

Rastreamento de dor neuropática para diabetes *mellitus*: uma análise conceitual

Neuropathic pain screening for diabetes mellitus: a conceptual analysis

Daniella Silva Oggiam¹, Denise Myuki Kusahara¹, Monica Antar Gamba¹

DOI 10.5935/2595-0118.20210002

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A avaliação e o diagnóstico precoce da dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica tem sido um desafio na prática clínica, sendo necessária a sistematização de um rastreamento de risco por meio da identificação de instrumentos específicos que direcionem o tratamento. O objetivo deste estudo foi identificar instrumentos específicos para rastreamento da dor neuropática e Neuropatia Diabética Periférica para construção de um protocolo.

CONTEÚDO: Revisão integrativa utilizando as bases de dados indexadas Scielo, Cochrane e Pubmed entre 2007 e 2020, identificando os instrumentos validados mais utilizados com alto valor preditivo para rastreamento da neuropatia diabética periférica e dor neuropática, construindo um protocolo específico direcionando o tratamento clínico. Quarenta e quatro artigos selecionados apontaram 14 diferentes instrumentos para o rastreamento da neuropatia diabética periférica e dor neuropática, entre os mais prevalentes: o *Screening instrument for classification of Peripheral Diabetic Neuropathy* (SPDN), *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) e *Douleur Neuropathique* (DN4) para avaliação clínica da dor neuropática e *Brief Pain Inventory* (BPI) para avaliação numérica da dor, destacados por seus valores preditivos acima de 80%.

CONCLUSÃO: Tais instrumentos possibilitaram o desenvolvimento de um protocolo de rastreamento da dor neuropática que auxiliará no diagnóstico precoce desta complicação na diabetes, direcionando o tratamento clínico e fisioterapêutico.

Descritores: Diabetes *mellitus*, Fisioterapia, Medição da dor, Neuropatia diabética.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The assessment and early diagnosis of neuropathic pain associated to peripheral diabetic neuropathy has been a challenge in clinical practice, requiring the systematization of risk tracking through the identification of specific instruments to guide treatment. The objective of this study was to identify specific instruments for tracking neuropathic pain and peripheral diabetic neuropathy in order to build a protocol.

CONTENTS: Integrative review using the indexed databases Scielo, Cochrane and Pubmed between 2007 and 2020, identifying the most used validated instruments in high predictive value for tracking peripheral diabetic neuropathy and neuropathic pain, building a specific protocol directing clinical treatment. 44 selected articles pointed out 14 different instruments for screening of Peripheral Diabetic Neuropathy and neuropathic pain, most prevalent being: the Screening Instrument for Assessment of Peripheral Diabetic Neuropathy (SPDN), Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) and Douleur Neuropathique (DN4) for clinical assessment of neuropathic pain and Brief Pain Inventory (BPI) for numerical pain assessment, highlighted by their predictive values above 80%.

CONCLUSION: Such instruments enable the development of a neuropathic pain screening protocol that will assist in the early diagnosis of this complication in Diabetes, directing clinical and physiotherapeutic treatment.

Keywords: Diabetes mellitus, Diabetic neuropathies, Pain measurement, Physical therapy specialty.

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) é um problema de saúde pública relevante no Brasil e em todo o mundo devido à magnitude do número de indivíduos afetados pela DM tipo 2 (DM2), correspondendo de 90 a 95% dos que sofrem dessa doença. No Brasil, a estimativa de prevalência de DM2 na população é de 8 a 9% no grupo de idade de 20 a 79 anos¹⁻³, sendo as maiores taxas nas capitais do país. De acordo com o Atlas Internacional da Diabetes-IDF, em 2017⁴, a projeção de brasileiros com DM para 2045 será de 42 milhões, ou seja, 15% da população brasileira desenvolverá DM¹⁻⁶.

A DM é uma doença crônica caracterizada por uma disfunção metabólica, apresentando diversas manifestações clínicas causadas por defeitos na ação da insulina e consequente glicemia descontrolada. Além disso, o aumento da concentração glicêmica pode causar numerosas mudanças nos diferentes sistemas do organismo humano,

Daniella Silva Oggiam – <https://orcid.org/0000-0001-9814-8924>;
Denise Myuki Kusahara – <https://orcid.org/0000-0002-9498-0868>;
Monica Antar Gamba – <https://orcid.org/0000-0003-1470-4474>.

1. Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Enfermagem de Saúde na Dimensão Coletiva, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 23 de agosto de 2020.

Aceito para publicação em 07 de novembro de 2020.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: FAPESP 2017/26282-3.

Endereço para correspondência:

Escola Paulista de Enfermagem – Universidade Federal de São Paulo
Rua Napoleão de Barros, 754 - Vila Clementino
04024-002 São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: dsoggiam@gmail.com

incluindo o sistema nervoso periférico^{1,5,6}. A degeneração prolongada das fibras sensoriais nos axônios determina a alteração clínica conhecida por neuropatia diabética (ND), cuja forma mais comum e prevalente é a polineuropatia simétrica distal (PSD), que afeta 17% das pessoas com mais de cinco anos de diagnóstico de DM e 42 a 65% após 10 anos de doença. A dor neuropática associada à DM tem prevalência de aproximadamente 20% entre as pessoas que já desenvolveram neuropatia diabética periférica (NDP), resultante da degeneração de fibras finas sensíveis do tipo A-Delta e C causada por hiperglicemia crônica, estresse oxidativo e inflamação⁷⁻¹⁰.

Além da dor neuropática, alterações em sensibilidade, equilíbrio, declínio de mobilidade, força muscular, irritabilidade, depressão, ansiedade e mudanças na qualidade de sono são clinicamente associadas com a PSD; um conjunto de sintomas que, ao longo do tempo, causa perda de produtividade nas atividades diárias e profissionais, resultando em danos na sociabilidade e qualidade de vida¹¹⁻¹⁴.

O rastreamento para o diagnóstico da ND e dor neuropática na prática clínica é complexa, não há um protocolo padrão-ouro, ou seja, um protocolo específico para a avaliação da dor na DM. Atualmente, a avaliação fisioterapêutica é realizada por meio do histórico clínico, exames neurológicos e exame físico que permitem diferenciar o tipo e a etiologia da dor, assim como as características da neuropatia. O objetivo da avaliação foi quantificar, por meio de instrumentos validados, a presença de alguma das alterações: tátil, termal, dolorosa, vibratória, pressão, reflexos de tendão, hiperalgesia, alodínia e períodos de piora de sintomas noturnos^{13,15,16}. A fim de sistematizar o rastreamento da NDP e da dor neuropática, há uma necessidade de identificar os instrumentos validados para a avaliação precisa da ND e da dor neuropática e definir um protocolo de avaliação da dor neuropática em pessoas com DM.

CONTEÚDO

Revisão integrativa de literatura cujo objetivo foi reunir e sintetizar os resultados da pesquisa sobre um determinado tópico ou assunto, de forma sistemática e ordenada, contribuindo para uma compreensão completa do assunto a ser estudado¹⁷, proporcionando a síntese do conhecimento e a incorporação na prática dos resultados de aplicabilidade de estudos significativos.

A execução deste estudo foi orientada pelos seguintes passos: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos estudos, assim como pesquisa da literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização e avaliação dos estudos incluídos; 5) interpretação dos resultados e 6) síntese dos conhecimentos evidenciados^{18,19}. Para operacionalizar esta revisão integrativa, a questão da pesquisa foi: "quais instrumentos de avaliação podem ser usados para rastrear a ND e a dor neuropática com o objetivo de criar um protocolo que guie o tratamento fisioterapêutico de indivíduos com DM?"

Os critérios de inclusão foram definidos a partir da seleção de artigos publicados em português e inglês; artigos completos sobre o tema da revisão integrativa em instrumentos para avaliação e triagem de ND e dor neuropática, publicados e indexados nas seguintes bases de dados: Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (Pubmed), Scielo e Biblioteca Cochrane, entre 2007 e 2020. Os critérios de exclusão

foram baseados em publicações na forma de teses, dissertações, monografias, livros, qualquer tipo de resenhas, relatórios de experiência, artigos que retratavam a dor neuropática não relacionada à DM ou que estavam relacionados à DM em animais experimentais.

Os artigos foram coletados baseados em fontes especializadas em ciências biológicas e da saúde, utilizando os seguintes descritores e suas combinações: DM2, ND e avaliação da dor, em português e inglês, com o termo exato e descritores associados. Os termos foram selecionados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MESH (Subject Headings Section Department), combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*.

A figura 1 mostra os artigos selecionados e incluídos nesta pesquisa.

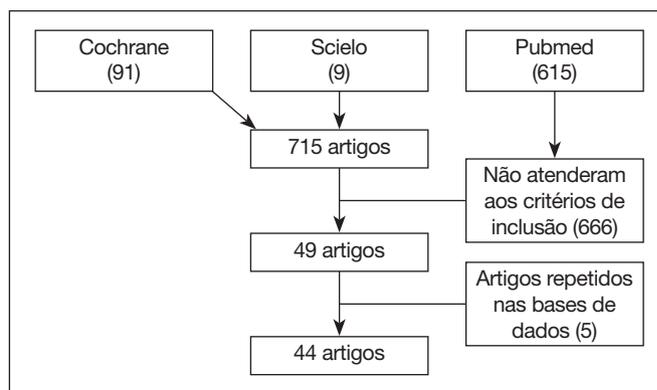


Figura 1. Fluxograma da seleção e identificação de estudos

Os artigos das três bases de dados selecionadas e o número de artigos que se enquadram nos critérios de inclusão e exclusão do estudo estão presentes.

Para extrair as informações consideráveis para este estudo, o conteúdo foi coletado e processado em quatro fases: reconhecimento, seleção, leitura crítica ou reflexiva e interpretativa. Foi realizada uma análise dos títulos e resumos para confirmar a inclusão dentro dos critérios descritos e, posteriormente, na fase de coleta, os dados foram organizados, analisados e interpretados de acordo com cada tema identificado. Com tal propósito, um instrumento de coleta de dados foi desenvolvido pelos autores, seguindo a metodologia de extração de dados do Joanna Briggs Institute (JBI)²⁰, e adaptado aos objetivos da pesquisa contando com os itens a seguir: identificação do artigo original, características metodológicas, nível de evidência, tipos de diagnóstico e principais resultados e conclusões.

Os dados foram extraídos dos estudos incluídos no corpus por um dos autores e a avaliação crítica foi realizada por dois revisores antes da inclusão na revisão, sendo que nenhum destes estava ciente dos resultados obtidos pelos autores até o final do processo. Na ausência de consenso entre os revisores, as diferenças foram resolvidas por meio de discussão com a inclusão de um terceiro revisor experiente. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, permitindo ao leitor avaliar a aplicabilidade da revisão elaborada, fornecendo bases para a decisão clínica sobre o rastreamento da dor neuropática e neuropatia em pessoas com DM, bem como a identificação de lacunas de conhecimento, tais como o desenvolvimento e aperfeiçoamento de pesquisas futuras.

Após uma análise detalhada dos artigos descritos acima e a classificação do nível de evidência de acordo com o *Oxford Centre for Eviden-*

*ce-based Medicine*²¹, os revisores selecionaram os dados obtidos dos instrumentos validados com maior prevalência e alto valor preditivo dos estudos de revisão, validação e intervenção para a construção de um protocolo de rastreamento da dor neuropática na DM2.

RESULTADOS

Dos 44 artigos incluídos na revisão integrativa, 43 (97,72%) artigos foram publicados em inglês e apenas um (2,27%) em português. Dos 13 anos de pesquisa avaliados, a maioria dos artigos foi publicada em 2014 (7 ou 15,9%), com uma distribuição similar de publicações nos outros anos. A maior concentração de estudos publicados sobre o assunto foi no continente americano: 22 (50%), seguido por 12 (27,3%) no continente europeu, 7 (15,9%) no continente asiático e o restante nos continentes australiano e africano.

Quanto aos planos de pesquisa selecionados, 22 (50%) foram estudos clínicos, seguidos por 14 (31,82%) estudos transversais e os demais, em menor proporção, foram estudos sistemáticos e multicêntricos. Em relação à classificação do nível de evidência, 22 (50%) apresentaram a classificação 1B (Figura 1), referindo-se a estudos clínicos controlados randomizados realizados em um centro de estudos clínicos, com um pequeno intervalo de confiança e com referência a critérios de diagnóstico; ressaltando a importância do instrumento na obtenção de novos resultados de tratamento na área.

No que se referem às categorias listadas, nos estudos relacionados à dor neuropática, as peculiaridades sobre a ND e os instrumentos de rastreamento na DM foram analisadas. Depois disso, foi possível separar os artigos e realizar uma síntese dos estudos identificados e incluídos nesta revisão integrativa, assim como os principais resultados de todos os instrumentos de rastreamento para ND e dor estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos estudos selecionados na avaliação da neuropatia diabética e dor neuropática de 2007 a 2020, de acordo com as bases bibliográficas e nível de evidência, 2020

| Autores | Objetivos | Plano de estudo e nível de evidência (Oxford Centre for Evidence-based Medicine) | Resultados e conclusão |
|---|--|---|--|
| Sertbas et al. ²² USA | Investigar a fluorescência como método de tratamento com base no diagnóstico de neuropatia diabética (DN) e dor neuropática em DM. | Ensaio clínico randomizado. 160 pacientes. A dor foi avaliada pelo DN4 para investigar a eficácia do tratamento. 1B | O DN4 foi muito eficaz em detectar tratamento de fluorescência para ND e dor neuropática. |
| Alexander et al. ²³ Germany | Avaliar o tratamento da dor neuropática com pregabalina usando escalas de dor. | Revisão de estudos clínicos. 1766 pacientes. Dor avaliada pelo BPI e o DN4 no tratamento com pregabalina. 1B | 30 a 50% das pessoas avaliadas pelo BPI e DN4 obtiveram melhorias com a pregabalina. |
| Selvarajah et al. ²⁴ Europe | Determinar o melhor plano de tratamento para dor neuropática. Amitriptilina e/ou pregabalina. | Estudo clínico com 392 pacientes. Avaliação da dor pela <i>numerical evaluation scale</i> (NES) depois de 7 dias e 6 semanas de tratamento com amitriptilina e/ou pregabalina. 1B | Após a avaliação, o tratamento pode ser complementado com ambos os fármacos. |
| Marcus et al. ²⁵ USA | Observar a diferença clínica da evolução da dor neuropática em diabetes <i>mellitus</i> . | Estudo clínico com 452 pacientes avaliados pelo BPI em 5 semanas de tratamento convencional para dor neuropática. 1B | O BPI identificou melhoria clínica na maioria dos pacientes avaliados sob tratamento convencional para dor neuropática. |
| Ahn et al. ²⁶ Boston | Avaliar os efeitos clínicos e mecanísticos da acupuntura Chinesa e Japonesa na ND dolorosa. | Estudo randomizado. Acupuntura realizada uma vez por semana durante 10 semanas. Dor avaliada pelo questionário SF-MPQ. 1B | Clinicamente, os pacientes alocados para a acupuntura japonesa relataram diminuição da dor associada à neuropatia, enquanto o grupo alocado para a acupuntura tradicional relatou efeitos mínimos. |
| Van Nooten et al. ²⁷ USA | Avaliar o sono e a dor neuropática em ND no tratamento com capsaicina a 8%. | Estudos randomizados. Os pacientes foram avaliados por meio de escalas de dor e uma escala para avaliar a qualidade do sono com capsaicina a 8%. 1B | A melhoria da dor resultante do tratamento proposto foi evidenciada por meio de pontuações baixas na escala de dor BPI. |
| Garoushi, Johson e Tashani ²⁸ Líbia | Desenvolver uma versão árabe da escala LANSS e avaliar a sua validade e confiabilidade em pacientes diabéticos em Benghazi, Líbia. | Estudo transversal sobre tradução e validação da LANSS para o árabe. A validade simultânea foi testada e comparada com a avaliação autoaplicável da LANSS de sintomas e sinais neuropáticos (S-LANSS). 2B | Concluiu-se que a versão árabe da LANSS foi válida e confiável para uso em pacientes diabéticos na Líbia. |
| Barbosa et al. ²⁹ Portugal | Validar a tradução para o português do questionário MNSI em pacientes diabéticos. | Estudo transversal. 76 pacientes diabéticos foram avaliados para ND pelo MNSI traduzido para o português 2B | O MNSI na versão em português é confiável e é um instrumento válido para detectar ND. |

Continua...

Tabela 1. Resumo dos estudos selecionados na avaliação da neuropatia diabética e dor neuropática de 2007 a 2020, de acordo com as bases bibliográficas e nível de evidência, 2020 – continuação

| Autores | Objetivos | Plano de estudo e nível de evidência (Oxford Centre for Evidence-based Medicine) | Resultados e conclusão |
|--|--|---|--|
| Chevtchouk, Silva e Nascimento ³⁰ Brasil | Avaliar dor neuropática e doença vascular periférica em diabéticos e realizar uma comparação com o tempo de diagnóstico da DM1 e DM2. | Estudo transversal com 225 indivíduos diabéticos avaliados pelo questionário DN4 e o Índice Tornozelo-Braquial (ITB). 2B | Houve predominância de dor neuropática em pacientes com mais de 60 anos de idade com um ITB>1,3. A dor neuropática diagnosticada pelo DN4 foi relacionada com um ITB anormal em 64,2% dos pacientes. |
| Salcini et al. ³¹ Oxford | Medir os níveis plasmáticos de PTX3 e TBP2 em pacientes com DM2 com queixas de dor. | Ensaio clínico. Os níveis de plasma de PTX3 e TBP2 foram medidos em pacientes com DM2 e dor e seus níveis foram comparados com indivíduos saudáveis usando a LANNS para avaliação da dor. 1B | Os níveis de plasma de PTX3 podem ser úteis para discriminar a dor nociceptiva da dor neuropática em pacientes diabéticos, avaliada pela LANNS. |
| Kelle et al. ³² USA | Avaliar as correlações de área de secção transversal (AST) dos nervos periféricos em pacientes com neuropatia diabética periférica (NDP). | Ensaio clínico. A AST foi avaliada em um grupo de pacientes com dor neuropática (n=53) e grupo controle (n=53). As AST dos nervos foram registradas, e suas associações com a intensidade da dor de acordo com a pontuação da EAV e da LANSS foram avaliadas. 1B | Não foram detectadas correlações entre as AST dos nervos examinados e os parâmetros de interesse. |
| Hotta et al. ³³ Japan | Examinar a eficácia e segurança em longo prazo da duloxetina no tratamento de pacientes japoneses com dor neuropática diabética. | Ensaio randomizado, controlado e duplo-cego. 258 adultos japoneses com neuropatia diabética e dor foram utilizados para testar a dose de 40mg/dia ou 60mg/dia de duloxetina durante 52 semanas de tratamento. A dor foi avaliada por meio do instrumento BPI. 1B | Houve uma melhoria significativa na dor com o tratamento. A utilização de duloxetina resultou numa melhoria significativa da dor avaliada por BPI. |
| Papp et al. ³⁴ Nova York | Testar instrumentos para a avaliação da dor em ND e dores lombares crônicas em pacientes com HIV. | Estudo transversal. Os participantes foram divididos em três grupos baseados na sua condição de dor. Foram testados os seguintes instrumentos: EAV, <i>Bref Pain Inventory</i> e SF-MPQ. 2B | Estes temas de instrumentos são relevantes para a compreensão das propriedades de validade e escala das medidas de intensidade de dor comumente utilizadas. |
| Mathieson et al. ³⁵ Austrália | Avaliar as propriedades psicométricas dos questionários DN4, ID <i>Pain</i> , LANSS, <i>Pain-DETECT</i> e <i>Neuropathic Pain Questionnaire</i> (NPQ). | Revisão sistemática da literatura. 1 ^a | O DN4 e o NPQ foram mais adequados para uso clínico. Os questionários de rastreamento não devem substituir uma avaliação clínica completa. |
| Gao et al. ³⁶ China | Avaliar a eficácia e segurança da duloxetina (60 mg uma vez por dia) em indivíduos chineses com ND. | Ensaio clínico randomizado. 405 pacientes foram divididos em dois grupos e avaliados pelo MNSI, e aqueles com um escore de ≥ 4 foram avaliados por BPI para quantificar a intensidade média semanal da dor. 1B | Os pacientes tratados com duloxetina tiveram um alívio significativamente maior da dor em comparação com os pacientes tratados com placebo, de acordo com os instrumentos. |
| Bramson et al. ³⁷ USA | Avaliar a eficácia e a segurança do tanezumab, contra o fator de crescimento nervoso, na dor neuropática em pacientes diabéticos. | Ensaio clínico. Um grupo de pacientes recebeu tanezumab intravenoso 50µg/kg ou 200µg/kg e outro grupo recebeu placebo. As avaliações incluíram mudança na linha de base na dor média diária (desfecho primário) e BPI. 1B | Tanezumab forneceu redução efetiva da dor. |
| Kessler et al. ³⁸ USA | Avaliar a segurança e eficácia de plasmídeo (VM202) via injeção intramuscular em pacientes com dor em ND. | Ensaio clínico, duplo-cego. Os pacientes foram randomizados para receber 8 ou 16 mg de injeções de VM202 ou placebo. As doses divididas foram administradas no dia zero e no 14. A dor foi avaliada pelo BPI e MNSI. 1B. | Houve melhora significativa na dor por meio da avaliação dos instrumentos BPI e MNSI. |
| Celik et al. ³⁹ Istambul | Avaliar a utilidade do questionário DN4 para definir a frequência e a gravidade da dor neuropática e sua correlação com a prática clínica em polineuropatia diabética. | Estudo transversal. A presença de dor neuropática foi avaliada pelo questionário DN4 e pelo exame de sensibilidade física. Aqueles com uma pontuação de DN4 ≥ 4 foram considerados como tendo dor neuropática. 2B | O uso do questionário DN4 na prática clínica diária é uma ferramenta eficaz para detectar a presença de dor neuropática em pacientes com polineuropatia. |

Continua...

Tabela 1. Resumo dos estudos selecionados na avaliação da neuropatia diabética e dor neuropática de 2007 a 2020, de acordo com as bases bibliográficas e nível de evidência, 2020 – continuação

| Autores | Objetivos | Plano de estudo e nível de evidência (Oxford Centre for Evidence-based Medicine) | Resultados e conclusão |
|--|---|--|---|
| De Vos et al. ⁴⁰ Netherlands | Investigar a eficácia da estimulação da medula espinhal (SCS) em pacientes com ND e dor. | Ensaio clínico randomizado. Dois grupos: prática clínica com SCS e grupo controle. Ambos foram avaliados com EuroQoL 5D, Questionário de Dor McGill (MPQ) e EAV para medir a intensidade da dor. 1B | De acordo com as escalas utilizadas, a SCS melhorou a dor e a qualidade de vida dos pacientes. |
| Agrawal et al. ⁴¹ USA | Avaliar a eficácia do <i>Nitro Sense Derma Protect</i> como uma fonte de óxido nítrico (ON) para os pacientes com ND dolorosa. | Ensaio clínico randomizado. Divisão em 2 grupos: placebo e tratamento (24mg por 3 horas, todos os dias por um período de 3 semanas). A dor foi avaliada pela EAV e pelo SF-MPQ. 1B | O tratamento com o <i>Nitro Sense Derma Protect</i> controla a Neuropatia Diabética dolorosa. |
| Dobrota et al. ⁴² Croatia | Identificar como a dor neuropática em pacientes diabéticos interfere em sua qualidade de vida | Estudo transversal. 80 pacientes foram avaliados pelas escalas EAV, LANSS, SF-36 e BDI. 2B | A dor em diabéticos é um fator importante que influencia a qualidade de vida. |
| Freeman et al. ⁴³ USA | Caracterizar o perfil clínico de vários distúrbios neuropáticos da dor e identificar se os padrões de sintomas / sinais sensoriais existem. | Ensaio clínico. O Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN) e os Testes Sensoriais Quantitativos (TSQs) foram usados para avaliação. Estudo baseado em 4 ensaios clínicos anteriores. 1B | Com base nos sintomas do ISDN, foram identificadas 3 dimensões de dor: por ponto gatilho, profunda e pontual. E Com o questionário TSQs, foram identificadas 2 dimensões da dor: evocada pelo frio e evocada pelo tato. |
| Hamdan et al. ⁴⁴ Spain | Comparar a precisão diagnóstica de LANSS e DN4 para a detecção de dor neuropática periférica na população espanhola | Estudo transversal. 192 pacientes foram avaliados, comparando a validade dos questionários DN4 e LANSS, estudando sensibilidade e especificidade, e utilizando a análise da curva característica do operador receptor (COR). 2B | A sensibilidade do questionário DN4 foi de 95,04% e a da escala LANSS foi de 80,17%. A especificidade do DN4 foi 97,18% e a da LANSS foi 100%. A área sob a curva COR era significativamente maior para o DN4 do que para LANSS (p<0,05). |
| Pedras, Carvalho e Pereira ⁴⁵ Portugal | Realizar a caracterização sociodemográfica e clínica dos pacientes com úlcera diabética indicada para cirurgia de amputação. | Estudo transversal. Foram avaliados 206 pacientes. Características sociodemográficas e clínicas, intensidade da dor e interferência da dor foram avaliadas pelo <i>Bref Pain Inventory</i> e DN4. 2B | Cerca de 59% dos pacientes sentiram dores no membro inferior que interferiram significativamente em todas as suas áreas de funcionamento. |
| Ziegler et al. ⁴⁶ Germany | Avaliar o efeito da duloxetina e dos anticonvulsivos em pacientes com ND dolorosa. | Ensaio clínico randomizado. Um total de 2.575 pacientes com ND dolorosa foram tratados durante 6 meses e os resultados da avaliação do BPI para pontuações de dor foram observados. 1B | 41,5% dos pacientes relataram dor crônica e melhora por meio de duloxetina e tratamento anticonvulsivo quando comparadas as pontuações de dor do BPI. |
| Ajrroud-Driss et al. ⁴⁷ USA | Avaliar a segurança e eficácia das injeções intramusculares de DNA plasmídeo (VM202) em pacientes com NDP. | Estudo de coorte. 12 Pacientes receberam dois conjuntos de injeções durante 2 semanas. A segurança foi avaliada por meio das escalas: EAV, SF-MPQ, BPI. Estes instrumentos mediram a dor novamente durante 12 meses. 2B | Os resultados com BPI-NDP e SF-MPQ mostraram padrões similares aos escores de EAV, demonstrando eficiência no tratamento com injeções em ND dolorosa. |
| Lee et al. ⁴⁸ USA | Avaliar a eficácia da eletroacupuntura no tratamento da ND. | Estudo randomizado, controlado e duplo-cego. Foram avaliados 45 pacientes com mais de 6 meses de ND dolorosa, com intensidade de dor maior que 4 por BPI. Os indivíduos foram divididos em três grupos de intervenção por 30 minutos durante 8 semanas. 1B | A partir da escala da dor, foi possível observar a melhora da dor e da eficácia da eletroacupuntura. |
| Spallone et al. ⁴⁹ USA | Avaliar a validade e a precisão diagnóstica da entrevista do DN4 na identificação de dor neuropática na polineuropatia diabética. | Estudo transversal. 158 pacientes com polineuropatia diabética e dor neuropática foram avaliados usando DN4, estudos de condução nervosa, histórico de dor, EAV e SF-MPQ. 2B | Os resultados da entrevista do DN4 mostraram alta precisão diagnóstica para polineuropatia diabética dolorosa, com sensibilidade de 80% e especificidade de 92%, sendo uma ferramenta confiável de rastreamento para dor de polineuropatia diabética. |

Continua...

Tabela 1. Resumo dos estudos selecionados na avaliação da neuropatia diabética e dor neuropática de 2007 a 2020, de acordo com as bases bibliográficas e nível de evidência, 2020 – continuação

| Autores | Objetivos | Plano de estudo e nível de evidência (Oxford Centre for Evidence-based Medicine) | Resultados e conclusão |
|---|---|--|--|
| Walsh, Rabey e Hall et al. ⁵⁰ Ireland | Avaliar a similaridade entre LANS e DN4 na identificação de dor neuropática. | Estudo transversal. 45 pacientes foram avaliados para observar a ocorrência de dor neuropática por meio das escalas mencionadas, sendo utilizados para comparar o coeficiente de Pearson. 2B | A dor neuropática foi identificada em 33% pela LANS e 42% pelo DN4. A conclusão é que os dois questionários são congruentes na avaliação. |
| Kluding et al. ⁵¹ Canada | Examinar a viabilidade e eficácia de um programa de exercícios aeróbicos e de resistência moderadamente intenso em pessoas com ND dolorosa. | Estudo de corte transversal. 17 pessoas com ND dolorosa realizaram exercícios aeróbicos e de fortalecimento por 10 semanas. As medidas de resultado incluíram escalas de EAV, MNSI, medidas de função nervosa e densidade intraepidérmica das fibras nervosas, e ramificação em biópsias cutâneas das extremidades inferiores distal e proximal. 2B | Após exercício supervisionado, foi detectada melhoria na função nervosa e ramificação, bem como melhoria em MNSI e EAV. |
| Adelmanesh et al. ⁵² Persia | Avaliar a validade, confiabilidade e sensibilidade da versão persa do SF-MPQ em pacientes com dor neuropática e não neuropática. | Estudo transversal. 184 pacientes com dor subaguda e crônica não neuropática e 74 pacientes com Neuropatia Diabética com dor participaram do estudo e responderam ao questionário. 2B | A tradução persa da versão ampliada e revisada do SF-MPQ é um instrumento altamente confiável, sensível e válido para avaliar a dor em pacientes com ou sem etiologia neuropática. |
| Searle, Bennett e Tennant ⁵³ Ukraine | Examinar se a ferramenta de seleção LANSS pode atender às expectativas do modelo Rasch. | Estudo retrospectivo. Foram utilizados dados originais do LANSS de um estudo anterior de 2.480 pacientes com dor crônica. As seguintes avaliações foram feitas e adaptadas ao modelo para confiabilidade de escala e funcionalidade. 2C | A análise demonstra que o LANSS pode ser usado em populações específicas de pacientes com dor neuropática. |
| Erbas et al. ⁵⁴ Turkey | Determinar a prevalência de NDP e dor neuropática em pacientes que frequentam clínicas ambulatoriais universitárias na Turquia. | Estudo transversal multicêntrico. Um total de 1113 pacientes foram avaliados por meio de exames neurológicos clínicos pela LANS e condução nervosa. 2B | A ND coadjuvou 40,4% dos pacientes e a prevalência de dor neuropática na população de pacientes diabéticos foi de 14,0%, de acordo com a escala usada para avaliação. |
| Abbott et al. ⁵⁵ England | Avaliar, na população diabética em geral, a prevalência de sintomas de neuropatia dolorosa, a relação entre os sintomas e a gravidade clínica da neuropatia, além de relacionar gênero e etnia. | Estudo de coorte observacional. 15692 pessoas com DM na Inglaterra foram avaliadas usando o Escore de Sintomas Neuropáticos (ESN) e <i>Neuropathy Disability Score</i> (NDS). 2B | Os sintomas dolorosos ocorreram em 26% dos pacientes sem neuropatias e 60% dos pacientes com neuropatia grave, com maior risco em mulheres, fumantes e alcoólatras. |
| Hoffman et al. ⁵⁶ USA | Comparar as mudanças na dor, função e estado de saúde em indivíduos com NDP com o tratamento com pregabalina. | Estudo randomizado controlado. 401 pacientes foram incluídos nas 12 semanas de tratamento com pregabalina e os grupos foram comparados por meio das escalas de dor BPI e EuroQoL 5D. 1B | Uma redução de 30% serviu como determinante de uma diferença clinicamente importante, por meio dos resultados das escalas de dor. |
| Petrikonis et al. ⁵⁷ Lituania | Avaliar o perfil da dor neuropática e sua associação com testes sensoriais quantitativos em polineuropatia diabética dolorosa. | Estudo transversal. 61 pacientes foram avaliados por meio de exames neurológicos clínicos e testes sensoriais quantitativos. Os pacientes foram entrevistados utilizando a Escala de Dor Neuropática (NPS) e o MPQ. 2B | A intensidade da dor profunda e superficial não foi diferente, mas os pacientes classificaram a dor profunda como mais desagradável. |
| Moreira et al. ⁵⁸ Brazil | Avaliar o impacto dos sintomas depressivos e da dor neuropática na qualidade de vida de pacientes com polineuropatia distal diabética. | Estudo transversal. 204 pacientes com DM 2 e polineuropatia foram avaliados pelo <i>Neuropathic Symptoms Scale</i> (NSS) e <i>Neuropathic Compromise Score</i> (NCS). A gravidade da dor neuropática foi avaliada pela EAV; sintomas depressivos, por meio do <i>Beck Depression Inventory</i> (BDI); e qualidade de vida por meio da Escala Abreviada de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde (Whoqol-bref). 2B | A depressão e a qualidade de vida estão intimamente ligadas à gravidade da dor na polineuropatia diabética. |

Continua...

Tabela 1. Resumo dos estudos selecionados na avaliação da neuropatia diabética e dor neuropática de 2007 a 2020, de acordo com as bases bibliográficas e nível de evidência, 2020 – continuação

| Autores | Objetivos | Plano de estudo e nível de evidência (Oxford Centre for Evidence-based Medicine) | Resultados e conclusão |
|--|---|--|--|
| Scherens et al. ⁵⁹ Germany | Investigar a prevalência e o tipo de neuropatia e comparar o desempenho do diagnóstico. | Estudo prospectivo. 42 pacientes foram submetidos a um exame clínico, estudos de condução nervosa, Testes Sensoriais Quantitativos (TSQs) e biópsia da pele no dorso do pé. A maioria dos pacientes (> 90%) tinha sinais de perda ou disfunção de pequenas fibras. 2C | Todos os pacientes com ND devem ter seu diagnóstico complementado com uma biópsia de pele. |
| Dworkin et al. ⁶⁰ USA | Desenvolver uma medida única dos principais sintomas da dor neuropática e não neuropática que pode ser utilizada em estudos de epidemiologia, história natural, mecanismos fisiopatológicos e resposta ao tratamento. | Ensaio clínico. Os descritores de dor do SF-MPQ foram expandidos e revisados, acrescentando aos sintomas relevantes para dor neuropática realizado por Ensaio baseado em estudos longitudinais e ensaios clínicos em 882 pacientes. 1B | Os dados sugerem que SF-MPQ tem excelente confiabilidade e validade. |
| Tavakoli et al. ⁶¹ United Kingdom | Definir testes diagnósticos sensíveis para ND para avaliar melhor a implementação de intervenções em ND dolorosa. | Revisão sistemática. Identificar tratamentos placebo para NDP após avaliação por BPI, TSQ, MQP, DN4 e NPS. 1A | Testes diagnósticos específicos para ND dolorosa são importantes para detectar melhores resultados de tratamento. |
| Crawford et al. ⁶² USA | Determinar se o Inventário de Sintomas de Dor (ISD) avalia adequadamente os pacientes com dor neuropática e ND. | Estudo Qualitativo. Foram realizados testes em 6 países para observar a adaptação cultural associada aos sintomas neuropáticos. 2B | Com base no estudo, este instrumento pode ser usado alternativamente na avaliação da dor neuropática em todos os países observados. |
| Veves et al. ⁶³ USA | Descrever a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da ND dolorosa de 1997 a 2007 | Revisão sistemática. A quantificação da dor neuropática é difícil, especialmente para ensaios clínicos, embora isso tenha melhorado recentemente com o desenvolvimento de ferramentas específicas para a dor neuropática, tais como o <i>Neuropathic Pain Questionnaire</i> e o Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN). 1A | Os melhores resultados de tratamento podem ser alcançados por meio do diagnóstico específico por Escala de Dor Neuropática (NPS), MPQ e BPI. |
| Armstrong et al. ⁶⁴ USA | Avaliar a eficácia da duloxetine no tratamento da dor da NDP. | Estudo multicêntrico. O tratamento foi reativado com duloxetine 20 mg uma vez ao dia e 60 mg duas vezes ao dia ou placebo. Os grupos foram divididos randomicamente. Os resultados funcionais relatados pelo paciente foram medidos pelo SF-36, a porção de interferência do BPI e Questionário de Saúde EuroQol 5D (EQ-5D) | Por meio dos instrumentos utilizados, foi observado que o tratamento com duloxetine era significativamente superior ao placebo em todos os domínios. |

PNS = *Pain Neuropathic Symptoms Inventory*; SQST = *Standardized Quantitative Sensory Tests*; NPS = *Neuropathic Pain Scale*; LANSS = *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*; EAV = Escala Analógica Visual; BPI = *Brief Pain Inventory*; DN4 = *Douleur Neuropathique 4*; SICPDN = *Screening Instrument for Classification of Peripheral Diabetic Neuropathy*; NSS = *Neuropathic Symptoms Score*; NDS = *Neuropathy Disability Score*; SF-MPQ = *McGill Short Form Pain Questionnaire*; NRS = Escala de Avaliação Numérica.

Dos estudos que foram incluídos nesta revisão, 14 instrumentos diferentes foram identificados para rastrear a NDP, sintomas de dor neuropática e escalas numéricas de dor; oito instrumentos para rastreamento da dor neuropática: *McGill Short Form Pain questionnaire* (SF-MPQ), *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS), *Douleur Neuropathique 4* (DN4), Inventário da Dor, ID-Pain, PainDETECT, *Neuropathic Pain Symptoms Inventory*, *Neuropathic Pain Questionnaire*; três instrumentos para avaliação numérica da dor: EAV, Inventário Breve da Dor (BPI) e Escala de Avaliação Numérica (NRS); e quatro instrumentos de avaliação para NDP: Instrumento de Rastreamento para *Screening Instrument for Classification of Peripheral Diabetic Neuropathy* (MNSI), Escore de Sintomas Neuropáticos (ESN), *Neuropathic Commitment Score* (NCS) e Testes Sensíveis Quantitativos (TSQs).

Por meio do número de instrumentos encontrados nas publicações para cada tipo de avaliação, os mais prevalentes para o rastreamento de dor neuropática foram 10 (28,57%) DN4 e 9 (25,71%) LANNS; para avaliação numérica de dor 26 (61, 53%) BPI; e, para avaliação de ND, 4 (40%) MNSI. Os estudos revelam valores muito relevantes sobre a computação de especificidade e sensibilidade para mais de 80% a 95%, valores preditivos na média de 92%, probabilidade positiva de 3,09, índice alfa médio de 0,6 e índice de confiança de 95% dos instrumentos com maior prevalência na pesquisa. Sobre a prevalência dos instrumentos e valores preditivos, é possível criar um protocolo para um melhor rastreamento da ND e da dor neuropática em pessoas com DM com maior precisão para ser usado como padrão na avaliação antes da fisioterapia: MNSI, BPI, LANNS e DN4.

DISCUSSÃO

A fisioterapia, por meio de anamnese e exame físico, assim como cenários clínicos específicos de dor neuropática ardente e de choque, assim como alodínia, compõem características importantes para rastrear a dor neuropática direcionada a definir um programa de tratamento mais específico, principalmente no diagnóstico para discerni-la de outros tipos de dor, tais como a dor nociceptiva. Este diagnóstico é necessário para o tratamento adequado e específico da lesão incapacitante e dos sintomas específicos das lesões das fibras finas^{65,66}.

Com o intuito de direcionar o rastreamento da dor, instrumentos de fácil aplicação, já validados em português, facilitaram a prática clínica para orientar o tratamento fisioterapêutico por: rastreamento de ND por MNSI, discriminação da etiologia da dor por sintomas na LANNS, quantificação dos danos da dor neuropática e classificação da dor por DN4 e identificação da intensidade numérica da dor nas diversas atividades diárias por BPI (artigos de validação das escalas citadas).

Pelos estudos incluídos nesta pesquisa, foi possível selecionar artigos de revisão, validação e intervenção sobre o uso de vários questionários validados para rastreamento da dor neuropática e ND, tornando possível a criação de um programa e construção de um protocolo baseado na prevalência destes na pesquisa, por meio dos valores preditivos, de sensibilidade e especificidade de cada instrumento importante na área de fisioterapia descrita para DM⁶⁷⁻⁷⁰.

O rastreamento da ND e dor neuropática é um desafio para equipes multiprofissionais na saúde pública, porque não há instrumentos ou protocolos específicos para DM. Este problema dificulta a evolução do tratamento de fisioterapia, e este estudo tornou possível destacar os instrumentos e construir um protocolo com os mais prevalentes e validados, com valor preditivo positivo, porcentagem de confiabilidade, porcentagem de sensibilidade, especificidade, ponto de corte, alfa Cronbach e curva ROC. Dessa maneira, a dor neuropática precisa ser avaliada de forma abrangente e específica em DM, a fim de orientar, dirigir e tratar essas pessoas de forma mais adequada e precoce, evitando o início rápido de grandes complicações e prejuízos à sua qualidade de vida, impactando suas atividades profissionais e diárias⁶⁹⁻⁷².

Com o aumento da prevalência da DM no Brasil e no mundo, as proporções epidêmicas da NDP tornarão a dor neuropática muito mais incapacitante em níveis ainda mais elevados, hoje com prevalência de 25%, exigindo um rastreamento de fácil aplicação para orientar o tratamento.

A DN é uma complicação significativa da DM, uma incapacidade grave devido à sua história natural complexa, etiologia pouco clara e com pouca resposta aos tratamentos fisioterapêuticos convencional, assim, um plano multimodal de manejo da dor neuropática é essencial, direcionando o tratamento por meio de um procedimento de rastreamento protocolar a ser aplicado o mais cedo possível^{1,3,6,73}. Auxiliando o tratamento mais apropriado e direcionado e a orientação fisioterapêutica, a detecção precoce da dor neuropática permite uma maior consciência do problema, contando com mudanças de hábito para melhorar o controle glicêmico com dieta, atividade física e continuidade do tratamento, evitando complicações adicionais como úlceras e amputações.

Novas técnicas de diagnóstico estão disponíveis e complementarizam a avaliação clínica e ajudariam na detecção precoce para impulsionar tratamentos de dor neuropática que atualmente são muito limitados^{9,73,74}.

Dessa forma, a avaliação e a criação de um protocolo de rastreamento eficaz são fundamentais para delinear objetivos fisioterápicos e conduzir a qualificação dos profissionais na área de DM. Assim, este protocolo proporcionará um maior envolvimento profissional com as pessoas afetadas na tentativa de reduzir maiores riscos e fragilidades, como amputações e ulcerações, além de fornecer melhorias psicológicas e biomecânicas.

As pesquisas atuais discutem o potencial inovador da reabilitação física no tratamento da dor neuropática, novas reflexões sobre as opções terapêuticas estão sendo estudadas por meio de uma avaliação completa do problema, proporcionando um paralelo entre o mecanismo patológico específico de algumas condições de dor neuropática e o mecanismo neurofisiológico da modalidade terapêutica proposta com foco na melhoria biomecânica com reflexo psicossocial^{15,16,73}.

As limitações deste estudo envolvem a escassez de instrumentos específicos para rastreamento em DM que orientem a prática clínica para o tratamento da dor neuropática, exigindo estudos adicionais para trazer maiores benefícios e desenvolvimentos clínicos em DM.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de estudos que definam os melhores instrumentos de rastreamento é um ponto crucial para a evolução de estudos clínicos, diagnóstico e tratamentos de fisioterapia de complicações neurológicas da DM, contribuindo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes no que se refere a melhorias biomecânicas e emocionais.

Dessa maneira, esta revisão integrativa revelou que os instrumentos mais usados nos anos recentes e que podem direcionar o tratamento fisioterápico para ND e dor neuropática por meio da criação de um protocolo de rastreamento são MNSI, BPI, LANNS e DN4.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por fomentar a pesquisa, processo número 2017/26282-3.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Daniella Silva Oggiam

Coleta de Dados, Metodologia, Redação – Preparação do original, Redação – Revisão e Edição

Denise Myuki Kusahara

Análise estatística, Aquisição de financiamento, Supervisão, Visualização

Monica Antar Gamba

Aquisição de financiamento, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Validação

REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(1):S4-6.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):S1-S135.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. *Neuropatias Diabéticas: Posicionamento da Associação americana de Diabetes*. 2019.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):S13-S27.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. International Diabetes Federation; 2017. 145p.
- International Diabetes Federation – IDF – Atlas do diabetes: atualização. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2019.
- Pai YW, Lin CH, Lee IT, Chang MH. Prevalence and biochemical risk factors of diabetic peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in Taiwanese adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):111-6.
- Malta DC, Ducan BB, Schmidt MI, Machado IE, Da Silva AG, Bernal RTI, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira. *Pesquisa Nacional de Saúde. Rev Bras Epidemiol*. 2019;22(2):E190006.
- Rolim LC, Koga da Silva EM, De Sá JR, Dib SA. A systematic review of treatment of painful diabetic neuropathy by pain phenotype versus treatment based on medical comorbidities. *Front Neurol*. 2017;8:285.
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic Pain Nat Rev Dis Primers. 2017;16(3):17002.
- Brod M, Pohlman B, Blum SI, Ramasamy A, Carson R. Burden of illness of diabetic's peripheral neuropathic pain: a qualitative study. *Patient*. 2015;8(4):339-48.
- Goren A, Gross HJ, Fujii RK, Pandey A, Mould-Quevedo J. Prevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazil. *Rev Dor*. 2012;13(4):308-19.
- Sacco ICN, Sartor CD, Gomes AA, João SMA, Cronfli R. Avaliação das perdas sensorio-motoras do pé e tornozelo decorrente na neuropatia periférica. *Rev Bras Fisoter*. 2007;11(1):27-33.
- King JB, Schauerhamer MB, Bellows BK. Review of the clinical study of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1163-75.
- Akuiz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93(3):253-9.
- Souza JB, Carqueja CL, Baptista AF. Reabilitação física no tratamento de dor neuropática. *Rev Dor*. 2016;17(1):S85-90.
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64.
- Bus SA, Valk GD, Van Deursen RW, Armstrong DG, Caravaggi C, Hlaváček P, et al. The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(1):S162-80.
- Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, van Baal J, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4109-16.
- The Joanna Briggs Institute. *Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual*: 2011 ed. Available from: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-2011.pdf>. Accessed 13 May 2019.
- Oxford Centre for evidence-based medicine levels of evidence (<http://www.cebm.net/2011116>).
- Sertbas M, Sertbas Y, Uner OZ, Elarslan S, Okuroglu N, Lens FAK, et al. Autofluorescence ratio as noninvasive marker of peripheral diabetic neuropathy. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(3):175-80.
- Alexander J Jr, Edwards RA, Brodsky M, Manca L, Grugni R, Savoldelli A, et al. Using time series analysis approaches for improved prediction of pain outcomes in subgroups of patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207120.
- Selvarajah D, Petrie J, White D, et al. Multicentre, double-blind, crossover trial to identify the Optimal Pathway for TreatIng neuropathic pain in Diabetes Mellitus (OPTION-DM): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):578.
- Marcus J, Lasch K, Wan Y, Yang M, Hsu C, Merante D. An Assessment of clinically important differences on the worst pain severity item of the modified Brief Pain Inventory in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Res Manag*. 2018;2018:2140420.
- Ahn AC, Bannani T, Freeman R, Hamdy O, Kaptchuk TJ. Two styles of acupuncture for treating painful diabetic neuropathy--a pilot randomised control trial. *Acupunct Med*. 2007;25(1-2):11-7.
- Van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2007;39(4):787-803.e18.
- Garoushi S, Johnson MI, Tashani OA. Translation and cultural adaptation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) pain scale into Arabic for use with patients with diabetes in Libya. *Libyan J Med*. 2017;12(1):1384288.
- Barbosa M, Saavedra A, Severo M, Maier C, Carvalho D. Validation and reliability of the Portuguese version of the Michigan Neuropathy Screening Instrument. *Pain Pract*. 2016;17(4):514-21.
- Chevtchouk L, Silva MHSD, Nascimento OJMD. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. *Arqu Neuropsiquiatr*. 2017;75(8):533-8.
- Salcini C, Atasever-Arslan B, Sunter G, Gur H, Isik FB, Saylan CC. High plasma pentraxin 3 levels in diabetic polyneuropathy patients with nociceptive pain. *Tohoku J Exp Med*. 2016;239(1):73-9.
- Kelle B, Evran M, Balli T, Yavuz F. Diabetic peripheral neuropathy: correlation between nerve cross-sectional area on ultrasound and clinical features. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016;29(4):717-22.
- Hotta N, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R, Yamada T et al. Efficacy and safety of 40 mg or 60 mg duloxetine in Japanese adults with diabetic neuropathic pain: results from a randomized, 52-week, open-label study. *J Diabetes Investig*. 2016;7(1):100-8.
- Papp, GR, George MC, Dorfman D, Simpson DM. Barriers to chronic pain measurement: a qualitative study of patient perspectives. *Pain Med*. 2015;16(7):1256-64.
- Mathieson S, Maher CG, Terwee CB, Folly de Campos T, Lin CW. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(8):957-66.
- Gao Y, Guo X, Han P, Li Q, Yang G, Qu S, et al. Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs. placebo. *Int J Clin Pract*. 2015;69(9):957-66.
- Bramson C, Herrmann DN, Carey W, Keller D, Brown MT, West CR, et al. Exploring the role of tanezumab as a novel treatment for the relief of neuropathic pain. *Pain Med*. 2015;16(6):1163-76.
- Kessler JA, Smith AG, Cha BS, Choi SH, Wymer J, Shaibani A, et al. Double-blind, placebo-controlled study of HGF gene therapy in diabetic neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(5):465-78.
- Celik S, Yenidunya, Temel E, Purisa S, Uzum AK, Gul N, Cinkil G, et al. Utility of DN4 questionnaire in assessment of neuropathic pain and its clinical correlations in Turkish patients with diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2016;10(4):259-64.
- de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, Enggaard TP, Lenders MW. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain*. 2014;155(11):2426-31.
- Agrawal RP, Jain S, Goyal S, Singhal S, Lindgren L, Stengel E. A clinical trial of nitrosene patch for the treatment of patients with painful diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(5):385-90.
- Dobrota VD, Hrabac P, Skegro D, Smiljanic R, Dobrota S, Prkacin I, et al. The impact of neuropathic pain and other comorbidities on the quality of life in patients with diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;3(12):171.
- Freeman R, Baron R, Bouhassira D, Cabrera J, Emir B. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain*. 2014;155(2):367-76.
- Hamdan A, Luna JD, Del Pozo E, Gálvez R. Diagnostic accuracy of two questionnaires for the detection of neuropathic pain in the Spanish population. *Eur J Pain*. 2014;18(1):101-9.
- Pedras S, Carvalho R, Pereira MG. Características sociodemográficas e clínicas de doentes com pé diabético. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(2):171-8.
- Ziegler D, Schneider E, Boess FG, Berggren L, Birklein F. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):698-704.
- Ajroud-Driss S, Christiansen M, Allen JA, Kessler JA. Phase 1/2 open-label dose-escalation study of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Mol Ther*. 2013;21(6):1279-86.
- Lee S, Kim JH, Shin KM, Kim JE, Kim TH, Kang KW, et al. Electroacupuncture to treat painful diabetic neuropathy: study protocol for a three-armed, randomized, controlled pilot trial. *Trials*. 2013;18(14):225.
- Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2013;29(5):578-85.
- Walsh J, Rabey MI, Hall TM. Agreement and correlation between the self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs and Douleur Neuropathique 4 Questions neuropathic pain screening tools in subjects with low back-related leg pain. *J Manipulative Physiol Ther*. 2012;35(3):196-202.
- Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):424-9.
- Adelmanesh F, Jalali A, Attarian H, Farahani B, Katabchi SM, Arvantaj A, et al. Reliability, validity, and sensitivity measures of expanded and revised version of the short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2) in Iranian patients with neuropathic and non-neuropathic pain. *Pain Med*. 2012;13(12):1631-6.
- Searle RD, Bennett MI, Tennant A. Can neuropathic screening tools be used as outcome measures? *Pain Med*. 2011;12(2):276-81.
- Erbas T, Ertaş M, Yuçel A, Keskinaslan A, Senocak M. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(1):51-5.
- Abbott CA, Malik RA, Van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220-4.

56. Hoffman DL, Sadosky A, Dukes EM, Alvir J. How do changes in pain severity levels correspond to changes in health status and function in patients with painful diabetic peripheral neuropathy? *Pain*. 2010;149(2):194-201.
57. Petrikonis K, Sciupokas A, Samusyte G, Janušauskaitė J, Sulcaitė R, Vaitkus A. Importance of pain evaluation for more accurate diagnosis of painful diabetic polyneuropathy. *Medicina*. 2010;46(11):735-42.
58. Moreira RO, Amâncio AP, Brum HR, Vasconcelos DL, Nascimento GF. Depressive symptoms and quality of life in type 2 diabetic patients with diabetic distal polyneuropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(9):1103-11.
59. Scherens A, Maier C, Haussleiter IS, Schwenkreis P, Vlckova-Moravcova E, Baron R, et al. Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain*. 2009;13(7):711-8.
60. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):S3-14.
61. Tavakoli M, Asghar O, Alam U, Petropoulos LN, Fadavi H, Malik RA. Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010; 1(2):69-88.
62. Crawford B, Bouhassira D, Wong A, Dukes E. Conceptual adequacy of the neuropathic pain symptom inventory in six countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:62.
63. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med*. 2008(9):660-74.
64. Armstrong DG, Chappell AS, Le TK, Kajdasz, DK, Backonja M, D'Souza DN, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. *Pain Med*. 2007;8(5):410-8.
65. Shillo P, Sloan G, Greig M, Hunt L, Selvarajah D, Elliott J, et al. Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference? *Curr Diab Rep*. 2019;19(6):32.
66. Barros GA, Coalhado OC, Giublin ML. Quadro clínico e diagnóstico da dor neuropática. *Rev Dor*. 2016;17(1):S15-9.
67. Barbosa M, Saavedra A, Severo M, Maier C, Carvalho D. Validation and reliability of the Portuguese version of the Michigan Neuropathy Screening Instrument. *Pain Pract*. 2016;17(4):514-21.
68. Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain*. 2004;5(2):133-7.
69. Santos JG, Brito JO, De Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2011;11(5):484-90.
70. Schestatsky C, Félix-Torres V, Chaves ML, Câmara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, et al. Brazilian Portuguese validation of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs for patients with chronic pain. *Pain Med*. 2011;12(10):1544-50.
71. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;6(156):1003-7.
72. International Association for the study of Pain (IASP). *Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain*. 2010;18(79).
73. Yang H, Sloan G, Ye Y, Wang S, Tesfaye S, Gao L. New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;17(10):929.
74. Casals-Vásquez C, Suárez-Cadena E, Estébanez Carvajal FM, Aguilar Trujillo MP, Jiménez Arcos MM, Vázquez Sánchez MA. Relationship between quality of life, physical activity, nutrition, glycemic control and sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Hosp*. 2017;34(5):1198-204.