

Inaeh de Paula Oliveira

**Caracterização da prevalência da dor neuropática em diabetes, validação
de instrumentos de rastreio da dor e correlação com neuropatologia**

Versão Parcial

Entrega da dissertação ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Anatomia

Orientadora: Prof.^a Dra. Camila Squarzoni Dale

São Paulo

2020

Resumo

De Paula-Oliveira, I. **Caracterização da prevalência da dor neuropática em diabetes, validação de instrumentos de rastreio da dor e correlação com neuropatologia cutânea.** 2020. 98 f. Dissertação (Mestrado em Biologia de Sistemas- Área de Concentração: Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

A neuropatia diabética (ND) é uma das complicações mais comuns do diabetes, atingindo cerca de 50% dos pacientes portadores da doença. Dentre os diversos sintomas da ND, destaca-se o desenvolvimento de dor crônica, que acomete principalmente as extremidades, manifestando-se como respostas exacerbadas para estímulos sensoriais. Os tratamentos convencionais disponíveis para a neuropatia em geral, incluindo a dor associada, ainda são inadequados, e insatisfatórios, e beneficiam apenas uma pequena parcela dos pacientes. O que sugere que estes indivíduos sejam heterogêneos, pois apresentam variedades distintas de sintomas sensoriais e qualidades nociceptivas, que impedem o correto diagnóstico de sua comorbidade sensorial e consequentemente, o tratamento adequando de suas algias. Dessa forma, delinear os dados epidemiológicos e clínicos existentes, bem como conjuntos de sintomas sensoriais característicos para cada entidade da doença, pode ser de grande valia para o direcionamento de tratamentos mais adequados e específicos a estes pacientes. O projeto teve como objetivo determinar os perfis sensoriais de pacientes diabéticos por meio da aplicação de questionários e realização do teste quantitativo sensorial. Os resultados aqui obtidos demonstram que 70% da amostra estudada apresenta algum tipo de dor, sendo que a mesma traz um impacto negativo na vida dos voluntários com DM. Foi possível detectar também os três perfis distintos na amostra, sendo estes separados de acordo os sintomas de dor. Ainda, os voluntários apresentaram avançado comprometimento sensorial, como consequência da degeneração das fibras nervosas periféricas amielínicas e mielinizadas. O estudo reforça a importância do acompanhamento clínico dos pacientes com diagnóstico de DM a longo prazo, a fim de conhecê-los quanto aos seus perfis de sintomas e sensibilidade exteroceptiva.

Palavras chave: neuropatia diabética periférica, teste quantitativo sensorial, fibras nervosas intraepidérmicas

Abstract

De Paula-Oliveira, I. **Caracterização da prevalência da dor neuropática em diabetes, validação de instrumentos de rastreamento da dor e correlação com neuropatologia cutânea.** 2020. 98 f. Dissertação (Mestrado em Biologia de Sistemas- Área de Concentração: Ciências Morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Diabetic neuropathy (DN) is one of the most common complications of diabetes, affecting about 50% of patients with the disease. Among the several symptoms of DN, there is the development of chronic pain, which mainly affects the extremities, manifesting as exacerbated responses to sensory stimuli. The conventional treatments available for general neuropathy, including associated pain, are still inadequate, unsatisfactory, and benefit only a small portion of patients, suggesting that these individuals are heterogeneous and present both distinct varieties of sensory symptoms and nociceptive qualities, which prevents the correct diagnosis of its sensory comorbidity and consequently, the appropriate treatment of its pain. Thus, delineating the typical epidemiological and clinical data, as well as the characteristic sensory symptom sets for each disease entity, can be of great value in directing the most used and specific treatment for these patients. Furthermore, this knowledge may be important for the design of future clinical trials and for the development of commonly used drugs for patients who are not yet using the appropriate drugs currently available. The study aims to determine the different sensory profiles through the application of questionnaires and the realization of the quantitative sensory test in diabetic patients. The results obtained here demonstrate that 70% of the studied sample, presents some type of pain, which has a negative impact on the lives of volunteers with DM. It was also possible to detect the three distinct profiles in the sample, which were separated according to the pain symptoms. The volunteers also presented advanced sensory impairment, as consequence of the degeneration of the myelinated and not myelinated peripheral nerve fibers. The study reinforces the importance of clinical monitoring of patients diagnosed with DM in the long term, in order to know them regarding their symptom profiles and exteroceptive sensitivity.

Key-words: Peripheral diabetic neuropathy, quantitative sensory test, intraepidermal nervous fiber,

1. Introdução

1.1 Dor

A dor tem um importante papel de proteção do nosso organismo, a capacidade de senti-la nos adverte contra possíveis danos teciduais iminentes ou reais, além de gerar respostas reflexas e comportamentais para conter danos (WOOLF, 1995). Dor é uma condição multifatorial e de entendimento complexo, sendo definida pela *International Association fo the Study of Pain* (IASP) nos últimos anos como “Experiencia sensorial e emocional desagradável, associada ou semelhante à um dano real ou potencial dos tecidos” (RAJA et al, 2020).

Fisiologicamente, o fenômeno sensitivo-doloroso se inicia através da transformação de estímulos ambientais, sejam eles físicos ou químicos, em potenciais de ação, que através das fibras nervosas periféricas conduzem o sinal para o sistema nervoso central (TEIXEIRA et al, 2001). A transformação do estímulo é chamada de transdução e ocorre por meio dos nociceptores presentes em tecidos sejam eles superficiais, profundos ou vísceras, que apresentam terminações nervosas livres, de alto limiar de ativação que levam a informação em direção ao sistema nervoso central (SNC).

O corpo celular desses neurônios está localizado nos gânglios da coluna posterior da medula espinal (CPME) e suas ramificações centrais terminam de uma maneira altamente organizada. Os neurônios aferentes que transmitem distintas modalidades sensoriais terminam em lâminas diferentes (Lâminas I, II, III e IV), havendo uma forte relação da organização anatômica com o processamento da informação. A modulação do estímulo doloroso ocorre através da comunicação dos neurônios aferentes primários com os de segunda ordem na CPME que ascendem para o tálamo onde se comunicam com os neurônios de terceira ordem que se projetam para o córtex sensorial (KANDEL et al, 2014; KUNER; FLOR, 2017; SCHAIBLE; RICHTER, 2004).

Existem diversas maneiras para descrever a dor. De forma temporal, a dor pode ser classificada como aguda ou crônica. No entanto esses conceitos podem ser subjetivos, uma vez que a dor aguda é definida como de início recente, de duração limitada e diretamente

relacionada a uma lesão ou a um processo patológico (MCKUNE et al, 2015; MACINTYRE et al., 2010).

No caso de dor crônica, a mesma persiste além do período esperado, após a cura de uma doença ou injúria e está diretamente relacionada a processos inflamatórios crônicos, doenças neurodegenerativas, ou danos decorrentes de lesões neurais, sendo capaz de se manifestar de forma espontânea ou através de estímulos exógenos gerando uma resposta exagerada em duração e amplitude (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008; MCKUNE et al.; 2015; COSTIGAN; SCHOLZ; WOOLF; 2009).

A dor pode ser classificada quanto aos seus mecanismos fisiopatológicos, podendo ser fisiológica (nociceptiva), disfuncional (nociplástica) ou patológica. A dor fisiológica apresenta uma resposta natural frente a uma lesão tecidual, caracterizando um evento agudo e transitório com o propósito de manter a homeostase (de OLIVEIRA-ALVES et al., 2017). A dor nociplástica ocorre mesmo sem evidência clara de danos reais ou potenciais dos tecidos, que leva a ativação de nociceptores periféricos, ou quando há evidências ou lesões do sistema nervoso somatossensorial (AYDEDE; SHRIVER, 2018). No caso da dor patológica, a mesma pode surgir em diversos tecidos, podendo ser classificada como dor inflamatória, que envolve estruturas somáticas e viscerais. Também pode ser classificada como dor neuropática, que ocorre após uma injúria, disfunção do sistema nervoso ou por alterações dinâmicas no processamento da informação proveniente do estímulo nocivo (HELLYER et al., 2007).

1.2 Dor Neuropática

A dor neuropática (DN) se caracteriza por um quadro doloroso em formigamento, choques elétricos, queimação, sensação de compressão e frio doloroso, sendo definida como: dor causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial que abrange uma ampla variedade de distúrbios centrais e periféricos (BOUHASSIRA, 2019). Além de hiperalgesia, hiperpatias, alodínia, hipostesia e hipoalgesia, que são sensações que trazem um grande impacto negativo sobre a vida dos pacientes (TREEDE et al., 2008).

As neuropatias ocorrem após lesões em estruturas do sistema nervoso periférico ou central, que envolvem a participação de diversos mediadores inflamatórios que desempenham papéis importantes na iniciação, manutenção e mediação da dor. Sendo que, a liberação de fatores pró-inflamatórios, como interleucina 1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), quando

sustentados continuamente, originarão o que é chamado de sensibilização periférica. Neste processo, as fibras aferentes primárias liberam mediadores químicos, como substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que promovem a vasodilatação e extravasamento de proteínas plasmáticas, além do recrutamento de células inflamatórias, que levam a ativação das fibras de dor sensoriais primárias. Tais fenômenos de forma continuada desencadeará o processo de sensibilização central, contribuindo na instauração da dor neuropática (CALVO; DAWES, BENNETT, 2012; ZHAO et al., 2017; KLAUMANN, WOUK, SILLAS, 2008).

Contudo, a sensibilização periférica não é o único fenômeno responsável por todas as mudanças observadas da dor neuropática, sendo que o envolvimento do sistema nervoso central neste processo implica em alterações dos impulsos periféricos, com adaptações que podem ser positivas ou negativas e que geram o processo chamado de sensibilização central (KUNER; FLOR, 2017; LAURETTI, 2008). Tais acontecimentos podem desencadear processos como a redução do limiar de excitação dos neurônios, o aumento da resposta aos impulsos aferentes, descargas persistentes após estímulos repetidos e ampliação dos campos receptivos de neurônios da CPME (ROCHA et al., 2007). Nesse processo ocorrem mudanças funcionais nos neurônios e por toda a via nociceptiva, ocasionadas pelo aumento na excitabilidade da membrana, da eficácia sináptica ou pela redução da inibição sobre este sistema (ASHMAWI; FREIRE, 2016). Dentre os diversos fenômenos observados na sensibilização central, ocorre o “*Wind Up*” onde potenciais elétricos decorrentes das descargas ectópicas ativam receptores específicos, como o receptor N-metil D-aspartato (NMDA), nos neurônios da CPME estimulando a liberação de neurotransmissores excitatórios, contribuindo assim para o aumento da resposta dolorosa (LAMONT; TRANQUILLI, 2000.; KLAUMAN; WOUK; SILLAS, 2008).

A dor neuropática periférica (DNP) ocorre após lesões ou disfunção no sistema nervoso periférico (SNP), decorrentes de traumas mecânicos, drogas neurotóxicas como quimioterápicos, infecções ou até mesmo por doenças metabólicas, como o Diabetes *Mellitus* (DM) (WOOLF; MA, 2007; CAMPBELL; MEYER, 2013). Tais lesões, provocam nos indivíduos sensações de dor severas e constantes, caracterizadas principalmente por dor espontânea em forma de queimação, dor em resposta a estímulos não dolorosos (alodínea) e resposta atenuada a estímulos dolorosos (hiperalgesia), além da presença de parestesias, que são sensações evocadas ou espontâneas (CEUSTERS, 2014), como formigamento ou dormência (KAPUR, 2003). A dor com características neuropáticas atinge em cerca de 70% da

população geral (VAN HECKE et al., 2014), sendo que a grande maioria dos tratamentos farmacológicos destinados à ND é direcionada ao bloqueio da neurotransmissão, como é o caso dos antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, o que em geral limita sua eficácia, visto que os processos de sensibilização periférica e central continuam presentes, sensibilizando e ativando os neurônios da via nociceptiva.

1.3 Diabetes *Mellitus* e Neuropatia Diabética

O diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença metabólica de caráter multifatorial, de alta prevalência, caracterizada por hiperglicemia crônica e disfunções no metabolismo de lipídeos, carboidratos e proteínas. É consequência de problemas na secreção e/ou ação da insulina e lesiona, em longo prazo, diversos órgãos, podendo em última instância, provocar sua falência e, em casos extremos, a morte (ALBERTI; ZIMMET, 1998). De acordo com a *International Diabetes Federation* o DM é uma doença de alta importância em saúde pública e sua incidência e prevalência vêm aumentando cada vez mais, (IDF, 2020).

As principais causas de morbidades do DM, consistem nas complicações crônicas que surgem em decorrência da doença e da hiperglicemia prolongada, que incluem a retinopatia, nefropatia, neuropatia e acometimento vascular (BRUNTON; KNOLLMANN, 2018). Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO), a DM pode ser classificada em quatro subtipos etiológicamente distintos, Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), diabetes gestacional e pré-diabetes (WHO, 2006). Clinicamente, a DM assume majoritariamente as formas tipos 1 (DM1) e DM2, sendo a primeira resultante da destruição das células β -pancreáticas decorrentes de fenômenos autoimunes. Já o DM2 está atrelada a um complexo estado insulino-resistente com um déficit da secreção ou ação da insulina (LESLIE et al., 2008; GUELHO, PAIVA; CARVALHEIRO, 2013).

O DM é, mundialmente, a causa mais comum de neuropatia, atingindo cerca de 50% dos pacientes diabéticos (BOULTON et. al., 2005; FELDMAN et. al., 2005, TOTH et. al., 2010). Entretanto, essa prevalência pode aumentar significativamente, chegando a valores próximos a 100% de acometimento, quando utilizados métodos diagnósticos de maior sensibilidade, como os eletrofisiológicos, que são voltados para avaliação da condução nervosa. (DYCK et al., 1985; MULDER et al., 1961; SANDS et al., 1997; YOUNG et al., 1993). Em pacientes com diabetes

tipo 2 (DM2), pode-se de detectar precocemente um distúrbio neurológico na evolução da doença, muitas vezes, até mesmo no momento do diagnóstico. Entretanto, em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1) a detecção de um distúrbio neurológico ocorre geralmente após cinco anos ou mais após o diagnóstico (BOULTON et al 2005).

As neuropatias dolorosas se desenvolvem após uma lesão ou doença que afeta o sistema nervoso somatossensorial (TREEDE et al., 2008). A neuropatia periférica diabética (NPD), é uma doença neurodegenerativa única do sistema nervoso periférico, acometendo principalmente os axônios periféricos, e possui um padrão chamado de “bota e luva”, pois reflete os danos nos axônios sensoriais mais longos e distais e precede os danos nos membros mais proximais, tornando a ND uma condição comprimento-dependente (FELDMAN et al., 2019).

Tal degeneração ocorre porque os neurônios, que não estão adaptados ao metabolismo dos ácidos graxos como as outras células (hepatócitos e fibras musculares), necessitam de um suprimento de glicose constante e se sustentam apenas com a captação de glicose desencadeada pela sinalização da insulina. Assim, sua nutrição por glicose ocorre de forma proporcional aos níveis extracelulares e, em casos de hiperglicemia severa, os níveis de glicose podem aumentar em até quatro vezes a concentração intracelular, alterando o balanço químico dos neurônios (TOMLINSON; GARDINER, 2008). A NPD pertence ao grupo das neuropatias mais comuns e sintomaticamente dolorosas que estão associadas à perda progressiva das fibras nervosas do sistema nervoso periférico somático e autonômico (BOULTON et al., 2005; TESFAYE; KEMPLER, 2005).

O acometimento neuropático dos pacientes é geralmente precoce e de alta prevalência, a maioria constituindo-se em triopatia diabética – oftalmo, nefro e neuropatia – sendo um importante problema de saúde, que ocasiona morbidade, mortalidade e piora significativamente a qualidade de vida por incapacitação e diminuição de sobrevida. (SBD 2014/2015). Sabe-se que o controle glicêmico inadequado, assim como a duração do diabetes, são fatores diretamente relacionados com o desenvolvimento da ND (BOULTON et al., 2005). Nesse sentido, já foi demonstrado em estudos prospectivos que o controle metabólico do diabetes reduz a frequência e a intensidade da lesão neurológica (CROFFORD, 1995; STEVENS; BROWN; MCGAHAN, 1995). No entanto, os mecanismos por trás do desenvolvimento da dor crônica são ainda pouco claros (CHENG et al., 2010; TOTH et al., 2010).

Em geral o acometimento do sistema nervoso é muito amplo, envolvendo todo o sistema nervoso periférico em seus componentes sensoriomotor e autonômico. Na maioria dos

diabéticos, a NPD apresenta-se como uma polineuropatia sensório-motora distal, sendo que os sintomas podem ser positivos, como: queimação, formigamento, pontadas, choques, alodínea e hiperalgesia; ou podem ser negativos como: sensação de frio no membro e perda da sensibilidade, que frequentemente têm uma piora à noite (SAID, 2007; VINCENT et al., 2011; SILVEIRO, 2011). No entanto, o perfil de anormalidades sensoriais pode variar entre as diferentes entidades, ou ainda entre os pacientes individualmente. Por exemplo, alguns pacientes podem manifestar dor espontânea, parestesias e choques, enquanto em outros a área corporal afetada apresenta-se sensível à temperatura ou ao toque, sugerindo que o perfil individual de sintomas sensoriais reflita diretamente os mecanismos envolvidos na geração de dor (BARON et al., 2017).

Foi observado experimentalmente que em nervos periféricos de pacientes com ND, a presença de infiltrado inflamatório, composto de macrófagos e linfócitos T e B (DYCK; GIANNINI, 1996), além da degeneração axonal (THOMAS; TOMLINSON, 1993) e desmielinização segmental em decorrência de disfunções das células de Schwann (JOHNSON, RYALS; WRIGHT, 2007), acarretando uma menor capacidade da regeneração (CAMERON; COTTER, 1997).

Conseqüentemente, observa-se uma redução da inervação epidermal, redução da amplitude nos potenciais de ação do nervo sensorial e menor velocidade de condução (JOHNSON, RYALS; WRIGHT, 2007). As habilidades motoras e sensoriais dos pacientes acometidos pela ND são significativamente comprometidas e, portanto, esses indivíduos experimentam uma drástica redução na qualidade de vida (BARRET et al., 2007; CAO et al., 2010; RONDÓN et al., 2010 e SAID, 2007).

Não se estabeleceu um consenso preciso sobre os mecanismos envolvidos na hiperalgesia e alodínia na neuropatia periférica, mas relatos presentes na literatura demonstram que posterior a um dano em axônios sensoriais há um aumento da excitabilidade dos neurônios de primeira ordem, que exerce um papel crítico no desenvolvimento da dor (HONG et al., 2004; JAGODIC et al., 2007). Embora a degeneração nervosa, a hiperatividade dos neurônios, os déficits de fatores neurotróficos e a isquemia decorrente de distúrbios vasculares tenham sido apontados como responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção da ND, as terapias disponíveis até o momento ainda são pouco eficazes, conferindo o alívio da dor apenas para uma pequena parcela de pacientes (BARRET et al., 2007; BOULTON, 2005; TESFAYE; KEMPLER, 2005; VINIK, 1999).

1.4 Neuropatia Diabética e acometimento das fibras intraepidérmicas

Os órgãos periféricos como a pele e outras estruturas subcutâneas, apresentam, entre outros receptores sensoriais, como os mecanorreceptores que medeiam o tato e estímulos inócuos, são fibras mielinizadas e de condução rápida, representadas pelas fibras A β . Há também os nociceptores, classificados como: térmicos, mecânicos e polimodais (EBNEZER, POLYDEFKIS, 2014).

Os nociceptores térmicos e mecânicos são terminações periféricas de axônios de pequeno diâmetro e pouco mielinizados, denominados de fibras A δ , de condutibilidade lenta (de 5 a 30m/s) que são ativados por temperaturas extremas (em geral mais de 45°C ou menos de 65°C) ou através de pressão intensa sobre a pele. Já os nociceptores polimodais, chamados de fibras C, são encontrados nos terminais dos axônios amielínicos de pequeno diâmetro e de condução lenta (0,5 a 2 m/s), e podem ser ativados por estímulos intensos térmicos, mecânicos ou químicos (KANDEL, et al., 2014; LAURIA, et al, 1999; EBÉNEZER, 2014).

Na neuropatia diabética o envolvimento é predominante das fibras (A β , A δ e C), presentes na epiderme, conhecidas também como fibras nervosas intraepidérmicas (FNIE). Estudos apontam que há uma diminuição da densidade dessas fibras, devido a intolerância à glicose que se intensifica com o tempo de duração da doença (SOMMER; 2003). Para a análise quantitativa e qualitativa dessas fibras, atualmente usa-se um produto gênico anti-proteico (PGP9.5) contra uma proteína citoplasmática, a hidrolase da família ubiquitina, componente dos axônios e marcador pan-axonal. (WANG et al., 1990; ZHOU et al; 2007). Esse marcador permite o estudo quantitativo e qualitativo das fibras nervosas cutâneas, permitindo assim um estudo de fibras amielínicas e mielínicas, para a avaliação não apenas das fibras finas, mas também dos mecanorreceptores (MYERS; PELTIER 2013).

7. Conclusões

Os dados obtidos neste estudo caracterizam os perfis de dor e sensibilidade exteroceptiva de pacientes diabéticos, o que pode contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença e uma análise das características da dor neuropática nesses pacientes. O estudo reforça que o conhecimento desses perfis dos pacientes, possa direcionar os pacientes para tratamentos de NPD mais eficazes de acordo com seus perfis de sintomas e dor, diminuindo assim a taxa de refratariedade.

8. Referências Bibliográficas

ABEP, Brasil. Critério de Classificação Econômica. São Paulo, 2003. **Critério Brasil**; 2011 [acesso em 2018 nov 20].

ALBERTI, K.G.M.M., ZIMMET, P.Z. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes *Mellitus* and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes *Mellitus*. Provisional Report of WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 15: 539–553, 1998

ARENDDT-NIELSEN, Lars; YARNITSKY, David. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. **The Journal of Pain**, v. 10, n. 6, p. 556-572, 2009..

ASHMAWI, Hazem Adel; FREIRE, George Miguel Góes. Peripheral and central sensitization. **Revista Dor**, v. 17, p. 31-34, 2016.

ATTAL, N. et al. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. **Neurology**, v. 62, n. 2, p. 218-225, 2004.

AYDEDE, Murat; SHRIVER, Adam. Recently introduced definition of “nociplastic pain” by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. **Pain**, v. 159, n. 6, p. 1176-1177, 2018.

BAIR, M. J. et al. Prevalence of pain and association with quality of life, depression and glycaemic control in patients with diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 27, n. 5, p. 578-584, 2010.

BARON, Ralf et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. **Pain**, v. 146, n. 1-2, p. 34-40, 2009.

BARON, Ralf et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. **Pain**, v. 158, n. 2, p. 261, 2017.

BARRET, A. M.; LUCERO, M. A., LE, T.; ROBINSON, R. L.; DWORKIN, R. H.; CHAPPELL, A. S. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. **Pain medicine**, v. 8, n. s2, p. S50-S62, 2007.

BOUHASSIRA, D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology. **Revue neurologique**, v. 175, n. 1-2, p. 16-25, 2019.

BOULTON, A. J.M., VINIK, A.I., AREZZO, J. C., BRIL, V., FELDMAN, E. L., FREEMAN, R., ... & ZIEGLER, D. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, p. 956-962, 2005.

BRUCKI, Sonia et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777-781, 2003.

BRUNTON, Laurence L.; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13**. Artmed Editora, 2018.

CALVO, Margarita; DAWES, John M.; BENNETT, David LH. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. **The lancet neurology**, v. 11, n. 7, p. 629-642, 2012.

CAMERON, N. E., COTTER, M. A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. **Diabetes**, v. 46, n. Supplement 2, p. S31-S37, 1997.

CAMPBELL, J. N, MEYER, R. A. Mechanisms of neuropathic pain. **Neuron**, v. 52, n. 1, p. 77-92, 2006.

CAO, X. H.; BYUN, H. S.; CHEN, S. R.; CAI, Y. Q.; PAN, H. L. Reduction in voltage-gated K⁺ channel activity in primary sensory neurons in painful diabetic neuropathy: role of brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Neurochemistry**, v. 114, n. 5, p. 1460-1475, 2010.

CASHMAN, Christopher R.; HÖKE, Ahmet. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. **Neuroscience letters**, v. 596, p. 33-50, 2015.

CASTRO, Martha MC et al. Comorbidade de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes com dor crônica eo impacto sobre a qualidade de vida. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 38, n. 4, p. 126-129, 2011.

CASTRO, Martha Moreira Cavalcante et al. Validade da escala hospitalar de ansiedade e depressão em pacientes com dor crônica. 2006.

CEUSTERS, Werner. Pain Assessment Terminology in the NCBO BioPortal: Evaluation and Recommendations. **ICBO**, v. 2014, p. 1-6, 2014.

CHENG, H. T, DAUCH, J. R, OH S. S., HAYES, J. M., HONG, Y., FELDMAN, E. L. p38 mediates mechanical allodynia in a mouse model of type 2 diabetes. **Molecular Pain**, v. 6, n. 28, p. 1-14, 2010.

CHO, NH1 et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes research and clinical practice**, v. 138, p. 271-281, 2018.

COLLOCA, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D. Neuropathic pain. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, p. 17002, 2017.

CORTEZ, Daniel Nogueira et al. Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes *mellitus* na atenção primária. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 3, p. 250-255, 2015.

COSTIGAN, Michael; SCHOLZ, Joachim; WOOLF, Clifford J. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. **Annual review of neuroscience**, v. 32, p. 1-32, 2009.

CROFFORD,, Oscar B. Diabetes control and complications. **Annual review of medicine**, v. 46, n. 1, p. 267-279, 1995.

DA SILVA OLIVEIRA, Victória R. et al. Photobiomodulation induces antinociception, recovers structural aspects and regulates mitochondrial homeostasis in peripheral nerve of diabetic mice. **Journal of biophotonics**, v. 11, n. 9, p. e201800110, 2018.

DE ANDRADE, Daniel Ciampi et al. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. **Health and quality of life outcomes**, v. 9, n. 1, p. 107, 2011.

DE OLIVEIRA ALVES, Jose Edgard et al. Mecanismos fisiopatológicos da nociceção e bases da analgesia perioperatória em pequenos animais. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 8, n. 1, p. 56-68, 2017.

DEMANT, Dyveke T. et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. **PAIN®**, v. 155, n. 11, p. 2263-2273, 2014.

DJOUHRI, Laiche et al. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 4, p. 1281-1292, 2006.

DUNNIGAN, Samantha K. et al. Conduction slowing in diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 36, n. 11, p. 3684-3690, 2013.

DYCK, P.J.; GIANNINI, C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 55, n. 12, p. 1181-1193, 1996.

GIANNINI, C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 55, n. 12, p. 1181-1193, 1996.

DYCK, P.J.; KARNES, J.L.; DAUBE, J. et al. – Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of the diabetic polyneuropathy. *Brain* 108: 861-880, 1985

EBENEZER, Gigi; POLYDEFKIS, Michael. Epidermal innervation in diabetes. In: **Handbook of clinical neurology**. Elsevier, 2014. p. 261-274.

FELDMAN, E. L., STEVENS, M. J., RUSSELL, J. W; PELTIER, A., INZUCCHI, S., PORTE, J. D., SHERWIN, R.S., BARON, A. **The Diabetes Mellitus Manual**. McGraw-Hill, Somatosensory neuropathy, v. 6, p. 366-384, 2005.

FELDMAN, Eva L. et al. Diabetic neuropathy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 1-18, 2019.

FERREIRA, Karine A. et al. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 4, p. 505-511, 2011.

FISHER, Lawrence et al. When is diabetes distress clinically meaningful?: establishing cut points for the Diabetes Distress Scale. **Diabetes care**, v. 35, n. 2, p. 259-264, 2012.

FOLSTEIN, Marshal F.; FOLSTEIN, Susan E.; MCHUGH, Paul R. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

GUELHO, Daniela; PAIVA, Isabel; CARVALHEIRO, Manuela. Diabetes *mellitus*–um «continuum» fisiopatológico. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo**, v. 8, n. 1, p. 44-49, 2013.

HELLYER, Peter et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 9, n. 6, p. 466-480, 2007.

HONG, Shuang song et al. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in tetrodotoxin-sensitive and-resistant sodium channels in dorsal root ganglion neurons in the rat. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 28, p. 29341-29350, 2004.

International Diabetes Federation (IDF). 8a ed. Diabetes Atlas; 2020[acesso 2019 Mar 10]. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2020-atlas.html>

JAGODIC, Miljen M. et al. Cell-specific alterations of T-type calcium current in painful diabetic neuropathy enhance excitability of sensory neurons. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 12, p. 3305-3316, 2007.

JAISWAL, Mamta 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**, v. 40, n. 9, p. 1226-1232, 2017.

JOHNSON, M. S.; RYALS, J. M.; WRIGHT, D. E. Diabetes-induced chemogenic hypoalgesia is paralleled by attenuated stimulus-induced fos expression in the spinal cord of diabetic mice. **The Journal of Pain**, v. 8, n. 8, p. 637-649, 2007.

JUNIOR, Jamir Sardá et al. Validação da escala de pensamentos catastróficos sobre dor. **Acta fisiátrica**, v. 15, n. 1, p. 31-36, 2008.

KANDEL, Eric et al. **Princípios de Neurociências-5**. AMGH Editora, 2014.

KAPUR, Dilip. Neuropathic pain and diabetes. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 19, n. S1, p. S9-S15, 2003.

KIM, Hyongbum; J KIM, Julie; YOON, Young-sup. Emerging therapy for diabetic neuropathy: cell therapy targeting vessels and nerves. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, v. 12, n. 2, p. 168-178, 2012.

KLAUMANN, Paulo Roberto; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, Thiago. Patofisiologia da dor. **Archives of veterinary science**, v. 13, n. 1, 2008.

KRAYCHETE, Durval Campos; SAKATA, Rioko Kimiko. Neuropatias periféricas dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2011.

KRINGEL, Dario et al. Machine-learned analysis of global and glial/opioid intersection-related DNA methylation in patients with persistent pain after breast cancer surgery. **Clinical epigenetics**, v. 11, n. 1, p. 167, 2019.

KUNER, R.; FLOR, H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 1, p. 20, 2017.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J. Physiology of Pain. The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. **Philadelphia:Saunders**, v.30,n.4, p. 703-728, 2000.

LAURETTI, Gabriela Rocha. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 58, n. 3, p. 280-286, 2008.

LAURIA, Giuseppe et al. Epidermal innervation: changes with aging, topographic location, and in sensory neuropathy. **Journal of the neurological sciences**, v. 164, n. 2, p. 172-178, 1999.

LESLIE, R. D. G. et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 24, n. 7, p. 511-519, 2008.

LEVEILLE SG, Zhang Y, McMullen W, Kelly-Hayes M, Felson D. Sex differences in musculoskeletal pain in older adults. **Pain**. 2005;116(3):332-8. DOI: 10.1016/j.pain.2005.05.002

LOETSCH, Joern et al. Quantitative sensory testing response patterns to capsaicin-and ultraviolet-B-induced local skin hypersensitization in healthy subjects: a machine-learned analysis. **Pain**, v. 159, n. 1, p. 11, 2018.

MACINTYRE, Pamela E. et al. (Ed.). **Acute pain management: scientific evidence**. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2010.

MCKUNE, M. C.; MURRELL, J. C.; NOLAN, A. M.; WHITE, K. L.; WRIGHT, B. D. Nociception and pain. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J. GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Veterinary anesthesia and analgesia** - The fifth edition of Lumb and Jones. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2015. p. 584-616.

MENTING, Juliane; TACK, Cees J.; KNOOP, Hans. Prevalence and correlates of pain in fatigued patients with type 1 diabetes. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 95, p. 68-73, 2017.

MIZISIN, Andrew P. et al. Myelin splitting, Schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. **Acta neuropathologica**, v. 95, n. 2, p. 171-174, 1998.

MULDER, Donald W. et al. The neuropathies associated with diabetes *mellitus*: A clinical and electromyographic study of 103 anelected diabetic patients. **Neurology**, v. 11, n. 4, p. 275-275, 1961.

MYERS, M. Iliza; PELTIER, Amanda C.; LI, Jun. Evaluating dermal myelinated nerve fibers in skin biopsy. **Muscle & nerve**, v. 47, n. 1, p. 1-11, 2013.

NASCIMENTO, Osvaldo José Moreira do; PUPE, Camila Castelo Branco; CAVALCANTI, Eduardo Boiteux Uchôa. Diabetic neuropathy. **Revista Dor**, v. 17, p. 46-51, 2016.

PAN, Simon; CHAN, Jonah R. Regulation and dysregulation of axon infrastructure by myelinating glia. **Journal of Cell Biology**, v. 216, n. 12, p. 3903-3916, 2017.

RAJA, Srinivasa N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020.

RANOUX, Danièle et al. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 64, n. 3, p. 274-283, 2008.

RAPUTOVA, Jana et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. **Pain**, v. 158, n. 12, p. 2340, 2017.

ROCHA, Anita Perpétua Carvalho et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, p. 94-105, 2007.

ROLKE, R. et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. **Pain**, v. 123, n. 3, p. 231-243, 2006.

RONDÓN, L. J.; PRIVAT, A. M.; DAULHAC, L.; DAVIN, N.; MAZUR, A.; FIALIP, J., ESCHALIER, A., COURTEIX, C. Magnesium attenuates chronic hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat model of diabetic neuropathic pain. **The Journal of physiology**, v. 588, n. 21, p. 4205-4215, 2010.

SÁ, Katia Nunes et al. Chronic pain and gender in Salvador population, Brazil. **Pain**, v. 139, n. 3, p. 498-506, 2008.

SAID, G. Diabetic neuropathy—a review. **Nature Clinical Practice Neurology**, v. 3, n. 6, p. 331-340, 2007.

SANDS, M. L. et al. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM: the San Luis Valley Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 20, n. 3, p. 322-329, 1997.

SANTOS, Jamile G. et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. **The Journal of Pain**, v. 11, n. 5, p. 484-490, 2010.

SAUNDERS, John B. et al. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. **Addiction**, v. 88, n. 6, p. 791-804, 1993.

SCHAIBLE, H. G; RICHTER, F. Pathophysiology of pain. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v. 389, n. 4, p. 237-43, 2004.

SCOTT, James N.; CLARK, Arthur W.; ZOCHODNE, Douglas W. Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes: failure of synthesis and export by sensory neurons. **Brain**, v. 122, n. 11, p. 2109-2118, 1999.

SINGLETON, John R. et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. **Annals of clinical and translational neurology**, v. 1, n. 10, p. 844-849, 2014.

SIPILÄ, Reetta; KALSO, Eija; LÖTSCH, Jörn. Machine-learned identification of psychological subgroups with relation to pain interference in patients after breast cancer treatments. **The Breast**, v. 50, p. 71-80, 2020.

SIVIERO, Mariana et al. Central mechanisms in burning mouth syndrome involving the olfactory nerve: a preliminary study. **Clinics**, v. 66, n. 3, p. 509-512, 2011.

SOMMER, Claudia. Painful neuropathies. **Current opinion in neurology**, v. 16, n. 5, p. 623-628, 2003.

STEVENS, Jim; BROWN, Brad D.; MCGAHAN, John P. Nephrogenic diabetes insipidus: a cause of severe nonobstructive urinary tract dilatation. **Journal of ultrasound in medicine**, v. 14, n. 7, p. 543-545, 1995.

STINO, Amro Maher et al. Evolving concepts on the role of dyslipidemia, bioenergetics, and inflammation in the pathogenesis and treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Journal of the Peripheral Nervous System**, 2020.

SVENSSON, P. et al. Guidelines and recommendations for assessment of somatosensory function in oro-facial pain conditions--a taskforce report. **J Oral Rehabil**, 38, 5, 366-94, May. 2011.

SYDNEY, Priscila Brenner Hilgenberg; CONTI, Paulo César Rodrigues. Diretrizes para avaliação somatossensorial em pacientes portadores de disfunção temporomandibular e dor orofacial. **Rev Dor**, v. 12, n. 4, p. 349-53, 2011.

TEIXEIRA, W. G. J., de Souza Santos, F. P., DE ANDRADE, D. C. A., BEZERRA, S. L., FIGUEIRÓ, J. B., & OKADA, M. (2001). Epidemiologia clínica da dor músculo-esquelética. **Revista de Medicina**, 80, 1-21.

TESFAYE, S.; KEMPLER, P. Painful diabetic neuropathy. **Diabetologia**, v. 48, n. 5, p. 805-807, 2005.

THAISETTHAWATKUL, Pariwat et al. Prediabetes, diabetes, metabolic syndrome, and small fiber neuropathy. **Muscle & Nerve**, v. 61, n. 4, p. 475-479, 2020.

THOMAS, P. K.; TOMLINSON, D. R. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds. **Peripheral Neuropathy**. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co:1219-1250, 1993.

TOMLINSON, D.R.; GARDINER, N.J. Glucose neurotoxicity. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 36-45, 2008.

TOTH, C. C, JEDRZEJEWSKI, N.M., ELLIS, C.L., FREY, W.H. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. **Molecular Pain**, v. 6, n. 1, p. 16, 2010.

TOTH, C. C, JEDRZEJEWSKI, N.M., ELLIS, C.L., FREY, W.H. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. **Molecular Pain**, v. 6, n. 1, p. 16, 2010.

TREEDE, R.-D. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v. 70, n. 18, p. 1630-1635, 2008.

VAN HECKE, O. et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. **PAIN®**, v. 155, n. 4, p. 654-662, 2014.

VINCENT, Andrea M. et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 10, p. 573, 2011.

VINIK, A. I. Diabetic Neuropathy: Pathogenesis and Therapy. **Am J Med.**, v. 107(2B):17S–26, 1999.

VON HEHN, Christian A.; BARON, Ralf; WOOLF, Clifford J. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. **Neuron**, v. 73, n. 4, p. 638-652, 2012.

WANG, Lixin et al. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. **Cell and tissue research**, v. 261, n. 1, p. 25-33, 1990.

.ORGANIZATION WH. Definition and diagnosis of diabetes *mellitus* and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. 2006

WIJNHOVEN, Hanneke AH; DE VET, Henrica CW; PICAVET, H. Susan J. Explaining sex differences in chronic musculoskeletal pain in a general population. **Pain**, v. 124, n. 1-2, p. 158-166, 2006

WOOLF, C. J. Somatic pain--pathogenesis and prevention. **British Journal of Anaesthesia**, v. 75, n. 2, p. 169-176, 1995.

WOOLF, C.J., SHORTLAND, P., REYNOLDS, M., RIDINGS, J., DOUBELL, T., COGGESHALL, R.E. Reorganization of central terminals of myelinated primary afferents in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. **J Comp Neurol**; 360(1): 121-134, 1995.

WOOLF, C.J.; MA, Q. Nociceptors-noxious stimulus detectors. **Neuron**, v. 55, n.3, p.353-364, 2007.

WU, Gang et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. **Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 17, p. 7746-7753, 2002.

YOUNG, M. J. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, v. 36, n. 2, p. 150-154, 1993.

ZHAO, H., ALAM, A., CHEN, Q., EUSMAN, M.A., PAL, A., EGUCHI, S., WU, L., MA, D. The role of microglia in the pathobiology of neuropathic pain development: what do we know? **British Journal of Anaesthesia**, 118 (4): 504-16, 2017.

ZHOU, L. et al. Correlates of epidermal nerve fiber densities in HIV-associated distal sensory polyneuropathy. **Neurology**, v. 68, n. 24, p. 2113-2119, 2007.

ZHU, Ping et al. Cigarette smoking, diabetes, and diabetes complications: call for urgent action. **Current diabetes reports**, v. 17, n. 9, p. 78, 2017.