

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

**POLINEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA
REFRATÁRIA TRATADA COM TOPIRAMATO:
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.**

AMANDA SILVA MACHADO

BELÉM-PARÁ

2008

AMANDA SILVA MACHADO

**POLINEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA
REFRATÁRIA TRATADA COM TOPIRAMATO:
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará.

Orientador: Prof. Dr. João Soares Felício

BELÉM-PARÁ

2008

AMANDA SILVA MACHADO

**POLINEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA
REFRATÁRIA TRATADA COM TOPIRAMATO: RELATO
DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Banca Examinadora:

Nome / Orientador

Nome / Instituição

Nome / Instituição

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

BELÉM-PARÁ

2008

Aos queridos **Raimundo** e **Anita** (*in memorian*), meus amados avós, que com amor e carinho moldaram tudo o que eu sou hoje. Pela educação, pelo afeto e por me proporcionarem uma infância pura e feliz.

À minha linda mãe, **Ednelza**, pelo seu incentivo. Por sempre acreditar que eu serei capaz.
Por me inspirar todos os dias. Pelo seu amor.

Ao meu padrasto, **Paulo**, e as minhas irmãs, **Luciana** e **Aline**, família que eu tanto amo, pela torcida constante e por me fazerem sentir segura e confiante.

Ao meu marido, **André**, pela sua compreensão e paciência, pelo seu apoio nesses anos de estudo. Por tornar minha vida mais leve, por me permitir amar tanto e por me fazer esquecer de tudo quando estou ao seu lado.

Ao meu orientador e chefe, Dr. **João Felício**, por todas as oportunidades e pela confiança.

À minha amiga, querida **Dra. Karem Felício**, pela paciência ao me ouvir e ao me ensinar.

Aos amigos **Lia**, **Lucas**, **Fabíola**, e **Larissa** pelas palavras e pelas gargalhadas.

A **Deus**, pela vida maravilhosa que me proporciona, pela força e vontade de vencer.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a minha formação e torceram por mim.

Amanda Silva Machado

Pedras no caminho?

Guardo todas, um dia vou construir o meu castelo...

Fernando Pessoa

RESUMO

A Polineuropatia Diabética é uma das causas mais comuns de dor neuropática. Dos mais de 14 milhões de diabéticos nos Estados Unidos, quase um terço sofre com a Polineuropatia Diabética Dolorosa. Não existe consenso ou algoritmo terapêutico quanto à terapia analgésica inicial ou, ainda, estudos clínicos evidenciando real superioridade de uma das modalidades terapêuticas. O tratamento ideal seria aquele capaz de aliviar a dor com a menor dose tolerável. Neste trabalho, relatamos um caso de Polineuropatia Diabética Dolorosa refratária aos tratamentos convencionais, tratada com Topiramato, que apresentou melhora significativa com remissão completa do quadro álgico após o uso desta medicação. O Topiramato é um antiepiléptico que apresenta diversos mecanismos ainda pouco conhecidos, importantes para o tratamento de condições dolorosas. Vem sendo empregado, recentemente, como alternativa terapêutica no manejo da dor neuropática.

Palavras-chave: polineuropatia diabética dolorosa; topiramato.

ABSTRACT

The Diabetic Polyneuropathy is one of most common neuropathic pain causes. Almost 14 millions of diabetics in the United States, there are a third suffers with Painful Diabetic Polyneuropathy. There is no consensus or therapeutic algorithm regarding the initial analgesic therapy or, clinical studies evidencing real superiority of one of the therapeutic modalities. The ideal treatment would be that able to relief pain with the tolerable minor dose. In this research, we present a case of Painful Diabetic Polyneuropathy that was unresponsive to usual therapies, treated with Topiramate, that presented significant improves with complete remission of painful condition after treatment with this medication. Topiramate is an anticonvulsant that present several mechanisms still little well-known, important to the painful condition treatment. Has been used, recently, as therapeutic alternative in the neuropathic pain handling.

Key-words: painful diabetic polyneuropathy; topiramate.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGE - Glicação Avançada Não-Enzimática

DAE - Drogas Antiepilépticas

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial

DM - Diabetes Mellitus

FDA - Food and Drugs Administration

HOL - Hospital Ofir Loyola

HUJBB - Hospital Universitário João de Barros Barreto

ND - Neuropatia Diabética

PNSD - Polineuropatia Simétrica Distal

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

SNC - Sistema Nervoso Central

TP - Topiramato

UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 OBJETIVOS.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 NEUROPATIA DIABÉTICA.....	13
2.1.1 Definição.....	13
2.1.2 Histórico.....	13
2.1.3 Epidemiologia.....	14
2.1.4 Classificação.....	15
2.1.5 Fatores De Risco	16
2.2 POLINEUROPATIA SIMÉTRICA DISTAL (PNSD).....	17
2.2.1 Fisiopatogenia da PNSD.....	17
2.2.2 Manifestações Clínicas da PNSD.....	19
2.2.3 Diagnóstico da PNSD.....	20
2.2.4 Diagnóstico Diferencial da PNSD.....	22
2.2.5 Prevenção da PNSD.....	22
2.2.6 Tratamento da PNSD.....	23
2.2.6 Tratamento da PNSD.....	23
2.3 TOPIRAMATO.....	26
2.3.1 Mecanismo de Ação.....	27
2.3.2 Farmacocinética.....	27
2.3.3 Indicações.....	28

2.3.4 Posologia.....	28
2.3.5 Efeitos Adversos.....	29
2.3.6 Interações Medicamentosas.....	29
2.3.7 Contra-Indicações.....	30
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	32
4. RELATO DE CASO.....	33
4.1 IDENTIFICAÇÃO.....	33
4.2 QUEIXA PRINCIPAL.....	33
4.3 HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL.....	33
4.4 ANTECEDENTES MÓRBIDOS PESSOAIS.....	33
4.5 ANTECEDENTES MÓRBIDOS FAMILIARES.....	34
4.6 EXAME FÍSICO.....	34
4.7 EVOLUÇÃO.....	35
4.8 EXAMES LABORATORIAIS.....	36
4.9 OUTROS EXAMES.....	38
5. DISCUSSÃO.....	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
ANEXOS.....	50

1. INTRODUÇÃO

A Neuropatia Diabética (ND) é uma condição clínica que abrange um largo espectro de anormalidades que afetam componentes do Sistema Nervoso Autônomo e Periférico, tanto no Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, DM tipo 2, como em formas de DM adquirida (GAGLIARDI, 2003, p.67).

Trata-se de um distúrbio neurológico que acomete pacientes diabéticos sem outras causas conhecidas de neuropatia, representando uma das complicações crônicas mais freqüentes do DM. Segundo o Consenso de San Antonio (1988, p.593), após 20 anos de doença, cerca de 50% dos pacientes apresentarão sinais e sintomas de ND.

Os esquemas atuais de classificação baseiam-se nas manifestações clínicas das ND e as classificam em neuropatias do tipo Autonômica ou Somática, Focal e Difusa (CONSENSO SAN ANTONIO, 1988, p.593; SHERWIN, 2005, p.1687).

A Polineuropatia Simétrica Distal (PNSD), um tipo de neuropatia diabética difusa, é a síndrome neurológica mais observada nos pacientes diabéticos. Seus sinais e sintomas mais freqüentes são dor intensa, hipoestesia termoalgésica nas porções distais, formigamentos, câibras, fraqueza muscular e déficit neuropático (PEDROSA e BOULTON, 2001, p.658; NASCIMENTO, 2005, p.11).

O tratamento da PNSD geralmente é direcionado para o controle da dor e redução da progressão dos sintomas, devendo incluir, segundo os estudos Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), um rigoroso controle da glicemia, fator etiológico comum no desenvolvimento da PNSD (DUBY et al, 2004, p.162).

Drogas como analgésicos simples, opióides e antidepressivos tricíclicos vêm sendo utilizados no tratamento da PNSD com eficácia já comprovada, porém a maioria delas está associada a efeitos colaterais ou intolerabilidade quando utilizadas em tratamentos de maior duração (CAROLL et al, 2004, 1187).

O Topiramato (TP) é um agente anticonvulsivante que vem sendo empregado, recentemente, como alternativa terapêutica no manejo da dor neuropática. Estudos realizados por Raskin et al (2004, p.865), Kline et al (2003, p.603) e Carroll et al (2004, p. 1186), demonstram o sucesso do Topiramato no tratamento da PNSD.

O presente estudo tem por objetivo relatar um caso clínico de PNSD refratária aos tratamentos convencionais, apresentando melhora significativa após tratamento com Topiramato.

1.1 OBJETIVOS

- Relatar um caso clínico de Polineuropatia Diabética Simétrica Distal refratária a tratamentos convencionais com melhora importante após o uso de Topiramato e revisar a literatura para a comparação dos achados;
- Conhecer o comportamento e a evolução clínica do caso estudado;
- Comparar os dados obtidos com os já documentados na literatura médica atual.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 NEUROPATIA DIABÉTICA

2.1.1 Definição

A Neuropatia Diabética (ND) constitui um grupo complexo de distúrbios neurológicos que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (LOBO e DAMIANI, 2005, p.1). Abrange um largo espectro de anormalidades que atinge componentes do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e Periférico (SNP), tanto no Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, DM tipo 2, como em formas de DM adquirida (GAGLIARDI, 2003, p.67).

O Consenso de San Antonio (1988, p.593) define a Neuropatia Diabética como “o termo descritivo para caracterizar um distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos diagnósticos, que ocorre em pacientes com DM sem outras causas conhecidas de neuropatia. Tal disfunção neuropática inclui manifestações tanto no componente autonômico, quanto no somático do sistema nervoso”.

A definição simples, internacionalmente aceita de neuropatia diabética, é “a presença de sinais e/ou sintomas de disfunção nervosa periférica, em doentes com DM, após exclusão de outras causas” (BOULTON, GRIES e JERVELL, 1998, p.509).

2.1.2 Histórico

Embora as descrições das características clínicas do DM datem de milhares de anos atrás, como prova o papiro Ebers, documento egípcio escrito por volta de 1500 A.C., apenas há dois séculos surgiram os primeiros relatos das complicações neurológicas desta doença (ALMEIDA e CRUZ, 2007, p.605). A primeira descrição da Neuropatia Diabética foi feita em 1798, por Rollo, quando este descreveu um quadro de dor e parestesia nos membros inferiores de um paciente diabético. Em 1887, Pavy caracterizou a ND como uma “dor de natureza em chamas constantes” (FERNANDO, 1995, p.55). Marchal de Calvi, em 1864, foi o primeiro a afirmar que o DM seria a causa do dano neurológico, descrevendo quadros de anestesia periférica, dor de distribuição ciática e ausência de reflexos tendinosos em pacientes diabéticos (BOULTON e MALIK, 1998, p.910).

2.1.3 Epidemiologia

Representando uma das complicações crônicas mais frequentes do DM, de acordo com o Consenso de San Antonio (1988, p.593), após 20 anos de doença, cerca de 50% dos pacientes diabéticos apresentam sinais e sintomas de ND.

A presença de ND varia de 13 a 47% em estudos populacionais em pacientes ambulatoriais e de 19 a 50% em pacientes hospitalizados (SHAW e ZIMMET, 1999, p.246).

No Brasil, em estudo realizado por Nascimento (2004, p.9), entre 1.034 pacientes com neuropatia atendidos em um serviço de referência, no período de janeiro de 1995 a outubro de 2003, 336 (32,5%) casos tiveram o DM como determinante causal da neuropatia.

É tamanha a diversidade observada nos dados epidemiológicos disponíveis referentes à incidência e prevalência da ND, pois diante do amplo espectro de apresentações e evoluções, em que muitas vezes os sintomas não se correlacionam aos sinais mensuráveis, ou às alterações estruturais e funcionais, a avaliação da ND torna-se bastante difícil (PEDROSA e BUOLTON, 2001, p.651). A prevalência da ND ainda é incerta, sendo diretamente influenciada pela população estudada e pelos critérios diagnósticos utilizados (MOREIRA et al, 2005, p.944). Shaw e colaboradores (1999, p.246) já demonstraram que a prevalência da ND pode variar de 0,3 a 21,8%, conforme a utilização de 11 diferentes critérios diagnósticos em diferentes grupos populacionais. Já a incidência anual de ND seria de aproximadamente 2%, segundo o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1998, p.843) e o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993, p.979).

A Neuropatia Diabética é uma das formas mais comuns de dor neuropática e a dor é um dos sintomas mais nocivos da ND. Dos mais de 14 milhões de diabéticos nos Estados Unidos, quase um terço sofre Neuropatia Diabética Dolorosa e até 50% desenvolve neuropatia periférica após 25 anos de doença (SCHMADER, 2002, p.350).

Segundo Vinik (2005, p.4936), até 25% de indivíduos com DM desenvolvem Neuropatia Diabética Dolorosa, apresentando dor espontânea, alodinia, hiperalgesia, além de outros sintomas extremamente desagradáveis e até mesmo incapacitantes, que resultam em

distúrbios relacionados à diminuição da prática de exercícios físicos, alterações do sono, do humor, dentre outros.

O impacto da ND e suas conseqüências é global e alarmante. A ND resulta em morbidez significativa, incluindo, além da dor neuropática, infecções de extremidades, ulcerações, e amputações subseqüentes. De acordo com Vinik e colaboradores (2000, p.959), a ND está implicada em cerca de 50 a 75% das causas de amputações não-traumáticas.

2.1.4 Classificação

Ao longo dos anos, vários foram as classificações propostas para as diferentes apresentações clínicas conseqüentes ao comprometimento do SNA e SNP pelo DM. Os esquemas atuais de classificação baseiam-se nas manifestações clínicas da ND e nos tipos de fibras nervosas acometidas, classificando-as em neuropatias do tipo Autonômica, Somática, Focal e Difusa (CONSENSO SAN ANTONIO, 1988, p.593; SHERWIN, 2005, p.1687), conforme esquematizado no quadro abaixo:

Quadro 01: Classificação Clínica da Neuropatia Diabética

A. Neuropatia Somática Difusa

1. Polineuropatia Sensitivomotora Simétrica Distal
 - a. Neuropatia Primária de Pequenas Fibras
 - b. Neuropatia Primária de Grandes Fibras
 - c. Neuropatia Mista

B. Neuropatia Autonômica

1. Neuropatia Autonômica Cardiovascular
2. Função Pupilar Anômala
3. Neuropatia Autonômica Gastrointestinal
 - a. Gastroparesia
 - b. Constipação
 - c. Diarréia
 - d. Incontinência Anorretal
4. Neuropatia Autonômica Genitourinária
 - a. Disfunção Vesical

Quadro 01: Classificação Clínica da Neuropatia Diabética (continuação)

b. Disfunção Sexual

C. Neuropatia Focal

1. Mononeuropatia
2. Mononeuropatia Múltipla
3. Amiotrofia

Fonte: Consenso de San Antonio, 1988, p.593

A Polineuropatia Simétrica Distal, um tipo de neuropatia diabética difusa, é a síndrome neurológica mais observada nos pacientes diabéticos. Afeta primariamente as fibras sensitivas e autônomas (Polineuropatia Sensitiva Simétrica Distal), embora possam estar presentes achados motores distais (Polineuropatia Sensitivomotora Simétrica Distal) nos casos mais avançados (LOBO e DAMIANI, 2005, p.3).

2.1.5 Fatores De Risco

A hiperglicemia persistente constitui o fator causal primário mais importante na gênese da ND, com base na hipótese metabólica (SHAW et al, 1999, p.246). Em qualquer dos tipos de DM, a exposição crônica à hiperglicemia constitui o fator etiológico comum, como ficou evidenciado nos dois mais importantes estudos prospectivos relacionados ao assunto: o United Kingdom Prospective Diabetes Study e o Diabetes Control and Complications Trial (PEDROSA e BUOLTON, 2001, p.651).

Os fatores de riscos alocados para o desenvolvimento da ND envolvem aspectos fisiopatológicos (como o mau controle glicêmico), relacionados ao indivíduo (estatura mais alta, por exemplo), relacionados ao diagnóstico do DM (diagnóstico tardio), comorbidades, hábitos e condições sociais do paciente (PEDROSA e BUOLTON, 2001, p.651).

A duração do DM aumenta o risco para o desenvolvimento de ND, porém esta associação depende também da idade do paciente, que representa um fator de risco individual (ADLE, BOYOKO, AHRONI et al, 1997, p.1164).

Em relação à estatura, uma possibilidade é que esta se correlacione com o comprimento neuronal, sendo os nervos mais longos afetados preferencialmente pela ND.

Alternativamente, a estatura pode estar associada à maior pressão nas extremidades inferiores, contribuindo para o espessamento da membrana basal capilar e redução do fluxo sanguíneo (LOBO e DAMIANI, 2005, p.4).

Tabagismo, etilismo e dieta inadequada são hábitos considerados fatores de risco para a ND e outras comorbidades que, aumentam ainda mais a possibilidade de desenvolvimento da neuropatia, como a hipertensão arterial sistêmica, deficiências vitamínicas hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e a presença de nefropatia ou retinopatia diabética. Tais condições podem se associar e/ou agravar a evolução da ND, além de dificultar seu diagnóstico (ADLE, BOYOKO, AHRONI et al, 1997, p.1164; PEDROSA e BUOLTON, 2001, p.651).

Por fim, condições sociais como a falta de informações sobre a doença e suas consequências e a inacessibilidade ao sistema de saúde, segundo alguns autores, implica em maior risco de desenvolvimento da ND (PEDROSA e BUOLTON, 2001, p.652).

2.2 POLINEUROPATIA SIMÉTRICA DISTAL (PNSD)

2.2.1 Fisiopatogenia da PNSD

Um grande número de mecanismos tem papel já estabelecido no desenvolvimento da PNSD, dentre os quais estão incluídos distúrbios metabólicos, insuficiência neurovascular, lesão auto-imune e deficiência do fator de crescimento neuro-hormonal. Trata-se, provavelmente, de um processo multifatorial que se inicia com a hiperglicemia persistente (GAGLIARDI, 2003, p.67; VINIK, MASER, MITCHELL e FREEMAN, 2003, p.1557).

Na PNSD observa-se uma acentuação das reações dependentes da aldose redutase (acentuação da via dos polióis). No nervo íntegro, há transformação da glicose em sorbitol, mediada pela aldose redutase, o qual por sua vez se transforma em frutose, por ação da enzima sorbitol desidrogenase. A hiperglicemia determina um aumento dos níveis intracelulares de sorbitol e frutose, fatores relacionados à diminuição do fluxo sanguíneo axoplasmático por conta da redução da disponibilidade de óxido nítrico, importante neuromodulador e vasodilatador, além de lesão à célula nervosa por conta do estresse oxidativo (BROWNLEE, 2005, p.1619; FOSS-FREITAS, MARQUES e FOSS, 2008, p.400).

Tanto a alteração bioquímica quanto a neuropatia diabética experimental podem ser prevenidas com o uso de inibidores da aldose redutase (BROWNLEE, 2005, p.1619).

A diminuição da incorporação do mioinositol na célula, fator que atua no mecanismo de ligação dos fosfolipídeos da membrana celular, ocorre por inibição da bomba de Na/K ATPase, resultando em edema da bainha de mielina e degeneração nervosa (BROWNLEE, 2005, p.1619; GAGLIARDI, 2003, p.68). A tumefação paranodal resultante do acúmulo de sódio determina uma diminuição da velocidade de condução nervosa.

A hiperglicemia ativa a proteinoquinase C. Esta citocina é responsável pela vasoconstrição, isquemia e conseqüente lesão das fibras nervosas (FOSS-FREITAS, MARQUES e FOSS, 2008, p.400).

A redução no fluxo sanguíneo neural e alterações na microcirculação endoneural ocasionam isquemia ou hipóxia e aumento na geração de radicais livres de oxigênio. Essas anormalidades podem ser prevenidas com o uso de várias classes de vasodilatadores, ácido gamalinoleico e tratamento antioxidante (FOSS-FREITAS, MARQUES e FOSS, 2008, p.400).

Há formação de produtos finais da glicação avançada não-enzimática (AGE) em nervos e proteínas de parede vascular. A aminoguanidina, inibidor competitivo da produção de AGE, normaliza a diminuição da circulação neural e as alterações morfológicas determinadas pelas AGE. Observa-se ainda diminuição do fator de crescimento neural (NGF) e outros fatores neurotróficos, além de deficiências no transporte axonal. A normoglicemia reverte este defeito (BROWNLEE, 2005, P.1619).

Processos imunológicos, como a auto-imunidade, estão implicados na patogênese da polineuropatia diabética simétrica distal. Alguns pacientes com PNSD sintomática apresentam anticorpos contra estruturas do sistema nervoso periférico (GAGLIARDI, 2003, p.68).

Em suma, a PNSD é uma doença heterogênea, com patologia amplamente variável, sugerindo diferenças nos mecanismos patogênicos para as diferentes síndromes clínicas. A identificação do homólogo clínico desses processos patológicos é a primeira etapa na

obtenção da forma apropriada de intervenção (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p. 53).

2.2.2 Manifestações Clínicas da PNSD

A PNSD é a forma mais comum e amplamente reconhecida de ND. Seu surgimento é habitualmente insidioso, porém pode surgir agudamente, seguindo-se a um episódio de estresse ou ao início do tratamento para DM (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p. 53).

Inclui manifestações do tipo sensitivas e motoras, envolvendo pequenas fibras nervosas, grandes fibras nervosas, ou mesmo ambas (SARAIVA, 1992, p. 759).

Muitos pacientes apresentam um quadro clínico sintomático escasso, outros, entretanto, evoluem com evidente sintomatologia e até dramáticas formas dolorosas (PEDROSA e BOULTON, 2001, p.658).

O DM acomete inicialmente as pequenas fibras nervosas e tal disfunção está freqüentemente presente sem sinais objetivos ou evidência eletrofisiológica de lesão nervosa (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p. 53; DUBY et al, 2004, p.166).

Inicialmente o paciente manifesta sensação dolorosa e hiperalgesia nos membros inferiores, seguidas por perda da sensação termoálgica e redução do tato superficial (GAGLIARDI, 2003, p.69).

O acometimento das grandes fibras nervosas pode envolver nervos sensoriais ou motores e se caracteriza por diminuição da sensação vibratória, da propriocepção, diminuição dos reflexos profundos e ataxia (GAGLIARDI, 2003, p.69; DUBY et al, 2004, p.166).

No caso da PNSD, é praticamente universal uma distribuição em bota e luva da perda sensorial. No início do processo neuropático, também pode ser detectada perda multifocal da sensibilidade, associada ou não a uma grave astenia muscular distal, resultando na

incapacidade de ficar de pé nos dedos dos pés ou nos calcanhares (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p. 53; NASCIMENTO, 2005, p.13).

Os pacientes com PNSD podem referir sintomas sensitivos como insensibilidade ou perda de função dos pés, parestesias (picadas, agulhadas), dor em facada, queimação ou sensação dolorosa profunda nas mãos, pernas e pés, além de sintomas motores como dificuldade ao caminhar, ao segurar e ao levantar objetos. Ao exame físico, pode-se observar extremidades normais, ou com pele ressecada, vasos dilatados, edema, deformidades em unhas, halux valgo, articulação de Charcot, atrofia muscular, calosidades, ulcerações, pulsos pediosos restritos, redução ou perda dos reflexos tendinosos e perda da dorsiflexão do tornozelo (GAGLIARDI, 2003, p.69; NASCIMENTO, 2005, p.14).

A PNSD também pode resultar em complicações secundárias. Uma das mais comuns e importantes vem a ser o desenvolvimento de úlceras crônicas nos membros inferiores. Estima-se que a perda sensitiva pela PNSD resulte em um aumento de sete vezes do risco de adquirir uma úlcera nesta região. As úlceras crônicas associam-se à disfunção sensitiva das fibras finas e comumente aparecem nas plantas dos pés. Como o ferimento cicatriza lentamente e há aumento do risco de infecção, a extremidade fica propensa à gangrena e à possível amputação. Além das úlceras crônicas dos pés, a neuropatia sensitiva de fibras finas predispõe o paciente a lesões traumáticas, queimaduras indolores e osteoartropatia neuropática (GAGLIARDI, 2003, p.69; NASCIMENTO, 2005, p.14).

2.2.3 Diagnóstico da PNSD

Segundo a Associação Americana para o Estudo da Dor, o diagnóstico da PNSD é estabelecido a partir do nexos entre história clínica, achados de exame físico e exame neurológico somados a exclusão de outras possíveis etiologias da neuropatia (VINIK, 2005, p. 4936).

O Consenso de San Antonio (1988, p.593) recomenda que pelo menos um parâmetro de cada uma das cinco categorias seguintes seja medido para diagnosticar PNSD: perfis de sintomas; exame neurológico; testes sensoriais quantitativos; estudo de velocidade de condução nervosa; testes quantitativos de função autônoma.

Inicialmente os pacientes deverão ser questionados quanto à qualidade, intensidade, duração e localização dos sinais e sintomas (VINIK, 2005, p. 4936). Embora existam diversas escalas e escores para avaliação dos sinais e sintomas da neuropatia diabética, não existe um consenso sobre qual é o melhor método de avaliação (BRASIL, 2005, p.3).

Quanto ao exame clínico, a simples comparação da sensibilidade térmica e dolorosa nas extremidades dos membros com as porções proximais é etapa obrigatória na avaliação, pois permite a identificação das alterações comprimento-dependentes, onde a hipoestesia termoálgica é maior nas porções distais e diminui, progressivamente, nas porções mais proximais dos membros. Além disso, o teste com os monofilamentos de Semmes-Weinstein, filamentos de náilon graduados, de calibre crescente, que se curvam em pressões reprodutíveis, também é um ponto crucial na avaliação dos pacientes, pois representa o exame de maior acurácia no diagnóstico precoce da PNSD, sendo utilizado para determinar áreas de sensibilidade diminuída nos pés (VINIK, 2005, p.4936; NASCIMENTO, 2005, p. 14; BRASIL, 2005, p.3).

Os métodos eletrofisiológicos padronizados, particularmente a eletroneuromiografia, têm sido os exames complementares mais amplamente usados para diagnosticar a presença de neuropatia periférica. Suas vantagens incluem a experiência generalizada com o uso e a interpretação desses testes, sua sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade. Seu principal inconveniente é que não se correlacionam necessariamente muito bem com a severidade dos sinais e sintomas da polineuropatia diabética (PEDROSA e BOULTON, 2001, p.658; NASCIMENTO, 2005, p.11).

Estudos de condução nervosa podem demonstrar desmielinização e degeneração axonal. A desmielinização afeta primariamente a velocidade de condução nervosa, que fica mais lenta. A degeneração axonal reduz a amplitude dos potenciais de ação de nervo sensitivo e motor das fibras grossas. Entre os primeiros achados detectáveis na polineuropatia diabética estão a lentificação distal da velocidade de condução nervosa com degeneração axonal. As amplitudes reduzidas são achados posteriores, compatíveis com a neuropatia avançada (PEDROSA e BOULTON, 2001, p.658; NASCIMENTO, 2005, p.11).

A biópsia de tecido nervoso pode ser realizada para exclusão de outras causas de neuropatia e para a determinação de alterações patológicas predominantes em pacientes com

achados clínicos complexos, como forma de influir na escolha do tratamento (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p. 58).

2.2.4 Diagnóstico Diferencial da PNSD

O diagnóstico diferencial da PNSD se faz com a polineuropatia axonal idiopática, osteoartrites, radiculopatias, fasciite plantar, claudicação, neuropatia por deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, neuropatia alcoólica, por hipotireoidismo, medicamentosa, amiloidótica, associada a doenças do tecido conjuntivo, infecções por HIV, HTLV, hepatites B e C, hanseníase, sífilis, neuropatias hereditárias e paraneoplasias relacionadas à mielomas, linfomas e carcinomas (VINIK, 2003; NASCIMENTO, 2005, p.15; GAGLIARDI, 2003, p.69).

2.2.5 Prevenção da PNSD

O avanço mais significativo em nossos conhecimentos sobre como prevenir a ND veio em decorrência do estudo DCCT. Ele demonstrou que o tratamento intensivo com insulina reduzia o risco do desenvolvimento de neuropatia clínica em 64% depois de cinco anos. Reduziram-se as anormalidades da condução nervosa e a disfunção autônoma em 44% e 53%, respectivamente, em pacientes com um controle glicêmico muito rígido, mas pioraram em pacientes com tratamento hipoglicêmico padrão. Esse estudo sugere que a manutenção de valores da glicemia quase normais e dos valores de HbA1c abaixo de 7,5% pode reduzir dramaticamente – mas não eliminar – o risco do desenvolvimento de polineuropatia (GAGLIARDI, 2003, p.70).

Todas as outras medidas atualmente à disposição não têm efeito significativo sobre a progressão da própria neuropatia. Em lugar disso, são amplamente paliativas ou destinadas a limitar as complicações secundárias da neuropatia (LOBO e DAMIANI, 2005).

Obtém-se a redução de complicações com cuidados simples por parte do paciente. Como as complicações da PNSD mais severas envolvem os membros inferiores, os pacientes devem ser orientados sobre a importância do cuidado de rotina com os pés (LOBO e DAMIANI, 2005).

Devem adquirir o hábito de inspecionar os pés diariamente, procurando pele seca, fissuras ou rachaduras, formação de calos e úlceras ou outros sinais de lesão. Devem fazer visitas regulares a um médico para exames mais detalhados dos pés. Se forem detectadas anormalidades precocemente, será possível intervir e prevenir infecções mais graves que possam resultar em amputação (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p.57).

Fatores de risco independentes para o desenvolvimento de neuropatias, como o etilismo e o tabagismo, devem ser evitados. Além disso, o rígido controle de comorbidades, como a hipertensão arterial sistêmica, o sobrepeso e a dislipidemia deve ser enfatizado.

2.2.6 Tratamento da PNSD

Não há, até o presente momento, tratamento farmacológico aprovado para uso que efetivamente previna ou reverta a PNSD. Há, contudo, medidas que podem reduzir significativamente o risco do desenvolvimento da neuropatia ou prevenção das complicações secundárias, bem como atenuação dos sintomas.

Os principais objetivos do tratamento da PNSD são o controle da doença subjacente, através da manutenção de um nível glicêmico, lipídico e de um peso corporal adequado, e o alívio da sintomatologia, principalmente da dor neuropática (VINIK, 2005, p.4938).

O plano de tratamento deve ser baseado em evidências clínicas da eficácia da droga escolhida, nos fatores individuais de cada paciente, como comorbidades ou doenças orgânicas e na avaliação dos prováveis benefícios do tratamento e também dos efeitos adversos associados (FREEMAN, 2005, p.410).

Os anti-inflamatórios não-hormonais são mais úteis no tratamento de neuropatia dolorosa crônica com anormalidades musculoesqueléticas e articulares secundárias associadas, porém devem ser usados com cautela em diabéticos devido ao risco significativo de nefrotoxicidade em pacientes que já podem ter os rins comprometidos (VINIK, 2005, p.4938).

Os antidepressivos tricíclicos são a classe de medicamentos mais amplamente utilizadas no tratamento da dor crônica associada à PNSD. Este grupo complexo de drogas possui efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos, exercendo ação central na transmissão da dor, bloqueio ativo na recaptação de serotonina e noradrenalina, além de efeitos sedativos (QUAN, 2008). Os antidepressivos tricíclicos mais comumente usados para o tratamento da dor neuropática são a amitriptilina, a nortriptilina e a imipramina. Existem poucos dados sugerindo a superioridade de um sobre os outros, embora de fato variem um tanto em seus perfis de efeitos colaterais. A nortriptilina e a imipramina tendem a ter menos efeitos colaterais anticolinérgicos que a amitriptilina, e a imipramina tem o mais baixo potencial para causar retenção urinária. (LOBO e DAMIANI, 2005).

Os anticonvulsivantes ou drogas antiepilépticas (DAE) também comprovam ser úteis no controle da dor neuropática. Historicamente, a carbamazepina era o mais frequentemente usado, porém a gabapentina atualmente é a mais utilizada. Ambas as drogas têm demonstrado eficácia em ensaios clínicos, embora os dados de eficácia para a gabapentina possam ter menos equívocos que para a carbamazepina. Os trabalhos individuais têm sugerido que a fenitoína e o valproato também possam ser benéficos, mas alguns ensaios clínicos têm questionado sua eficácia (LOBO e DAMIANI, 2005).

Existe bastante polêmica quanto à indicação precisa do uso de opióides no tratamento da PNSD, embora possam ser de valor em um curto período de tempo e apenas diante de quadros resistentes ou de extrema intensidade dolorosa. O agente similar analgésico não-narcótico, o tramadol, capaz de modular a inibição serotoninérgica e noradrenérgica da dor, tem sido utilizado em muitos casos (PEDROSA e BOULTON, 2001, p. 663).

O dextrometorfano é um fármaco também utilizado no tratamento da PNSD, que exerce sua eficácia analgésica bloqueando o receptor excitatório glutaminérgico de N-metil-D-aspartato, promovendo assim, o alívio da dor neuropática (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p.61).

A mexiletina é um análogo estrutural da lidocaína e um antiarrítmico da classe Ib. É ativa por via oral e relata-se que melhora a dor neuropática em vários ensaios clínicos, por bloqueio dos canais de sódio (GAGLIARDI, 2003, p.72).

Agonistas alfa-2-adrenérgicos como a clonidina ou a fentolamina podem ser utilizados no tratamento da dor neuropática, pois um elemento da dor do tipo fibra C, com mediação simpática, pode ser contornado por essa classe de medicamentos (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p.61).

O ácido gama-linolênico essencial, cujo metabólito constitui importante elemento fosfolipídico da membrana do neurônio, vem sendo utilizado como terapia para a dor neuropática. Apresenta ainda substrato para a formação de prostaglandinas, que atuam na manutenção da perfusão sanguínea do nervo. Estudo realizado por Keen et al (1993, p.14), demonstrou melhoras significativas tanto nas medidas clínicas como nos testes eletrofisiológicos após 1 ano de tratamento com o ácido gama-linolênico.

A atividade oxidativa, causada por aumento da síntese de radicais livres, pode desempenhar importante papel como contribuinte para a patogênese da neuropatia diabética. O ácido alfa-lipóico é um potente limpador de radicais livres lipófilos que tem demonstrado eficácia na prevenção de anormalidades neuropáticas em modelos animais de diabetes. Nos ensaios clínicos limitados publicados até aqui, a administração de ácido alfa-lipóico tem produzido melhoras pequenas, mas significativas, da dor neuropática. Poucos estudos foram realizados com essa droga, portanto seria prematuro tirar conclusões referentes à eficácia desse tratamento no momento (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p.69; LOBO e DAMIANI, 2005).

A aldose-redutase converte a glicose em sorbitol nas células. De acordo com a hipótese dos polióis, o aumento da atividade da aldose-redutase nos diabéticos causa diminuição dos níveis de mioinositol, levando finalmente ao comprometimento da função nervosa. Têm sido testados vários inibidores da aldose-redutase em ensaios clínicos, porém sua eficácia de tratamento permanece não comprovada, já que a maioria dos ensaios foi de curta duração (menos de dois anos) e recrutou menos de 100 participantes, embora alguns desses agentes tenham sido aprovados para uso fora dos Estados Unidos (LOBO e DAMIANI, 2005; GAGLIARDI, 2003, p.72).

Os fatores neurotróficos representam uma abordagem efetivamente nova do tratamento de neuropatia periférica e distúrbios neurológicos em geral. O fator de crescimento nervoso (NGF) tem sido o protótipo dos fatores de crescimento e atualmente está mais

adiantado no desenvolvimento para o tratamento de polineuropatia diabética (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p.69; LOBO e DAMIANI, 2005).

A capsaicina é uma medicação tópica aplicada em áreas dolorosas. É extraída da pimenta malagueta e funciona através da depleção do neuropeptídeo substância P nas terminações. A substância P desempenha importante papel na transmissão da dor. Vários estudos sugerem que a capsaicina seja eficaz em aliviar a dor neuropática (GAGLIARDI, 2003, p.72).

A estimulação nervosa elétrica transcutânea pode ajudar e certamente representa uma das terapias mais benignas para a neuropatia dolorosa (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p.62).

Mais recentemente, trabalhos vêm apontando a acupuntura como uma alternativa para a dor neuropática, podendo ser tentada na grande maioria das formas dolorosas, notadamente como coadjuvante ao tratamento alopático, com antidepressivos tricíclicos ou anticonvulsivantes (PEDROSA e BOULTON, 2001, p. 663).

2.3 TOPIRAMATO

Em 1993, nove Drogas Antiepiléticas (DAE) foram aprovadas pelo Food and Drugs Administration (FDA) para serem utilizadas em estudos investigacionais no tratamento coadjuvante da ND. Dentre elas, o Topiramato, um agente anticonvulsivante que vem sendo empregado, recentemente, como alternativa terapêutica no manejo da ND, pelo seu potencial efeito analgésico.

Dentre os anticonvulsivantes existentes, o TP chama atenção devido ao seu mecanismo de ação, pois é um antiepilético que apresenta muitos mecanismos estabilizadores de membrana importantes para o tratamento de condições dolorosas como a dor neuropática. Estudos realizados por Raskin et al (2004, p.865), Kline et al (2003, p.603) e Carroll et al (2004, p. 1186), demonstram o sucesso do TP no tratamento da PNSD.

O TP inicialmente foi sintetizado como um potencial hipoglicemiante, ao promover a inibição da gliconeogênese através do bloqueio da enzima frutose-1,6-bisfosfatase (ROSENFELD, 1997, p. 1295).

Quimicamente o TP é um monossacarídeo sulfatado mono-substituído. É um derivado da D-frutose, apresentando estrutura diferente de todos os antiepilépticos. (GLAUSER, 1999 p. 72; SHANNON, EBERLE e PETERS, 2005, p.1016).

2.3.1 Mecanismo de Ação

O preciso mecanismo de ação do TP não é conhecido. *In vitro*, o TP evidencia vários mecanismos relacionados às mudanças na atividade neuronal, incluindo o bloqueio dos canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes, aumento da atividade do GABA, inibição dos receptores AMPA do glutamato e inibição da anidrase carbônica (ARNONE, 2005, p.3).

O Topiramato apresenta efeito modulador sobre o receptor do glutamato, um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. Comparando com as outras DAE, esse efeito é exclusivo do TP e contribui para a diminuição da atividade excitatória neuronal. Essa ação antagonista poderia ser a responsável pelo efeito neuroprotetor atribuído a essa substância (PERUCCA, 2005, p.33).

Outro componente importante do mecanismo de ação do TP é a sua capacidade moduladora do GABA. Alguns trabalhos mostram que os níveis de concentração do GABA no cérebro estão aumentados após administração do TP (WHITE, 2005, p. 50).

2.3.2 Farmacocinética

Do ponto de vista farmacocinético, o TP apresenta uma absorção por via oral quase completa e de maneira rápida, uma biodisponibilidade de 81% e um pico de concentração plasmática depois de duas horas de sua absorção. A ligação às proteínas plasmáticas é, em geral, de 13% a 17%. A biodisponibilidade do TP não é afetada de maneira clinicamente significativa pela ingestão de alimentos. Em humanos, a principal via de eliminação do TP inalterado e seus metabólitos é através dos rins (GLAUSER, 1999, p.73).

O TP apresenta baixo grau de variabilidade nas concentrações plasmáticas entre indivíduos e, portanto, apresenta farmacocinética previsível, linear, com o clearance plasmático permanecendo constante e a área sob a curva de concentração plasmática aumentando de modo proporcional à dose, numa faixa de doses orais únicas de 100 a 400 mg, em voluntários sadios. Pacientes com função renal normal podem levar de 4 a 8 dias para alcançar as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio (ROSENFELD, 1997, p. 1295).

2.3.3 Indicações

Dentre as condições já aprovadas pelo FDA até o momento, o TP está indicado, para adultos e crianças, como coadjuvante no tratamento de crises epilépticas parciais, com ou sem generalização subsequente, crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut e crises tonicoclônicas generalizadas, além da profilaxia e tratamento da enxaqueca e desordem bipolar. Ensaios clínicos avaliam ainda o uso do TP, aprovado para uso investigacional, no tratamento da dor neuropática, obesidade, desordens alimentares, como a bulimia nervosa, alcoolismo, dependência de cocaína, tabagismo, cefaléia diária crônica e transtorno de estresse pós-traumático (PERUCCA, 2005, p.35).

2.3.4 Posologia

Geralmente é utilizado na dose de 100 a 400 mg ao dia, podendo eventualmente ser utilizado até 1200 mg por dia. A dose mínima eficaz é 100 mg ao dia. Em geral, a dose total diária varia de 100 mg a 400 mg, dividida em duas tomadas. (GLAUSER, 1999 p. 72).

Alguns pacientes eventualmente poderão necessitar de doses de até 1.600 mg por dia, que é a dose máxima. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com uma dose baixa, seguida por uma titulação da dose até que se chegue à dose adequada. A titulação da dose pode começar com 50 mg, administrados à noite, durante uma semana. Posteriormente, a intervalos de uma ou duas semanas, a dose deverá ser aumentada de 50 a 100 mg e dividida em duas tomadas. A titulação deverá ser orientada pelos resultados clínicos. Alguns pacientes poderão obter eficácia com uma dose única diária (SHANNON, EBERLE e PETERS, 2005, p. 1019).

2.3.5 Efeitos Adversos

Clinicamente o TP é bem tolerado. Uma vez que é, na maioria das vezes, administrado em associação com outras DAE, nesses casos, não é possível determinar qual das medicações ocasionou os eventuais efeitos colaterais. Normalmente, seus efeitos adversos mais importantes são: sonolência, fadiga, perda ponderal e devido a sua ação inibidora sobre a anidrase carbônica, pode precipitar a formação de cálculos renais. Além desses efeitos, podem ainda ser citados: perda de memória, parestesias, nistagmo, náusea, diplopia, tremores e tontura (GLAUSER, 1999, p.75; WALIA et al, 2004, p.198).

Muitos desses efeitos desaparecem com a continuidade do tratamento. No caso de intolerância por parte do paciente, a dose do TP pode ser reduzida em 100 a 200 mg ao dia e intervalos semanais. Raros efeitos graves foram relatados com o TP, como por exemplo, acidose metabólica, miopatia aguda, crise de glaucoma e hipertermia (ARNONE, 2005, p.3).

Em estudos clínicos duplo-cegos realizados em crianças, os eventos adversos observados com maior frequência foram: sonolência, anorexia, fadiga, nervosismo, distúrbio da personalidade, dificuldade de concentração/atenção, reação agressiva, perda de peso, marcha anormal, alterações do humor, ataxia, aumento da salivação, náusea, dificuldade de memorização, hipercinesia, tontura, distúrbios da fala e parestesia. Os eventos adversos observados com menor frequência, mas que foram considerados relevantes do ponto de vista clínico foram: labilidade emocional, agitação, apatia, problemas cognitivos, lentidão psicomotora, confusão, alucinação, depressão e leucopenia (ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, 2008).

2.3.6 Interações Medicamentosas

O Topiramato pode interagir com algumas drogas, dentre elas podemos citar os próprios anticonvulsivantes como a fenitoína e a carbamazepina que são indutores metabólicos. Essa interação leva a uma diminuição de mais de 40% na concentração plasmática do TP quando comparamos àquela verificada com a administração do TP como monoterapia (GARNETT, 2000, p. 62).

Num estudo de dose única, a administração concomitante de TP com a digoxina provocou uma redução de 12% na área sob a curva de concentração plasmática da digoxina. A importância clínica desta observação não foi determinada (ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, 2008).

Recomenda-se que TP não seja utilizado concomitantemente com bebidas alcoólicas, nem com outras medicações depressoras do SNC, pois pode ocorrer um aumento da ação de TP (ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, 2008).

Num estudo de interação com anticoncepcionais orais, utilizando um produto contendo a associação de noretindrona e etinilestradiol, o TP não afetou significativamente o clearance da noretindrona, mas o clearance plasmático do componente estrogênico aumentou significativamente. Conseqüentemente, a eficácia dos anticoncepcionais orais de baixa dosagem (por exemplo, 20 µg) poderá apresentar-se reduzida nestas circunstâncias. Portanto, pacientes sob tratamento concomitante com anticoncepcionais orais deverão relatar qualquer mudança em seus padrões menstruais (ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, 2008).

O TP poderá aumentar o risco de nefrolitíase em pacientes sob uso concomitante de outros agentes que à predisponem. Durante tratamento com TP, tais agentes deverão ser evitados, uma vez que eles criam um ambiente fisiológico que aumenta o risco de formação de cálculo renal (ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, 2008).

2.3.7 Contra-Indicações

O TP não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade ao mesmo ou a qualquer componente da fórmula do produto. Assim como outros medicamentos antiepilépticos, o TP apresentou teratogenicidade em camundongos, ratos e coelhos. Em ratos, o TP atravessou a barreira placentária. Não foram realizados estudos com esta medicação em gestantes. Observou-se que o TP é eliminado no leite de ratas. Não se sabe se a droga é eliminada no leite humano. Uma vez que muitas drogas são excretadas através do leite materno, deve-se decidir entre interromper a amamentação e manter ou não o tratamento com a droga, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe (SHANNON, EBERLE e PETERS, 2005, p. 1019).

Considerando todas essas propriedades farmacológicas do TP, principalmente no que se referem às suas vantagens em relação aos outros anticonvulsivantes, com relação ao seu perfil de segurança, torna-se interessante a melhor investigação dos seus efeitos antinociceptivos, pois isso poderá contribuir para um melhor uso do TP como analgésico.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

Relato de caso do paciente, A.C.M., sexo masculino, 29 anos, procedente do município de Castanhal, Pará, Brasil, tratado e acompanhado no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), no serviço de Endocrinologia, com o diagnóstico de DM 1 há cinco anos da sua admissão neste hospital, e Polineuropatia Diabética Simétrica Distal há seis meses de sua admissão.

3.2 MÉTODO

Trata-se de um estudo individual, observacional, longitudinal, predominantemente descritivo, tipo relato de caso, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUJBB a partir da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo paciente.

O estudo será de caráter explicativo, munindo-se de dados clínicos, laboratoriais e de imagem organizados a partir de registros em prontuário quando da admissão do paciente e de sua avaliação continuada.

4. RELATO DE CASO

4.1 IDENTIFICAÇÃO

ACM, sexo masculino, pardo, 29 anos, casado, católico, eletricitista, ensino médio completo, paraense, procedente do município de Castanhal, Pará, Brasil.

4.2 QUEIXA PRINCIPAL

Dor intensa nas costas e pernas e formigamento nos pés.

4.3 HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

Paciente ACM, diabético tipo 1, procurou atendimento no Serviço de Endocrinologia do HUIBB, referindo dor em região lombo-sacra e em membros inferiores bilateralmente, contínua, de severa intensidade, associada a parestesias contínuas, em ambos os pés e diminuição da força muscular nos membros inferiores há cerca de 6 meses. Afirmava que as dores só cediam após o uso de Dolantina. Nega poliúria, polidipsia, polifagia ou perda ponderal. Hábito intestinal e diurese sem alterações. Sem demais queixas clínicas.

Após avaliação clínica foi confirmado o diagnóstico de Polineuropatia Diabética Simétrica Distal Dolorosa e solicitada internação hospitalar.

4.4 ANTECEDENTES MÓRBIDOS PESSOAIS

Paciente diabético tipo 1 diagnosticado há 5 anos, em uso regular de insulina glargina, 42 UI pela manhã e NOVORAPID® (insulina de ação ultra-rápida) antes das refeições há 3 meses. Afirma que anteriormente fazia uso apenas de antidiabéticos orais (glibenclamida, desde o diagnóstico da doença). Apresenta bom controle glicêmico.

Nega nefropatia, retinopatia, alergias, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, cardiopatias, hepatopatias ou quaisquer outras comorbidades.

Nega cirurgias anteriores ou acidentes.

Refere três internações hospitalares no município de Castanhal, todas no último ano, por conta de quadro clínico álgico semelhante ao descrito.

Refere internação hospitalar no Hospital Ofir Loyola (HOL) há 3 meses da admissão neste hospital, onde permaneceu internado por 17 dias, por conta de quadro clínico álgico semelhante ao descrito. Realizou terapia sintomática e exames descritos no item 4.9.

Nega etilismo, tabagismo ou uso de drogas ilícitas.

4.5 ANTECEDENTES MÓRBIDOS FAMILIARES

Nega história de diabetes mellitus na família. Desconhece história de doenças auto-imunes na família. Mãe hipertensa. Tia materna cardiopata. Desconhece demais morbidades dos familiares.

4.6 EXAME FÍSICO

Paciente consciente e orientado no tempo e espaço, normossômico, normilíneo, bom estado nutricional, fáscies atípicas, eupnéico, pele e mucosas normocoradas e hidratadas, acianótico, anictérico e afebril ao toque.

Pele de cor, brilho, oleosidade e elasticidade normais. Anexos sem alterações.

Ausência de linfadenopatias.

Sistema respiratório: inspeção, palpação, percussão e ausculta sem alterações.

Sistema cardiovascular: bulhas cardíacas normofonéticas, rítmicas, em dois tempos, sem sopros.

Abdome plano, normotenso, ruídos hidroaéreos presentes, indolor a palpação superficial e profunda, sem abaulamentos ou retrações, sem visceromegalias.

Genitourinário: não examinado.

Extremidades: sem edemas, lesões ou deformidades.

Exame neurológico: O teste da sensibilidade revelou que o paciente não sentia o algodão, a superfície fria ou os monofilamentos de Semmes-Weinstein nos artelhos e na parte distal de ambos os pés tão bem quanto nos joelhos ou nas mãos. Reflexos patelar e aquileo diminuídos bilateralmente. Demais reflexos profundos detectáveis. Força muscular moderadamente diminuída nas extremidades inferiores.

4.7 EVOLUÇÃO

O paciente ACM foi admitido no HUIBB com o diagnóstico de Polineuropatia Diabética Simétrica Distal Dolorosa um dia após ter sido encaminhado do ambulatório de endocrinologia do mesmo hospital. O paciente permaneceu internado e após sete dias recebeu alta hospitalar.

À admissão o paciente apresentou dor em região lombo-sacra e em membros inferiores bilateralmente, contínua, de severa intensidade, associada à parestesias contínuas, em ambos os pés. Manteve-se o esquema de insulinoterapia referido pelo paciente na consulta ambulatorial (insulina glargina, 42 UI pela manhã e NOVORAPID® [insulina de ação ultrarápida] antes das refeições), iniciou-se dieta branda para diabético, e Carbamazepina, 200mg a cada oito horas para o tratamento da PNSD.

À reavaliação neurológica, o paciente continuou apresentando hipoestesia de membros inferiores, bilateralmente e diminuição dos reflexos patelar e aquileo. Após dois dias de internação associou-se ao esquema de Carbamazepina, 200 mg, a cada oito horas as seguintes medicações: Amitriptilina 25 mg ao dia, Gabapentina 300 mg a cada doze horas e Citoneurin® (tiamina, piridoxina e cianocobalamina) 5000 UI a cada oito horas, devido persistência do quadro doloroso de severa intensidade.

Os sinais vitais mantiveram-se estáveis e dentro dos parâmetros considerados normais durante o período de internação (temperatura média: 36°C; frequência cardíaca média: 80 bat/min; frequência respiratória média: 22 inc. resp/ min; pressão arterial média 132x76mmHg). Apresentou bom controle glicêmico, sem evidências clínicas e/ou

laboratoriais de hipo ou hiperglicemia. Quanto às funções de eliminação, observou-se diurese presente e hábito intestinal normal durante o referido período.

Durante os sete dias de internação o paciente foi acompanhado pelo serviço de psicologia do hospital após referir dependência de opiáceos (Dolantina). Após alta hospitalar foi encaminhado à psicologia para manutenção do acompanhamento.

No sexto dia de internação iniciou uso de Topiramato, 50 mg a cada doze horas, por referir que mesmo após a introdução dos demais medicamentos, a dor persistia sem qualquer melhora. A Amitriptilina, a Gabapentina e o Citoneurin foram suspensos neste mesmo dia de início do Topiramato, mantendo-se apenas a Carbamazepina, 200 mg a cada oito horas.

No sétimo dia de internação o paciente recebeu alta hospitalar após melhora discreta da dor, sendo orientado a manter o esquema de Topiramato, 50 mg a cada doze horas e Carbamazepina, 200 mg a cada oito horas, além de continuar seu acompanhamento no ambulatório de endocrinologia, com retorno para seguimento clínico após 60 dias da alta hospitalar.

Dois meses após a alta hospitalar, o paciente retornou ao ambulatório de endocrinologia do hospital afirmando que havia suspenso o uso da Carbamazepina seis dias após a alta hospitalar por conta própria e mantido tratamento contínuo com Topiramato. Nesta consulta médica o paciente afirmou que a dor cessou por completo após uso do Topiramato, persistindo apenas a hipoestesia nos pés. Foi orientada a manutenção do esquema com Topiramato, 50 mg a cada 12 horas, diariamente, o qual o paciente faz uso regular há 3 anos. Durante este período, o paciente interrompeu o uso do medicamento por cerca de 28 dias, referindo recorrência da dor neste intervalo, que cessou, porém, após reintrodução do Topiramato.

4.8 EXAMES LABORATORIAIS

Durante o período de internação do paciente no HUIBB foram realizados os exames laboratoriais descritos abaixo com seus respectivos resultados e valores de referência:

Quadro 02: Exames Laboratoriais

Exame	Resultado	Valor de Referência
Bioquímica (Sangue)		
HbA1c	6,4%	3,9 – 6,7%
CPK	65 UI/l	24 – 195 UI/l (sexo masculino)
CPKmb	17 UI/l	até 25 UI/l
Aldolase	1,5 UI/l	1,4 – 4,9 UI/l (adulto)
ALT	21 mg/dl	2 – 33 mg/dl
AST	24 mg/dl	8 – 29 mg/dl
Ácido Úrico	2,30 mg/dl	2,0 – 5,0 mg/dl
Lipidograma		
Colesterol Total	172,0 mg/dl	< 200 mg/dl
Triglicerídeos	126,0 mg/dl	30 – 200 mg/dl
Marcadores de Atividade Inflamatória		
VHS	32mm	< 20 mm
PCR	32,9 mg/l	VR: < 6 mg/l
Hematologia		
Hemácias	4.60 M/uL	4.20 - 6.30 M/uL
Hemoglobina	13.6 g/dL	12.0 - 18.0 g/dL
Hematocrito	40.0%	37.0 - 51.0%
Leucocitos	5.0 K/uL	4.1-10.9 K/uL
Linfócitos	2.0 K/uL	0.6-4.1 K/uL
VCM	82.3 fL	80.0-97.0 fL
HCM	27.5 pg	26.0-32.0 pg
CHCM	33.4 g/dL	31.0-36.0 g/dL
Plaquetas	242 K/uL	140-440 K/uL
Exames Sorológicos		
FAN	não reagente	

Quadro 02: Exames Laboratoriais (continuação)**Exames Sorológicos**

Fator Reumatóide	negativo	
Anti-Tireoglobulina	1 UI/ml	< 40 UI/ml
Anti-Tireoperoxidase	9 UI/ml	< 15 UI/ml

Dosagens Hormonais

T3 total	2,04 nmol/l	1,3 – 2,5 nmol/l
T4 livre	16,9 nmol/l	9 – 20 nmol/l
TSH	1,17 µU/ml	0,3 – 3,8 µU/ml
Cortisol sanguíneo	165 ng/ml	60 – 285 ng/ml

Fonte: DAME do HUIBB (prontuário médico)

4.9 OUTROS EXAMES

Durante o período de internação do paciente no HOL e HUIBB foram realizados os exames descritos abaixo com seus respectivos resultados:

- Eletrocardiograma: sem alterações.
- Ressonância nuclear magnética de coluna lombar: sem alterações.
- Ressonância nuclear magnética do crânio: sem alterações.
- Cintilografia Óssea: estudo normal, sem evidências cintilográficas de lesões osteoblásticas.
- Exame eletroneuromiográfico de membros inferiores:

O estudo de condução nervosa sensitiva de membros inferiores apresentou inexcitabilidade do nervo sural, bilateralmente; o estudo da condução motora apresentou latências aumentadas com velocidades diminuídas, com potenciais de amplitudes diminuídas nos nervos estudados, que encontram-se hipoexcitáveis.

A pesquisa do reflexo “H” no músculo gastrocnêmio apresentou latências aumentadas.

O estudo eletromiográfico dos membros inferiores, em repouso, não apresentou potenciais espontâneos: à contração leve encontramos aumento da incidência de potenciais polifásicos, 1500 a 3000 microvolts, com duração aumentada; ao esforço máximo, o padrão de recrutamento das unidades motoras (padrão interferencial) encontra-se reduzido, principalmente em músculos distais.

Padrão neurogênico simétrico compatível com quadro de polineuropatia, de moderada intensidade.

5. DISCUSSÃO

A polineuropatia diabética é uma das causas mais comuns de dor neuropática. Segundo Schmader (2002, p.350), dos mais de 14 milhões de diabéticos nos Estados Unidos, até 50% desenvolve polineuropatia periférica após 25 anos de doença e cerca de um terço destes manifesta neuropatia dolorosa. No Brasil, a prevalência da PNSD ainda é incerta, sendo diretamente influenciada pela população estudada e pelos critérios diagnósticos utilizados (MOREIRA et al, 2005, p.944). Até o momento, não há nenhum estudo evidenciando a real prevalência desta complicação do DM no Brasil.

A Polineuropatia Diabética Simétrica Distal é o tipo mais comum de neuropatia diabética, relacionada à lesão de grandes e pequenas fibras de condução nervosa, tanto as do tipo motoras quanto as sensitivas (VINIK, 2000, p.958).

Quanto às manifestações clínicas da PNSD reportadas na literatura, observam-se sensação dolorosa e hiperalgesia lombo-sacra e nos membros inferiores, seguidas por perda da sensação termoálgica e redução do tato superficial, além de diminuição da sensação vibratória, da propriocepção, diminuição dos reflexos profundos e ataxia (GAGLIARDI, 2003, p.69; VINIK, 2005, 4936). Ao exame físico, pode-se observar extremidades normais, ou com pele ressecada, vasos dilatados, edema, deformidades em unhas, halux valgo, articulação de Charcot, atrofia muscular, calosidades, ulcerações, pulsos pediosos restritos, redução ou perda dos reflexos tendinosos e perda da dorsiflexão do tornozelo (GAGLIARDI, 2003, p.69; NASCIMENTO, 2005, p.14). No caso relatado, dos sinais e sintomas descritos, dor em região lombo-sacra e em membros inferiores, parestesias contínuas, em ambos os pés, diminuição da força muscular nos membros inferiores, diminuição bilateral dos reflexos patelar e aquileo e hipoestesia de membros inferiores foram observados, o que o enquadra como um típico quadro clínico de PNSD.

Do ponto de vista eletroneuromiográfico, estudos de condução nervosa podem demonstrar desmielinização e degeneração axonal. A desmielinização afeta primariamente a velocidade de condução nervosa, que fica mais lenta. A degeneração axonal reduz a amplitude dos potenciais de ação de nervo sensitivo e motor das fibras grossas. Entre os primeiros achados detectáveis na PNSD estão a lentificação distal da velocidade de condução nervosa

com degeneração axonal. As amplitudes reduzidas são achados posteriores, compatíveis com a neuropatia avançada (PEDROSA e BOULTON, 2001, p.658; NASCIMENTO, 2005, p.11). Nesta investigação, o estudo da condução motora apresentou latências aumentadas com velocidades diminuídas e potenciais de amplitudes diminuídas nos nervos estudados, que encontram-se hipoexcitáveis; o estudo eletromiográfico dos membros inferiores, em repouso, não apresentou potenciais espontâneos; ao esforço máximo, o padrão de recrutamento das unidades motoras encontra-se reduzido, principalmente em músculos distais, alterações compatíveis com àquelas descritas na literatura, confirmando o diagnóstico de PNSD avançada.

A biópsia de tecido nervoso pode ser realizada para exclusão de outras causas de neuropatia e para a determinação de alterações patológicas predominantes em pacientes com achados clínicos complexos, como forma de influir na escolha do tratamento (BROWLEE, AIELLO, FRIEDMAN, VINIK, NESTO e BOULTON, 2003, p. 58). Não houve necessidade de realização de biópsia nesta investigação.

No que diz respeito ao diagnóstico diferencial, é importante considerar que os indivíduos diabéticos parecem mais propensos a desenvolver alguns tipos de neuropatias periféricas do que os não-diabéticos. Entre as neuropatias mais freqüentes no grupo diabético temos as compressivas, incluindo a síndrome do túnel do carpo, as infecciosas, destacando-se a ganglioneurite herpética e pós-herpética e as polineuropatias inflamatórias agudas e crônicas (NASCIMENTO, 2005, p.15; GAGLIARDI, 2003, p.69). O diagnóstico definitivo no caso descrito foi realizado com base nos dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e eletroneuromiográficos do paciente, associados à ausência de outra causa detectável de neuropatia.

A dor neuropática crônica piora visivelmente a qualidade de vida do paciente. O manejo desta condição consiste em, basicamente, controle glicêmico rigoroso e terapia sintomática, principalmente no que diz respeito ao alívio da dor (VINIK, 2000, p.962). Não existe consenso ou algoritmo terapêutico quanto à terapia inicial ideal ou, ainda, estudos clínicos evidenciando real superioridade de uma das modalidades terapêuticas nos casos de PNSD. O tratamento ideal seria aquele capaz de aliviar a dor com a menor dose tolerável.

As pesquisas atualmente visam a melhor compreensão da fisiopatologia da dor na polineuropatia diabética dolorosa e o desenvolvimento de opções terapêuticas mais efetivas e bem toleradas (VINIK, 2000, p.962).

Durante a seleção de qual medicação será utilizada para analgesia se deve dar especial atenção as particularidades do paciente, principalmente no que diz respeito a susceptibilidade aos efeitos adversos das drogas e seus respectivos potenciais de interação. Segundo Vinik, (2005, p.4944) estudos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo revelaram que certas drogas antiepiléticas como a carbamazepina, a gabapentina, a pregabalina e o topiramato são eficazes no alívio dos sintomas algícos, além de serem bem toleradas.

Dentre os anticonvulsivantes da nova geração, o Topiramato chama atenção devido ao seu mecanismo de ação, pois é um antiepilético que apresenta muitos mecanismos estabilizadores de membrana, ainda pouco conhecidos, porém importantes para o tratamento de condições dolorosas como a dor neuropática. Estudos realizados por Raskin et al (2004, p.865), Kline et al (2003, p.603) e Carroll et al (2004, p. 1186), demonstram o sucesso do Topiramato no tratamento da PNSD Dolorosa.

Clinicamente o TP é bem tolerado. Normalmente, seus efeitos adversos mais importantes são: sonolência, fadiga, perda ponderal e devido a sua ação inibidora sobre a anidrase carbônica, pode precipitar a formação de cálculos renais. Além desses efeitos, podem ainda ser citados: perda de memória, parestesias, nistagmo, náusea, diplopia, tremores e tontura (GLAUSER, 1999, p.75; WALIA et al, 2004, p.198). Curiosamente, nenhum dos efeitos adversos descritos na literatura foram relatados pelo paciente ao longo dos três anos de uso contínuo desta medicação.

Há um caso descrito por Bajwa et al (1999, p. 1917) de neuralgia intercostal, pós-toracotomia, refratária a diversas terapias analgésicas, que obteve melhora considerável do quadro algíco com o uso do TP por um período de seis meses.

Zvartau-Hind et al (2000, p.1587) demonstraram a eficácia do TP no tratamento da neuralgia do trigêmeo refratária a vários medicamentos. Do total de seis pacientes avaliados, tratados por um período de seis meses, cinco apresentaram completa remissão do quadro algíco com monoterapia com TP e um paciente com a associação TP e carbamazepina.

Domingues, Kuster e Aquino (2007, p.792) acompanharam por oito semanas oito pacientes com neuralgia do trigêmeo, com e sem tratamentos prévios com anticonvulsivantes, que foram submetidos a tratamento com TP. Três pacientes obtiveram remissão completa, três relataram melhora parcial dos sintomas dolorosos e o tratamento com TP foi ineficaz em somente dois dos pacientes avaliados.

Em relação à neuropatia diabética, Rice, Ullal e Vinik (2007, p.63) descreveram um caso de um paciente com diagnóstico de DM tipo 2 com paralisia bilateral do nervo frênico que evoluiu com paralisia diafragmática por cerca de um ano e, após tratamento clínico com TP por 26 semanas, observou-se melhora dos movimentos respiratórios e da função pulmonar, demonstrando remissão da paralisia.

No único caso descrito na literatura pesquisada de PNSD Dolorosa refratária tratada com Topiramato, Kline et al (2003, p. 603), descrevem um caso de um paciente de 47 anos, com diagnóstico de DM tipo 2 e PNSD Dolorosa, que apresentou melhora e estabilização do quadro algico, com parada da progressão da neuropatia após seis meses de tratamento.

Estudo de Donofrio et al (2005, p.1420) avaliou a eficácia e segurança do TP por 26 semanas, em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, no qual 225 pacientes com neuropatia diabética periférica dolorosa, de moderada a severa intensidade concluíram o período de extensão do estudo. Tal estudo demonstrou que o uso do TP no controle da dor neuropática foi efetivo e durável.

O TP foi associado ao melhor controle da dor em um estudo piloto, duplo-cego, de três meses de duração, com vinte e sete pacientes com PNSD dolorosa (EDWARDS, GLANTZ e BOULTON, 2000, p.81).

Em um estudo de doze meses, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, onde 323 pacientes com PNSD Dolorosa moderada foram avaliados, observou-se redução da intensidade da dor para leve intensidade ou remissão completa da dor no grupo tratado com TP estatisticamente significativa quando comparada ao grupo placebo (RASKIN, 2004, p.869).

Assim como os estudos citados, o presente caso demonstra o sucesso do Topiramato no tratamento da dor neuropática. Durante o tratamento por três anos com TP, além da melhora subjetiva importante, evidenciamos posterior remissão completa do quadro algico.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da Polineuropatia Diabética Simétrica Distal Dolorosa com Topiramato pode ser considerado como uma opção aos pacientes com dor neuropática refratária às terapias convencionais, não havendo ainda definição quanto ao tempo de uso ideal da droga. Apesar de promissora, a experiência clínica com o Topiramato ainda é limitada, portanto são necessários relatos de novos casos e ensaios clínicos randomizados, controlados e de maior duração para se testar a eficácia e segurança do tratamento da Polineuropatia Diabética Simétrica Distal Dolorosa com o Topiramato.

REFERÊNCIAS

ADLER, A.I., BOYOKO, E.J., AHRONI, J.H. et al. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. **Diabetes Care**, v.20, 1997, p.1162-1167.

ALMEIDA, T., CRUZ, S.C. Neuropatia diabética. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v.23, 2007, p. 605-613.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION AND AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Consensus statment report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. **Diabetes Care**, v.11, 1988, p.592-597.

ARNONE, D. Review of the use of topiramate for treatment of psychiatrics disorders. **Annals of General Psychathy**, v.4, n.5, 2005, p. 2-4.

BAJWA, Z.H., et al. Topiramate relieves refractory intercostal neuralgia. **Neurology**, v. 52, 1999, p.1917.

BOULTON, A.J., GRIES, F.A., JERVELL, J.A., Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v.15, n.6, jun.1998, p.508-514.

BOULTON, A.J., MALIK, R. Diabetic Neuropathy. **Medical Clinics of North America**, v.82, n.4, 1998, p.909-929.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Cirurgia da Mão, Sociedade Brasileira de Reumatologia, Associação Médica Brasileira de Acupuntura. Diabetes Mellitus: Neuropatia. **Projeto Diretrizes**, 2005, p. 1-10.

BROWLEE, M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. **Diabetes**, v.54, 2005, p.1615-1625.

BROWLEE, M., AIELLO, L.P., FRIEDMAN, E. VINIK, A. NESTO, R.W. e BOULTON, A.J.M. Complicações do Diabetes Mellitus. In: **Williams – Tratado de Endocrinologia**, 10. ed. EUA: Ed. Elsevier, 2003, p. 9-104.

CAROLL, D.G., KLINE, K.M., MALNAR, K.F. Role of Topiramate for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. **Pharmacotherapy**, n.24, v.9, 2004, p.1186-1193.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, v.329, 1993, p.977-986.

DOMINGUES, R.B., KUSTER, G.W., AQUINO, C.C.H. Treatment of Trigeminal Neuralgia with Low Doses of Topiramate. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.65, 2007, p.792-794.

DUBY, J.J. et al. Diabetic neuropathy: An intensive Review. **American Journal of Health-System Pharmacy**, n.61, v.2, 2004, p.160-176.

EDWARDS, K., GLANTZ, M. J., BUTTON, J. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double blind, placebo-controlled study (abstract). **Neurology**, v.54, 2000, p.81.

FERNANDO, D.S.J. Diabetic Neuropathy: Clinical Features and Natural History. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, v.15, 1995, p.55-60.

FOSS-FREITAS, M.C. MARQUES, W.J. FOSS, M.C. Neuropatia Autonômica no Diabetes Tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.52, n.2, 2008, p.398 – 406.

FREEMAN, R. Newer agents for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. **Currents Diabetes Report**, v.5, n.6, 2005, p.409-416.

GAGLIARDI, A.R.T. Neuropatia Diabética Periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.2, n.1, 2003, p.67-74.

GARNET, W.R. Clinical Pharmacology of Topiramate: a Review. **Epilepsia**, v.41, n.1, 2000, p.61-65.

GLAUSER, T.A. Topiramate. **Epilepsia**, v.40, n.5, 1999, p.71-80.

KEEN, H. et al. Treatment of Diabetic Neuropathy with Linolenic Acid. **Diabetes Care**, v.16, 1993, p.8-15.

KLINE, K.M. et al. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Relieved With Use of Oral Topiramate. **Southern Medical Journal**, n.96, v.6, 2003, p.602-605.

LOBO e DAMIANI. **Polineuropatia Diabética**. Disponível em: <<http://www.neuropsiconews.org.br>>. Acesso em: 30 out. 2005.

MOREIRA, R.O et al. Avaliação da Polineuropatia Distal Diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.49, n.6, dez. 2005, p.944-950.

NASCIMENTO, O.J.M. **Neuropatia Diabética Dolorosa: Diagnóstico e Tratamento**, 1.ed. São Paulo: Ed. Segmento Farma, 2004, p.1-35.

NASCIMENTO, O.J.M. Neuropatia Diabética. **Diabetes News**, n.2, v.3, 2005, p.11-18.

ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL. **Topamax**. Disponível em <<http://www.topamax.com/topamax/index.html>>. Acesso em 30 jul. 2008.

PEDROSA, HC e BOULTON, A. Complicações crônicas do Diabetes Mellitus. In: VILAR et al. **Endocrinologia Clínica**. 2.ed. Recife: Ed. Medsi, 2001, p. 651-668.

PERUCCA, E. An introduction to antiepileptics drugs. **Epilepsia**, v.46, n.4, 2005, p.31-37.

QUAN, D. **Diabetic Neuropathy**. Disponível em: <<http://www.emedicine.com/neuro>>. Acesso em: 30 jul. 2008.

RASKIN, P. et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: Analgesic and metabolic effects. **Neurology**, n.63, 2004, p.865-873.

RICE, L.A., ULLAL, J., VINIK, A. Reversal of phrenic nerve palsy with topiramate. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v.21, 2007, p.63-67.

ROSENFELD, W.E. Topiramate: A review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. **Clinical therapeutics**, V.19, N.6, 1999, p.1294-1308.

SARAIVA, S. Neuropatia Diabética. In: WAJCHENBERG, B.L. **Tratado de Endocrinologia Clínica**. 1.ed. São Paulo: Livraria Roca, 1992, p.758-775.

SCHMADER, K.E. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. **The Clinical Journal of Pain**, v.18, 2002, p. 350–354.

SHAW, J.E. ZIMMET, P.Z. The epidemiology of diabetic neuropathy. **Diabetic**, v.7, 1999, p.245-52.

SHANNON, H.E., EBERLE, E.L., PETERS, S.C. Comparison of the effects of anticonvulsivant drugs with diverse mechanisms of action in the formalin test in rats. **Neuropharmacology**, v.48, 2005, p.1012-1020.

SHERWIN, R.S. Neuropatia Diabética. In: CECIL, R.L. et al. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 22.ed. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2005, p.1685-1688.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. **Lancet**, v.352, 1998; p.837-853.

VINIK, A. Diabetic neuropathies. **Diabetologia**, v.43, 2000, p.957-73.

VINIK, A. Clinical Review: Use of Antiepileptic Drugs in the treatmente of crhonic painful diabetic neuropathy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, n.90, v.8, 2005, p.4936-4945.

VINIK, A., MASER, R.E., MITCHELL, B.D., FREEMAN, R. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v.26, 2003, p.1553-1579.

WALIA, K.S., KHAN, E., KO, D.H.R., SHARIQ, S., KHAN, N.Y. Side effects of Antiepileptics – A review. **Pain Prattice**, v.4, n.3, 2004, p.194-203.

WHITE, H.S. Molecular pharmacology of Topiramate: Managing, Seizures and Preventing Migraine. **Headache**, v.45, 2005, p. 48-56.

ZVARTAU-HIND, M. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. **Neurology**, v.55, 2000, p.1587–1588.

ANEXO A



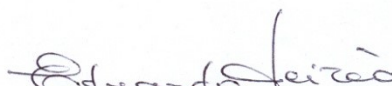
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“O uso do Topiramato no tratamento da Neuropatia Diabética: relato de caso e revisão de literatura”**, protocolo nº **3501/05**, sob a responsabilidade da pesquisadora Amanda Silva Machado e Orientação do *Prof. Dr. João Soares Felício*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 23/01/2006, por estar de acordo com a Resolução nº 196/96 e suas complementares, do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde do Brasil.

Belém, 23 de janeiro de 2006


Dr. Eduardo Leitão Maia

COORDENADOR DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / HJBB/UFPa

ANEXO B

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

O Senhor foi convidado a participar da pesquisa “O Uso do Topiramato no Tratamento da Neuropatia Diabética: Relato de Caso e Revisão de Literatura”. Esta pesquisa está sendo realizada pela discente Amanda Silva Machado, CPF 834.910.232.20, RG 4676994, aluna do curso de medicina da Universidade Federal do Pará, sob orientação do Prof. Dr. João Soares Felício, CPF 281.739.102.00, RG 1927460, como Trabalho de Conclusão de Curso.

A descrição de um caso de Neuropatia Diabética refratária aos tratamentos convencionais, com boas respostas ao uso a uma nova medicação enriquecerá a literatura médica, favorecendo a comunidade científica e a sociedade de modo geral. Daí a importância do relato do seu caso e sua participação neste estudo, afinal o mesmo possibilitará avanços no conhecimento sobre a Neuropatia Diabética e novas alternativas de tratamento desta condição.

Em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam a sua identificação. Os dados serão analisados em conjunto, guardando assim o absoluto **sigilo das informações pessoais**. Queremos também deixar claro que **sua participação é de seu livre-arbítrio, não havendo pagamento** pela mesma, podendo se **recusar a responder quaisquer perguntas** do questionário.

Os dados obtidos serão analisados e a partir deles será elaborada uma monografia pelos autores da pesquisa, ao qual será feita a divulgação para meio acadêmico e científico. Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com o paciente e outra arquivada com os pesquisadores responsáveis.

Abaixo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO:

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, ficando claros para mim, quais são os propósitos da pesquisa, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Declaro ainda que por minha **livre vontade, aceito participar da pesquisa** cooperando com todas as informações, podendo retirar meu consentimento a qualquer momento sem necessidade de justificar o motivo da desistência, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízos ou perda no meu atendimento no HUIBB - UFPa.

_____ Belém, ____ de _____ de _____

Assinatura do Paciente ou seu Representante Legal

_____ Belém, ____ de _____ de _____

Assinatura do Pesquisador Responsável que obteve o

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.