

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CHRISTEANNE SEVERO GUIMARÃES DE MELO
DANIEL BRUNO SILVA DO NASCIMENTO
FLÁVIA GOMES RODRIGUES

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO
DA NEUROPATIA PERIFÉRICA CAUSADA PELA
*DIABETES MELLITUS***

RECIFE/2021

CHRISTEANNE SEVERO GUIMARÃES DE MELO
DANIEL BRUNO SILVA DO NASCIMENTO
FLÁVIA GOMES RODRIGUES

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO
DA NEUROPATIA PERIFÉRICA CAUSADA PELA
*DIABETES MELLITUS***

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA,
como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Professor Orientador: Dr. Raul Emídio de Lima

RECIFE/2021

M528m

Melo, Christeanne Severo Guimarães de
Medicamentos utilizados no tratamento da neuropatia
periférica causada pela Diabetes Mellitus. / Christeanne Severo
Guimarães de Melo; Daniel Bruno Silva do Nascimento; Flávia
Gomes Rodrigues. - Recife: O Autor, 2021
34 p.

Orientador: Dr. Raul Emídio de Lima

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia,
2021

1. Patologia crônica. Farmacologia. Sistema
Nervoso Periférico. I. Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA. II. Título.

CDU: 615

Dedicamos esse trabalho a nossos pais.

AGRADECIMENTOS

Agrademos primeiramente a Deus, por ter estendido suas mãos, e ter nos dado sabedoria e paciência, agradecemos aos nossos pais que nessa caminhada nos incentivaram a não desistir e a seguir em frente e sermos fortes. Também agradecemos aos nossos amigos por fazerem parte da nossa caminhada, compartilhando conhecimento e incentivo e pôr fim aos professores, pela sua persistência, correção e ter nos transformado nos profissionais que somos, obrigada a todos e que Deus abençoe sempre.

*“” Todas as grandes coisas são simples. E
muitas podem ser expressas numa só
palavra: liberdade; justiça; honra; dever;
piedade; esperança””.*

(Winston Churchill)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ácido acetilsalicílico.....	13
Figura 2. Sensibilização Periférica.....	15
Figura 3. Pé Diabético.....	17
Figura 4. Fluxograma de busca dos trabalhos.....	20

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Resultados encontrados nos levantamentos bibliográficos, 2021.....	21
--	----

LISTA DE SIGLAS

AF- Assistência Farmacêutica
AINES- Anti-inflamatórios não esteroides
APS- Atenção Primária à Saúde
BRAs- Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II
DECs- Descritores de Ciências da Saúde
DM- Diabetes Mellitus
DM2- Diabetes Mellitus 2
ECA- Enzima Conversor de Angiotensina
ESF- Estratégia de Saúde da Família
GLP1- Glucagon
HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica
INCA- Instituto Nacional do Câncer
NP- Neuropatia Periférica
OMS- Organização Mundial de Saúde
PNAF- Programa Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM- Política Nacional de Medicamentos
PubMed- National Library of Medicine
SBD- Sociedade Brasileira de Diabetes
SCIELO- Scientific Electronic Library Online
SUS- Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	08
2 OBJETIVO GERAL	08
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	08
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
3.1 Conceito da Diabetes Mellitus	11
3.1.2 Epidemiologia	11
3.1.3 Tratamento.....	12
3.2 Neuropatia Periférica (NP).....	14
3.2.1 Fisiopatologia da Neuropatia Periférica.....	15
3.3 Papel do farmacêutico e auxílio ao paciente no tratamento da Neuropatia Periférica.....	17
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	19
4.1 Bases de dados e estratégia de busca.....	19
4.2 Critérios de inclusão/exclusão dos estudos.....	19
4.3 Etapas da revisão de literatura.....	19
5 RESULTADOS.....	20
6 DISCUSSÃO	24
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA CAUSADA PELA *DIABETES MELLITUS*

Christeanne Severo Guimarães de Melo

Daniel Bruno Silva do Nascimento

Flávia Gomes Rodrigues

Raul Emídio de Lima¹

Resumo: A Neuropatia periférica atinge homens e mulheres de todas as faixas etárias, mas a maior incidência está entre as pessoas com mais de 40 anos de idade. Na maioria dos casos os sintomas diminuem com o tratamento da doença que está lesionando os nervos, mas em outras ocasiões, pode ser necessário manter o uso constante de medicamentos para controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. O objetivo deste trabalho é descrever os medicamentos mais utilizados no tratamento da neuropatia periférica causada pela *diabetes mellitus*. Realizou-se uma revisão de literatura, onde foram utilizados artigos dos últimos 5 anos (2015 a 2020). A busca dos artigos foi realizada na Scielo (Scientific Eletronic Library Online), e PubMed (National Library of Medicine). Como resultado encontramos que a utilização de medicamentos analgésicos como tramadol, codeína e morfina, anticonvulsivantes com efeitos analgésicos (como a gabapentina) e antidepressivos com efeito analgésico como a duloxetina, a venlafaxina, a amitriptilina podem auxiliar no tratamento do alívio das dores causada pela neuropatia periférica. Enfatizando sempre que quem decidirá qual o melhor caminho e tratamento é o médico que acompanha o histórico e o caso do paciente. No entanto, nenhuma destas classes farmacológicas apresentam bons níveis de eficácia, o que faz com que a terapêutica seja bastante limitada no alívio da dor. A atenção farmacêutica pode ser iniciada a partir do primeiro contato com o paciente, no qual o farmacêutico contribuirá significativamente para identificar e resolver problemas que acabam não sendo abordados pelo médico.

Palavras-chave: Patologia crônica. Farmacologia. Sistema Nervoso Periférico.

¹ Professor do Centro Universitário Brasileiro -UNIBRA. Doutor em Biociências e Biotecnologia pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). E-mail para contato: raul.emidio@grupounibra.com

1 INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica é uma condição patológica que surge quando os nervos periféricos sofrem alguns danos graves, que transmitem a informação para o cérebro, e medula espinhal, até ao restante do corpo, apresentando alguns sintomas como fraqueza, formigamento e dor persistente (MOREIRA, 2015).

Geralmente é causada pelo aumento da lesão nos nervos, resultante de doenças metabólicas, como a diabetes, ou doenças autoimunes, como lúpus e até pancadas fortes. Geralmente a neuropatia periférica acomete mais os pés e as mãos, podendo afetar todo o resto do corpo. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 13 milhões de brasileiros sofrem com esse mal. Esse número, considerando uma população de 209,4 milhões, indica que aproximadamente 6,2% da população do nosso país é acometida pela diabetes (OMS, 2016).

A problemática em questão está relacionado à *Diabetes Mellitus*, pois é uma doença comum, de grande proporção, porém perigosa, pois, é uma enfermidade silenciosa e quando surge a neuropatia, os sintomas só aparecem quando a doença já avançou demais, o que é um risco enorme para a saúde do doente, visto que o problema já está em estado mais avançado, ficando mais difícil de realizar o tratamento medicamentoso, pois geralmente os sinais e sintomas vem acompanhado de lesões, que se não cuidado transformam-se em úlceras, ficando cada vez mais complicado o tratamento, podendo chega até a amputação do membro lesionado (GARBINO, 2018).

O farmacêutico é de extrema importância no auxílio do tratamento do paciente que apresenta neuropatia periférica, pois a sua atuação contribui de forma potencial para a adesão e consequente diminuição da dor neuropática sentida pelo paciente (GROSS, 2019).

Quando a neuropatia surge como uma complicação de outra doença, o tratamento precisa ser iniciado primeiramente com a doença de base, ou seja, a que ocasionou o surgimento na neuropatia periférica, nesse caso, da diabetes mellitus (ROLIM, 2019).

Diante disso é necessário ter cuidado com o tratamento medicamentoso, verificar se esse indivíduo está com os níveis glicêmicos controlados, verificar se, o mesmo, está fazendo o uso correto da insulina, saber se, o mesmo, está praticando exercícios físicos, se está cuidando da alimentação, entre outros (TESFAYE, 2017).

O tratamento medicamentoso da neuropatia periférica pode ser realizado com vários tipos de medicamentos, previamente prescritos pelo médico que acompanha o paciente. Dentre esses medicamentos, podemos citar que os anti-inflamatórios, os antidepressivos e os anticonvulsivantes estão entre os medicamentos mais utilizados para o tratamento da neuropatia periférica (LIRA, 2015).

Nos casos em que os sintomas são mais graves, usa-se os medicamentos provenientes dos opioides, como o tramadol ou a morfina, que têm ação mais potente, mas que, como podem criar dependência, só são utilizados nos casos em que os medicamentos já utilizados não estão controlando a dor com os outros remédios. Além disso, recomenda-se sessões de terapia complementar, com acupuntura e fitoterapia, por exemplo, para reduzir as doses dos medicamentos, e também fazer a reposição de vitaminas e antioxidantes (TESFAYE, 2018).

Justifica-se o tema em questão pelo fato de que sabemos que os medicamentos, tanto no âmbito domiciliar quanto no âmbito hospitalar são fundamentais para o tratamento dessa complicação tão dolorosa. É fundamental saber a causa da neuropatia para a realização do tratamento adequado, pois sabemos que um medicamento usado de forma incorreta pode agravar os sintomas dessa doença. O farmacêutico precisa obter conhecimento técnico científico para ser um orientador sobre o uso do medicamento correto prescrito pelo médico e incentivador da prática de cuidados com a doença de base para o bem do paciente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar os medicamentos mais utilizados no tratamento da neuropatia periférica causada pela *Diabetes mellitus*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar as complicações que são causadas pela *Diabetes Mellitus*;
- Descrever como os medicamentos agem no tratamento na Neuropatia Periférica;
- Explicar como o farmacêutico pode atuar intervindo no tratamento da neuropatia periférica

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Conceito da Diabetes Mellitus

A *Diabetes Mellitus* (DM) é uma grave condição na qual há o comprometimento das glândulas secretoras de insulina e/ou algum empecilho para que esta não surta seus devidos efeitos, principalmente em tecidos onde seja esperado sua ação. Um dos principais efeitos colaterais dessa síndrome é o aumento da morbidade e das chances de doenças cardiovasculares (MENDES, 2017).

As quatro manifestações da DM reconhecidas atualmente são a Diabetes Mellitus tipo 1, a *Diabetes Mellitus* tipo 2, a gestacional e a de origens específicas variadas. No entanto, a *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é a mais comum entre todas as idades (SANTOS et al, 2020).

Estudos clínicos randomizados e controlados demonstram que indivíduos com maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 diminuem a taxa de desenvolvimento do diabetes com algumas intervenções no estilo de vida (MOLENA-FERNANDES, 2015).

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o Brasil vem passando pelo mesmo processo do resto do mundo: o aumento da expectativa de vida e o crescimento da população idosa. Com esse fenômeno, vem a urbanização, ocasionando o aumento de consumo de produtos industrializados com altas quantidades de açúcares e carboidratos e o sedentarismo. Esses fatores influenciam diretamente o aumento da chance de desenvolvimento do *Diabetes Mellitus* tipo 2 (SBD, 2017).

3.1.2 Epidemiologia

A prevalência de *Diabetes mellitus* foi estimada em 15,4% no Brasil. A pesquisa realizada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), em várias capitais brasileiras, e foram encontrados resultados semelhantes para a mesma divisão populacional, com dominância autorreferida de 14% (INCA, 2017).

Ao analisar o crescimento da taxa de DM2 entre a população, é necessário levar em consideração a situação socioeconômica dos portadores da patologia e analisá-los quanto às medidas adotadas por eles. Idosos com maior índice de escolaridade demonstram menor prevalência de DM2 comparados a idosos com menor índice de escolaridade, pois à falta de informação sobre as mudanças de estilo de vida que devem ser adotadas para evita e controlar a doença (ARRELIAS, 2015).

A falta de acesso a um sistema de saúde mais eficaz é também um fator de risco para portadores de diabetes. No Brasil, estudo conduzido de Mendes (2017) em nove capitais de estados brasileiros revelou que 46% dos indivíduos com diabetes não tinham conhecimento sobre a doença.

3.1.3 Tratamento

Sabemos que a base de todo o processo em relação ao tratamento da DM é praticamente regrada a alimentação, a prática regular de atividade física e medicamentos. Esse protocolo requer uma fidelização verdadeira do tratado, pois só assim teremos resposta positivas e animadoras. O que também requer uma boa participação dos familiares e amigos próximos do paciente, passando todo o apoio e motivando o mesmo, um papel importantíssimo (BACCARELLI, 2017).

O tratamento da DM necessita de uma enorme contribuição do paciente, para que ele possa aceitar as recomendações necessárias e corretas que lhe são passadas, é acordada entre o paciente e o profissional da saúde. A não adesão ao tratamento da DM é um problema muito sério, contribuindo assim a uma baixa eficácia na melhora e recuperação do indivíduo. Essa não realização a todo o procedimento que deve ser tomado, pode ocasionar em uma piora de médio a longo prazo, acarretando assim a mais complicações, o que leva a uma procura maior do serviço de saúde (ARRELIAS et al., 2015).

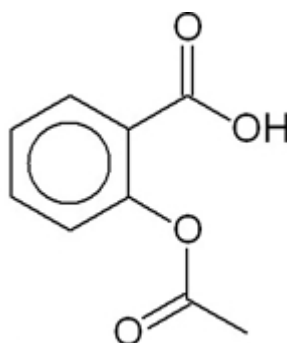
A mudança na alimentação do diabético é uma das partes importantes do tratamento, individualizada de acordo com as necessidades do paciente. No paciente obeso, acontece 90% dos casos, tem que ser diminuído o valor calórico diário em 15 a 30% ou até mais. Isto por si só já reduz o risco de três dos fatores de risco de doença cardiovascular, que são: a obesidade, a dislipidemia e a hipertensão arterial. Quanto a proporção dos carboidratos, é indicado de 50 a 60% do total de calorias, já a de proteínas recomenda-se que seja entre 10 e 20% do total de calorias (ARAÚJO et al., 2020).

O fator primordial que atua na patogênese da neuropatia diabética é a hiperglicemia que acarreta dano as células por elevação da produção de radicais livres ou por outro mecanismo que expressa-se pela formação de produtos de glicação avançado de modo que o resultado é a ativação de cascatas inflamatórias, resultando em prejuízo e morte celular (CASOLARI, 2016).

O tratamento geral do diabetes para todos os pacientes envolve mudanças no estilo de vida, dieta e exercícios. O acompanhamento regular dos níveis de glicose no sangue é essencial para evitar as complicações do diabetes. O tratamento inicial dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 são realizados através de dieta e exercícios físicos. Se essas medidas não forem suficientes para o controle glicêmico, pode-se prescrever hipoglicemiantes orais, agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) injetáveis, insulina ou uma combinação desses fármacos (ARAÚJO, 2020); (GROSS, 2019).

Para alguns pacientes com diabetes, muitas vezes administram-se fármacos para prevenir as complicações do diabetes. Os agentes incluem bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona [inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs)], estatinas e ácido acetilsalicílico (MCLELLAN, 2017).

Figura 1 – Ácido acetilsalicílico



Ácido Acetilsalicílico (AAS) - Fonte: Jennifer Fogaça

Na tentativa de reduzir o número de hospitalizações e atingir o acompanhamento e tratamento adequados na Atenção Primária à Saúde (APS), e por sua vez na Estratégia Saúde da Família (ESF), elaborou-se o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e ao DM, que visa o cadastramento de usuários no sistema informatizado disponibilizado pelo DATASUS - HIPERDIA, além de investigar os fatores de risco para complicações, monitoramento das taxas glicêmicas e demais comorbidades, fornece medicamentos aos portadores dos agravos quando necessário (FILHA, 2016).

Os programas de saúde são definidos, elaborados, planejados e executados pelos órgãos governamentais da saúde, e cada um deles tem papel específico na

execução dos programas. São determinados pelas necessidades de cada comunidade, embora o planejamento seja do Ministério da Saúde, cabendo aos níveis locais colocá-los em prática, com base na realidade do local de atuação (BRASIL, 2017).

3.2 Neuropatia Periférica (NP)

É a complicação mais frequente e precoce do *Diabetes Mellitus* e configura a maior representante do amplo espectro de apresentações possíveis da neuropatia diabética. Pode ser constatada no momento do diagnóstico de DM, porém, é ainda considerada a complicação do diabetes mais tardiamente diagnosticada, permanecendo subdiagnosticada na maioria dos casos (50 a 75%) (PEDROSA, 2017).

A patogênese da NP é multifatorial e permanece mal definida, sendo amplamente aceita a hiperglicemia crônica como fator primário. Acredita-se que o mecanismo de base da degeneração axonal característica da NP dependa basicamente dos aspectos vasculares, predisponentes de isquemia neural, e metabólicos, por dano oxidativo, dano osmótico e inflamação, ambos atribuídos à ação direta da glicose, e ao gasto energético e ao desvio de vias, ocasionados pelo excesso da mesma (DAVIES, 2016).

Contudo, parece improvável que fatores metabólicos concorram igualmente para todos os pacientes com neuropatia. Variáveis como idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), controle do diabetes, tabagismo e obesidade, foram indicadas como fatores de risco cardiovascular aceleradores dos processos patológicos iniciados pela hiperglicemia, explicando os aspectos sensoriais, motores e autonômicos clínicos da neuropatia (LIRA, 2015).

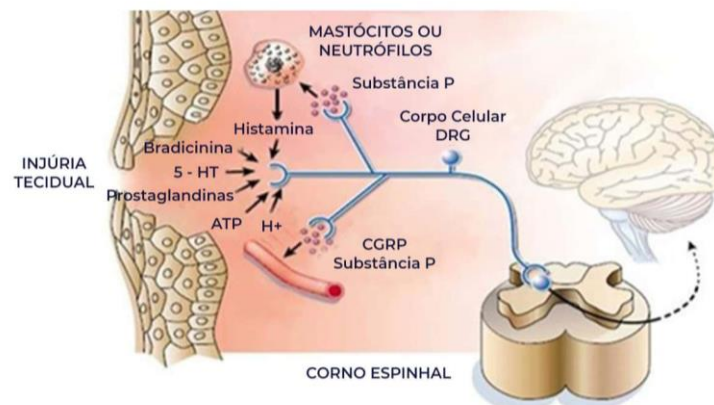
Com os nervos periféricos disfuncionais, os portadores de NP vivenciam a perda da aferência sensorial, traduzida como redução ou ausência da sensibilidade protetora, com prejuízo na capacidade de perceber ulcerações incipientes, ou mesmo aparentes, nos pés, podendo evoluir para amputações de extremidades inferiores, as quais constituem importante problema de saúde pública, devido à frequência com que ocorrem, à incapacidade que provocam e ao tempo de hospitalização prolongado de custo elevado. A proporção de amputações (44 a 85%) pode ser prevenida, apenas com cuidados simples, de baixo custo e efetivos (MARCIANO, 2016).

3.2.1 Fisiopatologia da Neuropatia Periférica (NP)

A estrutura da NP resume-se na atrofia e a perda de fibras mielinizadas e não-mielinizadas, acompanhadas de degeneração walleriana, desmielinização paranodal e segmentar, associada a uma fraca resposta regenerativa (MALIK, 2018).

As anormalidades do tecido conjuntivo observadas são proliferação do tecido conectivo endoneural e espessamento e duplicação da membrana basal com tumefação e proliferação das células endoteliais da vasculatura sendo perineural. A alteração neuronal mais precoce detectável em modelos experimentais é a tumefação do axônio nas regiões nodal e paranodal, associada à lentificação da condução nervosa e ao aumento de até cinco vezes na concentração intranodal de sódio, como mostra a figura abaixo (ROLIM, 2019).

Figura 2 – Sensibilização Periférica/Superfície Tecidual



Fisiopatologia da dor neuropática- Fonte: Extraída do livro Medicina: mitos e verdades, 2021.

Essas modificações foram revertidas nos estágios agudos com a reposição intensiva de insulina; porém, em ratos cronicamente diabéticos, tal reposição restaurou apenas parcialmente a condução do nervo, sugerindo que mudanças estruturais mais avançadas e menos responsivas se sobreponham (TESFAYE, 2018).

O estudo da voltagem das fibras nervosas mostrou uma persistente delimitação do potencial de equilíbrio da membrana no nodo de Ranvier, associada a uma marcada diminuição da permeabilidade da membrana ao sódio. A diminuição do potencial de equilíbrio da membrana axonal é causada pelo mau funcionamento da bomba de sódio/potássio que leva ao acúmulo de sódio no axônio. A diminuição da permeabilidade da membrana ao sódio tem como base morfológica uma anormalidade no complexo juncional axono-gliial paranodal (ELY, 2017).

Acredita-se que a junção axono-gliã impeça a migração lateral dos canais de sódio nodais para dentro do interno, no qual perderiam sua função sobre a permeabilidade da membrana. Essa separação é especulada como sendo consequente ao deslocamento ou ao mau funcionamento de substratos moleculares adesivos. Esse é o marco inicial da desmielinização paranodal que é seguida por remielinização e formação de nodos intercalados (MENDES, 2017).

A axonopatia é caracterizada por anormalidades na organização do citoesqueleto axonal. Foram observados, na região subaxolemal, neurofilamentos mal orientados, refletindo a lentificação do transporte axonal (PEDROSA, 2017).

Esses neuro-filamentos são mais tarde sequestrados pelas células de Schwann, reduzindo, assim, o volume axono plasmático e contribuindo para a atrofia axonal. A diminuição da capacidade de produção de proteínas do citoesqueleto pelo pericárdio também contribui para a atrofia axonal, preferencialmente afetando o axônio distal até o ponto em que ele sofre degeneração walleriana (COSTA, 2017).

O padrão de acometimento neural mais comum é, por isso, compatível com uma degeneração axonal distal retrógrada (dying-back) que afeta preferencialmente as fibras mais longas. Os mecanismos que levam a essas lesões não são totalmente compreendidas, mas há evidências da participação de duas vias principais, a metabólica e a isquêmica, com mútua inter-relação entre elas (ARRELIAS, 2015).

A neuropatia em si não tem cura, mas é possível tratá-la fazendo com que os sintomas sejam minimizados. Às vezes, diminuir ou parar, se for o caso, já é o suficiente. Mas, a casos em, que é preciso fazer o tratamento da doença de base como diabetes, insuficiência renal ou hepática, cânceres; diminuindo o consumo de álcool, utilizar complexo B e oligonucleotídeos (LIRA, 2015).

Sendo ainda possível a utilização de medicamentos analgésicos, anticonvulsivantes com efeitos analgésicos (como a gabapentina), tratamentos tópicos como a capsaicina e antidepressivos com efeito analgésico como a duloxetina, a venlafaxina, a amitriptilina. Enfatizando sempre que quem decidirá qual o melhor caminho e tratamento é o neurologista que acompanha o histórico e o caso do paciente (MARCIANO, 2016).

Figura 3 - Pé Diabético.



Sinais da Neuropatia Periférica no pé diabético. Fonte: Extraída do livro Feridas: fundamentos e atualizações em enfermagem, 2021.

3.3 Papel do farmacêutico e auxílio ao paciente no tratamento da Neuropatia Periférica

A atenção farmacêutica tem como objetivo que consiste o profissional farmacêutico tratar o indivíduo como um todo, visando prevenir e promover a saúde, de forma que irá conceder ferramentas que estimulem o paciente a aderir ao tratamento farmacológico e não farmacológico. Sendo necessário o apoio de toda a equipe multidisciplinar para melhorar a qualidade de vida do indivíduo, diminuindo os possíveis agravos da patologia (MOLENA-FERNANDES, 2015).

A atenção farmacêutica foi implantada no Brasil através do Sistema Único de Saúde (SUS), que é um sistema criado pela Constituição Federal de 1988 e regulamentado pela lei nº 8.080/90, bem como a Política Nacional de Medicamentos (PNM), que busca garantir condições de segurança e qualidade dos medicamentos consumidos no País. Desse modo o profissional Farmacêutico evidencia suas habilidades em ser efetivo para o tratamento de patologias dando embasamento para a consolidação do Programa Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) para DM, regido pela Portaria nº 371 de 04 de março de 2002. A AF demonstra a sua extrema importância, gerando uma melhor qualidade de vida e promoção à saúde da população (MENDES, 2017).

O profissional farmacêutico tem como função promover a educação à saúde do paciente, de forma que o conscientize sobre a sua doença e a importância da realização correta do tratamento de forma que irá prevenir possíveis agravos da diabetes, como a Retinopatia diabética, tendo este contato, será possível identificar

se o paciente faz o uso racional de fármacos e solucionar possíveis problemas que estejam relacionados com os medicamentos (COSTA, 2017).

Desta forma o profissional Farmacêutico demonstra a extrema importância de estar presente em uma equipe multiprofissional, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo os agravos e mantendo controle sobre a doença (ELY, 2017).

O farmacêutico tem uma grande importância no tratamento e prevenção dessas doenças crônicas, pois se o farmacêutico encontrar alguém que tenha diabetes, excesso de peso, vida sedentária, mais de quarenta anos, faça tratamento para HAS e possua colesterol e triglicérides elevados, o farmacêutico deve orientá-lo que esses são os principais fatores para o risco de diabetes e encaminhá-lo para a unidade de saúde responsável para uma avaliação mais rigorosa e completa (ALMEIDA, 2016).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

4.1 Bases de dados e estratégia de busca

Realizou-se uma revisão de literatura através de artigos originais indexados na base de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), e PubMed (National Library of Medicine) sobre os medicamentos utilizados no tratamento da neuropatia periférica causada pela diabetes mellitus. A seleção dos descritores utilizados na revisão efetuou-se mediante consulta ao DeCS (Descritores de Ciência e Saúde). Para a estratégia de busca foram utilizados os seguintes descritores: “Neuropatia Periférica” (Peripheral Neuropathy), “Farmacologia” (Pharmacology), “Diabetes Mellitus” (Diabetes Mellitus). Estes termos foram combinados com os operadores booleanos “OR” e “AND”.

4.2 Critérios de inclusão/exclusão dos estudos

Foram adotados como critérios de inclusão os artigos; responder à questão norteadora; Ser artigo original; Ter disponibilidade eletrônica na forma de texto completo; Ter sido publicado no período de 2015 a 2020 no idioma português ou inglês, e como critérios de exclusão, os estudos de revisão, estudos de caso e comentários, estudos repetidos em uma ou mais bases de dados e artigos que não relataram sobre o tema em questão.

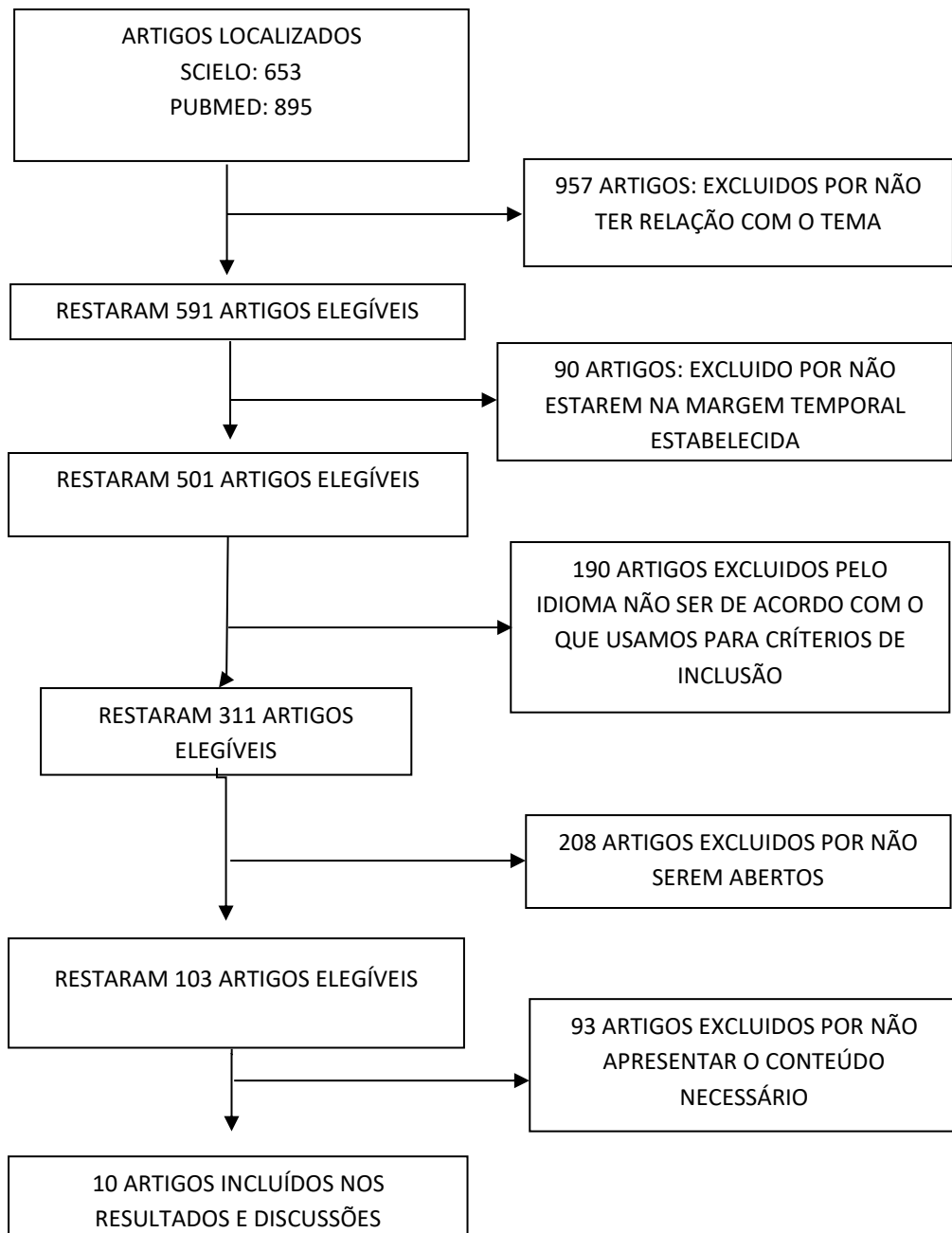
4.3 Etapas da revisão de literatura

A primeira etapa foi destinada à busca eletrônica nas bases de dados, considerando artigos publicados entre 2015 e o ano de 2020. A segunda etapa consistiu na triagem por título e resumo das citações identificadas pela estratégia de busca eletrônica. Na terceira etapa foi realizada a leitura integral dos artigos considerados elegíveis para a revisão e a extração dos dados. Os dados relevantes de cada estudo incluído na revisão foram exportados para uma planilha elaborada especificamente para este estudo, incluindo as seguintes informações: a) autor, ano de publicação, b) objetivo, c) principais resultados.

5 RESULTADOS

A amostra final foi composta por 10 artigos, quanto ao ano de publicação, 04 estudos foram publicados em 2016, 02 em 2018, 03 em 2019, e 01 em 2020. Em relação ao idioma das publicações, os 10 estudos foram publicados em português. A figura 3 mostra o fluxograma de como foi realizada toda a extração e seleção dos artigos utilizados para construção dos resultados.

Figura 3. Fluxograma de busca dos trabalhos



A fim de apresentar os resultados desta revisão em um formato sinóptico, elaborou-se um quadro síntese (Quadro 1) que enfatiza as informações relevantes dos estudos selecionados.

Quadro 1: Resultados encontrados nos levantamentos bibliográficos, 2021.

AUTORES/AN O DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
MONTEIRO ALL, 2016	Envolvimento de Medicamentos Antineoplásicos na Indução de Dor Neuropática: Bases Fisiopatológicas e Tratamento	Reunir informações sobre a correlação entre a utilização de medicamentos antineoplásicos com a geração de dor neuropática e, assim, esclarecer como funciona a dinâmica da dor neuropática no câncer.	Descritivo e exploratório	O tratamento de Neuropatia Periférica induzida por antineoplásicos segue um procedimento padrão desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), envolvendo o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), codeína, tramadol e morfina, de acordo com a gravidade da dor.
KRAUSE LH et al, 2016	Farmacoterapia sistêmica da dor neuropática	Elaborar um protocolo orientador do tratamento farmacológico da dor neuropática e apresentar outros fármacos que também podem aliviar a dor neuropática	Este trabalho avaliou os protocolos atualizados da <i>Canadian Pain Society</i> , da <i>International Association for the Study of Pain</i> , da <i>European Federation of Neurological Societies</i> e referências relevantes sendo desenvolvido um algoritmo para a farmacoterapia envolvendo o uso de anti-inflamatórios de primeira linha.	Idealmente, a triagem inicial do controle da dor deve ser com monoterapia. Se necessário envolvendo os da triagem inicial do controle da dor deve ser codiferentes mecanismos fisiopatológicos necessitando o uso de anti-inflamatórios. O algoritmo deve ser orientador na condução da dor deve ser com monoterapia. Se necessário envolvendo os com monoterapia. Se necessário a dietoterapia e outras abordagens não farmacológicas.

SALAZAR SB, 2016	Neuropatia Autonômica Diabética: Clínica, Diagnóstico e Tratamento	Abordar a virada para a prática clínica, incidindo-se na clínica e epidemiologia das várias formas de Neuropatia Autonômica, métodos de diagnóstico e terapêutica.	Descritivo e exploratório	Obteve-se como resultado que os medicamentos utilizados para tratamento da neuropatia autonômica são os anti-inflamatórios, anticonvulsivantes e analgésicos.
BARASUOL, RKM, 2016	Prevalência de polineuropatia diabética em pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 no município de Cascavel - paraná	Analisar a presença de neuropatia diabética em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) atendidos no Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP), orientando os pacientes de risco com medidas preventivas para cuidados com os pés.	Estudo quantitativo de caráter descritivo realizado de maneira transversal.	Foram coletados dados de 35 pacientes (25 mulheres/10 homens) com DM2. A média de idade foi $59,97 \pm 9,88$ anos; sendo a média de tempo de diagnóstico de $13,94 \pm 7$ anos e de hemoglobina glicada (A1c) de $9,25 \pm 1,91\%$. Desses, 17 pacientes (48,57%) apresentaram screening positivo para polineuropatia diabética, sendo que dois já apresentavam histórico de amputações prévias.
LIMA LR, 2018	Análise dos fatores clínicos, inflamatórios e genéticos associados à neuropatia diabética dolorosa na atenção primária	Comparar fatores clínicos, bioquímicos, inflamatórios e genéticos de pacientes com e sem neuropatia diabética dolorosa em Região Administrativa do Distrito Federal.	Estudo quantitativo do tipo caso-controle	Os pacientes com Neuropatia Diabética dolorosa apresentaram pior sensibilidade nos exames de percepção vibratória, estímulo doloroso, reflexo Aquileu e temperatura. O grupo sem neuropatia e sem dor também apresentou maiores níveis de IL-2.

AZEVEDO RCT et al, 2018	Neuropatia e doença arterial obstrutiva periférica em paciente diabético tipo II: relato de caso	Apresentar um paciente diabético tipo II descompensado que evoluiu com neuropatia e doença arterial obstrutiva periférica, as quais resultaram em uma má perfusão que exigiu procedimento cirúrgico para atenuação do quadro clínico.	Estudo observacional do tipo descritivo	Foi possível observar que as complicações que o paciente apresentou tem sido uma das mais frequentes desenvolvidas por diabéticos, evidenciando que este problema representa grave adversidade em relação ao sistema de saúde pública sendo constatada a grande relevância no diagnóstico precoce e tratamento de uma forma mais resolutiva em um estágio mais inicial do desenvolvimento patológico.
TRINDADE JPL et al, 2019	Neuropatia diabética e seus cuidados em paciente descompensado: relato de caso	Apresentar um paciente diabético com esta complicação e evidenciar os principais cuidados e sua importância. Sua evolução culminou em feridas intratáveis e diversas amputações.	Relato de caso	A falta de adesão ao tratamento e a dificuldade do controle glicêmico resultaram no mau prognóstico do paciente e justifica a sua principal complicação, a neuropatia diabética. Ressaltando mais uma vez a necessidade extrema do controle e cuidado com a doença.
SILVA APS, 2019	Abordagem terapêutica na dor neuropática diabética	Abordar a terapêutica na dor neuropática diabética	Estudo quali-quantitativo	Para realizar a abordagem usa os fármacos de aplicação sistêmica que são os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina, clomipramina, entre outros). Usa-se também os Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (duloxetina e a venlafaxina). Dentre

				os anticonvulsivantes usa-se a pregabalina e a gabapentina. Os opióides (tramal, morfina e codeína).
CAMARGO RL, 2019	Neuropatia autonômica: uma manifestação de alto risco no <i>diabetes mellitus</i> tipo 1	Esclarecer de forma clara e sucinta as principais complicações decorrentes do quadro. Mencionando os principais testes que auxiliam no diagnóstico e na conduta terapêutica.	Estudo de caso	Na neuropatia autonômica diabética, o tratamento depende do adequado controle. No entanto, devido a poucos estudos não possui conduta terapêutica específica, apenas para alívio dos sintomas. Assim, o tratamento é baseado em evidências, derivadas de series de casos, estudos observacionais e ensaios clínicos.
MAIA DMH et al, 2020	A atenção farmacêutica aos pacientes portadores de <i>diabetes mellitus</i>	Enfatizar a importância da atenção farmacêutica no acompanhamento a pacientes diabéticos	Estudo do tipo exploratório-descriptivo	Verificado que o farmacêutico, trabalhando em equipe, integra ações com diferentes níveis de atenção.

Fonte: os autores, 2021.

6 DISCUSSÃO

As complicações decorrentes do diabetes podem estar relacionadas com as alterações fisiopatológicas após uma lesão proveniente da neuropática diabética e da doença vascular periférica. Sabe-se que a neuropatia interfere na função autônoma, motora e sensitiva dos nervos que ficam na periferia. A doença vascular periférica é caracterizada por um comprometimento da irrigação sanguínea por obstrução, acometendo principalmente os membros inferiores.

Por ser uma complicação que causa muitas dores ao portador da neuropatia, o seu tratamento é realizado através de medicamentos de dosagens fortes para o alívio dos sintomas.

Monteiro (2016) e Silva (2019) relatam em seus estudos que um dos medicamentos mais utilizados para o alívio dos sintomas na neuropatia periférica são os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), Codeína, Tramadol e Morfina.

A codeína é um analgésico narcótico (opiáceo) utilizado no tratamento de patologias que causam dores fortes nas articulações. Este medicamento pode aumentar os riscos de depressão do sistema nervoso central com álcool, outros medicamentos; pode ter sua ação diminuída por buprenorfina (se este for administrado antes), pode apresentar reações adversas importantes com IMAO (Inibidor da Monoamina-oxidase), pode ter sua ação antagonizada por nalaxona e naltrexona (ARAÚJO, 2020).

O Tramadol é um analgésico de ação central; analgésico narcótico (metoxifenilcicloexanol (derivado); opioide). Esse medicamento pode sofrer ou provocar aumento das reações adversas com IMAO (Inibidor da Monoamina-oxidase), incluindo furazolidona e procarbazina (maior risco de convulsões), pode aumentar os riscos de depressão do sistema nervoso central com: álcool; anestésicos, outros medicamentos depressores do sistema nervoso central e pode ter sua ação diminuída por carbamazepina (MALIK, 2018).

A Morfina é um analgésico narcótico (alcaloide da papoula; opiáceo). Possui as mesmas propriedades da Codeína e pode ainda potencializar os efeitos tóxicos de um ou de outro produto com zidovudina (COSTA, 2017).

Salazar (2016) e Silva (2019) afirmam em seus estudos que além da Codeína, Tramadol e Morfina, os anticonvulsivantes e antidepressivos como Amitriptilina, Clomipramina, Nortriptilina, Imipramina, Duloxetina, Venlafaxina e Gabapentina também auxiliam no tratamento da dor da neuropatia periférica.

Os antidepressivos cíclicos (amina terciária) não apresentam um mecanismo de ação bem definido, no entanto, a teoria mais aceita é a do bloqueio da recaptação de neurotransmissores, na fenda pré-sináptica, como é o caso da noradrenalina e da serotonina. Ao bloquearem a recaptação destes neurotransmissores vão provocar uma maior concentração dos mesmos na fenda, o que limita a hiperalgesia, diminuindo assim a dor (DAVIES, 2016).

Contudo, apresentam uma vasta lista de efeitos adversos, como sedação, efeitos anticolinérgicos (retenção urinária, xerostomia, aumento da pressão intraocular, obstipação), hipotensão ortostática, alterações do ritmo cardíaco e agravamento da diabetes pré-existente (BACCARELLI, 2017).

Os antidepressivos cíclicos não detêm indicação terapêutica para a neuropatia periférica, contudo a amitriptilina é utilizada na prática clínica. Está indicada como primeira linha terapêutica para o tratamento da neuropatia periférica, quando há contraindicação à duloxetina (MARCIANO, 2016).

A amitriptilina deve ser administrada com precaução em idosos, uma vez que pode provocar efeitos adversos como alterações cognitivas, síndrome confusional, quedas e alterações na marcha (PEDROSA, 2017).

Pode aumentar os efeitos pressores dos vasoconstritores (epinefrina, norepinefrina, levonordefrina) utilizados em anestesia dental. Aumenta os riscos de depressão do sistema nervoso central com álcool, e outros medicamentos que produzem depressão no sistema nervoso central. Aumenta os riscos de efeitos anticolinérgicos (confusão mental, alucinações, pesadelos) com amantadina; outros medicamentos com atividade anticolinérgica; antidiscinéticos; anti-histaminicos. Pode aumentar a ação de anticoagulantes (cumaríneos e derivados da indandiona) (ELY, 2017).

Pode diminuir o limiar para crises epiléticas, exigindo aumentos de doses de anticonvulsivantes, mas pode aumentar o risco de agranulocitose com antitireoidanos; tem sua ação diminuída por barbituratos; carbamazepina; pode sofrer ou provocar aumento das reações adversas com bupropiona, clozapina, ciclobenzapina, haloperidol, loxapina, matropilina, molindona, fenotiazinas, tioxantenos, dissulfiram, etilclorvinol, eletroconvulsoterapia, pimozida, probucol e simpaticomiméticos (SANTOS, 2020).

Pode ter sua ação ou efeitos tóxicos aumentados por cimetidina, anticoncepcionais orais contendo estrogênios, estramustina, fluoxetina e diminui a ação de clonidina, guanadrel e guanetidina, aumenta o risco de arritmia cardíaca se usado com cocaína, aumenta a depressão mental por glicocorticoides, aumenta a sua ação por metilfenidato, antagoniza os efeitos com metilfenidato, aumenta os riscos de crises epiléticas com metrizamida por via intratecal (o correto é suspender o antidepressivo pelo menos 48h antes e até 24h após mielografia) (TESFAYE, 2017).

Pode aumentar também os riscos de reações graves e até fatais com IMAO (Inibidor da Monoamina-oxidase), incluindo furazolidona, procarbazina e selegilina. Aumenta os efeitos pressores de nafazolina oftálmica, oximetazolina nasal ou oftálmica, fenilefrina nasal ou oftálmica e xilometazolina nasal (GROSS, 2019).

Por serem também antidepressivos cíclicos a Clomipramina, Nortriptilina e Imipramina possuem as mesmas precauções da Amitriptilina.

Os Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina tem uma fraca inibição na recaptção da dopamina, e sem afinidade significativa para receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. O mecanismo de ação desta classe de fármacos passa por inibir a recaptção destes dois neurotransmissores pelo neurónio pré-sináptico, na fenda sinática. A sua permanência na fenda durante um maior intervalo de tempo faz com que o humor melhore e haja redução da sensação de dor (ROLLIM, 2019).

A duloxetina é o fármaco de primeira linha no tratamento da neuropatia periférica uma vez que é o que apresenta melhor tolerabilidade. Pode causar sonolência, xerostomia, obstipação, anorexia, diarreia, hiperhidrose e tonturas. A duloxetina está contraindicada na insuficiência renal grave, insuficiência hepática e hipertensão arterial não controlada (MENDES, 2017).

Precisa requerer cuidado ao ser utilizado com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6, que é uma enzima que metaboliza vários neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção seletiva de serotonina e β -bloqueadores. Pode ter a sua concentração aumentada com inibidores de CYP2D6 e paroxetina, provoca aumento da sedação com lorazepam (ARRELIAS, 2017).

Uma observação importante é que na troca entre este medicamento e um IMAO, deve transcorrer um intervalo mínimo de 14 dias de interrupção do IMAO e início da terapia com duloxetina e no mínimo 5 dias após a interrupção de duloxetina antes do início com um IMAO (CASOLARI, 2016).

A Venlafaxina pode apresentar reações com outros depressores do sistema nervoso central. Pode ter sua ação aumentada por cimetidina (particularmente em idosos), apresenta efeitos adversos junto com o lítio, pode apresentar efeitos adversos graves com IMAO (Inibidor da Monoamina-oxidase), incluindo a furazolidona, procarbazina e selegilina (FILHA, 2016).

Lima (2018) afirmou que na classe dos anticonvulsionantes existem vários mecanismos de ação diferentes. Aqueles que apresentam mais eficácia no tratamento da neuropatia periférica são os chamados gabapentinóides, ou seja, a pregabalina e a gabapentina.

Estes fármacos estabilizam a membrana neuronal, através da ligação à subunidade α -2- δ dos canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem, presente no neurónio pré-sináptico, reduzindo assim o influxo de cálcio e, portanto, provocando uma diminuição da libertação de neurotransmissores. Esta redução de libertação de neurotransmissores tem como consequência a diminuição da sensação de dor (ELY, 2017).

Azevedo (2018) relata que estes dois fármacos têm como principal efeito adverso registrado a sonolência. Outros efeitos adversos registrados são edema, fadiga, aumento de peso, distúrbios de humor, irritabilidade, vertigens e tonturas. É imperativo que seja feita titulação de dose, tanto para iniciar o fármaco, como para descontinuí-lo, uma vez que a sua descontinuação de forma abrupta aumenta o risco de convulsão, edema cerebral e encefalopatias.

A gabapentina pode ter sua ação diminuída por antiácidos (aguardar pelo menos 2 horas após tomada de antiácido) e pode ter os riscos de depressão do sistema nervoso central aumentado com álcool e outros medicamentos depressivos do sistema nervoso central (SANTOS, 2020).

A pregabalina age regulando a transmissão de mensagens excitatórias entre as células nervosas. Em seu estudo, Camargo (2019) afirma que a pregabalina tem maior eficácia no controle da dor, quando comparada com a gabapentina. Também há evidência de que esta interfere menos no sono, melhora a qualidade de vida e tem uma melhor biodisponibilidade. Já Trindade (2019) relata que a falta de adesão ao tratamento e controle glicêmico resulta no mau prognóstico, resultando em várias amputações como afirma Barasuol (2016) em seu estudo.

Na farmácia comunitária, através de testes aos parâmetros bioquímicos o farmacêutico consegue monitorizar o doente, de maneira a ajudá-lo no controle da glicemia. Um controle exigente dos níveis de glicemia faz com que a evolução da neuropatia periférica atrase, uma vez que um dos principais fatores desencadeantes da mesma são os descontroles glicêmicos, evitando assim, possíveis amputações (GARBINO, 2018).

Nos artigos de Krause (2016) e Maia (2020) relatam que o farmacêutico precisa agir trabalhando em equipe, integrando ações com diferentes níveis de atenção básica.

O fato de cada vez mais termos uma população envelhecida e isolada, faz com que o farmacêutico detenha um papel importante no que toca à componente

psicológica e social da doença. A verificação do estado dos pés e a educação do doente para a terapêutica, hábitos alimentares e exercício físico são algumas das medidas que o farmacêutico comunitário pode adotar na sua intervenção. O alerta constante faz com que, em situações delicadas, o farmacêutico possa comunicar com o médico, de forma a acompanharem o doente conjuntamente, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida (ARAÚJO, 2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma pôde-se perceber que as terapêuticas utilizadas passam pela administração de antidepressivos cíclicos como a amitriptilina; inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina e serotonina, como a duloxetina; antiepiléticos, como a pregabalina e a gabapentina; medicamentos opióides, como o tramadol, codeína e morfina. No entanto, nenhuma destas classes farmacológicas apresentam bons níveis de eficácia, o que faz com que a terapêutica seja bastante limitada no alívio da dor.

Sendo assim, o farmacêutico comunitário tem, cada vez mais, um papel fundamental e indispensável no que toca a monitorizar e acompanhar o doente neuropático, de maneira a retardar a evolução da patologia. A atenção farmacêutica pode ser iniciada a partir do primeiro contato com o paciente, no qual o farmacêutico contribuirá significativamente para identificar e resolver problemas que acabam não sendo abordados pelo médico.

O profissional por meio da atenção farmacêutica fortalece sua prática clínica e melhora a qualidade de vida dos pacientes. O que é fundamental, pois desta maneira o farmacêutico pode exercer o acompanhamento do paciente junto a médicos e profissionais da saúde. Além disso é importante que o farmacêutico possa conversar e explicar detalhes sobre a doença e o tratamento aos familiares. Também apontamos que é imperativo que seja feito um maior investimento no que toca à investigação desta neuropatia periférica, de maneira a serem descobertos novos alvos terapêuticos, mais seletivos e direcionados, e com menos efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA PF, Fausto MCR, Giovanella L. Fortalecimento da atenção primária à saúde: estratégia para potencializar a coordenação dos cuidados. **Rev Panam Salud Publica**. 2016;29(2):84-95.

ARAÚJO, M. B. A.; BRITTO, M. M. S.; CRUZ, T. R. P. **Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções**. Arq. Bras Endocrinol Metab. São Paulo, v. 44, n. 6, dez. 2020.

ARRELIAS, C. C. A. et al. **Adesão ao tratamento do diabetes mellitus e variáveis sociodemográficas, clínicas e de controle metabólico**. Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, v.28, n.4, p. 315-322, Jul-Aug, 2015.

AZEVEDO RCT, MARTINS RM, SOUZA JCA, FERNANDES TS, PEIXOTO FFB, RAMON GODINHO PEIXOTO RG, SILVA JS. **Neuropatia e doença arterial obstrutiva periférica em paciente diabético tipo II: relato de caso**. IV Seminário Científico da FACIG – II Jornada de Iniciação Científica da FACIG –2018.

BACCARELI R, Marciano LHSC. **Avaliação dos membros superiores para a prevenção de incapacidades**. In: Baccarelli R, Opromolla DVA, editors. Prevenção de incapacidade e reabilitação em hanseníase. Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima; 2017. p.72-81.

BARASUOL, RKM. **Prevalência de polineuropatia diabética em pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 no município de Cascavel – Paraná**. Anais do 14º Encontro Científico Cultural Interinstitucional – 2016.

BRASIL, MS. **Programa de Saúde da Família**. Fundação Nacional de Saúde. Departamento de operações. Coordenação de Saúde da Comunidade. Brasília: Ministério da Saúde. 2017.

CAMARGO RL. **Neuropatia autonômica: uma manifestação de alto risco no diabetes mellitus tipo 1**. V Seminário Científico do UNIFACIG – IV Jornada de Iniciação Científica do UNIFACIG –2019.

CASOLARI MR, Castro RF, Maia RM, Castro AV, Reis R, et al. **Análise retrospectiva dos pés de pacientes diabéticos do ambulatório de diabetes da Santa Casa de Belo Horizonte, MG**. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2016; 46:173-6.

COSTA, A. F. et al. **Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2017.

DAVIES M, Brophy S, Williams R, Taylor A. **A prevalência, gravidade e impacto da neuropatia periférica diabética dolorosa em Diabetes tipo 2**. Diabetes Care. 2016; 29 (7): 1518-22.

ELY, K. Z. et al. **Exercício físico na Diabetes Mellitus, uma revisão narrativa**. Cinergis, Santa Cruz do Sul, v. 18, supl. 1, p. 381-385, dez. 2017.

FOGAÇA, J. R. V. "Ácido Acetilsalicílico (AAS)"; Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/quimica/Acido-acetilsalicilico-aas.htm>. Acesso em 23 de novembro de 2021.

FILHA FSSC; Nogueira LT; Viana LMM. Hiperdia: Adesão e percepção de usuários acompanhados pela Estratégia de Saúde da Família. **Rev Rene**. 2016; 12(esp):930-6.

GARBINO JA, Opromolla DVA. **Monitoração da neuropatia da hanseníase**. In: Baccarelli R, Opromolla DVA, editors. Prevenção de incapacidade e reabilitação em hanseníase. Bauru: Instituto Lauro de Souza Lima; 2018. p.33-6.

GROSS JL, Nehme M. **Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes mellitus**: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Rev Ass Brasil 2019; 45:279-84.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER José Alencar Gomes da Silva. **Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira** – Rio de Janeiro: INCA, 2017. 140 p.

KRAUSE LH et al. **Farmacoterapia sistêmica da dor neuropática**. Rev Dor. São Paulo, 2016;17(Suppl 1):S91-4.

LIMA LR. **Análise dos fatores clínicos, inflamatórios e genéticos associados à neuropatia diabética dolorosa na atenção primária**. Universidade de Brasília-Faculdade de Ceilândia. 2018.

LIRA JR, Castro AA, Miranda Junior F, Pitta GB, Figueiredo LF, Lage VM, et al. **Prevalência de polineuropatia sensitivo-motora nos pés no momento do diagnóstico do diabetes melito**. J Vasc Bras. 2015;4(1):22-6.

MAIA DMH; FREITAS JRR; LIMA JP; **A atenção farmacêutica aos pacientes portadores de diabetes mellitus**. Mostra científica da farmácia- Centro Universitário Católico de Quixadá- UNICATÓLICA- 2020.

MALIK RA, Veves A, Tesfaye s, Smith G, Cameron N, Zochodne D, Lauria G; Painel do Consenso de Toronto sobre Neuropatia Diabética. **Pequena neuropatia de fibras: papel no diagnóstico do sensorimotor diabético polineuropatia**. Diabetes Metab Res Rev. 2018; 27 (7): 678-84.

MARCIANO LHSC, Garbino JA. **Comparação de técnicas de monitoração da neuropatia hanseniana: teste de sensibilidade e estudo de condução nervosa**. Hansen Int. 2016; 19:5-10.

MCLELLAN, K. C. P. et al. **Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida.** Rev. Nutr., Campinas, v. 20, n. 5, p. 515-524, out. 2017.

MENDES, T. A. B. et al. **Diabetes mellitus: fatores associados à prevalência em idosos, medidas e práticas de controle e uso dos serviços de saúde em São Paulo, Brasil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 27, n. 6, p. 1233-1243, Jun, 2017.

MOLENA-FERNANDES, C. A. et al. **A importância da associação de dieta e de atividade física na prevenção e controle do Diabetes mellitus tipo 2.** Acta Scientiarum. Health Sciences. Maringá, v.27, n.2, p. 195-205, 2015.

MONTEIRO ALL. **Envolvimento de Medicamentos Antineoplásicos na Indução de Dor Neuropática: Bases Fisiopatológicas e Tratamento.** Universidade Federal da Paraíba –UFPB. 2016.

MOREIRA RO, Castro AP, Papelbaum M, Appolinário JC, Ellinger VC, Coutinho WF, et al. **[Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para o diagnóstico de diabéticos polineuropatia distal].** Arq Bras Endocrinol Metab. 2015; 49 (6):944-50.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Padrões de cuidados médicos in diabetes 2016.** Diabetes Care. 2016; 37 Suplemento 1: S14-80.

PEDROSA HC. **Salvando o pé diabético: programa de educação e controle do diabetes [apostilado].** Taquatinga; 2017.

ROLIM LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. **Heterogeneidade clínica e coexistência das neuropatias diabéticas: diferenças e semelhanças entre diabetes melito tipos 1 e 2.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2019;53(7):818-24.

SALAZAR SB. **Neuropatia Autonómica Diabética: Clínica, Diagnóstico e Tratamento**. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. 2016.

SANTOS, L. C. et al. **Treinamento resistido para pacientes diagnosticados com diabetes tipo II**. Braz. J. of Develop, Curitiba, v. 6, n. 2, p. 7228-7239, feb. 2020.

SILVA APS. **Abordagem terapêutica na dor neuropática diabética**. Universidade do Algarve- Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Consenso Detecção e Tratamento das Complicações Crônicas do Diabetes Mellitus**. Arq Bras Endocrinol Metabol 43: 7-13, 2017.

TESFAYE S, Selvarajah D. **Avanços na epidemiologia, patogênese e gestão da neuropatia periférica diabética**. Diabetes Metab Res Rev. 2017; 28 Suppl 1: 8-14.

TESFAYE S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup H, Pekins BA, Baconja M, Vinik AI, Boulton AJ; Painel de especialistas em diabetes em Toronto Neuropatia. **Neuropatia periférica diabética dolorosa: consenso recomendações sobre diagnóstico, avaliação e gestão**. Diabetes Metab Res Rev. 2018; 27 (7): 629-38.

FOGAÇA, J Rocha Vargas. "Ácido Acetilsalicílico (AAS)"; Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/quimica/Acido-acetilsalicilico-aas.htm>. Acesso em 23 de novembro de 2021.

TRINDADE JPL, DINIZ RTM, JÚNIOR TCR, PINHEIRO DM, SILVA JR, SOUZA TF. **Neuropatia diabética e seus cuidados em paciente descompensado: relato de caso**. V Seminário Científico do UNIFACIG – IV Jornada de Iniciação Científica do UNIFACIG –2019.

