

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Polineuropatia Periférica Diabética Dolorosa: Abordagem terapêutica e papel da capsaicina tópica de alta concentração**

Patrícia Teixeira Machado

**M**

2026



**Polineuropatia Periférica Diabética Dolorosa: Abordagem terapêutica e papel da capsaicina  
tópica de alta concentração**

Artigo de Revisão Bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

**Estudante:**

Patrícia Teixeira Machado

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: [patriciatmachado4@gmail.com](mailto:patriciatmachado4@gmail.com)

**Orientadora:**

Professora Doutora Dalila Maria Rodrigues Gonçalves Veiga Mora

Assistente hospitalar de Anestesiologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Afiliação: Serviço de Anestesiologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

O presente artigo foi aceite para publicação na Revista DOR

Porto, junho 2026

**Polineuropatia Periférica Diabética Dolorosa: Abordagem terapêutica e papel da capsaicina  
tópica de alta concentração**  
Artigo de Revisão Bibliográfica



Assinado por: Patrícia  
Teixeira Machado  
Identificação: BI30245116  
Data: 2026-06-03 às 10:55:10

---

**Estudante** | Patrícia Teixeira Machado



Assinado por: Dalila Maria  
Rodrigues Gonçalves Veiga Mora  
Identificação: BI12315572  
Data: 2026-05-27 às 15:14:13

---

**Orientadora** | Professora Doutora Dalila Maria Rodrigues Gonçalves Veiga Mora

Porto, junho 2026



## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Professora Doutora Dalila Maria Rodrigues Gonçalves Veiga Mora, expresso o meu sincero agradecimento pela orientação, ajuda e disponibilidade ao longo da realização desta dissertação. Agradeço-lhe a confiança e o acompanhamento atento, que foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

À minha família, agradeço de coração o carinho e o apoio incondicional, que foram o meu maior suporte ao longo deste caminho. Esta conquista também é vossa.

Aos meus amigos, agradeço a presença e o companheirismo ao longo do curso. Esta etapa tornou-se ainda mais bonita e significativa por ter sido partilhada convosco.

## **Resumo**

**Introdução:** A diabetes mellitus está associada ao desenvolvimento de complicações crônicas de relevante impacto clínico, entre as quais a polineuropatia periférica diabética dolorosa (PPDD) assume particular destaque pela dor neuropática diabética persistente. Apesar de as terapêuticas farmacológicas sistêmicas de primeira linha integrarem a abordagem convencional, a sua eficácia é frequentemente incompleta e limitada por efeitos adversos relevantes. Neste contexto, a capsaicina tópica de alta concentração tem emergido como uma alternativa terapêutica de interesse.

**Objetivo:** Rever criticamente a literatura científica sobre a abordagem terapêutica da PPDD, com particular enfoque no papel da capsaicina tópica de alta concentração, analisando a sua eficácia, segurança, tolerabilidade e relevância clínica no controlo sintomático desta entidade.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed®, Scopus e Web of Science. Foram considerados artigos redigidos em português ou inglês, preferencialmente publicados na última década, identificados com base nos termos MeSH e nas palavras-chave previamente definidos.

**Resultados:** A evidência analisada reporta que a capsaicina tópica de alta concentração proporciona alívio analgésico clinicamente relevante na PPDD, com redução da dor média diária superior ao placebo entre as semanas 2–8 (27,4% versus 20,9%) e 2–12 (28,0% versus 21,0%), bem como maior proporção de doentes com redução  $\geq 30\%$  da dor (40,9% versus 31,7%). Este benefício associa-se ao início de ação precoce e à manutenção do efeito durante várias semanas. O perfil de segurança revelou-se favorável, sendo os efeitos adversos locais, transitórios e de intensidade ligeira a moderada. Em comparação com as terapêuticas orais, a capsaicina tópica de alta concentração apresentou eficácia comparável e melhor tolerabilidade sistémica.

**Discussão:** A interpretação e extrapolação dos resultados deverão ser realizadas com cautela, tendo em conta as limitações metodológicas dos estudos disponíveis, a heterogeneidade dos desenhos de investigação e a reduzida disponibilidade de ensaios controlados com seguimento prolongado.

**Conclusão:** A evidência atualmente disponível apoia a capsaicina tópica de alta concentração como uma estratégia terapêutica eficaz no alívio da dor neuropática diabética. Embora não constitua uma

solução universal, o seu perfil clínico sustenta a sua integração racional na abordagem terapêutica da PPDD, permanecendo necessária investigação futura adicional que clarifique o seu posicionamento definitivo no algoritmo terapêutico e o potencial efeito sobre marcadores periféricos de regeneração de pequenas fibras nervosas.

**Palavras-chave:** Polineuropatia periférica diabética dolorosa; dor neuropática diabética; capsaicina de alta concentração; administração tópica; tratamento; eficácia; segurança; tolerabilidade.

## ***Abstract***

**Introduction:** Diabetes mellitus is associated with the development of chronic complications of significant clinical impact, among which painful diabetic peripheral polyneuropathy (PDPP) is particularly relevant due to persistent diabetic neuropathic pain. Although first-line systemic pharmacological therapies remain part of the conventional therapeutic approach, their efficacy is often incomplete and limited by relevant adverse effects. In this context, high-concentration topical capsaicin has emerged as a therapeutic alternative of interest.

**Objective:** To critically review the scientific literature on the therapeutic management of PDPP, with particular emphasis on the role of high-concentration topical capsaicin, analysing its efficacy, safety, tolerability, and clinical relevance in the symptomatic control of this condition.

**Materials and Methods:** A narrative review of the literature was conducted through a bibliographic search in the PubMed®, Scopus, and Web of Science databases. Articles written in Portuguese or English, preferably published within the last decade, were considered and identified based on previously defined MeSH terms and keywords.

**Results:** The evidence analysed reports that high-concentration topical capsaicin provides clinically relevant analgesic relief in PDPP, with a greater reduction in mean daily pain compared with placebo between weeks 2–8 (27.4% versus 20.9%) and weeks 2–12 (28.0% versus 21.0%), as well as a higher proportion of patients achieving a  $\geq 30\%$  reduction in pain intensity (40.9% versus 31.7%). This benefit is associated with an early onset of action and maintenance of the analgesic effect over several weeks. The safety profile was favourable, with adverse effects being predominantly local, transient, and mild to moderate in intensity. Compared with oral therapies, high-concentration topical capsaicin showed comparable efficacy and better systemic tolerability.

**Discussion:** The interpretation and extrapolation of these findings should be undertaken with caution, considering the methodological limitations of the available studies, the heterogeneity of study designs, and the limited availability of controlled trials with long-term follow-up.

**Conclusion:** The currently available evidence supports high-concentration topical capsaicin as an effective therapeutic strategy for the relief of diabetic neuropathic pain. Although it does not represent a universal solution, its clinical profile supports its rational integration into the therapeutic management of PDPP. Further research is required to clarify its definitive position

within the therapeutic algorithm and its potential effect on peripheral markers of small nerve fibre regeneration.

**Keywords:** Painful diabetic peripheral polyneuropathy; diabetic neuropathic pain; high-concentration capsaicin; topical administration; treatment; efficacy; safety; tolerability.

## **Lista de Abreviaturas**

ADR - Reação adversa ao medicamento

AGEs - Produtos finais de glicação avançada

API - Average Pain Intensity

ATPase - Adenosina trifosfatase

BPI-DN - Brief Pain Inventory–Diabetic Neuropathy

CASPAR - Designação do estudo CASPAR de Überall et al.

CHUP - Centro Hospitalar Universitário do Porto

DASS-21 - Depression, Anxiety and Stress Scale-21

DM – Diabetes mellitus

EQ-5D VAS - EuroQol 5-Dimensions Visual Analogue Scale

GAP43 - Growth-Associated Protein 43

GLP-1 - Glucagon-like peptide-1

IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

ICBAS-UP - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

IMC - Índice de massa corporal

MCS - Mental Component Summary

MeSH - Medical Subject Headings

mPDI - modified Pain Disability Index

mPDI-6 - Subescala 6 do modified Pain Disability Index

NA - Não aplicável

NADPH - Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

ND - Neuropatia diabética

Norfolk QOL-DN - Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy questionnaire

NPD - Neuropatia periférica diabética

NPDND - Neuropatia periférica diabética não dolorosa

NPRS - Numerical Pain Rating Scale

NR - Não reportado

NRS - Numeric Rating Scale

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - Odds ratio

PACE - Designação do programa/ensaio PACE de Vinik et al.

PCS - Physical Component Summary

PDPP - Painful diabetic peripheral polyneuropathy  
PGIC - Patient Global Impression of Change  
PGP9.5 - Protein Gene Product 9.5  
PKC - Proteína cinase C  
PPDD - Polineuropatia periférica diabética dolorosa  
PubMed® - PubMed®  
QOL-DN - Quality of Life–Diabetic Neuropathy  
Q+SOC - Capsaicina a 8% associada ao tratamento padrão  
SAT - Satisfaction with Treatment  
SF-MPQ-2 - Short-Form McGill Pain Questionnaire-2  
SGLT2 - Sodium-glucose cotransporter 2  
SNP - Sistema nervoso periférico  
SOC - Standard of care  
STEP - Designação do ensaio STEP de Simpson et al.  
SUCRA - Surface Under the Cumulative Ranking Curve  
TRPV1 - Recetor de potencial transitório vaniloide tipo 1  
UENS - Utah Early Neuropathy Scale  
VAS - Visual Analogue Scale  
VR-12 - Veterans RAND 12-Item Health Survey

## Índice

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Agradecimentos .....                                               | i  |
| Resumo .....                                                       | ii |
| Abstract.....                                                      | iv |
| Lista de Abreviaturas .....                                        | vi |
| Lista de Figuras.....                                              | ix |
| Lista de Tabelas .....                                             | ix |
| Introdução.....                                                    | 1  |
| Objetivo .....                                                     | 4  |
| Materiais e Métodos .....                                          | 4  |
| Fisiopatologia da Dor Neuropática Diabética .....                  | 5  |
| Resultados.....                                                    | 7  |
| Efeito terapêutico da capsaicina tópica de alta concentração ..... | 7  |
| Efeitos secundários, segurança e tolerabilidade.....               | 8  |
| Melhoria na qualidade de vida .....                                | 9  |
| Comparação da capsaicina com os fármacos orais .....               | 10 |
| Discussão .....                                                    | 11 |
| Conclusão.....                                                     | 16 |
| Referências Bibliográficas .....                                   | 18 |
| Apêndices.....                                                     | 21 |

## **Lista de Figuras**

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Fluxograma do método de pesquisa e seleção dos artigos ..... | 21 |
|-------------------------------------------------------------------------|----|

## **Lista de Tabelas**

|                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela I - Caracterização metodológica dos estudos incluídos sobre a capsaicina tópica de alta concentração na polineuropatia periférica diabética dolorosa ..... | 22 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela II - Caracterização clínica basal da duração da diabetes mellitus, duração da PPDD e terapêutica antidiabética ..... | 23 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela III - Síntese dos principais resultados de eficácia, segurança e tolerabilidade da capsaicina tópica de alta concentração na polineuropatia periférica diabética dolorosa ..... | 24 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



## Introdução

A diabetes mellitus configura uma patologia crónica não transmissível de elevada relevância epidemiológica, com impacto substancial na saúde pública e na economia. Tal impacto decorre tanto das alterações metabólicas inerentes à própria doença como do desenvolvimento progressivo de complicações crónicas e comorbilidades associadas, entre as quais se destacam a neuropatia periférica diabética e a sua forma dolorosa, responsáveis por uma significativa morbilidade e mortalidade dos doentes.<sup>1</sup>

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência global da diabetes mellitus tem registado um aumento expressivo nas últimas décadas, com o número de pessoas afetadas a crescer de aproximadamente 200 milhões em 1990 para cerca de 830 milhões em 2022, verificando-se uma progressão particularmente acentuada em países de baixo e médio rendimento. Estima-se que, em 2022, cerca de 14% da população adulta vivesse com diabetes mellitus. Acresce que mais de metade dos indivíduos com 30 ou mais anos diagnosticados com esta patologia não se encontravam sob terapêutica farmacológica, o que reflete desigualdades significativas no acesso ao diagnóstico, tratamento e seguimento clínico adequados.<sup>2</sup> Paralelamente, a prevalência global da diabetes mellitus foi estimada em 9,3% em 2019, com projeções de aumento para 10,2% em 2030 e 10,9% em 2045, prevendo-se que tal resulte num acréscimo da incidência de complicações crónicas.<sup>3</sup>

A neuropatia periférica diabética (NPD) configura-se como uma das complicações microvasculares mais debilitantes da diabetes mellitus, com prevalência amplamente variável na literatura científica. Estima-se que o risco de desenvolvimento de NPD aumente progressivamente com a idade, podendo a prevalência ao longo da vida ultrapassar 50% na população diabética.<sup>4</sup> Dentro deste espetro, a polineuropatia sensitivo-motora simétrica distal emerge como o subtipo clínico mais frequente, caracterizando-se por um processo neurodegenerativo difuso e dependente do comprimento axonal. Contudo, podem igualmente ocorrer mononeuropatias focais, radiculopatias e radiculoplexopatias associadas à NPD.<sup>5</sup>

A etiopatogenia da NPD é multifatorial, partilhando mecanismos de lesão vascular mediada pela hiperglicemia comuns a outras complicações crónicas da diabetes mellitus. No entanto, a evidência clínica demonstra que o controlo glicémico isolado é insuficiente para prevenir ou reverter a progressão da neuropatia, particularmente na diabetes mellitus tipo 2. Para além da toxicidade da glicose, fatores de risco metabólicos, como a obesidade, a dislipidemia e a hipertensão arterial, desempenham um papel central no desencadear do dano neural.<sup>6</sup> No plano celular, a resistência à insulina poderá comprometer a captação de glicose pelas células de Schwann, induzindo um défice energético axonal que precipita a degeneração das fibras.<sup>7</sup>

Embora a NPD possa apresentar-se de forma assintomática, aproximadamente 30% a 50% dos indivíduos desenvolvem a variante clínica conhecida como polineuropatia periférica diabética dolorosa (PPDD).<sup>8</sup> Clinicamente, a PPDD manifesta-se por parestesias, dormência, sensação de ardor ou queimadura, formigueiro, pontadas ou descargas tipo choque elétrico, habitualmente localizadas nos pés e pernas, seguindo o padrão clássico "em meia e luva".<sup>9-11</sup> Tal dor pode manifestar-se de forma contínua ou episódica, exacerbando-se com frequência durante a noite.<sup>10</sup> Para além da dor espontânea, pode associar-se igualmente a dor induzida, incluindo alodinia e hiperalgesia, com dor desencadeada por estímulos ligeiros.<sup>12</sup> Em fases mais avançadas, surgem défices sensoriais, incluindo diminuição ou perda da sensibilidade tátil, térmica e dolorosa, associando-se a quadros de insónia, distúrbios de ansiedade e depressão secundária à dor crónica.<sup>12</sup> Além do sofrimento psicológico, a PPDD constitui um fator de risco crítico para o desenvolvimento da síndrome do pé diabético, incluindo risco de amputação e de óbito.<sup>13, 14</sup> Nesse contexto, a PPDD deve ser compreendida não apenas como um sintoma, mas como uma entidade clínica.<sup>5</sup>

A transição do fenótipo não doloroso para o doloroso permanece em investigação. Estudos sugerem que o sexo feminino, o índice de massa corporal e a regeneração das fibras nervosas epidérmicas e dérmicas são determinantes específicos que predis põem à manifestação de dor neuropática.<sup>7, 15</sup>

A gestão terapêutica da PPDD configura-se como um desafio clínico de elevada complexidade, dada a natureza frequentemente refratária da dor neuropática. Conforme corroborado por Jang e Oh, as estratégias centradas no controlo glicémico e na otimização dos fatores de risco cardiovasculares, embora constituam pilares inquestionáveis na prevenção, demonstram uma eficácia limitada na reversão das lesões neuropáticas já consolidadas, sobretudo no fenótipo da diabetes mellitus tipo 2.<sup>7, 11</sup> Esta persistência do dano neural, mesmo perante a normoglicemia, gera uma lacuna terapêutica que impõe a necessidade de intervenções sintomáticas direcionadas especificamente para o alívio da dor.<sup>7</sup>

Todavia, as opções farmacológicas de primeira linha, que incluem os gabapentinóides, os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina e os antidepressivos tricíclicos, apresentam limitações substantivas. A resposta analgésica a estes agentes sistémicos revela uma acentuada variabilidade interindividual e é frequentemente acompanhada por um perfil de efeitos adversos desfavorável. Sintomas como tonturas, sonolência, edema periférico, náuseas e vertigens não só comprometem a adesão terapêutica, como elevam o risco de interações medicamentosas e iatrogenia, particularmente em populações vulneráveis, como os doentes idosos com múltiplas comorbilidades e sob regimes de polifarmácia.<sup>7, 16</sup>

Neste contexto, torna-se premente a investigação de alternativas terapêuticas ou estratégias adjuvantes que apresentem perfis de segurança e tolerabilidade mais otimizados, bem

como mecanismos de ação diferenciados, visando a melhoria substantiva da qualidade de vida dos doentes.<sup>7</sup> As abordagens tópicas assumem, neste prisma, uma relevância clínica acrescida, particularmente em quadros de dor neuropática localizada, em que a prioridade reside na mitigação dos efeitos adversos sistêmicos. Entre as opções terapêuticas disponíveis, a capsaicina, um alcaloide natural extraído de plantas do género *Capsicum*, assume particular relevância pelo seu mecanismo de ação predominantemente periférico.<sup>15</sup>

Todavia, as formulações tópicas de baixa concentração, nomeadamente o gel de capsaicina a 0,025% e a loção de capsaicina a 0,075%, apresentam limitações intrínsecas. Entre estas, destacam-se a necessidade de aplicações diárias frequentes, a ocorrência de desconforto local persistente e uma adesão terapêutica insuficiente, fatores que comprometem a sua eficácia no tratamento da dor neuropática crónica.<sup>7, 17</sup> O avanço mais significativo neste domínio reside no adesivo cutâneo de capsaicina a 8%, que incorpora 179 mg do princípio ativo e foi concebido para uma aplicação única em ambiente clínico. Este adesivo assegura analgesia prolongada durante várias semanas.<sup>17, 18</sup> A sua ação marcadamente tópica, aliada a uma exposição sistémica negligenciável, torna esta opção particularmente segura para a população idosa e polimedicada.<sup>18,</sup>

19

O perfil de tolerabilidade do adesivo cutâneo de capsaicina a 8% tem sido amplamente corroborado na literatura. A evidência demonstra que os efeitos adversos associados são, na sua maioria, de intensidade ligeira a moderada e de natureza transitória.<sup>7, 17</sup> Estas reações limitam-se ao local de aplicação, manifestando-se sobretudo por eritema, sensação de ardor, dor e prurido.<sup>17,</sup> <sup>19</sup> Tais efeitos são autolimitados, ocorrendo de forma aguda durante ou imediatamente após o procedimento, e podem ser eficazmente geridos através de intervenções simples, como o arrefecimento da área tratada ou a administração de analgésicos tópicos e sistêmicos de curta ação, visando otimizar o conforto do doente.<sup>17</sup>

Para além da terapêutica farmacológica, a abordagem da PPDD deve integrar intervenções não farmacológicas para complementar o tratamento. Entre estas intervenções incluem-se o exercício físico adaptado, visando aprimorar a circulação sanguínea, atenuar a dor e otimizar a função neurológica; a fisioterapia, que visa preservar a amplitude articular, reforçar a musculatura e o equilíbrio; a acupuntura; as intervenções psicológicas; e a estimulação elétrica nervosa transcutânea para mitigação sintomática.<sup>4, 7, 20</sup>

## **Objetivo**

O objetivo desta revisão bibliográfica centra-se na análise crítica da literatura científica existente sobre a polineuropatia periférica diabética dolorosa, com particular ênfase na abordagem terapêutica e no papel da capsaicina tópica de alta concentração. Pretende-se, assim, analisar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade deste tratamento no controlo sintomático da PPDD, à luz da evidência científica mais recente. Esta dissertação pretende explorar os mecanismos envolvidos, as indicações e contraindicações, bem como as vantagens e desvantagens da capsaicina tópica de alta concentração em comparação com outras opções de tratamento, contribuindo para uma compreensão aprofundada das suas implicações na prática clínica e na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

## **Materiais e Métodos**

Para a concretização desta revisão bibliográfica foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed®, Scopus e Web of Science. A pesquisa teve como objetivo identificar a literatura clinicamente relevante sobre a polineuropatia periférica diabética dolorosa e sobre a utilização do sistema tópico de capsaicina a 8%. A pesquisa incluiu a combinação de termos MeSH e palavras-chave em português e inglês, tais como “Neuropatia Periférica Diabética”, “Polineuropatia Periférica Diabética Dolorosa”, “Dor Neuropática Diabética”, “Capsaicina”, “Capsaicina de Alta Concentração”, “Administração Tópica”, “Tratamento”, “Eficácia”, “Segurança” e “Tolerabilidade”.

A seleção inicial dos artigos baseou-se na análise dos títulos e resumos, privilegiando a relevância para o tema em estudo. Posteriormente, procedeu-se à leitura integral dos artigos pré-selecionados para confirmar a sua pertinência e excluir os artigos que não se enquadravam no tema. Foram incluídos artigos de revisão, ensaios clínicos randomizados, meta-análises e diretrizes clínicas que abordassem a polineuropatia periférica diabética dolorosa e a utilização do sistema tópico de capsaicina a 8%. A pesquisa teve em conta estudos sobre a eficácia, a segurança e a tolerabilidade deste tratamento, publicados preferencialmente nos últimos dez anos. Foram também consideradas referências anteriores de relevância conceptual, fisiopatológica ou metodológica para o enquadramento do tema, em português ou em inglês, com incidência em artigos redigidos em inglês. Excluíram-se artigos que abordavam outras formas de tratamento para a PPDD além da capsaicina tópica de alta concentração e dos fármacos orais ou outras indicações relacionadas com a capsaicina no tratamento da dor que não a neuropática diabética.

## Fisiopatologia da Dor Neuropática Diabética

A diabetes mellitus compromete preferencialmente o sistema nervoso periférico (SNP), fenómeno que se postula derivar das características anatómicas singulares deste sistema.<sup>4</sup> Os axónios do SNP, que podem atingir extensões superiores a um metro, apresentam uma vulnerabilidade metabólica intrínseca. Diferentemente dos neurónios motores, os corpos celulares dos neurónios sensitivos periféricos e os respetivos recetores localizam-se fora da barreira hematoencefálica, o que lhes confere uma suscetibilidade acrescida às agressões metabólicas e ao stress oxidativo induzidos pela hiperglicemia crónica.<sup>4,7</sup>

Entre os neurónios sensitivos, destacam-se as fibras pequenas amielínicas (fibras C), responsáveis pela transmissão da nociceção térmica e dolorosa, constituindo a maioria dos axónios sensitivos do SNP.<sup>7</sup> Devido à ausência de bainha de mielina, a propagação do impulso nervoso nestas fibras é caracterizada por uma condução lenta e contínua. Em estreita associação, encontram-se as fibras A $\delta$ , finamente mielinizadas, que medeiam estímulos relacionados com o toque, a pressão e o frio, bem como as fibras de maior calibre e totalmente mielinizadas (A $\beta$  e A $\alpha$ ), que asseguram a sensibilidade vibratória e a propriocepção.<sup>4</sup> A integridade da mielina, sintetizada pelas células de Schwann, é determinante não apenas para a condução rápida dos impulsos nervosos, mas também para a proteção axonal contra agentes citotóxicos.<sup>7</sup>

A história natural da neuropatia diabética (ND) obedece a uma sequência fisiopatológica progressiva. Nos estadios iniciais, verifica-se a degenerescência seletiva das fibras C, manifestando-se clinicamente através de dor neuropática, sensações de queimadura ou disestesias acrais.<sup>21</sup> Com a evolução da patologia, ocorrem fenómenos de desmielinização e perda axonal das fibras grandes, o que se traduz em hipostesia e compromisso da propriocepção.<sup>4</sup> Este padrão de progressão distal-proximal constitui a característica clínica distintiva da ND.<sup>4</sup>

A etiopatogenia da ND centra-se na desregulação do metabolismo da glicose. A hiperglicemia crónica satura a via glicolítica, desviando o excesso de glicose para a via do poliol, onde a enzima aldose redutase converte a glicose em sorbitol e, depois, em frutose, que irá modificar a osmolaridade, causando edema.<sup>4</sup> Este processo induz um consumo excessivo de NADPH, exacerba o stress oxidativo através da formação de espécies reativas de oxigénio e compromete a atividade da bomba ATPase, resultando em disfunção da condução nervosa.<sup>4,7,15</sup> Adicionalmente, a ativação da proteína cinase C (PKC) e a acumulação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) desencadeiam cascatas pró-inflamatórias e a vasoconstrição dos vasos que irrigam os nervos, o que potencia a isquemia e agrava a lesão nervosa.<sup>7,15,22</sup> O SNP apresenta uma dependência crítica da integridade mitocondrial. No contexto diabético, a sobrecarga de substratos energéticos na cadeia respiratória mitocondrial culmina em falência bioenergética.<sup>4</sup> Dada a

extensão anatômica dos axônios, o transporte de mitocôndrias funcionais desde o corpo celular até às extremidades distais é frequentemente perturbado, resultando numa privação energética severa nos segmentos terminais, particularmente nos pés, dada a dificuldade de transporte ao longo de grandes distâncias.<sup>7</sup>

A manifestação precoce de sintomas, como dor e disestesias, reflete a vulnerabilidade seletiva das fibras pequenas (fibras C amielínicas e fibras A $\delta$  finamente mielinizadas).<sup>21</sup> Ao contrário das fibras grandes totalmente mielinizadas, que beneficiam do suporte metabólico conferido pelas células de Schwann, as fibras pequenas carecem de mecanismos compensatórios eficazes contra a privação energética e o stress oxidativo.<sup>4</sup> Esta fragilidade explica por que motivo a degenerescência das fibras epidérmicas e dérmicas precede frequentemente o compromisso motor, proprioceptivo e vibratório, tornando a dor um marcador clínico precoce da neuropatia periférica diabética (NPD).<sup>7,</sup>

21

## Resultados

### Efeito terapêutico da capsaicina tópica de alta concentração

O mecanismo de ação da capsaicina tópica de alta concentração baseia-se na ativação seletiva do recetor potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1), um canal catiónico não seletivo expresso nas terminações periféricas das fibras de pequeno calibre (fibras C e A $\delta$ ).<sup>17, 23</sup> A capsaicina atua como agonista de elevada afinidade deste recetor, desencadeando, numa fase inicial, a sua ativação transitória, com consequente influxo de iões de cálcio e sódio, despolarização neuronal e libertação de neuropeptídeos, incluindo a substância P. Clinicamente, este fenómeno traduz-se por ardor, eritema e hiperalgesia local transitória.<sup>17, 23-25</sup>

A evidência histológica demonstra que a exposição contínua a concentrações elevadas de capsaicina a 8% induz uma retração reversível das terminações nervosas epidérmicas e dérmicas.<sup>26, 27</sup> Este processo é acompanhado por uma redução temporária da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas e subepidérmicas, resultando na redução da transmissão de estímulos dolorosos.<sup>17, 27</sup>

Simpson et al., no estudo STEP, constataram que em doentes com PPDD submetidos a uma única aplicação de 30 minutos do adesivo cutâneo de capsaicina a 8%, a redução percentual da dor média diária (NPRS) entre o valor basal e o período compreendido entre as semanas 2-8 foi significativamente superior no grupo capsaicina a 8% (27,4%) comparativamente ao placebo (20,9%). Este efeito manteve-se até às semanas 2–12 (28,0% versus 21,0%).<sup>18</sup> A percentagem de doentes com uma redução da dor  $\geq 30\%$  foi superior no grupo capsaicina a 8% entre as semanas 2–8 (39,8% versus 32,8%) e entre as semanas 2–12 (40,9% versus 31,7%), não se verificando diferenças significativas para reduções  $\geq 50\%$ .<sup>18</sup> Adicionalmente, o tempo mediano até à resposta foi substancialmente inferior no grupo capsaicina a 8% (19 dias) comparativamente ao placebo (72 dias), evidenciando um início de ação mais célere.<sup>18</sup>

Überall e colaboradores, no estudo CASPAR, analisaram a intensidade média da dor nas 24 horas em doentes com PPDD submetidos entre uma e quatro aplicações do adesivo cutâneo de capsaicina a 8%, avaliada pela Visual Analogue Scale (VAS, 0–100 mm). No âmbito do parâmetro Average Pain Intensity (API), verificou-se uma redução de 57,5 mm basal para 42,4 mm aos três meses após a primeira aplicação de capsaicina a 8%. Observou-se um efeito incremental com aplicações sucessivas, sendo que os doentes submetidos a quatro aplicações apresentaram taxas de resposta  $\geq 30\%$  e  $\geq 50\%$  de redução da API de 98,9% e 92,8% respetivamente aos doze meses.<sup>28</sup>

Após a cessação da exposição e a degradação do fármaco, tem sido descrita a recuperação gradual das terminações nervosas previamente expostas à capsaicina a 8%, fenómeno que poderá

traduzir a reversibilidade periférica do seu mecanismo de ação.<sup>26</sup> No estudo conduzido por Anand e colaboradores, a aplicação do adesivo cutâneo de capsaicina a 8% em associação com o tratamento padrão (Q+SOC) associou-se, aos três meses, a um aumento da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas, avaliada pela PGP9.5, que aumentou significativamente de  $1,50 \pm 0,45$  para  $3,46 \pm 0,67$  fibras/mm, não se verificando alterações no grupo controlo (SOC). Paralelamente, observou-se um aumento significativo das fibras subepidérmicas avaliadas pelo GAP43, marcador de regeneração axonal, de  $0,26 \pm 0,05$  para  $0,46 \pm 0,07$  fibras/mm, alteração ausente no grupo controlo (SOC). Ademais, verificou-se uma melhoria significativa dos limiares de percepção térmica ao calor (Warm Perception Thresholds) no grupo Q+SOC aos três meses. Esta melhoria correlacionou-se com a redução da dor avaliada pelo Short-Form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2) com uma diminuição de 31,1 pontos na pontuação global. Paralelamente, verificou-se uma redução da dor, medida pela Numerical Pain Rating Scale (NPRS).<sup>26</sup>

Überall et al. constataram que a interrupção do tratamento se associou à perda progressiva dos ganhos clínicos, reforçando a importância da manutenção terapêutica para preservar o benefício analgésico e funcional observado a longo prazo na PPDD.<sup>28</sup>

### **Efeitos secundários, segurança e tolerabilidade**

O ensaio de Vinik e colaboradores, no estudo PACE, avaliou a eficácia do adesivo cutâneo de capsaicina a 8% através da Numerical Pain Rating Scale (NPRS) para a intensidade da dor e do Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire (Norfolk QOL-DN) para a qualidade de vida específica da neuropatia. A avaliação foi complementada por testes sensoriais quantitativos para a avaliação funcional neurológica através da Utah Early Neuropathy Scale (UENS), que avaliou a percepção térmica (calor e frio), estímulo mecânico agudo e vibração. Ao longo do seguimento, não se verificou qualquer deterioração clinicamente relevante da função sensorial ou dos reflexos, nem surgiram novas preocupações de segurança associadas à aplicação repetida do tratamento. Os eventos adversos reportados foram maioritariamente locais e transitórios.<sup>19</sup> Todavia, registou-se uma taxa global de descontinuação de 17,1% (n=80), sendo a retirada de consentimento (n=44) e os eventos adversos (n=18) as principais causas.<sup>29</sup>

Simpson et al. constataram que os efeitos adversos do tratamento foram mais frequentes no grupo da capsaicina a 8% comparativamente ao placebo, sendo as reações no local de aplicação as mais comuns (33,9% versus 8,2%), incluindo a sensação de queimadura (14,0% versus 2,7%) e dor no local de aplicação (9,7% versus 2,2%), que se caracterizam pela natureza geralmente ligeira

a moderada e por serem transitórias. A avaliação sensorial seriada não evidenciou deterioração da percepção térmica, dolorosa ou vibratória ao longo do estudo.<sup>18</sup>

Noon et al. não observaram déficit funcional persistente nas pequenas fibras nervosas após a aplicação da capsaicina tópica de alta concentração, não se verificando alterações clinicamente relevantes nos parâmetros sensoriais avaliados.<sup>30</sup> Por sua vez, a revisão sistemática de D'Souza et al. descreve que o tratamento pode induzir desnervação transitória das pequenas fibras e alterações temporárias da nocicepção, consideradas reversíveis e compatíveis com o seu mecanismo de ação.<sup>31</sup>

### **Melhoria na qualidade de vida**

No estudo conduzido por Vinik et al., a aplicação repetida do adesivo cutâneo de capsaicina a 8% associada ao tratamento padrão demonstrou melhoria significativa na qualidade de vida relacionada com a saúde, avaliada pela escala EuroQol 5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS), que varia entre 0 e 100 pontos. O aumento médio foi de 10,4 pontos no grupo submetido a aplicações de 30 minutos e de 11,2 pontos no grupo submetido a aplicações de 60 minutos, comparativamente a 5,5 pontos no grupo controlo. A avaliação global pelo Patient Global Impression of Change (PGIC) revelou que 24,2% a 24,5% dos doentes tratados com capsaicina a 8% se consideraram “muito” ou “significativamente” melhores, em comparação com apenas 9,5% no grupo controlo. Paralelamente, o questionário Satisfaction with Treatment (SAT), que avalia a satisfação com o tratamento, evidenciou uma melhoria na dor, na atividade quotidiana e na qualidade de vida, bem como maior preferência pela terapêutica com capsaicina a 8% face a tratamentos anteriores.<sup>29</sup>

No estudo CASPAR, Überall e colaboradores observaram melhorias clinicamente relevantes em múltiplos domínios funcionais e psicossociais. Nos doentes que receberam quatro aplicações ao longo de 12 meses, verificou-se uma redução da intensidade média da dor nas 24 horas (VAS 0–100 mm) de 61,4 para 8,8. O impacto funcional global, avaliado pelo modified Pain Disability Index (mPDI), diminuiu de 68,0 para 42,6, com melhoria no compromisso do sono (mPDI-6: 64,6 para 10,1). Verificou-se ainda uma redução marcada da sintomatologia afetiva grave/extremamente grave segundo a Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS-21), com diminuição das proporções de depressão (35,2% para 1,9%), ansiedade (39,8% para 3,7%) e stress (44,4% para 1,9%), bem como da ideação suicida (32,4% para 0,9%). A qualidade de vida relacionada com a saúde, avaliada pelo Veterans RAND 12-item Health Survey (VR-12), melhorou tanto na componente física (PCS:

27,3 para 36,8) como na mental (MCS: 39,2 para 52,5), esta última ultrapassando o limiar de funcionalidade média populacional.<sup>8</sup>

Paralelamente, observou-se uma redução do recurso a medicação concomitante para dor neuropática (opioides, antiepiléticos e antidepressivos) ao longo de doze meses. Na coorte global (n=826), o número médio de fármacos diminuiu de  $4,0 \pm 1,6$  para  $2,4 \pm 1,9$  aos doze meses. Nos doentes que receberam quatro aplicações do tratamento, a redução foi mais acentuada, de  $4,1 \pm 1,7$  para  $1,5 \pm 1,4$ , e 28,7% suspenderam totalmente a medicação concomitante ao final de um ano.<sup>28</sup>

Simpson et al. demonstraram uma redução estatisticamente significativa da interferência da dor no sono, avaliada pela questão 9F do Brief Pain Inventory–Diabetic Neuropathy (BPI-DN), mensurada numa escala numérica de 0 a 10. Observou-se uma diminuição percentual média superior no grupo tratado com capsaicina a 8% face ao placebo, tanto no período das semanas 2–8 como das semanas 2–12, com separação consistente das curvas desde a segunda semana de tratamento.<sup>18</sup>

### **Comparação da capsaicina com os fármacos orais**

Van Nooten et al., através de uma network meta-analysis, compararam a eficácia e tolerabilidade do adesivo cutâneo de capsaicina a 8% com fármacos orais de ação central (pregabalina, gabapentina, duloxetina e amitriptilina) na PPDD. A eficácia foi avaliada pela proporção de doentes que atingiram reduções da dor  $\geq 30\%$  e  $\geq 50\%$  na Numeric Rating Scale (NRS).<sup>32</sup>

Para  $\geq 30\%$ , a capsaicina demonstrou superioridade face ao placebo (OR 2,28; IC 95% 1,19–4,03) e eficácia comparável à duloxetina (OR 0,99; IC 95% 0,50–1,79), apresentando ainda vantagem numérica face à pregabalina e à gabapentina. O Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA) posicionou a capsaicina entre as opções mais eficazes (81,2%), próxima da duloxetina (89,2%). Para  $\geq 50\%$ , observou-se eficácia semelhante entre a capsaicina e os fármacos orais, sem diferenças estatisticamente significativas.<sup>32</sup>

Relativamente à tolerabilidade, os fármacos orais associaram-se a um risco significativamente superior de efeitos adversos sistémicos. Os gabapentinóides estão associados a tonturas, sonolência e edema periférico. Os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, como a duloxetina, provocam náuseas e vertigens. Adicionalmente, a utilização dos antidepressivos tricíclicos é limitada pelo seu perfil de efeitos adversos anticolinérgicos e cardiovasculares. Outras abordagens, incluindo os bloqueadores dos canais de sódio e os opioides, como o tramadol, utilizados em casos selecionados de dor intensa, possuem o risco de dependência. Não obstante, a capsaicina a 8% não evidenciou aumento dos efeitos sistémicos.<sup>7, 32</sup>

## Discussão

Os resultados desta revisão bibliográfica sustentam que a polineuropatia periférica diabética dolorosa permanece uma entidade terapêutica complexa. A obtenção de alívio sintomático clinicamente relevante continua a ser dificultada pela eficácia incompleta das opções disponíveis, pela elevada frequência de efeitos adversos associados às terapêuticas sistêmicas e pela heterogeneidade fenotípica dos doentes. Neste contexto, a capsaicina tópica de alta concentração emerge como uma estratégia de interesse clínico particular, sobretudo em doentes com dor localizada, idade avançada, carga medicamentosa elevada ou risco acrescido de iatrogenia farmacológica. Globalmente, a evidência analisada corrobora um benefício analgésico consistente, de intensidade moderada nos ensaios controlados, com início precoce, manutenção por várias semanas e reforço analgésico com aplicações repetidas, sem evidência de agravamento funcional ou neurológico relevante.<sup>18, 19, 32</sup>

O ensaio STEP de fase III, multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo de Simpson et al. constitui o principal suporte metodológico para a eficácia da capsaicina a 8% na PPDD. Nesse estudo, uma única aplicação de 30 minutos associou-se a uma redução percentual da dor média diária superior à observada com placebo no período entre as semanas 2 e 8, diferença que se manteve até às 12 semanas. Acresce que o tempo mediano até à resposta terapêutica foi substancialmente mais curto no grupo tratado e verificou-se uma melhoria significativa na interferência da dor no sono. Estes resultados são clinicamente relevantes, pois sugerem que a capsaicina a 8% não atua apenas sobre a intensidade dolorosa, mas também sobre um dos domínios mais incapacitantes da PPDD, o sono, estritamente ligado à fadiga, ao humor e à funcionalidade diurna. Ainda assim, importa reconhecer que a magnitude do efeito da capsaicina tópica de alta concentração, embora estatisticamente significativa, foi modesta, pelo que a mesma não deve ser interpretada como terapêutica universalmente resolutive, mas antes como uma opção válida e comprovada dentro de uma abordagem multidisciplinar e individualizada.<sup>18</sup>

Os dados relativos à repetição do tratamento reforçam, contudo, a relevância clínica desta opção. No estudo dirigido por Vinik et al., concebido sobretudo para avaliar a segurança a longo prazo, a administração repetida do adesivo cutâneo de capsaicina a 8% em associação com o tratamento padrão demonstrou melhorias progressivas em diversos domínios. Observaram-se melhorias nos índices de dor e interferência do EQ-5D VAS, do PGIC e do SAT, o que sugere que o benefício não se limita ao parâmetro nociceptivo estrito, repercutindo-se também na funcionalidade e qualidade de vida. É particularmente relevante que, ao fim de 52 semanas, a redução da dor média tenha sido muito superior nos grupos tratados com capsaicina a 8% relativamente ao grupo controlo, e que não se tenha verificado agravamento nas escalas Norfolk

QOL-DN ou UENS, pelo contrário, observou-se uma tendência para melhoria. Assim, os resultados mostram que a repetição programada do tratamento pode ser determinante para maximizar o benefício clínico, o que está em consonância com a natureza crónica e flutuante da PPDD.<sup>19, 29</sup> Ainda assim, importa salientar que o PACE foi um estudo aberto e com objetivo principal de avaliar a segurança, pelo que os seus resultados de eficácia devem ser interpretados como complementares, e não equivalentes em robustez metodológica, aos do ensaio STEP.<sup>19, 29</sup>

Os dados de vida real mais recentes reforçam esta interpretação, mas exigem leitura crítica. No estudo CASPAR de Überall et al., os doentes submetidos a tratamentos sucessivos com a capsaicina tópica de alta concentração evidenciaram reduções progressivas da dor, melhorias do sono e da qualidade de vida, bem como diminuição do recurso a medicação concomitante para dor neuropática. Nos doentes que receberam quatro aplicações, a intensidade média da dor diminuiu de forma muito pronunciada ao longo de doze meses. No entanto, a descontinuação do tratamento associou-se à perda de benefício.<sup>28</sup> Esta observação é clinicamente plausível e converge com os dados dos ensaios prospetivos, ao sugerir que a manutenção do efeito depende, em parte, da repetição terapêutica. Contudo, a dimensão do benefício observada nestes estudos observacionais foi superior à descrita nos ensaios controlados, o que deverá ser interpretado à luz das suas limitações metodológicas inerentes ao desenho observacional, designadamente a ausência de grupo controlo concomitante, o risco de viés de seleção, viés de permanência em tratamento e o enriquecimento progressivo da amostra com doentes respondedores. Assim, estes dados de prática clínica real devem ser entendidos como complementares da evidência randomizada, mas não como substitutos da mesma.<sup>8, 28</sup>

O estudo de Anand et al. demonstrou que a aplicação do adesivo cutâneo de capsaicina a 8% associou-se não apenas à redução da dor, medida por escalas como a NPRS e o SF-MPQ-2, mas também ao aumento da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas e subepidérmicas, incluindo fibras GAP43 positivas, compatíveis com alterações em marcadores periféricos de regeneração axonal. A correlação entre o alívio da dor e o aumento da densidade de fibras nervosas reforça a plausibilidade biológica de um potencial efeito periférico sobre as pequenas fibras. Contudo, apesar de ser conceptualmente muito apelativa, esta hipótese de efeito modificador da doença deve ser encarada com prudência. Trata-se de um estudo unicêntrico, com amostra reduzida, seguimento limitado e recurso a biomarcadores substitutos, não estando ainda demonstrado, de forma robusta, que estas alterações histológicas se traduzam numa prevenção sustentada de complicações major, como a ulceração ou a amputação. Assim, a leitura mais rigorosa é que a capsaicina a 8% apresenta, nesta fase, um potencial efeito sobre marcadores periféricos de regeneração de pequenas fibras, mas carece ainda de confirmação em estudos multicêntricos, controlados e desenhados especificamente para endpoints estruturais e clínicos de progressão neuropática de longo prazo.<sup>26</sup>

Relativamente à segurança, os resultados demonstram, de forma consistente, que a capsaicina tópica de alta concentração apresenta um perfil predominantemente local e transitório. A maioria dos efeitos adversos consistiu em dor no local de aplicação, acompanhada por ardor e eritema, geralmente ligeiros a moderados e autolimitados, sem aumento significativo de efeitos sistémicos e sem sinal de deterioração da perceção sensitiva térmica, vibratória ou dolorosa. Esta observação é particularmente importante numa patologia em que qualquer intervenção dirigida a fibras pequenas poderia, teoricamente, suscitar preocupação quanto ao agravamento da neuropatia. Adicionalmente, quer no estudo de Simpson et al., quer no de Vinik et al., não se identificou agravamento neurológico clinicamente relevante. Assim, a presente revisão apoia a hipótese de que o mecanismo de retração reversível das terminações nervosas epidérmicas e dérmicas induzido pela capsaicina tópica de alta concentração não se traduz, na prática clínica, em lesão neurológica progressiva mensurável. Deve, porém, salientar-se que a aplicação requer que seja realizada num ambiente clínico, com preparação prévia da pele, controlo do desconforto agudo e seleção apropriada do doente, o que limita a sua operacionalização universal.<sup>18, 19, 33, 34</sup>

A comparação indireta com fármacos orais de ação central constitui outro ponto forte dos resultados. A network meta-analysis de van Nooten et al. sugere que a eficácia da capsaicina a 8% é globalmente comparável à da pregabalina, da gabapentina e da duloxetina na resposta analgésica, apresentando, simultaneamente, vantagens claras ao nível da tolerabilidade sistémica. Este aspeto assume especial relevância na população diabética, frequentemente idosa, polimedicada e com comorbilidades renais, hepáticas ou cardiovasculares, uma vez que tonturas, sonolência, edema periférico, náuseas, vertigens e interações farmacológicas podem comprometer a compliance terapêutica.<sup>16</sup> Ainda assim, no algoritmo terapêutico da PPDD, o adesivo cutâneo de capsaicina a 8% posiciona-se como opção de segunda ou terceira linha, ou como terapêutica complementar dos fármacos orais supracitados, particularmente em casos de dor neuropática localizada ou refratária à terapêutica sistémica.<sup>4</sup> Contudo, os resultados sustentam que o sistema tópico de capsaicina a 8% não deve ser encarado apenas como uma alternativa, mas como uma opção particularmente racional quando se pretende reduzir a exposição sistémica dos tratamentos orais sem abdicar da eficácia clínica. No entanto, a comparação do estudo é realizada de forma indireta e tem por base uma heterogeneidade entre ensaios, com diferenças relevantes nos critérios de inclusão, duração, instrumentos de avaliação e definição de resposta, pelo que a superioridade terapêutica não pode ser afirmada de forma categórica.<sup>31, 32</sup>

Uma limitação metodológica central da evidência disponível, e que deve ser explicitamente reconhecida, reside na heterogeneidade dos instrumentos de avaliação utilizados nos diferentes estudos. O ensaio STEP de Simpson et al. privilegiou sobretudo medidas de intensidade média diária da dor e de interferência funcional, como a NPRS e o BPI-DN; o estudo PACE de Vinik et al. de 2016

centrou-se em escalas de segurança neurológica e qualidade de vida específica da neuropatia, como o Norfolk QOL-DN e a UENS; a análise de 2019 dos mesmos investigadores utilizou ainda o EQ-5D VAS, o PGIC e o SAT; Anand et al. recorreram à NPRS, ao SF-MPQ-2 e a biópsias cutâneas; e os estudos CASPAR de Überall et al. utilizaram a VAS, a API, o mPDI e a sua subescala mPDI-6, a DASS-21 e o VR-12, que incorporaram as medidas de sono, humor, qualidade de vida, sofrimento afetivo e carga medicamentosa; no estudo de van Nooten et al., não foi aplicado um instrumento clínico específico, neste sentido, os resultados de eficácia e tolerabilidade foram sintetizados a partir dos dados dos estudos incluídos, recorrendo a estimativas de odds ratio, a resultados obtidos na NRS e a probabilidades de classificação segundo a SUCRA. Importa realçar que estas escalas avaliam domínios clínicos distintos e não são diretamente permutáveis, uma vez que a melhoria observada numa escala de intensidade dolorosa não é automaticamente equivalente a uma melhoria numa escala de qualidade de vida. Além disso, os instrumentos avaliados pelo próprio doente podem ser particularmente sensíveis ao contexto metodológico, nomeadamente em estudos abertos, nos quais o efeito de expectativa tende a ser maior. Assim, embora a convergência de resultados favoráveis em múltiplos domínios reforce a plausibilidade do benefício clínico da capsaicina tópica de alta concentração, a heterogeneidade metodológica reduz a comparabilidade direta entre os estudos e limita a possibilidade de retirar conclusões quantitativas rígidas acerca da sua eficácia. Em consequência, a interpretação global da evidência deve privilegiar a coerência da vantagem que a capsaicina a 8% oferece em vários domínios, mais do que a comparação de valores absolutos entre estudos distintos.<sup>8, 18, 19, 26, 28, 29</sup>

A interpretação dos resultados deve ainda considerar várias limitações da evidência disponível. Em primeiro lugar, o principal ensaio de eficácia controlada tem seguimento de 12 semanas, ao passo que a evidência de longo prazo assenta sobretudo em estudos abertos e observacionais. Em segundo lugar, vários estudos excluíram doentes com maior complexidade clínica, como ulceração do pé, deformidades acentuadas dos pés, doença arterial periférica significativa ou compromisso orgânico importante, o que limita a extrapolação para doentes mais complexos e precisamente para estes que, na prática clínica, frequentemente apresentam PPDD mais grave. Em terceiro lugar, importa salientar que grande parte da evidência relativa à reaplicação sucessiva do adesivo cutâneo de capsaicina a 8% decorre de contextos em que a permanência em tratamento pode selecionar preferencialmente doentes respondedores, circunstância suscetível de amplificar a perceção de benefício cumulativo. Em quarto lugar, a ausência de ensaios comparativos diretos com os principais fármacos orais sistémicos especificamente em doentes com PPDD impede conclusões definitivas sobre o posicionamento hierárquico no algoritmo terapêutico.<sup>18, 19, 32</sup> Por fim, resta ainda sublinhar que os estudos clínicos incluídos não reportaram de forma uniforme as variáveis basais relacionadas com a história da diabetes mellitus,

nomeadamente a duração da doença desde o diagnóstico e o tipo de terapêutica antidiabética em curso. Esta limitação dificulta a avaliação homogênea do eventual impacto destes fatores na resposta à capsaicina tópica de alta concentração, devendo, por isso, ser considerada na interpretação global da evidência analisada.

Adicionalmente, importa reconhecer as limitações inerentes ao desenho desta revisão. Por se tratar de uma revisão narrativa, os resultados devem ser interpretados como uma síntese crítica e contextualizada da evidência disponível, e não como uma estimativa quantitativa do efeito da capsaicina tópica de alta concentração na PPDD.

## Conclusão

A polineuropatia periférica diabética dolorosa continua a constituir uma das complicações crônicas mais incapacitantes da diabetes mellitus, pela dor neuropática que lhe é inerente e pelo impacto transversal que exerce sobre o sono, o equilíbrio emocional e o risco de complicações do pé diabético.<sup>1, 3</sup> Esta revisão bibliográfica confirma que o seu tratamento não pode circunscrever-se a uma lógica meramente sintomática, nem se fundamentar exclusivamente no controlo glicémico, exigindo antes uma abordagem multidisciplinar e individualizada.<sup>4, 13</sup>

A evidência analisada sustenta que o sistema tópico de capsaicina a 8% proporciona um alívio analgésico significativo, com início precoce, duração prolongada e benefício adicional na qualidade de vida, com um perfil de segurança favorável, marcado sobretudo por reações locais transitórias e pela ausência de efeitos sistémicos importantes. Esta característica confere-lhe particular valor em doentes idosos, polimedicados, clinicamente frágeis ou com intolerância às terapêuticas sistémicas, o que permite reduzir a exposição a efeitos adversos, sem perda da eficácia clínica.<sup>5, 17-19, 32</sup>

Embora a literatura disponível sustente, de forma sólida, a sua segurança e tolerabilidade, a interpretação do alcance terapêutico deve manter-se prudente, tendo em conta as limitações ainda presentes no corpo da evidência, nomeadamente a duração relativamente curta dos principais ensaios controlados, o recurso a estudos abertos ou observacionais para os dados de seguimento de maior duração, a heterogeneidade dos instrumentos de avaliação e a ausência de estudos que demonstrem a modificação da história natural da PPDD.<sup>29, 35, 36</sup>

Para além de confirmar o posicionamento do sistema tópico de capsaicina a 8% como terapêutica diferenciadora na dor neuropática diabética, a literatura recente revela uma perspetiva particularmente inovadora. Neste sentido, o adesivo cutâneo de capsaicina a 8% poderá, no futuro, ultrapassar o controlo sintomático e aproximar-se de uma intervenção neurobiológica mais aprofundada, nomeadamente o potencial efeito sobre marcadores periféricos de regeneração de fibras nervosas de pequeno calibre. Ainda que esta hipótese permaneça por comprovar de forma definitiva, representa uma das linhas mais promissoras da investigação atual, ao sugerir uma possível transição de um modelo estritamente analgésico para uma estratégia direcionada para a reparação neural.<sup>15, 26, 36</sup>

Por fim, a capsaicina tópica de alta concentração deve ser entendida não como uma solução universal, mas como uma opção racional no tratamento da PPDD. O seu maior potencial clínico reside, assim, na possibilidade de modificar o curso da doença. Nesse sentido, no futuro poderá não consistir apenas em tratar a dor neuropática diabética, mas em aproximar a prática clínica de uma medicina mais precisa, mais humana, baseada nas singularidades de cada pessoa, e

verdadeiramente capaz de devolver ao doente o conforto e também a função, a autonomia e a qualidade de vida. É precisamente neste ponto que reside a sua maior importância no presente e a sua mais promissora projeção futura.

## Referências Bibliográficas

1. Direção Nacional de Saúde. Manual de controlo e seguimento da Diabetes mellitus. Praia: Direção Nacional de Saúde; 2015.
2. Diabetes (Internet). Geneva: World Health Organization; 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Consultado pela última vez a 2026/04/24.
3. Chang MC, Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2023;12(2):390-398.
4. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022.
5. Abrams RMC, Pedowitz EJ, Simpson DM. A critical review of the capsaicin 8% patch for the treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy of the feet in adults. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(3):259-266.
6. Neves A, Schmidt B, Rodrigues Pereira M, Carvalho R, Maricoto T. Neuropatia Diabética Periférica: A Complicação Adormecida. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2025;20(4):144-155.
7. Jang HN, Oh TJ. Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Metab J*. 2023;47(6):743-756.
8. Überall M, Quandt T, Engelen S, et al. CASPAR: a retrospective cohort study of the high-concentration capsaicin topical system in patients with painful diabetic peripheral neuropathy of the feet. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2025;13(3):e004864.
9. Nascimento RTL, Lopes CB, Cotta DS, Alencar NLOR, Valadão AF, Motta PG. Neuropatia diabética dolorosa: aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. *Revista UNINGÁ*. 2015;43(1):71-79.
10. Sundara Rajan R, de Gray L, George E. Painful diabetic neuropathy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2014;14(5):230-235.
11. Silva ACG, Stival MM, Funghetto SS, Volpe CRG, Funez MI, Lima LRd. Comparação da dor e qualidade de vida entre indivíduos com e sem neuropatia diabética. *Revista de Enfermagem da UFSM*. 2021;11.
12. Fang XX, Wang H, Song HL, Wang J, Zhang ZJ. Neuroinflammation Involved in Diabetes-Related Pain and Itch. *Front Pharmacol*. 2022;13:921612.
13. Alves MLM, Menezes ICG, Moreira NG, Campos ALB. A importância do rastreio da neuropatia diabética no Sistema Único de Saúde: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 2023;12(4):e12212441053.
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S261-S276.
15. Dlodla PV, Nkambule BB, Cirilli I, et al. Capsaicin, its clinical significance in patients with painful diabetic neuropathy. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113439.
16. Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs. *Drugs*. 2020;80(4):363-384.
17. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth*. 2011;107(4):490-502.

18. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain*. 2017;18(1):42-53.
19. Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):251.
20. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):922-936.
21. Kiyani M, Yang Z, Charalambous LT, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: Health care costs and complications from 2010 to 2015. *Neurol Clin Pract*. 2020;10(1):47-57.
22. Yang XD, Fang PF, Xiang DX, Yang YY. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1963-1976.
23. Baranidharan G, Das S, Bhaskar A. A review of the high-concentration capsaicin patch and experience in its use in the management of neuropathic pain. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(5):287-297.
24. Burness CB, McCormack PL. Capsaicin 8 % Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain. *Drugs*. 2016;76(1):123-134.
25. Sayed D, Deer TR, Hagedorn JM, et al. A Systematic Guideline by the ASPN Workgroup on the Evidence, Education, and Treatment Algorithm for Painful Diabetic Neuropathy: SWEET. *J Pain Res*. 2024;17:1461-1501.
26. Anand P, Privitera R, Donatien P, et al. Reversing painful and non-painful diabetic neuropathy with the capsaicin 8% patch: Clinical evidence for pain relief and restoration of function via nerve fiber regeneration. *Front Neurol*. 2022;13:998904.
27. Wagner T, Poole C, Roth-Daniek A. The capsaicin 8% patch for neuropathic pain in clinical practice: a retrospective analysis. *Pain Med*. 2013;14(8):1202-1211.
28. Überall MA, Kender Z, Quandel T, et al. Progressive improvements in patient-reported outcomes with the high-concentration capsaicin patch: A retrospective cohort study in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (CASPAR study). *J Diabetes Complications*. 2025;39(9):109085.
29. Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al. Repeat treatment with capsaicin 8% patch (179mg capsaicin cutaneous patch): Effects on pain, quality of life, and patient satisfaction in painful diabetic peripheral neuropathy: an open-label, randomized controlled clinical trial. *J Curr Med Res Opin*. 2019;2(12):388-401.
30. Abstracts of 51st EASD Annual Meeting. *Diabetologia*. 2015;58 (Suppl 1):1-607.
31. D'Souza RS, Barman R, Joseph A, Abd-Elseyed A. Evidence-Based Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26(8):583-594.
32. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017;39(4):787-803.e718.
33. Landrum O, Marcondes L, Egharevba T, Gritsenko K. Painful diabetic peripheral neuropathy of the feet: integrating prescription-strength capsaicin into office procedures. *Pain Manag*. 2023;13(10):613-626.
34. Tesfaye S, Kempler P. Conventional management and current guidelines for painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;206 Suppl 1:110765.

35. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD007393.
36. Freynhagen R, Baron R, Huygen F, Perrot S. Narrative review of the efficacy and safety of the high-concentration (179mg) capsaicin patch in peripheral neuropathic pain with recommendations for clinical practice and future research. *Pain Rep*. 2025;10(2):e1235.

## Apêndices

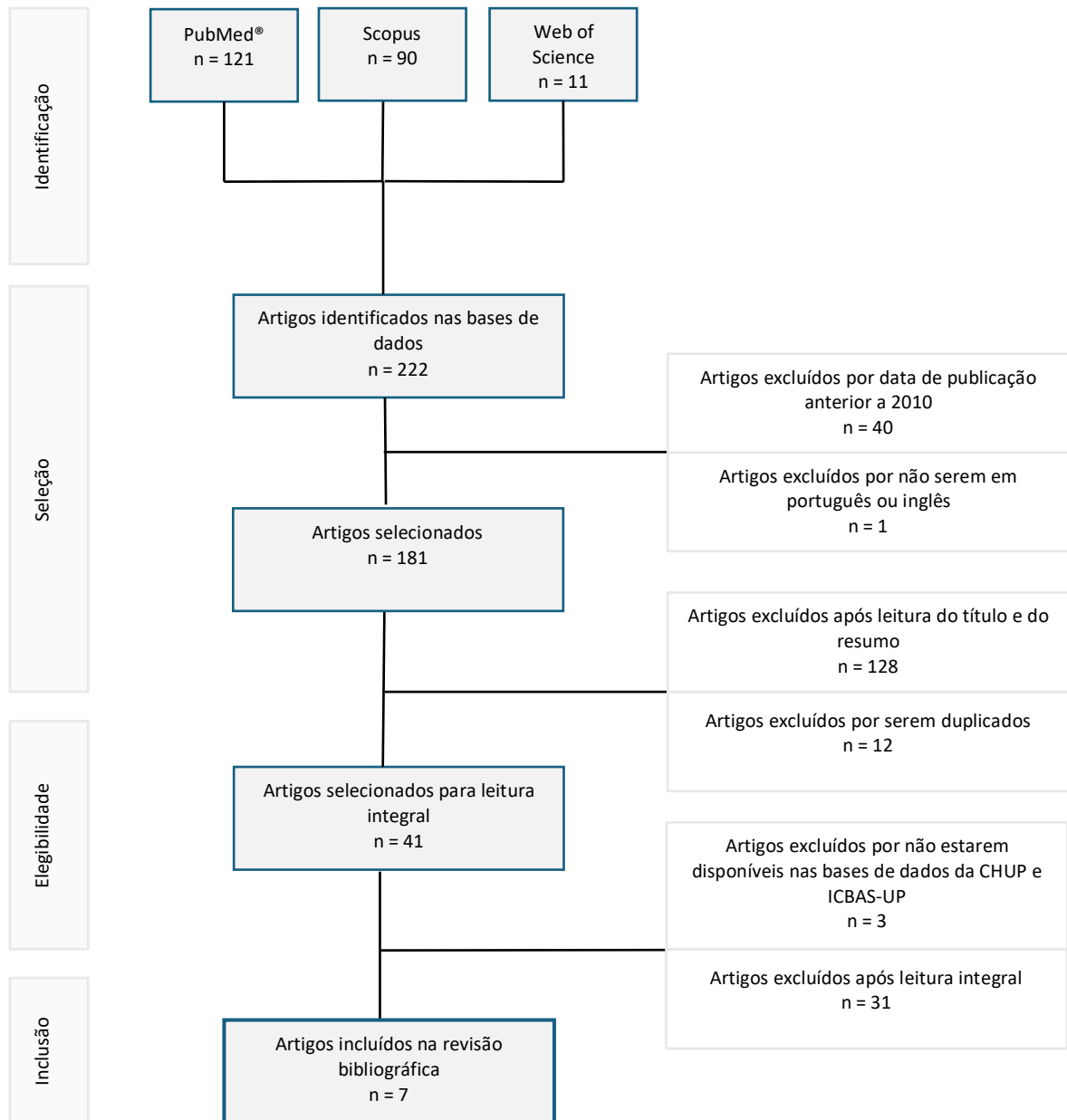


Figura 1 - Fluxograma do método de pesquisa e seleção dos artigos

Tabela I - Caracterização metodológica dos estudos incluídos sobre a capsaicina tópica de alta concentração na polineuropatia periférica diabética dolorosa

| Artigo                                                                                                                         | Amostra                                                                                 | Tratamento                                                                                           | Comparação                                                                                      | Duração                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Simpson et al. (2017) – STEP. Ensaio de fase III, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo        | 369 doentes com PPDD (capsaicina a 8%: n=186; placebo: n=183)                           | Aplicação única do adesivo cutâneo de capsaicina a 8% durante 30 minutos nas áreas dolorosas dos pés | Adesivo placebo                                                                                 | 12 semanas                      |
| Vinik et al. (2016) – PACE, segurança. Ensaio de fase III, multicêntrico, aleatorizado, aberto e controlado                    | 468 doentes com PPDD (30 min + SOC: n=156; 60 min + SOC: n=157; SOC: n=155)             | Capsaicina a 8% + SOC com aplicações de 30 ou 60 minutos                                             | SOC isolado                                                                                     | 52 semanas                      |
| Vinik et al. (2019) – PACE, efetividade e qualidade de vida. Análise do programa PACE                                          | 468 doentes com PPDD (30 min + SOC: n=156; 60 min + SOC: n=157; SOC: n=155)             | Capsaicina a 8% + SOC com aplicações de 30 ou 60 minutos                                             | SOC isolado                                                                                     | 52 semanas                      |
| Anand et al. (2022) – Estudo unicêntrico, com componente aleatorizada controlada em PPDD e estudo aberto em NPDND              | 75 participantes: 50 com PPDD e 25 com NPDND                                            | Capsaicina a 8% + SOC com aplicação de 30 minutos                                                    | SOC isolado no subgrupo com PPDD                                                                | Avaliação principal aos 3 meses |
| Überall et al. (2025) – CASPAR, coorte global. Estudo retrospectivo, não interventivo e multicêntrico                          | 826 doentes com PPDD das mãos, pés ou pernas, com ≥1 aplicação e ≥12 meses de follow-up | Capsaicina a 8%, com 1-4 aplicações ao longo de 12 meses                                             | Sem grupo controlo; comparação do doente com o basal e estratificação pelo número de aplicações | 12 meses                        |
| Überall et al. (2025) – CASPAR, subgrupo dos pés. Estudo retrospectivo, não interventivo, centrado em doentes com PPDD dos pés | 365 doentes com PPDD dos pés, com ≥1 aplicação e ≥12 meses de follow-up                 | Capsaicina a 8%, com 1-4 aplicações ao longo de 12 meses                                             | Sem grupo controlo; comparação do doente com o basal                                            | 12 meses                        |
| van Nooten et al. (2017) – Revisão sistemática com network meta-analysis                                                       | 25 ensaios clínicos randomizados em doentes com PPDD                                    | Capsaicina a 8% avaliada indiretamente no contexto dos ensaios incluídos                             | Placebo, pregabalina, gabapentina, duloxetina e amitriptilina                                   | 4-15 semanas                    |

**Nota:** Vinik et al. (2016) e Vinik et al. (2019) correspondem a publicações complementares do programa PACE, centradas predominantemente na segurança e na qualidade de vida, respetivamente. As duas publicações de Überall et al. (2025) integram o programa CASPAR e utilizam dados do German Pain e-Registry.

**Abreviaturas:** CASPAR, estudo de coorte sobre capsaicina tópica de alta concentração na PPDD; NPDND, neuropatia periférica diabética não dolorosa; PACE, programa/ensaio PACE de Vinik et al.; PPDD, polineuropatia periférica diabética dolorosa; SOC, standard of care; STEP, ensaio STEP de Simpson et al.

Tabela II - Caracterização clínica basal da duração da diabetes mellitus, duração da PPDD e terapêutica antidiabética

| Artigo                                                                                                                           | Duração média da DM e da PPDD                                                                                                                             | Terapêutica antidiabética                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Simpson et al. (2017) – STEP. Ensaio de fase III, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo          | DM: NR. PPDD: 5,8 ± 4,0 anos no grupo capsaicina a 8% e 5,7 ± 4,0 anos no grupo placebo                                                                   | NR                                                                                                                                                            |
| Vinik et al. (2016) – PACE, segurança. Ensaio de fase III, multicêntrico, aleatorizado, aberto e controlado                      | DM: NR. PPDD: 4,1 ± 3,7 anos no grupo capsaicina 30 minutos + SOC; 4,4 ± 3,9 anos no grupo capsaicina 60 minutos + SOC; 4,4 ± 3,6 anos no grupo SOC       | NR                                                                                                                                                            |
| Vinik et al. (2019) – PACE, efetividade e qualidade de vida. Análise do programa PACE                                            | DM: NR. PPDD: 4,1 ± 3,7 anos no grupo capsaicina 30 minutos + SOC; 4,4 ± 3,9 anos no grupo capsaicina 60 minutos + SOC; 4,4 ± 3,6 anos no grupo SOC       | NR                                                                                                                                                            |
| Anand et al. (2022) – Estudo unicêntrico, com componente aleatorizada controlada em PPDD e estudo aberto em NPDND                | DM: 18 anos no grupo PPDD Q+SOC; 15 anos no grupo PPDD SOC; 29 anos no grupo NPDND Q+SOC. PPDD: 7,6 anos no grupo PPDD Q+SOC e 8,5 anos no grupo PPDD SOC | Insulina isolada; metformina isolada; insulina + metformina; combinações com tiazolidinedionas, gliptinas, inibidores SGLT2, sulfonilureias e agonistas GLP-1 |
| Überall et al. (2025) – CASPAR, coorte global. Estudo retrospectivo, não intervencional e multicêntrico                          | DM: NR. PPDD: 5 ± 3,6 anos                                                                                                                                | NR                                                                                                                                                            |
| Überall et al. (2025) – CASPAR, subgrupo dos pés. Estudo retrospectivo, não intervencional, centrado em doentes com PPDD dos pés | DM: NR. PPDD: 4,6 ± 3,6 anos                                                                                                                              | NR                                                                                                                                                            |
| van Nooten et al. (2017) – Revisão sistemática com network meta-analysis                                                         | NA/NR                                                                                                                                                     | NA/NR                                                                                                                                                         |

**Nota:** A Tabela II apresenta, quando reportados nos artigos originais, a duração média da diabetes mellitus, a duração da PPDD e a terapêutica antidiabética em curso. Nos estudos em que estas variáveis não foram descritas, a informação foi assinalada como NR. Vinik et al. (2016) e Vinik et al. (2019) correspondem a publicações complementares do programa PACE, centradas predominantemente na segurança e na qualidade de vida, respetivamente. As duas publicações de Überall et al. (2025) integram o programa CASPAR e utilizam dados do German Pain e-Registry.

**Abreviaturas:** CASPAR, programa de estudos de coorte sobre a capsaicina tópica de alta concentração; DM, diabetes mellitus; GLP-1, glucagon-like peptide-1; NA, não aplicável; NPDND, neuropatia periférica diabética não dolorosa; NR, não reportado no artigo original; PACE, ensaio PACE de Vinik et al.; PPDD, polineuropatia periférica diabética dolorosa; Q+SOC, adesivo cutâneo de capsaicina a 8% associado ao tratamento padrão; SGLT2, cotransportador de sódio-glicose tipo 2; SOC, standard of care; STEP, ensaio STEP de Simpson et al.

Tabela III - Síntese dos principais resultados de eficácia, segurança e tolerabilidade da capsaicina tópica de alta concentração na polineuropatia periférica diabética dolorosa

| Artigo                                                                                                                         | Resultados principais                                                                                                                                                                                                                  | Efeitos adversos                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Simpson et al. (2017) – STEP. Ensaio de fase III, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo        | Redução superior da dor média diária nas semanas 2–8, 27,4% versus 20,9%; resposta mais rápida, 19 versus 72 dias; melhoria da interferência da dor no sono; sem deterioração sensorial                                                | Reações locais transitórias: reação no local de aplicação, 33,9% versus 8,2%; sensação de queimadura, 14,0% versus 2,7%; dor local, 9,7% versus 2,2%                        |
| Vinik et al. (2016) – PACE, segurança. Ensaio de fase III, multicêntrico, aleatorizado, aberto e controlado                    | Melhoria do Norfolk QOL-DN e do UENS face ao basal, sem agravamento neurológico; ausência de deterioração da percepção ao calor, frio, vibração ou estímulo doloroso                                                                   | Perfil predominantemente local: dor no local de aplicação, 28,2%–29,3%; ardor, 9,0%–9,6%; eritema, 7,7%–8,9%. Eventos sobretudo ligeiros a moderados e transitórios         |
| Vinik et al. (2019) – PACE, efetividade e qualidade de vida. Análise do programa PACE                                          | Redução da dor média de 37,5% e 40,8% nos grupos capsaicina versus 13,9% com SOC isolado; melhoria de EQ-5D VAS, PGIC e SAT                                                                                                            | Não emergiram novos sinais de segurança. A descontinuação global do estudo foi de 17,1%, sobretudo por retirada de consentimento e eventos adversos                         |
| Anand et al. (2022) – Estudo unicêntrico, com componente aleatorizada controlada em PPDD e estudo aberto em NPDND              | Redução do NPRS e do SF-MPQ-2, melhoria do limiar de percepção ao calor e aumento da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas e subepidérmicas avaliadas por PGP9.5 e GAP43                                                       | A publicação não detalha os eventos adversos                                                                                                                                |
| Überall et al. (2025) – CASPAR, coorte global. Estudo retrospectivo, não interventivo e multicêntrico                          | Redução progressiva da dor, API de 57,5 mm para 42,4 mm aos 3 meses; nos doentes com 4 aplicações, 59,0 mm para 16,0 mm aos 12 meses; melhoria do sono, qualidade de vida, humor, atividade diária e redução da medicação concomitante | Reações locais, sobretudo dor, eritema e ardor, geralmente ligeiras e transitórias; a frequência de ADR diminuiu com aplicações sucessivas                                  |
| Überall et al. (2025) – CASPAR, subgrupo dos pés. Estudo retrospectivo, não interventivo, centrado em doentes com PPDD dos pés | Nos doentes com quatro aplicações, a dor média nas 24 horas reduziu de 61,4 mm para 8,8 mm; observaram-se melhorias no sono, humor, qualidade de vida e redução da medicação concomitante                                              | Eventos adversos predominantemente locais e transitórios; a proporção de doentes com $\geq 1$ ADR diminuiu da primeira para a quarta aplicação                              |
| van Nooten et al. (2017) – Revisão sistemática com network meta-analysis                                                       | Eficácia superior ao placebo para resposta $\geq 30\%$ , OR 2,28; IC95% 1,19–4,03; eficácia semelhante à duloxetine e vantagem numérica face a pregabalina e gabapentina                                                               | Melhor tolerabilidade sistémica face aos fármacos orais, mais associados a tonturas, sonolência, edema periférico, náuseas, vertigens e descontinuação por eventos adversos |

**Nota:** Vinik et al. (2016) e Vinik et al. (2019) correspondem a publicações complementares do programa PACE, centradas predominantemente na segurança e na qualidade de vida, respetivamente. As duas publicações de Überall et al. (2025) integram o programa CASPAR e utilizam dados do German Pain e-Registry.

**Abreviaturas:** ADR, reação adversa ao medicamento; API, Average Pain Intensity; CASPAR, programa CASPAR de Überall et al.; EQ-5D VAS, EuroQol 5-Dimensions Visual Analogue Scale; GAP43, Growth-Associated Protein 43; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; Norfolk QOL-DN, Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy questionnaire; NPDND, neuropatia periférica diabética não dolorosa; NPRS, Numerical Pain Rating Scale; OR, odds ratio; PACE, ensaio PACE de Vinik et al.; PGIC, Patient Global Impression of Change; PGP9.5, Protein Gene Product 9.5; PPDD, polineuropatia periférica diabética dolorosa; SAT, Satisfaction with Treatment; SF-MPQ-2, Short-Form McGill Pain Questionnaire-2; SOC, standard of care; STEP, ensaio STEP de Simpson et al.; UENS, Utah Early Neuropathy Scale.



# CERTIFICADO

## DE COLABORAÇÃO

Certifica-se que:

**Dalila Veiga e Patrícia Machado**  
são autoras do artigo da Revista DOR  
intitulado "Polineuropatia Periférica  
Diabética Dolorosa: Abordagem terapêutica e  
papel da capsaicina tópica de alta  
concentração". O artigo foi aceite para  
publicação após revisão interpares e será  
publicado no Volume 33, Número 2, Julho-  
Dezembro 2025.

A handwritten signature in dark blue ink, reading "Armando Almeida".

**Armando Almeida**  
Editor Chefe  
Revista Dor

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

