal motor function. *Gut*. 1995 May;36(5):743-8. [Texto completo](#)
213. Phé V, Rouprêt M. Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab*. 2012 Feb;38(1):1-13.
214. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA*. 1999 Feb 3;281(5):421-6. [Texto completo](#)
215. Goldstein I, Kim E, Steers WD, et al. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction with a high prevalence of comorbid conditions: results from MOMENTUS: multiple observations in men with erectile dysfunction in National Tadalafil Study in the US. *J Sex Med*. 2007 Jan;4(1):166-75.
216. Virag R, Frydman D, Legman M, et al. Intracavernous injection of papaverine as a diagnostic and therapeutic method in erectile failure. *Angiology*. 1984 Feb;35(2):79-87.
217. Spollett GR. Assessment and management of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Educ*. 1999 Jan-Feb;25(1):65-73.
218. Saulie BA, Campbell RK. Treating erectile dysfunction in diabetes patients. *Diabetes Educ*. 1997 Jan-Feb;23(1):29-33, 35-6, 38.
219. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes*. 1997 Sep;46 Suppl 2:S82-9.

220. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, et al; SNK-860 Diabetic Neuropathy Study Group. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care*. 2001 Oct;24(10):1776-82.
221. Asano T, Saito Y, Kawakami M, et al; Fidarestat Clinical Pharmacology Study Group. Fidarestat (SNK-860), a potent aldose reductase inhibitor, normalizes the elevated sorbitol accumulation in erythrocytes of diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2002 Mar-Apr;16(2):133-8.
222. Bril V, Buchanan RA. Long-term effects of ranirestat (AS-3201) on peripheral nerve function in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29(1):68-72. [Texto completo](#)
223. Bril V, Hirose T, Tomioka S, et al. Ranirestat Study Group. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1256-60. [Texto completo](#)
224. Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, et al. ADCT Study Group. Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat. *Diabet Med*. 2008 Jul;25(7):818-25. [Texto completo](#)
225. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD004572. [Texto completo](#)
226. Stavniichuk R, Drel VR, Shevalye H, et al. Baicalein alleviates diabetic peripheral neuropathy through inhibition of oxidative-nitrosative stress and p38 MAPK activation. *Exp Neurol*. 2011 Jul;230(1):106-13.
227. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1999 Aug;22(8):1296-301.
228. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):421-30.
229. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):770-6. [Texto completo](#)
230. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2054-60.
231. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279. [Texto completo](#)
232. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, et al. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. NGF Study Group. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):695-702.
233. Apfel SC. Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? *Int Rev Neurobiol*. 2002;50:393-413.

234. Quattraro A, Roca P, Donzella C, et al. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1995 Jan;38(1):123.
235. Onofrj M, Fulgente T, Melchionda D, et al. L-acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1995;15(1):9-15.
236. Scarpini E, Sacilotto G, Baron P, et al. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV+ patients. *J Peripher Nerv Syst*. 1997;2(3):250-2.
237. Evans JD, Jacobs TF, Evans EW. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother*. 2008 Nov;42(11):1686-91.
238. Sima AA, Calvani M, Mehra M, et al. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):89-94. [Texto completo](#)
239. Drel VR, Pacher P, Stavniichuk R, et al. Poly(ADP-ribose)polymerase inhibition counteracts renal hypertrophy and multiple manifestations of peripheral neuropathy in diabetic Akita mice. *Int J Mol Med*. 2011 Oct;28(4):629-35. [Texto completo](#)
240. Sima AA, Kamiya H. Is C-peptide replacement the missing link for successful treatment of neurological complications in type 1 diabetes? *Curr Drug Targets*. 2008 Jan;9(1):37-46.
241. Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, et al. C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):71-6. [Texto completo](#)
242. Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, et al. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-Peptide in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003 Feb;52(2):536-41. [Texto completo](#)
243. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of CBX129801 in patients with type 1 diabetes (NCT01681290). Jan 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
244. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, et al. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med*. 2013 Feb;126(2):141-9. [Texto completo](#)
245. Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, et al. Efficacy and safety of the alpha(4)beta(2) neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012 Apr;153(4):862-8.
246. Tack J, Depoortere I, Bisschops R, et al. Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 1;22(9):847-53.
247. Ejskjaer N, Wo JM, Esfandyari T, et al. A phase 2a, randomized, double-blind 28-day study of TZP-102, a ghrelin receptor agonist for diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Feb;25(2):e140-50.
248. McCallum RW, Lembo A, Esfandyari T, et al; TZP-102 Phase 2b Study Group. Phase 2b, randomized, double-blind 12-week studies of TZP-102, a ghrelin receptor agonist for diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Nov;25(11):e705-17.

249. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol*. 1995 Nov;52(11):1053-61.
250. Krendel DA, Zacharias A, Younger DS. Autoimmune diabetic neuropathy. *Neurol Clin*. 1997 Nov;15(4):959-71.
251. Pascoe MK, Low PA, Windebank AJ, et al. Subacute diabetic proximal neuropathy. *Mayo Clin Proc*. 1997 Dec;72(12):1123-32.
252. Jaradeh SS, Prieto TE, Lobeck LJ. Progressive polyradiculoneuropathy in diabetes: correlation of variables and clinical outcome after immunotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Nov;67(5):607-12. [Texto completo](#)
253. Iles KI, Anderson EJ, Cahill ML, et al. Balance interventions for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *J Geriatr Phys Ther*. 2011 Jul-Sep;34(3):109-16.
254. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al; American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006 Sep-Oct;45(5 Suppl):S1-66. [Texto completo](#)
255. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):721-7. [Texto completo](#)
256. American Diabetes Association. 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S7-12. [Texto completo](#)
257. Arad Y, Fonseca V, Peters A, et al. Beyond the monofilament for the insensate diabetic foot: a systematic review of randomized trials to prevent the occurrence of plantar foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):1041-6. [Texto completo](#)

Imagens

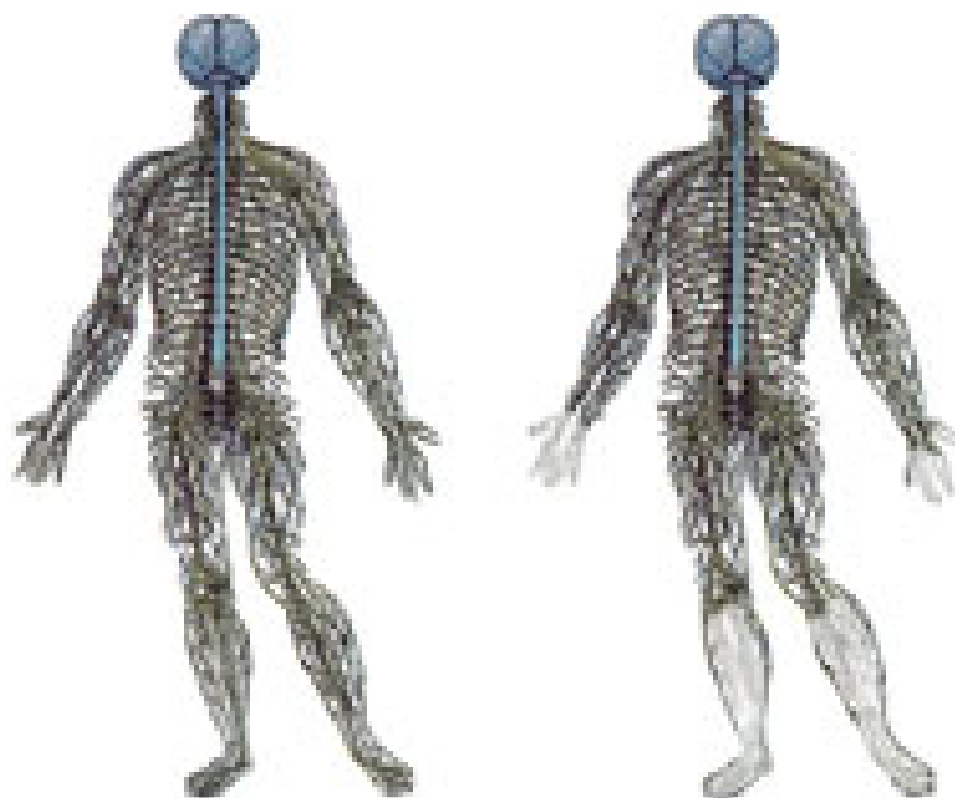


Figura 1: Perda axonal progressiva na neuropatia periférica diabética

Edwards JL, et al. Pharmacol Ther. 2008;120:1-34; usada com permissão



Figura 2: Úlcera plantar em decorrência de uma moeda no sapato de um paciente com pé insensível

Do acervo do Dr. Rayaz Malik, Weill Cornell Medicine

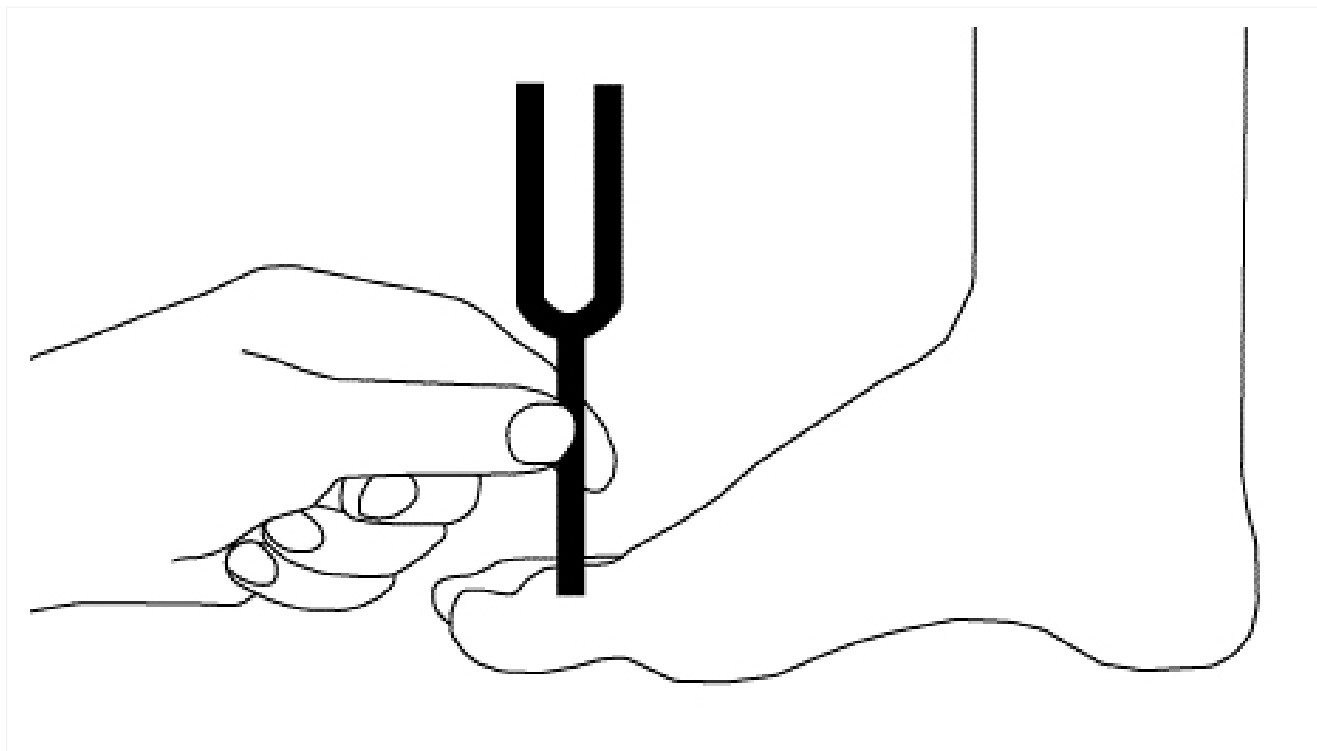


Figura 3: Testes vibratórios

Criado pelo BMJ Group

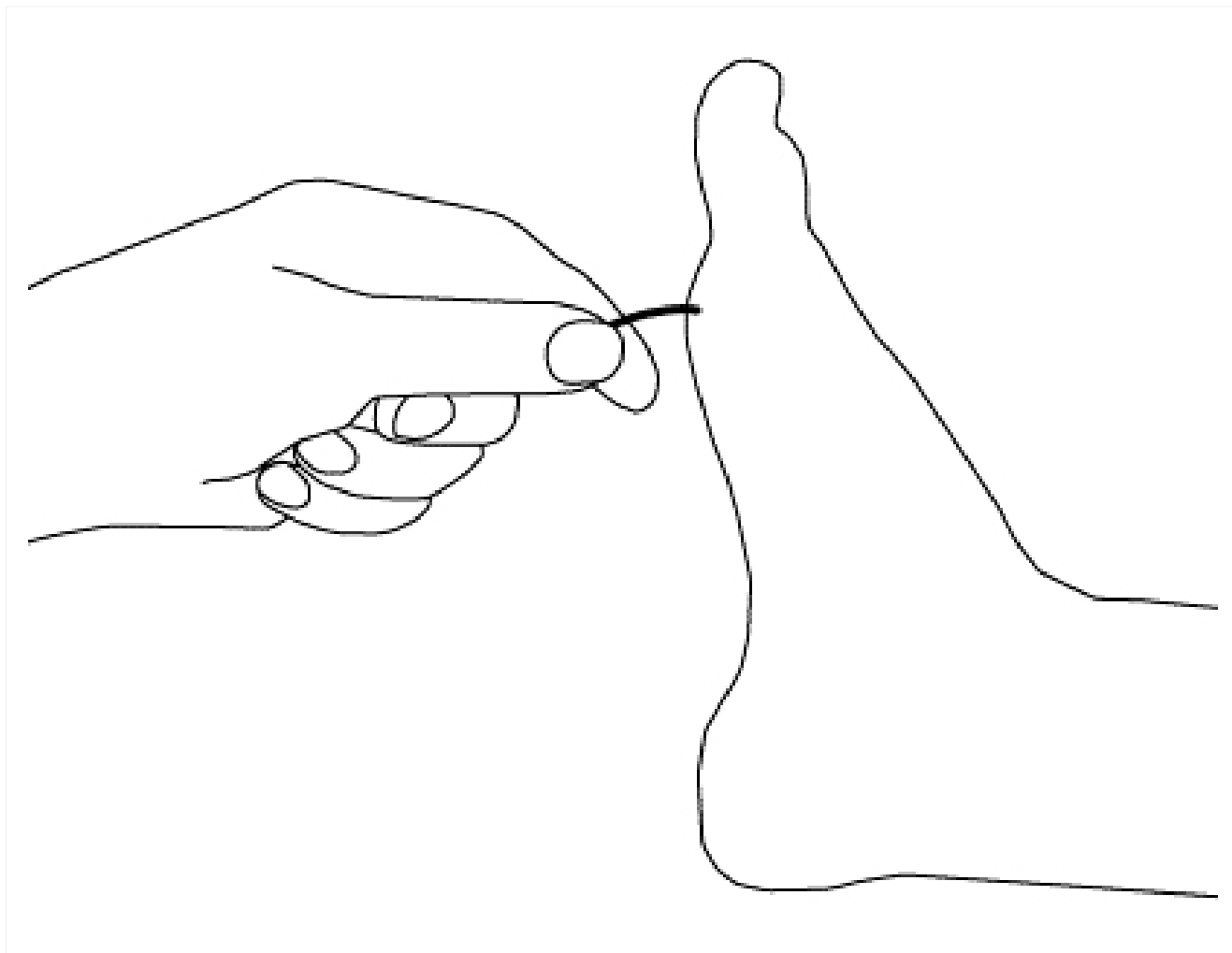


Figura 4: Teste de sensibilidade tátil com monofilamento

Criado pelo BMJ Group



Figura 5: Úlcera plantar em paciente com diabetes do tipo 1

Do acervo da Dra. Rodica Pop-Busui, Universidade de Michigan

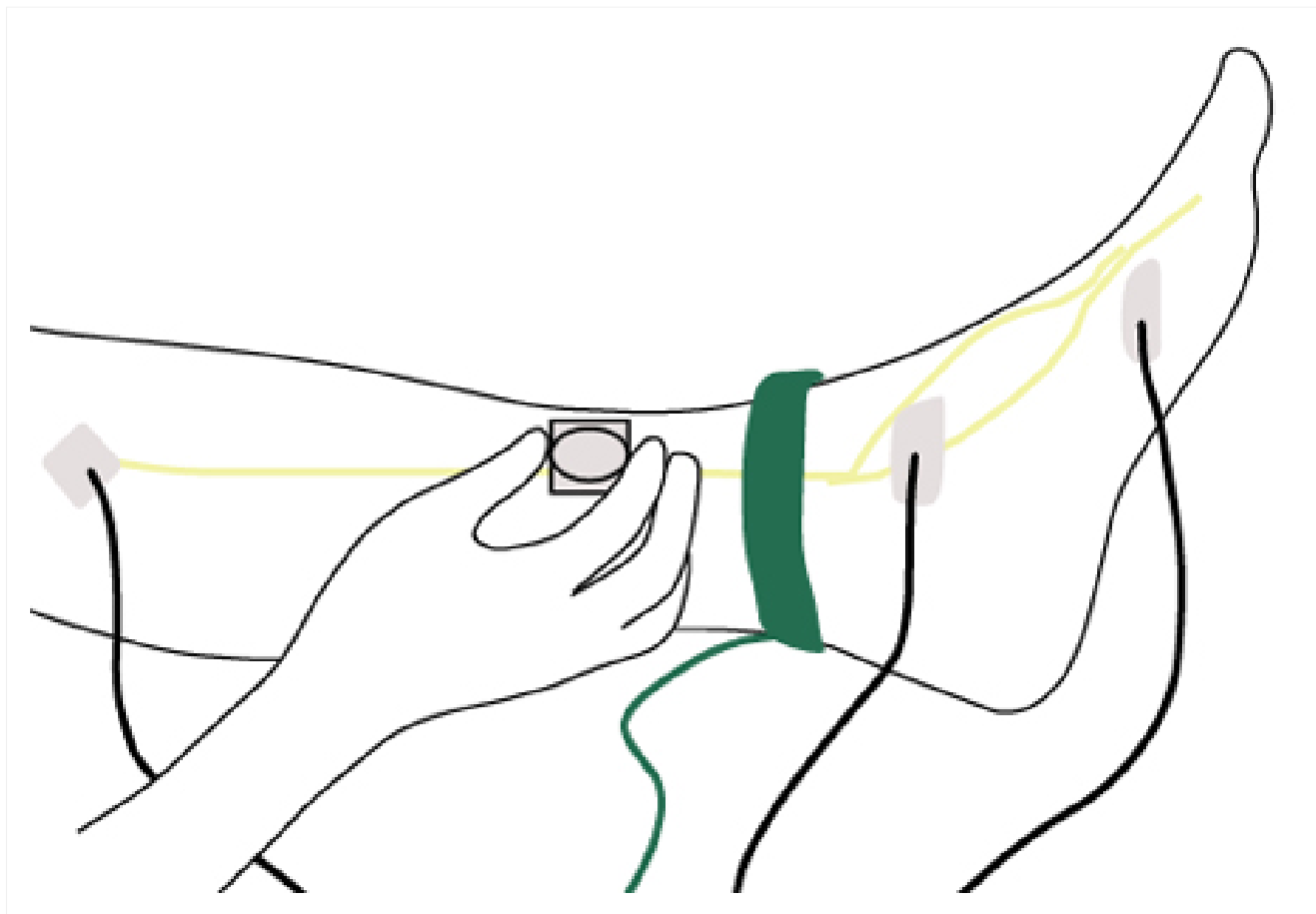


Figura 6: Teste de condução nervosa da parte inferior das pernas

Criado pelo BMJ Group





Figura 8: Artropatia de Charcot em paciente com diabetes

Do acervo da Dra. Rodica Pop-Busui, Universidade de Michigan

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Rayaz A. Malik, BSc (Hons), MSc, MBChB, FRCP, PhD

Professor of Medicine

Organizational Official for the Human Research Protection Program, Weill Cornell Medicine - Qatar, Doha, Qatar

DIVULGAÇÕES: RAM is on speaker panels for Eli Lilly, Novo Nordisk, and Pfizer; he is on advisory boards for Novo Nordisk and Pfizer. RAM is an author of a number of references cited in this monograph.

Uazman Alam, BSc, MBChB, MPHe, PhD

Speciality Registrar in Diabetes & Endocrinology and General Internal Medicine

University of Manchester, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: UA serves on advisory boards for Eli Lilly.

Shazli Azmi, MBChB, MRCP

SpR Diabetes and Endocrinology

Diabetes and Endocrinology, University of Manchester, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: SA declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Rayaz Malik, Dr Uazman Alam, and Dr Shazli Azmi would like to gratefully acknowledge Dr Rodica Pop-Busui and Dr Eva Feldman, the previous contributors to this monograph. RPB declares that she has received speaking honoraria from Pfizer and research support from Amylin Pharmaceuticals; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Health/National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; American Diabetes Association; and Juvenile Diabetes Research Foundation. RPB is an author of several references cited in this monograph. EF is an author of a number of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Zachary T. Bloomgarden, MD

Clinical Professor

Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: ZTB declares that he has no competing interests.

Rajesh K. Garg, MD

Assistant Professor of Medicine

Harvard Medical School, Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: RKG has received consultant fees from Aventis and Novartis, and speaker fees from Novartis.

Edward Jude, MBBS, MD, MRCP, DNB

Consultant and Honorary Senior Lecturer

Tameside General Hospital, Diabetes Centre, Ashton Under Lyne, Lancashire, UK

Colaboradores:

DIVULGAÇÕES: EJ has received funding for conferences and lectures from Pfizer and Boehringer Ingelheim.