

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

**Análise dos fatores clínicos, inflamatórios e genéticos associados à
neuropatia diabética dolorosa na atenção primária**

LUCIANO RAMOS DE LIMA

Brasília
2018

LUCIANO RAMOS DE LIMA

**Análise dos fatores clínicos, inflamatórios e genéticos associados à
neuropatia diabética dolorosa na atenção primária**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde como requisito parcial para obtenção de título de doutor.

Area de concentração Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde

Linha de Pesquisa: Estratégias Interdisciplinares em Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Mani Indiana Funez

Brasília

2018

LUCIANO RAMOS DE LIMA

Análise dos fatores clínicos, inflamatórios e genéticos associados à neuropatia diabética dolorosa na atenção primária

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde como requisito para obtenção de Título de Doutor e de defesa de doutorado.

Banca examinadora

Prof. Dra. Mani Indiana Funez (Presidente)
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Joice Maria da Cunha
Universidade Federal do Paraná

Prof. Dra. Clarissa Cardoso dos Santos Couto Paz
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Djane Braz Duarte
Universidade de Brasília

Prof. Dra. Danielle Kaiser de Souza (Suplente)
Universidade de Brasília

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

RL99a Ramos de Lima, Luciano
Análise dos fatores clínicos, inflamatórios e genéticos
associados à neuropatia diabética dolorosa na atenção
primária / Luciano Ramos de Lima; orientador Mani Indiana
Funez. -- Brasília, 2018.
161 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências e Tecnologias em
Saúde) -- Universidade de Brasília, 2018.

1. Diabetes mellitus;. 2. Dor. 3. Neuropatia diabética.
4. Polimorfismo de nucleotídeo único. 5. Citocinas. I.
Indiana Funez, Mani, orient. II. Título.

Somente poderia dedicar este trabalho a um ser muito especial, um DEUS vivo, fonte de toda sabedoria.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Marina, companheira que muito me ajudou sendo incentivadora para o desenvolvimento desta tese, sem seus estímulos e sugestões seria impossível a realização desta pesquisa. Aos meus queridos filhos, João Pedro e Giulia, desculpe pelos momentos de ausência. À minha mãe que sempre me incentivou e apoiou. Aos meus sogros Hélio e Ilka, obrigado, família por ajudar a cuidar dos meus filhos nos momentos de ausência.

À minha orientadora, Profa. Dra. Mani Indiana Funez, por me conduzir neste trabalho, pela oportunidade do desenvolvimento desta formação. A você, meu eterno carinho, respeito e minha consideração.

Ao grupo de pesquisa Saúde, Cuidado e Envelhecimento (GPSEN), especialmente as docentes Silvana, Cris Renata, Walterlânia e Tânia, e aos alunos envolvidos que muito ajudaram na coleta de dados. Um agradecimento especial às alunas Fernanda Paiva e Ana Catarina.

Em especial à professora Izabel Rodrigues e seus alunos do curso de Farmácia que realizaram as análises dos polimorfismos, meu muito obrigado.

À Agência de fomento FAP/DF, pois esta tese foi parte de um projeto maior intitulado "Abordagem das Condições Crônicas Não Transmissíveis na Atenção Primária à Saúde" que foi contemplado com financiamento no Edital de Demanda Espontânea que custeou parte desta tese.

À UNB pelo apoio financeiro que nos ajudou com as custas desta pesquisa.

Aos participantes desta pesquisa, por terem aceitado o convite e pela disponibilidade durante a coleta de dados.

Às equipes dos Centros de Saúde de Ceilândia número 06 e 08, em especial às enfermeiras Djane, Eliane e Daluz pela disponibilidade em nos acolher para o desenvolvimento deste estudo.

Aos amigos, todos os colegas, professores do Curso de Enfermagem da Universidade de Brasília/Faculdade de Ceilândia, especialmente da Disciplina de Cuidado Integral a Saúde do Adulto e Idoso.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1 Diabetes <i>mellitus</i>	21
2.2 Neuropatia diabética.....	24
2.3 Dor neuropática.....	29
2.4 Inflamação e Diabetes <i>mellitus</i>	32
2.4.1. Citocinas, Diabetes <i>mellitus</i> e neuropatia.....	36
2.5 Polimorfismos em genes de citocina e Diabetes <i>mellitus</i>	40
3. HIPÓTESES.....	44
4. OBJETIVOS.....	45
5. MÉTODO.....	47
5.1 Tipo de estudo.....	47
5.2 Local da pesquisa.....	47
5.3 População/Amostra/Amostragem.....	47
5.4 Fluxograma dos procedimentos metodológicos.....	48
5.5 Procedimentos de coleta de dados.....	50
5.6 Teste piloto.....	57
5.7 Análise de dados.....	57
5.8 Aspectos éticos.....	58
6. RESULTADOS.....	59
6.1 Neuropatia diabética e dor em pés e/ou panturrilhas.....	61
6.2 Características sociodemográficas, clínicas e hábitos de vida.....	64
6.3 Exames bioquímicos, composição corporal e pressão arterial.....	68
6.4 Perfil inflamatório.....	72
6.5 Polimorfismo genético TNF α -308G/A (rs1800629).....	77
7. DISCUSSÃO.....	81
7.1 Neuropatia diabética e dor em pés e/ou panturrilhas.....	81
7.2 Perfil sociodemográfico, clínico e hábitos de vida.....	86
7.3 Perfil bioquímico, composição corporal e pressão arterial.....	91
7.4 Perfil inflamatório.....	97

7.5 Polimorfismo genético TNF- α	107
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	112
9. PRODUÇÕES VINCULADAS AO ESTUDO.....	112
10.CONCLUSÃO.....	113
11.REFERÊNCIAS.....	115
12.APÊNDICES.....	146
12.1 Apêndice A - Instrumento de avaliação do perfil.....	147
12.2 Apêndice B - Instrumento de avaliação de dor.....	148
12.3 Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	149
13. ANEXOS.....	151
13.1 Anexo A- Avaliação da neuropatia diabética.....	152
13.2 Anexo B- Inventário de Depressão de Beck (BDI).....	156
13.3 Anexo C- Parecer do Comitê de Ética.....	158
13.4 Anexo D – Artigo publicado na Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia.....	160
13.5 Anexo E - Artigo submetido na revista International Journal of Diabetes in Developing Countries.....	161

LISTA DE TABELAS

- Tabela 01** – Exame neurológico alterado e descritores qualitativos de dor nos pés e/ou panturrilhas dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (n=213), Brasília, 2016-2017. 63
- Tabela 03** - Características clínicas e hábitos de vida dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}). Brasília, 2016-2017. 67
- Tabela 04** - Características antropométricas, bioquímicas e clínicas dos pacientes com DM2 e do grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}), Brasília, 2016-2017. 71
- Tabela 05** – Níveis plasmáticos de citocinas dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}), Brasília, 2016-2017. 74
- Tabela 06** – Níveis de citocinas plasmáticas e alterações nos testes neurológicos realizados nos pés dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (n=213), Brasília, 2016-2017. 75
- Tabela 07** - Frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo do gene da TNF- α dos pacientes DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}), Brasília, 2016-2017. 77
- Tabela 08** - Frequências genótípicas do polimorfismo TNF- α -308G/A (rs1800629) dos participantes do estudo (n=231) Brasília, 2016-2017 78

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01** - Principais sinais e sintomas da neuropatia diabética. 27
- Figura 02** - Procedimentos metodológicos da pesquisa. Brasília, 2018. 49
- Figura 03** – Aparelho *ProdigyAdvance* - Absorciometria por dupla emissão de raios-x (DEXA). 51
- Figura 04** - Locais de aplicação do monifilamento. 54
- Figura 05** - Locais de aplicação diapasão. 55
- Figura 06** - Locais de aplicação martelo para pesquisa Reflexo Aquileus. 55
- Figura 07** - Avaliação da temperatura. 56
- Figura 08** - Estratificação da amostra (n=213) dividida em pacientes diabéticos (DM2) (n=150) e pacientes do grupo controle (n=63) referente à avaliação de neuropatia e dor em pés e/ou panturrilhas dos participantes. Brasília, 2016-2017. 60
- Figura 09** - Prevalência de neuropatia e dor em pés e/ou panturrilha de pacientes com DM2 (n=150). Brasília, 2016-2017. 61
- Figura 10** - Descrição da dor média (°) em pés e/ou pantorrilhas dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}), (n=213), Brasília, 2016-2017. 62
- Figura 11** - Tempo média (°) de DM2 dos pacientes de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}) Brasília, 2016-2017. 66

- Figura 12** - Descrição de valores médios (°) de glicemia de jejum dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}). Brasília, 2016-2017. 68
- Figura 13** - Descrição de valores média (°) de Hemoglobina glicada dos pacientes DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}). Brasília, 2016-2017. 69
- Figura 14** - Correlação entre intensidade de dor nos pés e/ou panturrilhas e níveis de TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-2 e IL-10 dos pacientes com DM2. Brasília, 2016-2017. 76
- Figura 15** - Níveis médios de citocinas dos pacientes com DM2 (N^{+/-} D^{+/-}) e do grupo controle de acordo com o genótipo GG para TNF- α -308G/A, dos participantes do estudo (n=213) Brasília, 2016-2017. 79
- Figura 16** - Níveis médios das citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias dos pacientes DM2 (N^{+/-} D^{+/-}) e do grupo controle de acordo com o genótipo GA para TNF- α -308G/A, dos participantes do estudo (n=213), Brasília, 2016-2017. 79
- Figura 17** - Níveis médios das citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias dos pacientes DM2 (N^{+/-} D^{+/-}), e do grupo controle de acordo com o genótipo AA para TNF- α -308G/A, dos participantes do estudo (n=213), Brasília, 2016-2017. 80

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

α -	<i>Alfa</i>
β -	<i>Beta</i>
δ -	<i>Delta</i>
AACE -	<i>Association of American Clinical Endocrinologists</i>
ADA -	<i>American Diabetes Association</i>
AVE -	Acidente Vascular Encefálico
BDI -	Beck Depression Inventory
<i>bpm</i> -	<i>Batimentos por minutos</i>
CCL2 -	<i>Chemokines, Chemokine C-C motif/Ligand 2 (quimiocina ligante 2 –motivo C-C /CCL2)</i>
CNS -	Conselho Nacional de Saúde
CXCL1-	<i>Chemokines, including chemokine– C-X-C motif- ligand 1/ CXCL1 (quimiocina ligante 1 – motivo C-X-C).</i>
DAC -	Doença da artéria coronária
DEXA -	Absorciometria por dupla emissão de raios-x
DNA -	Ácido Desoxirribonucleico
DM -	Diabetes Mellitus
DM2 -	Diabetes Mellitus Tipo 2
DM1 -	Diabetes Mellitus Tipo 1
DP -	Desvio padrão
DVP -	Doença Vascular Periférica
DCNTs-	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
ECA-	Enzima Conversora de Angiotensina
ECN -	Escore de comprometimento neuropático
EDTA -	<i>Etilenodiaminotetracético</i>
ELISA -	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ENV -	Escala Numérica Visual
EROs -	Espécies Reativas de Oxigênio
ESF -	Estratégia Saúde da Família
ESN -	Escore de sintoma neuropático
EUA -	Estados Unidos da América

g -	Grama
h -	Hora
HbA1c -	Hemoglobina glicada
HIV -	Vírus da imunodeficiência humana
Hz -	Hertz
IASP -	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC -	Intervalo de confiança
IECA -	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IGF -	<i>Insulinlike growth fator</i> (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina)
IL-1 -	Interleucina 1
IL-1 α -	Interleucina 1 alfa
IL-1 β -	Interleucina 1 beta
IL-2 -	Interleucina 2
IL-4 -	Interleucina 4
IL-6 -	Interleucina 6
IL-8 -	Interleucina 8
IL-10 -	Interleucina 10
IL-12 -	Interleucina 12
IL-16 -	Interleucina 16
IFN- β -	Interferon gamma (Interferon beta)
IFN- γ -	Interferon gamma (Interferon gamma)
IMC -	Índice de Massa Corporal
HAS -	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL -	<i>High Density Lipoproteins</i> (lipoproteínas de alta densidade)
JNKs -	<i>c-Jun N-terminal kinases</i> (c-Jun N-terminal quinase)
K -	<i>Potássio</i>
kg/m ² -	Quilograma por metro quadrado
LANSS -	<i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i>
LDL -	<i>Low Density Lipoproteins</i> (lipoproteínas de baixa densidade)
LPS -	<i>Lipopolysaccharides</i> (Lipopolissacarídeo)
M -	<i>Média</i>

MAPK -	<i>Mitogen-Activated Proteinkinase</i> (Proteína-quinase ativada por mitógenos)
Máx -	Máximo
Mín -	Mínimo
MG -	Minas Gerais
mg/dL -	Miligrama por decilitro
mmHg -	Milímetros de mercúrio
MNSI-	<i>Michigan Neuropathy ScreeningInstrument</i>
Na -	<i>Sódio</i>
ng/μL -	<i>Nanograma por microlitro</i>
NK -	<i>Natural Killer</i>
NC -	Neuropatia Central
ND -	Neuropatia Diabética
NDD -	Neuropatia diabética dolorosa
NF-κB -	Nuclear factor-κB (fator de transcrição nuclear kappa B)
NGF -	<i>Nervegrowthfactor</i> (Fator de Crescimento do Nervo)
NP -	Neuropatia Periférica
O ₂ -	Oxigênio
OMS -	Organização Mundial de Saúde
PA -	Pressão arterial
PAS -	Pressão arterial sistólica
PAD -	Pressão arterial diastólica
PCR -	Proteína C reativa
PGC -	Percentual de gordura corporal
pg/mL -	Picograma por mililitro
PKC -	Proteinkinase C (Proteínaquinase C)
PET –	<i>Positron emission tomography</i> (tomografia por emissão de pósitrons)
PSP -	Perda da sensibilidade protetora
SBD -	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCA -	Síndrome Coronariana Aguda
SCC -	Síndrome Coronariana Crônica
SES/DF-	Secretaria de Saúde do Distrito Federal

SM -	Salário mínimo
SM -	Síndrome metabólica
SNP -	Sistema Nervoso Periférico
SNP -	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SNC -	Sistema Nervoso Central
SPSS -	<i>Software Package for the Social Sciences</i>
SRA -	Sistema renina-angiotensina
SUS -	Sistema Único de Saúde
TCLE -	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β -	<i>Transforming Growth Factor beta</i> (Fator de transformação do crescimento beta)
TGO -	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP -	Transaminase glutâmico-pirúvica
TOTG -	Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)
TNF- α -	<i>Tumor necrose factor alpha</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
TUG -	<i>Timed Up and Go</i>
UBS -	Unidade Básica de Saúde
X ² -	Qui-quadrado

LIMA, L. R. Análise dos fatores clínicos, inflamatórios e genéticos associados à neuropatia diabética dolorosa na atenção primária. 2018. 161p. (Doutorado). Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PPGCTS), Faculdade de Ceilândia (FCE), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, 2018.

RESUMO

A neuropatia diabética (ND) é uma disfunção crônica que pode estar associada à presença de dor, acometendo pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A inflamação é um mecanismo patogênico essencial implicado no desenvolvimento e na progressão da ND. O objetivo do estudo foi comparar fatores clínicos, morfológicos, bioquímicos, inflamatórios e genéticos de pacientes com e sem neuropatia diabética dolorosa em Região Administrativa do Distrito Federal. Como método adotou-se um estudo quantitativo do tipo caso-controle em duas Unidades Básicas de Saúde da Regional Administrativa de Ceilândia do Distrito Federal. A amostra foi de 213 indivíduos, sendo 150 com DM2 selecionados de forma aleatória e 63 controles saudáveis. Foram utilizados na coleta de dados: antropometria, densitometria óssea, coleta de sangue (avaliação bioquímica, citocinas e polimorfismo genético), avaliação da neuropatia diabética, verificação da pressão arterial, perfil sociodemográfico, clínico, hábitos de vida, avaliação da dor e sintomas depressivos. Os dados foram analisados utilizando-se o programa SPSS 20.0. A prevalência de ND foi de 56,0% e de dor em pés e/ou panturrilhas de 65,3%, sendo que o grupo com ND apresentou maior intensidade de dor. Os pacientes com ND dolorosa apresentaram pior sensibilidade nos exames de percepção vibratória, estímulo doloroso, reflexo Aquileu e temperatura. Menor tempo de escolaridade, ocupação (ativo) e naturalidade nordestina foram associados à ND. O sono prejudicado e sintomas depressivos foram mais evidentes nos pacientes com ND dolorosa. A prevalência de HAS foi significativamente maior naqueles com improvável neuropatia diabética, porém com dor. Aqueles com ND apresentaram maiores níveis de glicemia, hemoglobina glicada, baixos níveis de LDL e menor pressão arterial diastólica. Maiores níveis plasmáticos de TNF- α foram observados nos grupos de pacientes sem dor (sem neuropatia/sem dor e com neuropatia não dolorosa). O grupo sem neuropatia e sem dor também apresentou maiores níveis de IL-2. Correlações negativas foram evidenciadas entre os níveis plasmáticos de IL-2 e IL-10 com a intensidade da dor em pés e/ou panturrilhas dos pacientes com DM2. O aumento de citocinas observado nos grupos sem dor parece não depender do polimorfismo na posição -308 da região promotora do gene para TNF- α tendo em vista que somente nos pacientes com genótipo AA foram encontrados maiores níveis plasmáticos de IL-2 e TNF- α . Assim, observou-se que pacientes com DM2 apresentam-se clinicamente diferentes quanto à ND, deste modo a avaliação sistemática associada ao perfil bioquímico e inflamatório podem ser indicadores a ser considerados no acompanhamento do paciente com DM2 na atenção primária.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Dor; Neuropatia diabética; Polimorfismo de nucleotídeo único; Citocinas.

LIMA, L. R. Analysis of clinical, inflammatory and genetic factors associated with painful diabetic neuropathy in primary care. 2018. 161p. (PhD). Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PPGCTS), Ceilândia Faculty (FCE), Brasília University (UnB), Brasília, Brazil, 2018.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy (DN) is a chronic dysfunction that may be associated with the presence of pain, affecting patients with diabetes mellitus type 2 (DM2). Inflammation is an essential pathogenic mechanism involved in the development and progression of DN. The objective of the study was to compare clinical, morphological, biochemical, inflammatory and genetic factors of patients with and without painful diabetic neuropathy in the Administrative Region of Federal District. As a method, a quantitative case-control study was used in two Basic Health Units of the Ceilândia, Administrative Region of the Federal District. The sample consisted of 213 subjects, 150 randomly selected DM2 and 63 healthy controls. The following data were used: anthropometry, bone densitometry, blood collection (biochemical evaluation, cytokines and genetic polymorphism), diabetic neuropathy evaluation, blood pressure, sociodemographic profile, clinical profile, life habits, pain evaluation and depressive symptoms. The data were analyzed using the SPSS 20.0 program. The prevalence of DN was 56.0% and pain in feet and / or calves of 65.3%, and the D group presented greater pain intensity. Patients with painful DN presented worse sensitivity in vibration perception, pain stimulus, Aquileu reflex and temperature. Less schooling, occupation (active) and Northeastern naturalness were associated with DN. Impaired sleep and depressive symptoms were more evident in patients with painful DN. The prevalence of hypertension was significantly higher in those with unlikely diabetic neuropathy, but with pain. Those with DN had higher levels of glycemia, glycated hemoglobin, low levels of LDL and lower diastolic blood pressure. Plasma TNF- α levels were observed in the groups of patients without pain (without neuropathy / painless and non-painful neuropathy). The group without neuropathy and without pain also presented higher levels of IL-2. Negative correlations were evidenced between plasma levels of IL-2 and IL-10 with the intensity of pain in feet and / or calves of patients with DM2. The increase in cytokines observed in the painless groups does not appear to depend on the polymorphism at the -308 position of the promoter region of the TNF- α gene, since only in AA genotype patients were found higher plasma levels of IL-2 and TNF- α . Thus, it was observed that patients with DM2 present clinically different for DN, so the systematic evaluation associated with the biochemical and inflammatory profile can be indicators to be considered in the follow-up of patients with DM2 in primary care.

Keywords: Diabetes mellitus; Pain; Diabetic neuropathy; Single nucleotide polymorphism; Cytokines

1, INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 422 milhões de pessoas no mundo são portadoras de diabetes *mellitus* (DM). Em 2010, cerca de 1,6 milhões de indivíduos foram a óbito devido ao DM, dos quais 80% vivem em países de baixa e média renda¹. No Brasil, cerca de 14 milhões de pessoas são portadoras da doença. No Distrito Federal, 200 mil pessoas convivem com a doença e, especificamente em Ceilândia, cerca de 9 mil são cadastrados junto à Secretaria de Estado de Saúde². Aproximadamente 30% dos pacientes diabéticos desenvolvem neuropatia diabética dolorosa (NDD), que se manifesta como dor espontânea, hiperalgesia e/ou alodinia³⁻⁷.

Geralmente essa patologia é silenciosa e, durante sua evolução clínica, podem surgir complicações como a retinopatia, nefropatia, neuropatia, doenças cardiovasculares e vasculares^{1,8-18}. Dentre essas complicações, destaca-se a neuropatia periférica (NP), uma disfunção crônica que pode estar associada à presença de dor atingindo até 50% dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)^{12,14}.

Os pacientes diabéticos com NP, também descrita como neuropatia diabética (ND), apresentam um complexo quadro clínico, com presença de sintomas que podem ser identificados de forma aguda ou gradual, diretamente associados à lesão tecidual e inflamação. Nesses casos, a dor neuropática pode ser um sintoma, usualmente descrito como queimação, dor em pontada, parestesia e dormência; ocorrendo piora no repouso, sobretudo à noite, e melhora com atividades e caminhadas^{4,12,19,22-23}.

O descontrole e a variabilidade glicêmica têm relação direta com NDD, pois induzem lesões nos neurônios sensoriais e sintomas agudos de neuropatia ao mesmo tempo em que contribuem para a evolução do quadro clínico e, conseqüentemente, para sua cronicidade²⁴. Na França, uma prevalência de 20,3% de dor crônica foi identificada em membros inferiores de 885 pacientes com características neuropáticas²³. Especificamente no Brasil, a ND pode variar entre 19,1% a 58%, dependendo do local de realização da pesquisa¹⁹. Entretanto, todos os estudos realizados no Brasil até o momento foram em nível ambulatorial.

Adicionalmente, os pacientes que apresentam NDD desenvolvem respostas inflamatórias tanto na fase aguda quanto na crônica, levando ao dano celular em

virtude da persistência do estímulo inflamatório e ao estresse oxidativo, com a contribuição de muitos fatores^{18,25-28}.

Nessa linha de reflexão, existe na literatura uma forte ligação de interrelações entre a inflamação crônica, a obesidade e a resistência à insulina na DM2, que podem desempenhar um papel crítico na patogênese das complicações neuropáticas^{21,24,29-39}.

Uma importante resposta desse complexo inflamatório é o aumento dos níveis de citocinas. As principais citocinas envolvidas nesse processo são classificadas como: 1) pró-inflamatórias, sendo as principais: fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) interleucina-2 (IL-2), e interleucina-8 (IL-8), entre outras; 2) anti-inflamatórias, sendo as principais: interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento de células T beta (TGF- β), ambas estão relacionadas com a fisiopatologia de síndromes dolorosas^{12,18,25-27,40-43}.

Nesse sentido, alguns estudos têm buscado evidenciar a presença de ND e relacionar ao perfil de citocinas no intuito de utilizá-las como marcadores do processo inflamatório subjacente às condições dolorosas⁴⁴⁻⁴⁷. Estudos têm demonstrado a relação entre citocinas, dor e ND, contudo em avaliações realizadas em nível ambulatorial e hospitalar, o que evidencia uma realidade de complicações mais evoluídas e com maior prejuízo associado ao desenvolvimento do DM2. Esses estudos têm demonstrado que o perfil de citocinas inflamatórias vem aumentando de acordo com anos de evolução de DM2, evidenciando prejuízos na qualidade de vida e no cotidiano desses pacientes.

Destaca-se que os estudos encontrados no Brasil, com pacientes diabéticos com perfil de inflamação associado às citocinas, são desenvolvidos em indivíduos com alterações de retina⁴⁸, na síndrome metabólica⁴⁹, em tratamento periodontal⁵⁰ e com ulceração dos pés⁵¹.

Assim, após o exposto dos estudos analisados, não foram encontrados no Brasil estudos que investigassem a ND na atenção primária no contexto do Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS). Ainda não há tratamentos aprovados para a prevenção ou cura da neuropatia, apenas terapias relacionadas ao controle da dor de eficácia variável estão disponíveis. A inflamação é um mecanismo patogênico essencial implicado no desenvolvimento e na progressão da ND. Além disso, os níveis plasmáticos dessas citocinas podem estar sob controle genético e os

polimorfismos localizados nas regiões reguladoras dos seus genes podem afetar os seus níveis de produção^{25,52}.

Considerando, portanto, as proporções epidêmicas que o DM tem apresentado, associado ao fato da ND ser uma das principais complicações que acometem tais pacientes, este estudo, baseado na análise dos fatores relacionados à resposta imune-inflamatória desses pacientes, pode contribuir para a definição de estratégias terapêuticas e reconhecimento precoce das complicações do DM nessa população. A proposta deste estudo é a continuidade de outra pesquisa que tem sido desenvolvida no grupo de pesquisa Saúde, Cuidado e Envelhecimento, da Universidade de Brasília-Campus Ceilândia, no qual se está identificando e caracterizando a dor neuropática em pacientes com DM2, os prejuízos na qualidade de vida e na saúde mental, bem como o perfil sociodemográfico e clínico desses indivíduos. Especificamente para esta tese, a inovação consiste na associação do reconhecimento da ND relacionado ao perfil inflamatório com presença de citocinas bem como na avaliação de polimorfismo para tais mediadores, perfil lipídico e perfil glicêmico. Em Ceilândia, os pacientes que convivem com DM2 têm apresentado muitas complicações, conforme evidenciado por estudo realizado em uma Unidade Básica de Saúde da Ceilândia com vistas a identificar a ND relacionando-a à dor neuropática. Em um estudo piloto foram avaliados 26 pacientes, identificando-se baixa escolaridade e obesidade, de modo que a prevalência de ND na população de estudo foi de 3,8%, do qual 01 paciente apresentou alterações ao exame dos pés e risco de desenvolvimento de pé diabético segundo os parâmetros adotados no estudo. Porém, a prevalência de dor nos pés e / ou panturrilhas foi de 19,2% demonstrando que a dor com característica de neuropatia pode estar presente antes das alterações neurológicas detectáveis⁵³.

Nesse contexto, a identificação de tais complicações revela-se uma vertente importante a ser investigada, fornecendo dados para propostas que envolvam sua detecção precoce bem como controle metabólico e de sintomas dolorosos, evitando assim maiores prejuízos aos indivíduos, famílias e sociedade. O Ministério da Saúde já atua de forma preventiva, recomendando a identificação de sinais precoces de perda de sensibilidade que auxilia na prevenção de complicações da ND, como o pé diabético^{8,12,54}. Destaca-se que já está estabelecido, tanto nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes e no Ministério da Saúde, o envolvimento do enfermeiro como um dos membros integrantes da equipe na atenção primária para

essa investigação. Ademais, tal avaliação de perda de sensibilidade, somada à identificação de um possível processo inflamatório deletério e persistente, com caracterização do perfil de citocinas envolvidas e de marcadores de descontrole metabólico e bem como da condição dolorosa subjacente. Estes fatores podem ajudar a contribuir para a identificação e o reconhecimento precoce das complicações neuropáticas, subsidiando, assim, a tomada de decisão em atenção primária no sentido de atender às reais necessidades dos usuários.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes *mellitus*

No Brasil, após a década de 1960, ocorreram mudanças nas características da prevalência de doenças devido às transições demográficas e epidemiológicas, evidenciado pelo aumento da expectativa de vida ao nascer e pela mudança na morbimortalidade, causando, assim, um aumento significativo da população de idosos. Essa mudança refletiu no perfil de doenças, pois as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) apareceram com maior prevalência, destacando-se o diabetes *mellitus* (DM) como um grande problema de saúde pública^{54,55}.

As DCNTs representam um desafio na atualidade, com um impacto significativo e um aumento do número de mortes prematuras, sendo consideradas as principais causas de morte no mundo. Dos 38 milhões de vidas perdidas em 2012 por DCNTs, 16 milhões, ou seja, 42%, eram prematuras e evitáveis (um aumento de 14,6 milhões de mortes em relação a 2000). No Brasil, as DCNTs são responsáveis por 72% das causas de morte e o DM representa 5,2% dessas. Nesse sentido, o DM passa a ser uma das quatro DCNTs de maior impacto mundial, priorizado no Plano de Ação 2008 - 2013 da Organização Mundial de Saúde (OMS), evidenciado pelo aumento da prevalência e das taxas de mortalidade⁵⁷⁻⁵⁹.

O número de pessoas com DM2 aumentou de 108 milhões, em 1980, para 422 milhões, em 2014²⁹. Esse número vem crescendo significativamente nas últimas décadas, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, no mundo há 415 milhões de DM, um em cada 11 adultos, índice que alcançará 471 milhões até 2035. No Brasil, 14 milhões de pessoas convivem com esse problema, o que corresponde a 6% da população¹.

Atualmente, existem mais de 13 milhões de pessoas no Brasil que convivem com o DM, representando 9,6% da população. O DM é definido pela Sociedade Brasileira de Diabetes não como uma única doença, mas como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta, em comum, a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas¹².

A classificação proposta pela OMS, pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e também pela Sociedade Brasileira de Diabetes inclui quatro classes

clínicas: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2), DM gestacional e outros tipos de diabetes^{12,59-61}.

O DM1 aparece geralmente na infância ou adolescência e concentra entre 5 e 10% do total de pessoas com DM. Por outro lado, o DM2 acomete cerca de 90% dos casos, e se manifesta mais frequentemente em adultos, mas crianças também podem apresentá-lo. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos^{12,8,22}.

O DM2 caracteriza-se por defeitos na ação, secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. Nesses casos, observa-se que a resistência à insulina e o defeito na função das células beta pancreáticas estão presentes precocemente na fase pré-clínica da doença. Nas últimas décadas, foi possível a identificação de numerosas variantes genéticas associadas a DM2, mas ainda uma grande proporção da herdabilidade permanece inexplicada. Entre os fatores ambientais associados, estão sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento. Observa-se, ainda, que o DM2 é causado por uma interação de fatores genéticos e ambientais e que a maioria dos pacientes com esse tipo de DM apresenta sobrepeso ou obesidade^{18,60, 62-64}.

A evolução para o DM2 ocorre em um período de tempo variável, podendo passar por estágios intermediários que recebem a denominação de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. Tais estágios são decorrentes de uma combinação de resistência à ação insulínica e disfunção de células beta pancreáticas^{12,24,44,40,50,52}.

Atualmente, são três critérios aceitos para o diagnóstico do DM com utilização da glicemia: 1°. sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dl, - compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições; 2°. glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl; 3°. Glicemia de 2 h pós-sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dl¹².

Segundo o Ministério da Saúde, esses sintomas podem se desenvolver rapidamente no DM1, podendo ser sutis, estar totalmente ausentes ou se desenvolver muito lentamente no DM2^{1,8,22}. Também podem indicar suspeita clínica: fadiga, fraqueza, letargia, glicosúria, entre outros. Outro critério para o diagnóstico do DM é a avaliação dos valores glicêmicos obtidos através de exames laboratoriais, como o teste de glicemia de jejum (8 a 12 horas), o teste de glicemia casual (sem

padronização do tempo após a última refeição) e o teste oral de tolerância à glicose (TOTG)^{12,35,64-65}.

Os principais fatores de risco para o DM2 que devem ser avaliados e identificados são: diminuição da tolerância à glicose e/ou glicose de jejum alterada; pressão arterial alta; hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; sobrepeso e/ou obesidade com gordura concentrada em região abdominal; histórico familiar de primeiro grau; outra condição de saúde associada ao DM, como a doença renal crônica; síndrome de ovários policísticos; apnéia do sono e uso prolongado de glicocorticoides¹².

A alteração glicêmica persistente (hiperglicemia crônica) no DM é o fator primário que leva ao desenvolvimento de degenerações crônicas associadas a alterações vasculares e neurológicas. Quando o controle glicêmico e/ou o tratamento do DM não são realizados de forma adequada podem ocorrer complicações agudas ou crônicas resultantes de alterações metabólicas e fisiológicas. As complicações agudas que envolvem alterações metabólicas são a cetoacidose diabética, o coma hiperosmolar não-cetótico e a hipoglicemia. As complicações crônicas estão relacionadas a danos macrovasculares como a doença arterial coronariana, a doença vascular periférica (DVP), o acidente vascular encefálico (AVE), danos microvasculares como a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia diabética^{4,6,30,45,65}.

Dentre as complicações desencadeadas pelo DM as quais desenvolvem ou influenciam o aparecimento de lesões, destaca-se a neuropatia, que apresenta sinais e sintomas característicos evariáveis de acordo com o tipo de complicação e com os tipos de nervos afetados, sendo classificados como sensitivos (formigamento, dormência ou queimação dos pés e mãos, dores locais e desequilíbrio), motores (fraqueza e atrofia muscular) e autonômicos (pele seca, distúrbios digestivos e urinários, descontrole cardiovascular, alterações da sudorese, impotência sexual, dentre outros)^{12, 46,66-67}.

A ND é associada a fatores intrínsecos (doença vascular periférica), fatores extrínsecos (biomecânica do pé) e fatores de risco como as condições comportamentais do indivíduo, comorbidades, idade avançada, duração do DM e fatores psicossociais, aumenta a susceptibilidade ao aparecimento de lesões cutâneas nos membros inferiores, podendo desenvolver o pé diabético, condição

clínica que, se não tratada adequadamente, pode culminar com amputação^{8,11,54,67-68}.

Os pacientes com DM, especialmente com ND, devem receber uma assistência integral e interdisciplinar permitindo uma melhor adesão terapêutica, com vistas a identificar complicações e comorbidades, minimizando riscos. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes¹² e o Ministério da Saúde^{8,54} é importante que a atenção à saúde seja realizada de forma eficaz por meio da implementação de prevenção efetiva, podendo ser primária e secundária. A primeira busca, mediante a prevenção, retardar o início do DM por meio de intervenções que abordem as alterações no estilo de vida. Por outro lado, a prevenção secundária direciona-se à prevenção de complicações agudas ou crônicas, com o controle metabólico, tratamento de comorbidades, prevenção do desenvolvimento do pé diabético, rastreamento para diagnóstico e tratamento precoce de complicações como retinopatia, insuficiência renal, neuropatia e medidas para diminuir o consumo de tabaco o qual que tem relação direta com a mortalidade associada às complicações cardiovasculares.

A educação em saúde também faz parte do cuidado para orientar o paciente e a família sobre a importância da adesão terapêutica e da autonomia para o autocuidado, principalmente para pacientes com neuropatia^{22,31,57}.

Nesse sentido, faz-se necessário discutir-se acerca da neuropatia diabética a fim de um melhor entendimento sobre essa complicação que pode atingir até 50% dos pacientes, com a evolução temporal da DM em diferentes grupos de pacientes analisados nos âmbitos nacional e internacional¹².

2.2 Neuropatia diabética

As neuropatias são desordens relacionadas a muitas enfermidades sistêmicas ou próprias do Sistema Nervoso Periférico (SNP), que podem associar-se a disfunções do Sistema Nervoso Central (SNC). São divididas em neuropatia central (NC) e neuropatia periférica (NP), esta última pode apresentar-se como neuropatia sensoriomotora e/ou neuropatia autonômica^{12,68-70}. O Ministério da Saúde na atenção aos pacientes com DM2 define neuropatia diabética como um quadro variado, com múltiplos sinais e sintomas, dependentes de sua localização em fibras

nervosas sensoriais, motoras e/ou autonômicas. A neuropatia pode variar de assintomática até fisicamente incapacitante^{8,54}.

A lesão neurológica é extensa no paciente com ND, pois pode envolver todo o SNP em seus componentes sensoriomotor e autônomo, com clínica característica de natureza metabólica e/ou microvascular. Estudos clínicos têm revelado predominância da neuropatia sensoriomotora. Contudo, essa situação pode ocorrer em razão da metodologia empregada, já que os testes de função autonômica são mais difíceis de uso rotineiro, pois envolvem métodos e equipamentos mais sofisticados. Desse modo, o quadro clínico da ND pode variar amplamente, desde as formas assintomáticas até a presença de manifestações pouco específicas, somáticas e/ou autonômicas¹².

A fisiopatologia da ND envolve alterações anatomopatológicas com presença de lesões neurais, gliais, vasculares e do tecido conjuntivo dos nervos periféricos. O marco estrutural é a atrofia, perda de fibras mielinizadas e não-mielinizadas, acompanhadas de degeneração walleriana, desmielinização paranodal e segmentar, associada a uma discreta resposta regenerativa^{18,71-72}.

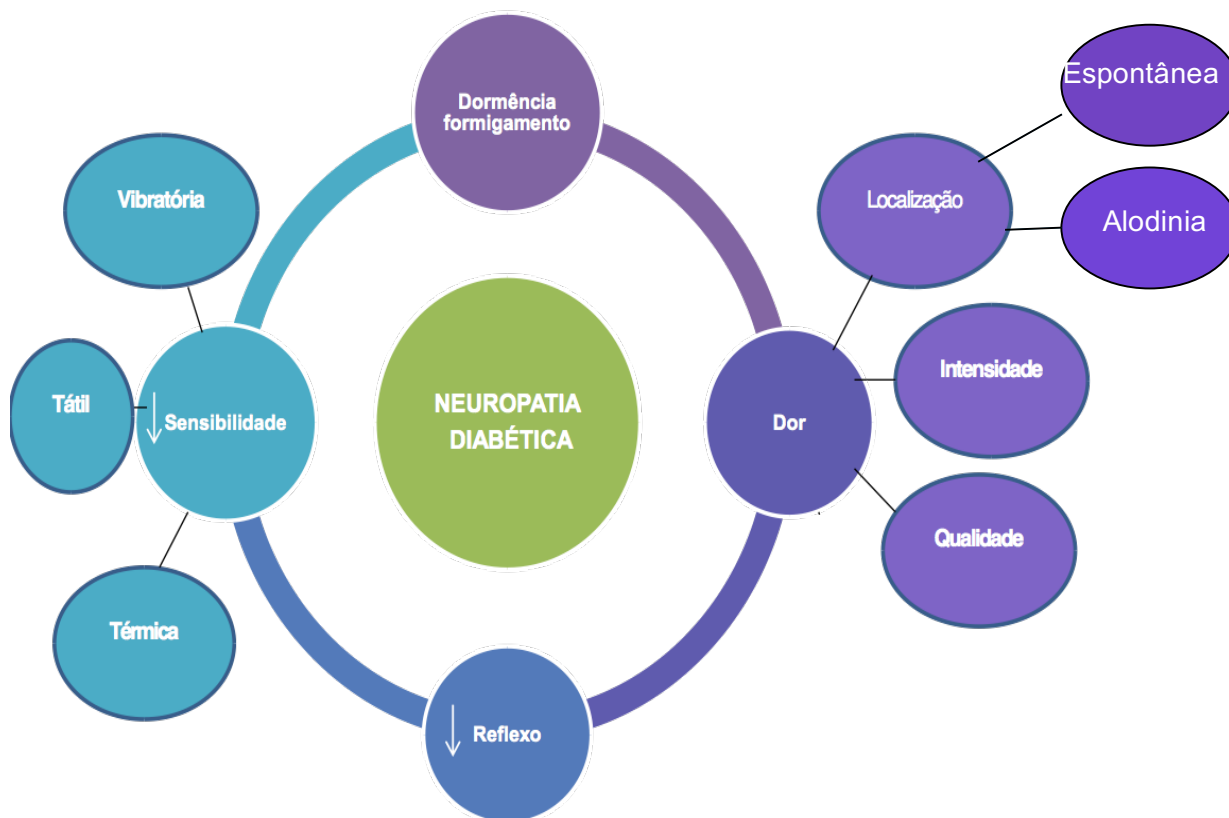
Nesse complexo de alterações celulares, a avaliação clínica pode identificar que a redução do número de axônios produz a maioria dos sintomas dos pacientes e relaciona a perda de fibras sensitivas à redução da sensibilidade, à desmielinização, à parestesia e à disestesia. A dor e a parestesia são fenômenos relacionados com a geração de despolarizações ectópicas, características de membranas instáveis de axônios lesados ou de brotamentos^{12,14,71-72}.

Essas alterações supracitadas podem apresentar-se: 1) Como queimação e formigamento superficial devido ao aumento no disparo de fibras danificadas e/ou anormalmente excitáveis, particularmente brotamentos e fibras em regeneração; 2) Como pontadas ou choques devido à atividade espontânea e aumento da mecanossensibilidade. Perda da inibição segmentar das fibras mielinizadas grossas e das fibras finas amielínicas. Impulsos ectópicos gerados em áreas desmielinizadas de axônios mielinizados. Aumento do disparo causado por estimulação fisiológica das terminações aferentes nociceptivas; 3) Como câimbra e dor muscular devido à lesão dos nervos motores, há uma alça reflexa na qual a entrada do sinal noceptivo ativa neurônios motores da medula espinhal, levando a espasmo muscular que, por sua vez, ativa os nociceptores musculares os quais levam um novo estímulo ao nível medular, perpetuando o espasmo e a dor⁷¹⁻⁷⁵.

Nesse contexto de identificação dessas alterações frente às lesões neurológicas, a identificação da ND ocorre por detectar o distúrbio neurológico precocemente na evolução de DM2. Em ambos os tipos de diabetes, o acometimento neuropático dos pacientes, constituído em triopatia diabética – oftalmo, nefro e neuropatia – é um importante problema de saúde, que ocasiona morbidade e mortalidade bem como piora significativamente a qualidade de vida por incapacitação e diminuição de sobrevida^{1,12,54,56}.

Ainda nesse sentido, a identificação dos sintomas da ND baseia-se na identificação do quadro clínico com os sintomas e sinais clínicos típicos e na realização de testes neurológicos. As principais manifestações clínicas compreendem parestesia ou queimação em membros inferiores, formigamento, pontadas, choques, agulhadas em pernas e pés, desconforto ou dor ao toque leve e/ou mínimo estímulo (lençóis, cobertores ou algodão) e queixas de diminuição ou perda de sensibilidade tátil, térmica ou dolorosa. Ainda que a predominância de sintomas e sinais se localize nos membros inferiores, os membros superiores também podem ser afetados. É importante destacar que a ausência de sintomas e sinais de parestesia anteriormente mencionados não exclui a neuropatia, pois alguns pacientes evoluem direto para a perda total de sensibilidade. Os testes neurológicos básicos envolvem a avaliação de sensibilidade e pesquisa de reflexos tendinosos^{12,54,56,59}, (Figura 1).

Nesse contexto, destaca-se a importância da equipe de enfermagem, pois o Ministério da Saúde estabelece que o enfermeiro é membro integrante e ativo em busca da prevenção e tratamento da neuropatia. Na prevenção, é de sua atribuição solicitar exames e, após confirmar o diagnóstico do DM2, encaminhar para a consulta médica edemais integrantes da equipe multiprofissional. Logo, nessa fase, caso o enfermeiro já observe sinais de neuropatia, deverá realizar a avaliação dos pés com vistas a buscar alterações presentes^{12,54}.



Fonte: criada pelo autor

Figura 1: Principais sinais e sintomas da neuropatia diabética.

Ainda, para o Ministério da Saúde, durante a consulta de enfermagem e/ou médica, alguns aspectos da história do paciente são essenciais para a identificação das pessoas de maior risco de presenças de complicações do DM2, como a presença de ND e, por fim, a ulceração dos pés. O enfermeiro deve proceder com a avaliação da pele quanto a sua integridade, turgor, coloração e manchas. Os membros inferiores devem ser avaliados nos seguintes aspectos: unhas, dor, edema, pulsos pediosos, lesões de articulações (flexão, extensão, limitações de mobilidade, edemas) e pés (bolhas, sensibilidade, ferimentos, calosidades e corte das unhas). Algumas condições contribuem para a ulceração nos pés do diabético, das quais a neuropatia geralmente é o evento inicial mais importante⁸.

Outros fatores a serem identificados, além da ND, são a pressão plantar excessiva e o trauma repetitivo como fator causal de úlceras. O exame físico minucioso dos pés didaticamente pode ser dividido em quatro etapas: avaliação da pele, musculoesquelética, vascular e neurológica (perda de sensibilidade protetora, vibratória, quente e frio e reflexos tendinosos)^{8,12,54,70}.

Nesse enfoque, a enfermagem tem-se dedicado aos estudos de avaliação dos pés de pacientes com vistas ao pé diabético⁷⁶. Estudo que caracterizou indivíduos com DM da rede básica de saúde em relação aos fatores desencadeantes do pé diabético observou que 73% do conjunto de indivíduos apresentaram higiene/corte de unhas impróprios, 63% pele ressecada/descamativa, 52% unhas alteradas, 49% calos/rachaduras e 33% pé plano. Na classificação de risco, identificaram-se 7,9% com insensibilidade plantar e 6,9% com insensibilidade plantar associada à deformidade nos pés⁷⁷.

Após o reconhecimento da equipe de enfermagem na identificação de sinais e sintomas da ND, enfatiza-se que esses sintomas estão relacionados ao acometimento dos nervos os quais, como citado anteriormente, podem associar-se ao comprometimento de suas fibras motoras, sensitivas e autonômicas de maneira combinada ou isolada. São, portanto, recomendadas três avaliações: 1. Acometimento motor - sintomas positivos (fasciculações e câimbra), sintomas negativos (fraqueza e atrofia); 2. Acometimento sensitivo - sintomas negativos com perda de sensibilidade (fibras grossas-tato, propriocepção e vibratória); fibras finas - dor, temperatura e tato afetivo) sintomas positivos (parestesia e dor neuropática); 3. Acometimento autonômico (hipotensão postural, gastroparesia, disfunção erétil, disfunções intestinais e urinárias e alterações da sudorese)^{20,68,72}.

Entre os protocolos adotados no Brasil, o recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes estabelece a avaliação de sensibilidade dolorosa (palito ou agulha), tátil (algodão ou monofilamento de Semmes- Weinstein 5.07 – 10 g), térmica (quente/ frio) e vibratória (diapasão de 128 Hz ou bioestesiômetro); pesquisa de reflexos tendinosos (aquileu, patelar e tricipital); medida de pressão arterial sistêmica em posições deitada e ortostática (hipotensão postural: redução da pressão arterial sistólica > 20 mmHg 1 minuto após assumir posição ortostática); frequência cardíaca de repouso: sugestiva de disautonomia cardiovascular quando o valor estiver acima de 100 bpm¹².

Outros testes neurológicos mais complexos e de difícil realização rotineira confirmam lesão neurológica, como: avaliação de neurocondução, especialmente em membros inferiores ou testes sensoriais quantitativos; testes da regulação autonômica cardiovascular: medidas do intervalo entre duas ondas R, manobra de Valsalva, teste postural passivo, arritmia sinusal respiratória e esforço isométrico; cintilografia com metaiodobenzilguanidina e tomografia por emissão de

pósitrons (PET) com 11-c-hidroxiefedrina; medidas diretas da integridade simpática cardíaca^{12,63,78-79}.

2.3 Dor neuropática

A dor é uma experiência complexa e subjetiva. A diversidade de fatores que interferem na interpretação e resposta – *dor* - constitui-se o maior obstáculo para a resolução dos conflitos pertinentes à sua conceituação. Alguns entendem a dor como uma experiência unidimensional, sensitiva, descrita como uma resposta fisiológica simples, predita e decorrente de um estímulo mecânico, térmico ou químico associado a traumas cirúrgicos ou doenças agudas⁸⁰. Outros a entendem como uma experiência multidimensional, por si mesma complexa e influenciada pelo emocional e cognitivo, defendendo um conceito de dor que vai além do sensitivo, abrangendo o afetivo-emocional^{81,82}.

Existem vários conceitos de dor, entre eles McCaffery⁸² conceituou a experiência dolorosa operacionalmente, afirmando que dor é o que o paciente diz ser e existe quando ele diz existir. Na busca de fornecer uma base comum para as pesquisas sobre o tema dor, o Comitê de Taxonomia da Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*) propôs uma definição, a qual também foi adotada neste estudo: “Uma experiência emocional e sensitiva desagradável, associada ou relacionada à lesão real ou potencial dos tecidos”⁸³.

Esse conceito da IASP induz a aceitar a dor como uma experiência multidimensional, única e individual, podendo ser modificada pelo conhecimento prévio, podendo advir de um dano existente ou presumido por cada pessoa^{14,84}.

A dor pode ser evocada pela estimulação contínua e/ou sensibilização dos nociceptores das fibras aferentes primárias (dor nociceptiva), iniciada ou causada por lesão primária ou disfunção no sistema nervoso (dor neuropática) e iniciada ou causada por lesão primária ou disfunção no sistema nervoso central (dor central)⁸⁴. Nesse contexto, deve-se atentar-se para a compreensão da dor neuropática, pois é definida como a dor que ocorre como consequência direta de uma lesão ou de doenças que afetam o sistema somatosensitivo⁸⁵.

Nesses casos, a dor pode advir espontaneamente ou ser gerada por estímulos não nociceptivos, como o teste com uso do algodão sobre a pele da

região afetada, para identificar alodinia. Essas dores estão entre as piores sofridas pelo ser humano e apresentam-se com qualidades descritas em termos de queimação, pontada, choque, dormência, formigamento e disparo. Geralmente, são de início tardio em relação à ocorrência da lesão, além de serem de difícil tratamento^{12,74,86}.

A dor neuropática periférica pode ter causas importantes que incluem: radiculopatia lombar (“ciática”), neuralgia pós-herpética (dor persistente após um episódio de herpes), neuropatia diabética, neuropatia causada por HIV e dor crônica pós-operatória^{87,85}.

Deve-se atentar-se para o fato de que a dor neuropática é caracterizada como dor crônica. Dessa forma, a dor pode ser classificada temporalmente em termos de duração e sua manifestação. Nesse caso, denominar-se-á dor crônica, aguda ou recorrente^{14,88}.

A dor crônica, apesar das controvérsias, tem duração prolongada, que pode se estender de meses a anos, estando, quase sempre, associada a um processo de doença crônica. Tem sido considerada como aquela que persiste após a cura da lesão ou como aquela que pode ser consequência de uma lesão já previamente tratada. Pode ser contínua ou intermitente, tornando-se um problema em si mesmo e, como consequência, gerando prejuízos na realização das atividades da vida diária e prejuízos econômicos e sociais. Além disso, acomete, com maior frequência, as pessoas idosas. Em relação aos pacientes com DM, cerca de 30% deles tendem a evoluir com dor crônica do tipo ND. Outros autores enfatizam que podem chegar a 50%. Entretanto, essa prevalência pode aumentar significativamente, chegando a valores próximos a 100% de acometimento, quando se utilizam métodos diagnósticos de maior sensibilidade, como os eletrofisiológicos^{12,20,87}.

Estudos têm demonstrado, na população em geral, que 7-8% dos adultos têm dor crônica com características neuropáticas. A incidência de dor neuropática, em especial em um estudo holandês, foi de cerca de 8 casos por 1.000 pessoas/ano^{14,89}.

A ND é caracterizada por sintomas desagradáveis, como dor em tiro ou queimação, dormência, sensação alterada e sensações difíceis de serem descritas. No entanto, muitas dores podem ter características neuropáticas, inclusive dor causada por condições classicamente não neuropáticas (osteoartrite ou dor oncológica)^{12,54,90}.

É possível diminuir a incidência, a prevalência e o impacto da dor neuropática atentando para os fatores gerais de risco, fatores específicos de risco e tratamentos. Os fatores gerais de risco para dor neuropática são semelhantes àqueles para a dor crônica e incluem idade avançada, gênero feminino, inatividade física e uma ocupação manual, com evidências crescentes de fatores genéticos^{18,56}. A maioria desses fatores não é passível de modificação, mas indica o nível geral de risco. Por outro lado, os fatores de risco específicos incluem aqueles que aumentam o risco de condições subjacentes e de dor neuropática quando essas condições estão presentes. A incidência de DM pode ser diminuída por meio de controle de dieta alimentar e exercícios físicos, para o bom controle glicêmico com o objetivo de reduzir a incidência de neuropatia dolorosa^{85,8}.

O conhecimento da dor neuropática por pacientes e profissionais de saúde e também o acesso à prevenção e tratamentos eficazes são os fatores mais importantes para prevenir ou diminuir a incidência, a prevalência e seu impacto.

Entender os mecanismos neurofisiológicos, celulares e moleculares que contribuem para a dor neuropática, bem como os sinais e sintomas relacionados, torna-se importante para o desenvolvimento de novas estratégias para sua identificação precoce, para o direcionamento de ações voltadas para a minimização de danos, bem como para adequações na terapêutica. Neste sentido, foram desenvolvidos modelos pré-clínicos de dor neuropática. A maioria dos estudos utiliza, como estratégia, a lesão parcial de nervos periféricos em roedores. Os modelos mais comuns incluem a ligadura de dois ou três ramos distais do nervo ciático^{14,18,68,87}.

Outros modelos pré-clínicos que, talvez, reproduzam melhor a dor neuropática clínica incluem NDD induzidas por DM, quimioterapia, drogas antirretrovirais, álcool e vírus da varicela zoster. Muitas alterações moleculares, anatômicas e eletrofisiológicas nos circuitos do corno dorsal da medula espinhal são induzidas por lesão nervosa e tecidual e contribuem para a sensibilização central. As moléculas implicadas na sensibilização central incluem receptores, canais iônicos, segundos mensageiros, neurotransmissores, citocinas e quimiocinas dentre outros. Essas moléculas podem ter origem neuronal, glial, plasmática e de células envolvidas no processo inflamatório (macrófagos, leucócitos)^{43,68}.

Muitas das moléculas implicadas na sensibilização central também contribuem para o processo de potencialização ao longo prazo, o que é considerado

um substrato para geração e consolidação de memória dolorosa. Nesse sentido, a condição da dor neuropática pode ser considerada resultante de uma lembrança maladaptativa da lesão. A união entre fibras eferentes simpáticas e aferentes sensitivas em vários locais também pode contribuir para o desenvolvimento da dor neuropática. A união mediada por adrenorreceptores pode ocorrer no local da lesão nervosa (neuroma) e também nos gânglios da raiz dorsal, onde a germinação de eferentes simpáticos já foi observada após lesão nervosa periférica traumática^{87,80}.

Lesões nos nervos periféricos induzem a gliose, contribuindo para a sensibilização central, com uma consequente melhora da comunicação entre células da glia e corpos celulares de nociceptores nos gânglios das raízes dorsais, promovendo, assim, a manutenção da dor neuropática gerando impulsos nociceptivos contínuos^{18,72,87}.

2.4 Inflamação e diabetes mellitus

O DM2 é considerado um distúrbio metabólico que cursa com uma inflamação crônica, relacionada à ativação do sistema imune inato. A inflamação é definida como um processo pelo qual o organismo responde à lesão tecidual envolvendo recrutamento de células imunológicas e liberação de mediadores. No caso do DM, alguns autores afirmam que a inflamação ocorre no início do desenvolvimento da doença e na presença de fatores de risco adicionais, como aumento da adiposidade e da resistência insulínica, o que contribui para uma maior deterioração e desequilíbrio metabólico^{18,91}.

No caso de DM com a presença de ND, os processos fisiopatológicos são acompanhados de lesões, relacionadas a inflamação crônica, alterações associadas que levam a danos a longo prazo devido à hiperglicemia. Muitas dessas lesões relacionam-se a exposições persistentes com perda de função das fibras nervosas periféricas associadas à ND. Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento e à manutenção de ND envolvem múltiplas alterações bioquímicas e anatômicas do SNC e SNP. Tais alterações são oriundas de processos inflamatórios provenientes de mecanismos e reflexos de exposição crônica à hiperglicemia e outros fatores como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), obesidade, resistência insulínica e dislipidemia^{24,39,42,44,73}.

As disfunções supracitadas são fatores que contribuem para o estresse

oxidativo proveniente do estado inflamatório persistente que desencadeia disfunção endotelial, eventos precoces no desenvolvimento de complicações, tanto micro quanto macrovasculares. O estresse oxidativo é um estado de desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e as defesas antioxidantes. Apresenta como consequências danos a proteínas, carboidratos, lipídios e ao DNA celular. Essas alterações são encontradas e aumentadas no DM, desde as fases iniciais, piorando com a evolução da doença e podendo culminar na ND^{12,18}.

A ligação entre inflamação e estresse oxidativo sobre as disfunções dos sistemas nervoso, endócrino e imunitário vem sendo investigada^{12,17,24,49-50, 74}. A interação entre os fatores da inflamação crônica, obesidade e resistência à insulina no DM desempenha um papel crítico na patogênese das complicações neuropáticas. Ocorre um aumento dos níveis de mediadores inflamatórios como as citocinas e quimiocinas. As principais citocinas inflamatórias são IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, TNF- α , IFN- γ e INF- β . Já as anti-inflamatórias são IL-4 e IL-10 e TGF- β todas estão relacionadas com o processo doloroso, entre eles a ND^{12,40,42,75,92-93}.

Citocinas são moléculas protéicas, glicosiladas ou não, que modulam respostas do sistema imune podendo exercer papel estimulatório ou mesmo inibitório. Já as quimiocinas constituem uma subfamília das citocinas que apresentam um duplo papel imunológico de quimiotaxia durante a inflamação e de direcionamento das células-tronco hematopoiéticas para seu desenvolvimento e diferenciação na resposta imunológica^{12,20,71,92}.

Nesse processo de respostas imunológicas associadas à hiperglicemia, perda de sinalização de insulina e resistência à insulina, juntamente com a desregulação do metabolismo de lipídios e dislipidemia, podem ocorrer a inflamação sistêmica e ciclos viciosos de estresse oxidativo/nitrosativo específicos a nível endoplasmático, ao estresse mitocondrial, e, enfim, a acumulação de danos celulares. Glicotoxicidade, insulinopenia e lipotoxicidade podem produzir estresse e ativar múltiplas quinases, como a proteínquinase C (PKC) e proteínquinase ativada por mitógenos (MAPK), c-Jun N-terminal quinase (JNK), bem como fatores de transcrição sensíveis a redox, incluindo fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B). Esses fatores desempenham um papel crítico no desencadeamento de uma cascata de citocinas e da produção de quimioquinas, incluindo IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , quimiocina ligante 2 (motivo C-C) (CCL2), e quimiocina ligante 1 (C-X-C motivo)(CXCL1). Citocinas e quimiocinas não só melhoram as respostas imunitárias

existentes no processo inflamatório, mas também promovem a ativação de grande variedade de estresse oxidativo/nitrosativo, aumentando ainda mais danos neuronais¹⁸.

Na inflamação, as citocinas atuam como mensageiras celulares, incluindo-se o papel pró-inflamatório. Agem mediando a resposta imune, estimulando e regulando a migração de células. Podem influenciar a sensibilidade à insulina, o metabolismo da glicose e a inflamação. Determinadas citocinas, como TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1 β e IL-2, são mediadores importantes na inflamação e podem estar envolvidos na patogênese do DM, principalmente na presença de obesidade e em resposta ao estresse oxidativo⁹⁴.

Estudos têm sido realizados com diferentes populações no sentido de investigar associações entre níveis séricos de citocinas⁹⁵⁻⁹⁸ e polimorfismos em genes de citocinas⁹⁹⁻¹⁰¹ com o desenvolvimento de complicações do DM.

Os resultados de uma revisão da literatura indicaram que a dor neuropática pode estar associada a uma intensa resposta inflamatória, uma vez que existe uma grande quantidade de evidências de que a inflamação contribui para a dor neuropática⁹⁴. Em comparação com controles saudáveis, esses pacientes apresentam níveis mais altos de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , que contribuem para o desenvolvimento de hipersensibilidade à dor, e níveis mais baixos de citocinas anti-inflamatórias¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Diante do exposto, está cada vez mais evidente que a ativação do sistema imune inato tem um papel relevante na patogênese do DM2 e de suas principais complicações, tal fator deve explicar algumas das principais características da doença, principalmente a ND.

Os mecanismos que desencadeiam tais lesões ainda não são totalmente compreendidos, mas existem evidências da participação de duas vias principais, a metabólica e a isquêmica, com mútua inter-relação entre elas. A via metabólica – hipótese poli-ol, é representada pelo mecanismo metabólico mais largamente citado envolvido na ND. O excesso de glicose penetra os nervos periféricos, sendo convertida em sorbitol. O acúmulo de sorbitol intracelular provoca redução do transporte ativo de vários metabólitos, como o mio-inositol. A redução do mio-inositol altera regulação dos mecanismos intracelular, diminuindo a atividade da enzima Na⁺/K⁺-ATPase que, interfere na atividade da bomba Na⁺/K⁺, em consequente acúmulo de Na⁺ intracelular e alterações do potencial de repouso da membrana

neuronal. Essas alterações diminuem a velocidade de condução e produzem as primeiras e reversíveis alterações estruturais nos nodos de Ranvier. A via polioli provê ainda um potencial mecanismo adicional para uma glicotoxicidade microvascular no nervo periférico^{68,71,108}.

A via polioli relacionada ao produto de redução de carboidratos ocasiona hiperglicemia, alterações estruturais do neurônio e células de Schwann do nervo periférico para o aumento da glicose intracelular. Esta via, relacionada ao aumento da glicose metabolizada em sorbitol e frutose, altera a osmolaridade que desencadeia a influxo de água na célula e compromete gravemente a homeostase celular em células neuronais na ND^{18,189}.

A outra hipótese é a via isquêmica. A hipoxia generalizada do nervo tem sido proposta como mecanismo baseado na demonstração de redução do fluxo sanguíneo, aumento da resistência vascular e diminuição da tensão de O₂. Numerosas anormalidades microvasculares endoneurais têm sido observadas, incluindo espessamento e duplicação da membrana basal, turgidez e proliferação de células endoteliais, proliferação de células musculares da íntima e formação de trombo plaquetário. Os mecanismos que geram tais alterações provavelmente são os mesmos que afetam diretamente as fibras nervosas. A hipótese de neurotrofismo é compreendida como um mecanismo possivelmente envolvido na fisiopatologia da ND, nessa situação em especial, o que evidencia sua perda (neurotrofismo). Substâncias como a insulina, o fator de crescimento semelhante à insulina (*Insulinlike growth factor/IGF*), o fator de crescimento do nervo (*Nerve growth factor/NGF*) e outras são capazes de prover importante suporte neurotrófico aos neurônios sensitivos, motores e autonômicos^{18,20,71}.

Nesse complexo funcionamento hemostático, o sistema imune inato tem um papel muito importante na patogênese do DM2 e de suas principais complicações. Assim, após a explanação a respeito da inflamação e seu envolvimento no DM, torna-se importante a compreensão das principais citocinas envolvidas nesse contexto. Nesse sentido, alguns estudos têm buscado evidenciar a presença de neuropatia relacionada ao perfil de citocinas no intuito de utilizá-las como marcadores da dor/inflamação/neuropatia e também elucidar o mecanismo fisiopatológico da ND^{44,107-109}.

2.4.1 Citocinas, diabetes mellitus e neuropatia

As principais citocinas inflamatórias envolvidas no contexto do DM e ND são TNF- α , IL-6, IL-2 e IL-1 β . A IL-1 β é uma pequena citocina pró-inflamatória neutra pertencente à família de genes IL-1. É uma citocina multifuncional com a capacidade de induzir a expressão de outros mediadores pró-inflamatórios. Foi uma das primeiras citocinas cujo papel nos mecanismos de dor neuropática foi demonstrado induzido por lesões do nervo periférico em roedores. Observou-se que camundongos nocaute de IL-1 β e IL-1 apresentam redução significativa na hipersensibilidade mecânica em dois modelos de lesão do nervo periférico¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

A citocina fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma das principais citocinas envolvidas no processo inflamatório. O seu principal efeito é promover a resposta imune e inflamatória por meio do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da inflamação, além de ativar outras citocinas. Em baixas concentrações, o TNF- α age nas células endoteliais promovendo vasodilatação, estimulando-as a secretarem citocinas que têm ação quimiotática em relação aos leucócitos, desenvolvendo um processo inflamatório local e que possibilita o combate a quadros infecciosos. Por outro lado, em maiores concentrações, o TNF- α desencadeia liberação, em excesso, de toda a cascata inflamatória, o que acarreta um ciclo extremamente citotóxico^{18,40-41,69}.

A cascata inicia com TNF- α , seguida pela estimulação de IL-1 β e posterior liberação de IL-6. O gene do TNF- α humano está localizado no cromossomo 6. Trata-se de uma importante citocina para processos inflamatórios e imunes, bem como para a geração de dor inflamatória e neuropatia crônica. O TNF- α é considerado uma citocina multifuncional, pois pode inibir diretamente a fosforilação do substrato do receptor de insulina e reduzir a absorção de glicose por tecidos periféricos^{90,96}.

O excesso de TNF- α pode causar inflamações dolorosas em doenças autoimunes, bem como choque séptico, além de permitir o aparecimento de tumores. O TNF- α também está envolvido na associação da hipertensão e dislipidemia, obesidade e na resistência à insulina. Ele estimula a lipólise e inibe a lipase lipoprotéica, aumentando os ácidos graxos livres no plasma e causando resistência à insulina. No tecido adiposo, inibe a produção de adiponectina e estimula a produção de IL-6, que também contribui para essa resistência^{41,92-93,111}.

Pacientes internados, em um hospital da China (n=92), foram divididos em três grupos: sem DM2 (controle), DM2 sem neuropatia e DM2 com neuropatia.

Esses pacientes foram comparados quanto aos seus níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6. Observou-se que o IMC, glicemia de jejum, glicemia 2-h pós-prandial e HbA1c foram significativamente superiores em indivíduos com DM2 (com e sem neuropatia) comparado ao grupo controle. Também se evidenciou que os níveis de TNF- α e IL-6 do grupo com DM2 com neuropatia não se correlacionaram com as variáveis IMC, glicemia de jejum, glicemia 2-h pós-prandial e HbA1c. Apesar disso, essas variáveis estiveram sempre mais altas nos grupos de DM2 com e sem neuropatia quando comparados ao grupo controle. Por outro lado, as variáveis pressão arterial, triglicerídeos, HDL e LDL não apresentaram associações quando comparadas entre grupos¹⁰⁷.

Ainda nesse contexto, na Alemanha, outra pesquisa foi desenvolvida em um Centro terciário de desordem neuromuscular. Foi investigado o perfil de citocinas de 90 pacientes com NDD ou indolor. Observou-se que os pacientes, com NDD, referiram intensidade de dor moderada e apresentaram níveis plasmáticos cerca de duas vezes maior de TNF- α quando comparados aos que não tinham dor¹¹².

Outro estudo realizado na Índia, no Centro de Endocrinologia de um Hospital Universitário, comparou os níveis séricos de TNF- α de 86 pacientes, portadores de DM2 com e sem neuropatia, divididos em três grupos (sem clínica de neuropatia- GI, com clínica de neuropatia <8 anos- GII e com clínica de neuropatia \geq 8 anos- GIII). Observou-se que a glicemia de jejum foi maior no grupo GII comparado ao GI. Os valores de LDL, colesterol total, triglicerídeos e glicemia pós prandial foram maiores no grupo GIII comparado ao GII. Os níveis de TNF- α encontrados apresentaram-se valores crescentes entre os grupos (GI, GII e GIII), respectivamente. Ressalta-se que o alto nível de TNF- α no soro de pacientes com DM com neuropatia demonstra uma possível contribuição no desenvolvimento da neuropatia¹⁰⁸.

A IL-6 é uma citocina de resposta aguda nos processos inflamatórios. É considerada pró-inflamatória e pode afetar diretamente a homeostase da glicose e metabolismo ou pode atuar indiretamente, por ação sobre os adipócitos e células pancreáticas. Pode ser liberada juntamente com o TNF- α e IL-1 e agir estimulando células T e B, induzindo proteínas de fase aguda nos hepatócitos. Também é liberada por fibroblastos, monócitos, macrófagos e células endoteliais. Possui a capacidade de estimular a produção hepática de proteína C reativa (PCR), regula a expressão de outras citocinas inflamatórias e induz a produção de neutrófilos na medula óssea. A IL-6 é importante para a transição entre a fase aguda e a

inflamação crônica, além de agir nas respostas dirigidas contra as reinfecções^{27,41,113}. A PCR é produzida pelo fígado sob estímulo primário da IL-6 e TNF- α e possui tempo de meia-vida de 19 horas⁷¹.

A IL-6, concomitantemente, regula atividades pró-inflamatórias e anti-inflamatórias contribuindo tanto para o desenvolvimento quanto para a resolução da resposta inflamatória. É uma citocina que induz de forma decisiva o desenvolvimento de resistência insulínica e a patogênese do DM2 por meio da geração de inflamação controlando a diferenciação, migração, proliferação e apoptose celular. A produção irregular de IL-6 nos tecidos e a exposição prolongada levam ao desenvolvimento de inflamação, o que induz resistência à insulina^{27,114}.

Estudos mostraram que os níveis de HbA1c e IL-6 foram significativamente maiores em pacientes pré-diabéticos quando comparados a indivíduos saudáveis^{115,116}. Por outro lado, pesquisadores concluíram que o grupo de pacientes pré-diabéticos não apresentou diferenças significativas em níveis circulantes de citocinas quando comparados aos níveis de citocinas de indivíduos saudáveis. Houve uma tendência para níveis elevados de IL-6 sérica, TNF- α e IL-8 entre o grupo de pré-diabetes¹¹⁷.

Uma associação positiva entre a concentração sérica de IL-6 e polineuropatia dolorosa foi encontrada em idosos alemães⁴⁶. Outros estudos internacionais¹¹⁸ e nacionais^{119,153} também evidenciaram a relação de aumento de IL-6 e DM.

A IL-1 está relacionada à dor neuropática, uma vez que tanto IL-1 α como IL-1 β são reguladas em até duas horas após a lesão do nervo periférico¹¹⁹. A IL-1 β é uma importante citocina no contexto do DM, principalmente DM2, pois está relacionada à resistência insulínica e à disfunção das células β pancreáticas. Se, por um lado, a IL-1 β interfere com a sinalização da insulina em adipócitos e hepatócitos, suprime a insulina induzida pela absorção da glicose, inibe a lipogênese e diminui a liberação de adiponectina, por outro lado, em doses baixas, a IL-1 β melhora a secreção de insulina, aumenta a replicação e diminui a apoptose das células β pancreáticas^{122,46}. Nesse contexto, resultados de estudos associam os níveis aumentados de IL-1 β em pacientes com DM1¹²³ e DM2¹²⁴ em comparação aos controles saudáveis.

A IL-1 β é secretada por monócitos no sangue e macrófagos nos tecidos periféricos. Sua síntese é induzida por TNF- α , IFN- α , IFN- β e IFN- γ , lipopolissacarídeo (LPS), vírus e antígenos. As suas funções incluem indução da

febre, resposta inflamatória hepática, proliferação de fibroblastos, produção de anticorpos e citocinas, angiogênese, metástase, produção de proteínas de fase aguda por meio da estimulação dos hepatócitos e estímulo da hematopoese¹²⁵.

Em nível ambulatorial, um estudo desenvolvido na Alemanha investigou 1.047 participantes, com a utilização de um instrumento que avalia neuropatia (*Michigan Neuropathy Screening Instrument-MNSI*) e tais participantes foram divididos em grupos com e sem neuropatia associada ao perfil clínico e de citocinas. A neuropatia acometeu 13,9% dos participantes e o aumento nos níveis de IL-1RA e IL-6 foi positivamente associado com a presença de neuropatia. O aumento nos níveis de IL-6 foi associado com pontuação superior ao ponto de corte para a circunferência da cintura, altura, hipertensão arterial, colesterol, tabagismo, consumo de álcool, atividade física e história de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Dessa forma, o aumento de citocinas correlacionou-se com os indivíduos de idade mais avançada, do sexo masculino, que tinham maior circunferência da cintura, com menor pressão arterial diastólica e com níveis de LDL e HbA1c mais elevados⁴⁶.

A citocina IL-2 é produzida principalmente por células-T-CD4 para estimular o crescimento e a proliferação de linfócitos-T e células-B, também induz a produção de outras citocinas (IFN γ e FNT β), o que resulta na ativação de monócitos, neutrófilos e células *Natural Killer (NK)* inatas. A IL-2 contribui para a geração e a propagação de resposta imunológica específica. Devido ao fato de sua meia-vida plasmática ser inferior a 10 minutos, a IL-2 normalmente não é detectada em lesões agudas^{18,41,154}.

Outro estudo também avaliou níveis plasmáticos de IL-10 evidenciando maiores níveis em pacientes com DM2 quando comparados à um grupo controle saudável, porém não houve diferença nos níveis de IL-10 quando se compararam os grupos com ND¹²⁶.

A maioria das evidências sugere que IL-10 pode suprimir dor neuropática nociceptiva. Uma pesquisa com camundongos com polineuropatia diabética detectou expressão reduzida de IL-10 e TNF- α elevada, após isso foi realizado um tratamento com IL-10 (1 g/kg), a cada 2 dias durante 2 semanas, o que reduziu significativamente a alodinia mecânica e a hiperalgesia térmica, além de inibir a elevação do TNF- α ¹²¹.

Isso posto, na presença desse complexo funcionamento entre controle metabólico e processo inflamatório envolvidos no DM e ND, torna-se necessária a compreensão dos fatores que modulam a produção dessas citocinas. Alguns autores sugerem que polimorfismos podem estar relacionados com a regulação dos níveis séricos de proteínas inflamatórias e predispor o indivíduo a riscos de diversas doenças crônicas não transmissíveis e suas complicações¹⁵⁵. A identificação de genes suscetíveis para DM tem sido investigada em estudos caso-controle, comparando-se a frequência de determinado alelo e revelando, com efeito, a participação de novos genes, porém com função ainda desconhecida¹²⁰.

2.5 Polimorfismos em genes de citocinas e diabetes *mellitus*

Polimorfismos de genes desempenham um papel importante na suscetibilidade a doenças e o conhecimento a respeito deles pode contribuir, sobretudo, para a prevenção de doenças. No caso do DM, acredita-se que variantes genéticas presentes em genes expressos em diferentes tecidos podem interferir na homeostase glicêmica e colaborar seu surgimento DM2 e suas complicações¹²⁷⁻¹³². Assim, polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de lipídeos, doenças cardiovasculares e ligados às inflamatórias podem também representar potenciais fatores de risco para desenvolver DM2 de início tardio^{40,93}.

Os polimorfismos genéticos compreendem a forma mais comum de variação na sequência de DNA presente no genoma humano e estão presentes em, pelo menos, 1% da população. É sabido que os níveis de expressão de citocinas estão sob forte controle genético e que polimorfismos localizados nas regiões regulatórias dos seus genes podem afetar seus níveis de produção. Diferenças na expressão das citocinas inflamatórias entre indivíduos podem ocorrer como resultado de variações genéticas funcionais na região promotora do gene dessas moléculas. As variações genéticas funcionais mais comuns encontradas no genoma humano são os polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphism-SNP*), ou seja, variação pontual de um único nucleotídeo na sequência de um gene¹³³.

Os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) presentes em regiões reguladoras de genes de citocinas muitas vezes têm um impacto sobre os seus níveis de expressão e podem ser modificadores da doença. Evidências indicam que os SNP, presentes nos genes de muitas moléculas envolvidas no processo

inflamatório, podem afetar a transcrição gênica e a síntese das citocinas modulando a intensidade da resposta inflamatória. Determinados polimorfismos estão associados a uma maior produção de mediadores inflamatórios, de modo que variantes genéticas podem explicar, parcialmente, a variabilidade nos índices plasmáticos das citocinas e a maior suscetibilidade de determinados indivíduos a condições clínicas influenciadas pelo aumento da produção desses mediadores¹⁵⁶.

As citocinas desempenham um importante papel nas doenças crônicas. Diante disso, estudos têm sido realizados com diferentes populações, no sentido de avaliar uma possível associação entre os polimorfismos nos genes destas citocinas com as principais complicações do DM2, principalmente a ND¹³⁴⁻¹³⁶.

Estudos internacionais foram realizados buscando essas associações. Na Índia, um estudo objetivou examinar a região 308G do gene do TNF- α e 1082G da IL-10, a fim de estabelecer sua associação com ND em pacientes DM2. Foram avaliados 150 casos com ND e 160 casos saudáveis, sugerindo que o polimorfismo do 1082G da IL-10 esteja associado com suscetibilidade à neuropatia diabética em pacientes com DM2⁶⁵. Na Ásia, outro estudo foi realizado com 72 indivíduos no sentido de associar o polimorfismo promotor de IL-10 com citocinas envolvidas na nefropatia diabética, resultando em uma associação significativa do genótipo IL-10 com níveis mais elevados de TNF- α e diminuição de citocina IL-10¹²⁶. Outros estudos foram realizados na tentativa de associar o polimorfismo de citocinas em indivíduos com nefropatia diabética^{40,93,67}.

É notório, portanto, que os polimorfismos genéticos podem influenciar o risco de o indivíduo desenvolver complicações do DM, como neuropatia, nefropatia, retinopatia e doenças cardiovasculares que podem estar vinculadas à exposição contínua a fatores ambientais. Acredita-se que as possíveis alterações a serem detectadas nos indivíduos diabéticos poderão sofrer influências genéticas determinadas pelo polimorfismo do nucleotídeo único de algumas citocinas, principalmente do TNF- α ¹³⁷⁻¹⁴².

O polimorfismo do TNF- α tem sido pesquisado sugerindo que a presença do alelo A no nucleotídeo 308 aumenta a transcrição do gene do TNF- α em aproximadamente duas vezes, elevando a produção dessa citocina¹⁴³. O polimorfismo funcional 308G/A no gene do TNF- α tem sido relacionado com as complicações crônicas do DM2²⁵⁻²⁷.

Outro estudo realizado com quatro grupos, DM2 com neuropatia, DM2 sem neuropatia, DM2 com úlceras nos pés e grupo controle, verificou que o alelo TNF- α -308 "A" conferiu significativa susceptibilidade à neuropatia com úlcera nos pés, além de influenciar os níveis séricos de citocinas nos pacientes diabéticos¹⁴⁴.

Na China, um estudo comparou o polimorfismo do TNF- α -308G/A de 86 pacientes com DM e 94 pacientes saudáveis, evidenciando maior expressão de TNF- α nos pacientes com DM, além de susceptibilidade genética para o seu desenvolvimento¹⁴⁵.

Na Jordânia, o polimorfismo de nucleotídeo único TNF- α -308G/A foi investigado e sua associação com controle glicêmico em pacientes com DM2. O estudo comparou 170 homens e 185 mulheres com DM2, divididos em dois grupos: bom controle glicêmico (n=158) e controle de glicemia pobre (n=197). Evidenciou-se que o polimorfismo do TNF- α -308G/A é fortemente associado ao controle glicêmico. Os pacientes com os genótipos AA e AG tiveram melhor controle glicêmico do que aqueles com genótipo GG (p=0.01), outros parâmetros que afetaram o controle da glicemia incluem a duração da doença e a resposta à terapia com insulina¹⁴⁶.

Outros estudos também encontraram associações entre o polimorfismo -308G/A no gene do TNF- α e a produção de citocinas^{18,140,144-145,147-149}. Por outro lado, na Malásia, um estudo verificou que não existe uma relação estatisticamente significativa entre o polimorfismo do TNF- α -308G/A e DM¹³⁹. Outros estudos também não evidenciaram essa associação^{25,92,150-152}.

3. HIPÓTESE

Após o exposto na revisão de literatura postula-se a seguinte hipótese para este estudo:

1. É possível que a neuropatia diabética dolorosa esteja associada à pior perfil clínico de uma forma geral, pior controle metabólico, impactando em elevados níveis plasmáticos de parâmetros inflamatórios e antinflamatório (IL-10, IL-6, IL-1 β , IL2 e TNF- α) e parâmetros bioquímicos alterados. Além disso, os níveis plasmáticos de citocinas também podem sofrer influência genética, determinada pelo polimorfismo do nucleotídeo único do TNF- α .

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Comparar fatores clínicos, morfológicos, bioquímicos, inflamatórios e genéticos de pacientes com e sem neuropatia diabética dolorosa em Regional Administrativa do Distrito Federal.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a prevalência, intensidade e qualidade dador nos pés e/ou panturrilhas de pacientes com neuropatia diabética dolorosa comparada aos demais pacientes;
- Avaliar a neuropatia diabética por meio de testes de sensibilidade dos pés e comparada com os perfis clínico, bioquímico e inflamatório;
- Descrever o perfil sociodemográfico, clínico e comportamental de acordo com a presença ou não da neuropatia diabética dolorosa;
- Identificar a presença de sintomas depressivos em pacientes com neuropatia diabética dolorosa comparada aos demais pacientes;
- Verificar os índices pressóricos dos pacientes com neuropatia diabética dolorosa comparado aos demais pacientes;
- Avaliar o estado nutricional, por meio de antropometria e composição corporal de pacientes com neuropatia diabética dolorosa comparado aos demais pacientes;
- Caracterizar e comparar o perfil bioquímico expresso por meio de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol, HDL, LDL, triglicérides, TGO e TGP dos pacientes com neuropatia diabética dolorosa com demais pacientes;
- Investigar o perfil inflamatório expresso pelos níveis plasmáticos de citocinas IL-6, IL-1 β , IL2, TNF- α e IL-10 de indivíduos com neuropatia diabética dolorosa comparado aos demais pacientes;

- Relacionar a intensidade da dor neuropática com níveis plasmáticos de citocinas em pacientes com neuropatia diabética;
- Averiguar a relação entre níveis de citocinas plasmáticas com as alterações nos testes neurológicos realizados nos pés de acordo com neuropatia diabética dolorosa comparada aos demais pacientes;
- Determinar a frequência alélica e genotípica do polimorfismo na região promotora -308 no gene do TNF- α de acordo com neuropatia diabética dolorosa comparada aos demais pacientes;
- Avaliar a associação do polimorfismo na região promotora -308 no gene do TNF- α com neuropatia diabética dolorosa, considerando os parâmetros inflamatórios, intensidade de dor e estado nutricional.

5. MÉTODO

5.1 Tipo de estudo

Estudo de abordagem quantitativa, aleatório do tipo caso-controle.

5.2 Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada em duas Unidades Básicas de Saúde (UBS) da Regional Administrativa de Ceilândia do Distrito Federal. Ceilândia é considerada a maior Regional do Distrito Federal, com população estimada de 489.351 habitantes no ano de 2015¹⁵⁹.

Atualmente a Regional conta com 15 UBS. A pesquisa foi realizada nas UBS nº 6 e 8. Cada UBS é composta por seis equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF)².

5.3 População/Amostra/Amostragem

A população foi composta pelos usuários das referidas UBS com diagnóstico de DM2.

A amostra foi probabilística e no cálculo amostral foram estimados considerando erro amostral de 6%, intervalo de confiança (IC) de 95%, tamanho da população de 1 mil resultando em 150 indivíduos.

A amostragem aleatória ocorreu por meio de sorteio de uma lista de cadastro do Programa de Diabetes da cada UBS.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- ✓ Grupo 1 – controle
 - pacientes saudáveis sem diagnóstico de doença crônica;
 - idade maior de 18 anos;
 - estar cadastrado na UBS e ser acompanhado no serviço;
 - ser capaz de compreender, verbalizar e responder as questões propostas;

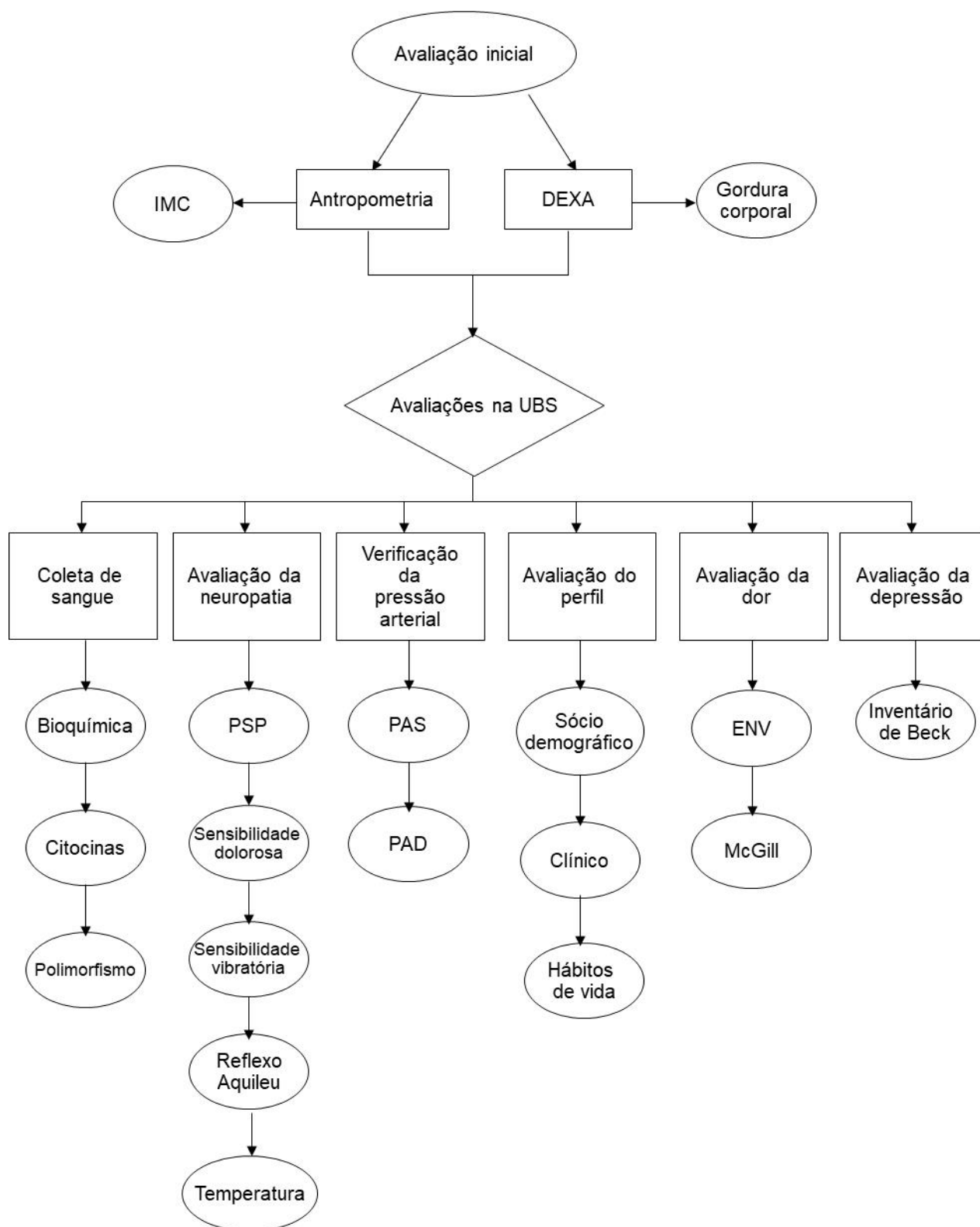
- ✓ Grupo 2 – Pacientes diabéticos
 - pacientes com DM2 e diagnosticado no mínimo há 06 meses.
 - idade maior de 18 anos;
 - estar cadastrado na UBS e ser acompanhado no serviço;

- ser capaz de compreender, verbalizar e responder as questões propostas;

Foram excluídos do estudo de ambos os grupos os pacientes com história prévia de qualquer condição sistêmica relacionada com neuropatia periférica (desnutrição, neuropatia alcoólica, insuficiência renal, hanseníase), qualquer diagnóstico neuromuscular, tais como miopatia, polineuropatia familiar, polineuropatia crônica ou síndrome Guilan Barré, neuropatias associadas com toxinas exógenas, metais, ou drogas, traumas, lesões na pele ou inchaço que iriam interferir com a condução nervosa. Também gestantes, portadores de doenças mentais e portadores de neoplasias em tratamento foram excluídos.

5,4 Fluxograma dos procedimentos metodológicos.

A Figura 2 ilustra os procedimentos metodológicos adotados nesta pesquisa referente à coleta de dados.



Legenda: Unidade Básica de Saúde (UBS); Perda da Sensibilidade Protetora (PSP); Pressão Arterial Sistólica (PAS); Pressão Arterial Diastólica (PAD); Escala Numérica Visual (ENV).

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 2 - Procedimentos metodológicos da pesquisa. Brasília, 2018.

5.5 Procedimentos de coleta de dados

A coleta de dados ocorreu de fevereiro de 2016 a julho de 2017. Após o sorteio, o paciente foi convidado a participar da pesquisa. Inicialmente foi agendada uma avaliação realizada na Faculdade de Ceilândia. Neste momento foram realizados os seguintes procedimentos:

- Avaliação Morfológica: procedeu-se com a avaliação do estado nutricional e da composição corporal.

- Inicialmente realizou-se a antropometria para obtenção do peso e estatura. Foram realizadas duas verificações e calculada uma média aritmética. As medições seguiu as técnicas propostas por Lohman¹²⁴. Nesta fase se identificou a variável: Índice de Massa Corporal (IMC) sendo considerada obesidade o $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$ ¹⁶⁰;
- Para avaliação da composição corporal foi realizada a densitometria óssea – DEXA -por meio do equipamento da marca *General Electric Company*, modelo *ProdigyAdvance*, com software *Lunar ProdigyAdvance*, o qual era calibrado diariamente antes do início da coleta de dados, conforme orientações do fabricante (**Figura 3**). Os pacientes foram posicionados sobre o aparelho para realização da DEXA em decúbito dorsal, com os membros superiores estendidos ao lado do corpo, sem contato com o tronco, e os membros inferiores estendidos. Para que os membros inferiores permanecessem próximos durante a realização do exame e os pés ficassem na angulação recomendada (cerca de 45° em relação ao plano vertical), foram utilizadas fitas de velcro como meio de imobilização dos membros, uma na altura dos joelhos e outra nos tornozelos. O tempo de duração de cada exame foi de 15 minutos, tempo que oscilou de acordo com o peso do paciente, sabendo que quanto maior o peso, maior foi tempo de duração do exame.



Fonte: *General Electric Company*, 2016¹⁶¹.

Figura 03 – Aparelho *ProdigyAdvance* - Absorciometria por dupla emissão de raios-x (DEXA).

Finalizada essa avaliação, os participantes foram agendados para comparecerem em jejum na UBS para coleta de sangue e outras avaliações descritas abaixo:

-Coleta de sangue: para análise dos parâmetros bioquímicos e imunológicos, os pacientes estavam em 12 horas em jejum. Foram coletados 15 ml de sangue da veia ante cubital em tubos a vácuo para os seguintes procedimentos de avaliação:

- Parâmetros bioquímicos: glicemia, hemoglobina glicada colesterol total, LDL, HDL-c, triglicerídeos, Transaminase glutâmico-oxalacético (TGO) e Transaminase glutâmico-pirúvico (TGP). Para classificação do perfil lipídico foi utilizado a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose¹⁶² e para a glicemia de jejum, hemoglobina glicada, TGO e TGP as recomendações das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes¹².

Os pacientes foram solicitados a jejuar por 12 horas para a coleta de sangue. Hipercolesterolemia foi definida como colesterol sérico total >160mmol/L, HDL>40 mmol/L, LDL >160 mmol/L e hipertrigliceridemia quando os valores eram >150 mmol/L¹⁶². Glicemia em jejum \geq 126 mg/dl e HbA1c (%) 7,0 foram usados em adultos e 7,5 a 8,5 em idosos¹².

Os Métodos utilizados para análise de exames hematológicos: glicose (Glicose Oxidase colorimétrico), Triglicerídeos (Enzimático colorimétrico), HDL (Enzimático colorimétrico direto sem precipitação), LDL (Cálculo segundo fórmula de Friedewald, 1972), TGO e TGP (Reitman-Frankel por automação); Hemoglobina glicada (automação).

- Dosagens de citocinas inflamatórias: IL-6, IL-1 β , IL2, TNF- α e IL-10. A análise das citocinas foi realizada pelo método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), de acordo com as especificações do fabricante do kit (*R&D Systems Quantikine*). Para a medição de mediadores imunológicos, amostras de sangue total foram coletadas em tubos livres de endotoxina. O soro foi separado do sangue total coagulado dentro de 1 hora da coleta e armazenado em alíquotas a -80°C até o dia do processamento, quando amostras foram analisadas em lotes usando kits de ensaio imunoenzimático específicos (*Life Technologies, Waltham, MA, EUA*) e processado em duplicata. As doses mínimas detectáveis foram determinadas experimentalmente como 1,0 pg/mL e 1,6 pg / mL para as citocinas. As medições de todas as citocinas resultaram em coeficientes médios intra-ensaio de variação abaixo de 5%;
- Determinação do polimorfismo do TNF- α : o sangue colhido no tubo contendo EDTA a 5% foi mantido em recipiente contendo gelo e transportado para o Laboratório de Análises Clínicas da FCE/UnB. O sangue foi submetido à centrifugação, sendo o sobrenadante (plasma) estocado em frascos a -20°C. Os *buffy coats* (leucócitos já separados por centrifugação) foram congelados a -20°C e, posteriormente, realizada a extração de DNA com o uso do kit *Invisorb Spin Blood – Mini Kit* (catálogo #K1820-02, lote #19339891). O rendimento médio alcançado foi de 20 ng/ μ L. Parte das hemácias foram glicerolizada (solução de glicerol a 40%), e estocadas em frascos a -20° C. A concentração de DNA foi determinada por meio da corrida eletroforética em gel de agarose a 1%, corado com brometo de etídeo. O DNA obtido foi estocado a -20°C até o momento da análise. Em seguida, a reação em cadeia da polimerase (PCR) foi padronizada e realizada para os genes do TNF- α .

Para o estudo do polimorfismo do gene TNFA, as sequências de oligonucleotídeos utilizadas neste trabalho foram (fabricante: IDT Technologies®) foram Senso 5'- AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT -3' e Antisense 5'- TCCTCCCTGCTCCGATTCCG -3'. Este par de oligonucleotídeos flanqueia a região promotora do gene TNF- α , no qual ocorre uma troca do nucleotídeo G por A (rs1800629). As condições de termociclagem foram: 94°C por 12 minutos (desnaturação inicial), seguida por 40 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 segundos, anelamento dos oligonucleotídeos a 60°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72°C por 7 minutos e resfriamento por 4 minutos. Em cada reação, foram utilizados 4,0 μ L de

DNA genômico na concentração de 2,5 ng/ μ L; 2,5 μ L de tampão 10x (10 mM de Tris e 50 mM de KCl); 0,75 μ L de MgCl₂ (Ludwig Biotech®), 2 μ L de dNTPs (2,5mM; Ludwig Biotech ®); 0,4 μ L de Taq-Polimerase (Ludwig Biotech®, 5U/ μ L), 1 μ L de cada oligonucleotídeo *forward* e *reverse* (IDT®, 10 pM); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 μ L por reação. O fragmento resultante dessa PCR era constituído por 107pb. O produto da PCR (fragmento, 107pb) foi digerido com a enzima NcoI (Jena Bioscience®). O alelo 1 (G) cria um novo sítio de restrição, e o fragmento de 107pb é clivado em dois de 87pb e 20pb (não visualizado no gel); o alelo 2 (A) não é clivado pela enzima, e assim, o polimorfismo foi dividido em genótipo de clivagem (GG), heterozigoto (AG) e genótipo de não clivagem (AA). Para montagem do sistema de digestão foram utilizados: 10,0 μ L da PCR; 5 μ L de tampão 10x UB; 1 μ L de enzima NcoI (10U/ μ L), completando com água Milli-Q para um volume final de 50 μ L por reação. O sistema foi mantido a 37°C por 3 horas. Os produtos da digestão foram submetidos a uma corrida eletroforética em gel de agarose a 3%, com brometo de etídio 0,1% em uma potência de 100W por 20 minutos.

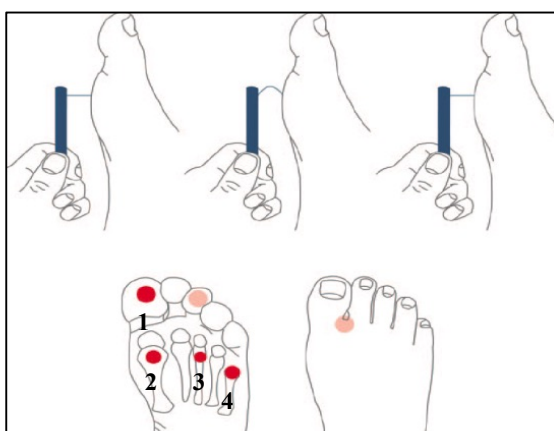
- Avaliação da neuropatia diabética: para a identificação da neuropatia foram utilizados os parâmetros aceitos para o rastreamento pela NeurALAD, Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)^{12,19}, Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association-ADA*)⁵⁶, Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE - Association of American Clinical Endocrinologists)¹⁶³(**Anexo A**):

➤ Investigação da perda da sensibilidade protetora (PSP): o Ministério da Saúde recomenda que sejam abordados quatro testes clínicos no diagnóstico da PSP (teste do monofilamento de 10 g, sensibilidade dolorosa, diapasão de 128 Hz, e reflexo aquileu): um ou dois testes anormais sugerem PSP. Em todos os testes, deve-se aplicar, no mínimo, três repetições, intercalada com uma aplicação falsa^{12,54,163-164}.

-Teste do monofilamento de 10g (sensibilidade protetora plantar) avaliação de receptores de fibras grossas (β e A- α): foi realizado em 4 locais em ambos os pés, aplicados três vezes no mesmo local alternada com uma aplicação simulada, sendo um total de 12 aplicações, 3 em cada ponto (**Figura 4**)^{54,165}. Em cada uma das aplicações dos testes o paciente foi questionado a respeito do local onde estava sendo aplicado o monofilamento. Considerou-se como “sensação protetora presente” se o paciente respondeu corretamente a duas das três aplicações, em cada ponto aplicado. A sensação protetora foi considerada ausente diante de duas

respostas imprecisas das três aplicações, também válido para cada ponto. Se o paciente respondeu com imprecisão a um dos três pontos de aplicação também se considerou sensação protetora ausente. Para o diagnóstico completo de perda da sensibilidade um ou mais testes neurológicos também deviam estar alterados.

O monofilamento ficou em repouso por 24 horas a cada dez pacientes examinados, para manter a tensão de 10 g. Foi também realizada a limpeza do monofilamento com uma solução de sabão líquido^{12,165}.



Fonte: Boulton¹⁶⁵, Ministério da Saúde⁵⁴

Figura 4: Locais de aplicação do monofilamento.

- Teste do palito (sensibilidade dolorosa) - avaliação de fibras finas sensitivas (tipo C): foi realizado com palito o qual foi aplicado na superfície dorsal da pele próximo a unha do hálux 1º pododáctilo. Realizou-se apenas uma aplicação para cada local em ambos os pés. Considerou-se como sensibilidade dolorosa reduzida se o paciente não referiu sensação de uma das aplicações testadas.

- Teste do diapasão 128 Hz (sensibilidade vibratória) - avaliação de fibras grossas sensitivas(β) e motoras (A- α): realizado utilizando um diapasão de 128 Hz no apex do primeiro 1º pododáctilo, sendo realizadas duas aplicações (uma delas simulada). Foi considerado como sensibilidade vibratória reduzida se um dos pontos de aplicação estivesse alterado e ausente se os dois pontos aplicados estivessem alterados (**Figura 5**).

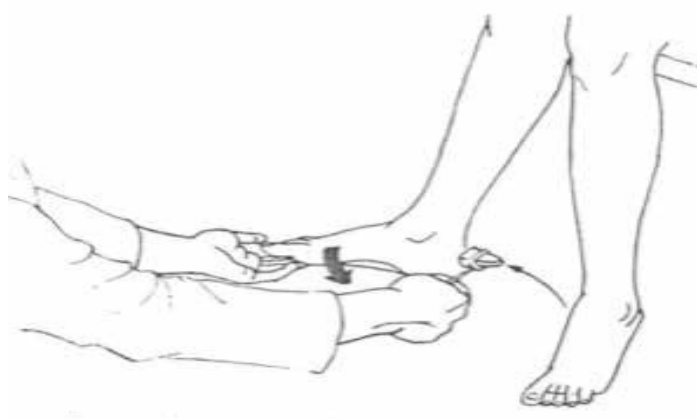


Fonte: Grupo de Trabalho
Internacional sobre Pé Diabético,
2001

Fonte: Ministério da Saúde⁵⁴

Figura 5: Locais de aplicação do diapasão.

- Teste do Reflexo Aquileus - avaliação de fibras grossas sensitivas (β) e motoras (A- α): foi realizado com um martelo neurológico. O paciente foi orientado a assumir a posição sentada em que o tornozelo permanecesse em posição neutra (pendente) ou ajoelhado sobre uma cadeira, percussão do tendão de Aquiles. A perna do paciente a ser submetida ao teste foi estabilizada com a mão do examinador e o martelo aplicado na altura do maléolo, diretamente sobre o tendão de Aquiles. Realizou-se três tentativas e o reflexo foi considerado ausente se o paciente não respondeu a nenhuma delas (**Figura 6**).



Fonte: Ministério da Saúde⁵⁴

Figura 6: Locais de aplicação martelo para pesquisa Reflexo Aquileus.

- Temperatura (sensibilidade ao frio)- avaliação de fibra finas A δ : foi informado ao paciente a sua percepção a sensibilidade para a temperatura em seus pés,

referente a sensação de frio. O avaliador resfriou o diapasão com imersão álcool antes de aplicá-lo na região dorsal das cabeças dos 5 metatarsos em ambos os pés. Foi aplicado três vezes e considerado alterado pelo menos 2 respostas incorretas (das 3 aplicações) (**Figura 7**).



Fonte: Ministério da Saúde⁵⁴

Figura 7: Avaliação da temperatura.

A avaliação neurológica tem o objetivo de identificar a PSP. Neste estudo, admitiu-se a ND nos casos em o paciente apresentou um ou dois testes descritos acima alterados^{8,165}.

Finalizadas estas avaliações, foi verificada a pressão arterial (PA) do participante. A mensuração da PA foi realizada seguindo todas as etapas preconizadas na VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial¹⁶⁶. A PA foi medida pela técnica auscultatória, com esfigmomanômetro de calibrado, com manguito adaptado no braço esquerdo do paciente e estetoscópio posicionado sobre a linha da artéria braquial.

Em seguida o participante respondeu os seguintes instrumentos da pesquisa:

- Instrumento estruturado: avaliou o perfil demográfico, socioeconômico e hábitos de vida dos participantes, além do perfil clínico com variáveis relacionadas ao DM, como o tempo de diagnóstico, sono e outras comorbidades (Apêndice A);

- Instrumento de avaliação da dor: utilizado para avaliar a dor quanto a prevalência, localização da dor em membros inferiores, duração, intensidade e qualidade. A intensidade da dor avaliada foi por adoção da Escala Numérica Visual (ENV- de 0 a 10 pontos). A escala numérica visual pode ser também descrita por palavras recategorizadas, no qual foi adotado para este estudo a intensidade de 1-3, foi considerada dor leve, 4-6 por dor moderada, 7-9 dor intensa e 10 pior dor possível.

e a qualidade foi investigada pelo Questionário abreviado de McGill¹⁶⁷ (com descritores de dor sensitivos e afetivos) (Apêndice B).

- Avaliação de sintomas depressivos: o Inventário de Depressão de Beck (BDI) foi utilizado para a detecção dos sintomas depressivos. O BDI possui 21 itens que descrevem manifestações comportamentais cognitivas, afetivas e somáticas da depressão, com pontuação total de 0 a 63 pontos, sendo categorizadas em níveis de gravidade como: sem depressão a leve depressão (≤ 9 pontos); depressão leve a moderada (10 a 18 pontos); depressão moderada a grave (19 a 29 pontos) e depressão grave (30 a 63 pontos)^{168,169} (Anexo B).

5.6 Teste Piloto

O teste piloto foi realizado em janeiro de 2016. Participaram dez pacientes que atenderam aos critérios de inclusão exigidos nesta pesquisa, com propósito de validação e ajuste dos procedimentos de pesquisa. Estes pacientes não foram incluídos na amostra deste estudo. O instrumento de coleta de dados foi modificado, retirando alguns itens julgados como repetidos e outras partes extensas foram adequadas.

5.7 Análise de dados

Para as variáveis quantitativas foi construído um banco de dados no software *Package for the Social Sciences (SPSS®)* versão 20.0. A análise estatística realizada foi descritiva por meio do cálculo de frequências absolutas, relativas e medidas de dispersão (média, desvio padrão, mínima e máxima). A avaliação da distribuição normal foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov.

Como as variáveis apresentaram distribuição normal, a comparação de médias entre dois grupos foi realizada pelo teste t. Para comparação de médias entre três ou mais grupos utilizou-se ANOVA seguido pelo teste post hoc de Bonferroni. A correlação de Pearson foi calculada para avaliar a associação entre as variáveis numéricas. O teste do qui-quadrado foi adotado para verificar diferenças na proporção dos grupos segundo as categorias das variáveis independentes. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar as frequências genotípicas. O nível de significância considerado foi de 5%.

A aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg para a frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade.

5.8 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da FEPECS SES/DF parecer nº 1.355.211 (**Anexo C**). Trata-se de um projeto maior intitulado “Abordagem das Condições Crônicas Não Transmissíveis na Atenção Primária à Saúde”. Para esta Tese foi selecionado parte dos objetivos específicos a serem trabalhados como resultado desta pesquisa.

Todos os participantes foram esclarecidos sobre os riscos e benefícios da pesquisa. Por se tratar de uma coleta de sangue em veia periférica, os riscos são mínimos, mas os participantes foram orientados sobre a possibilidade de haver um pequeno incômodo de dor no momento de introdução da agulha para retirada de sangue e, eventualmente, a formação de um pequeno hematoma no local.

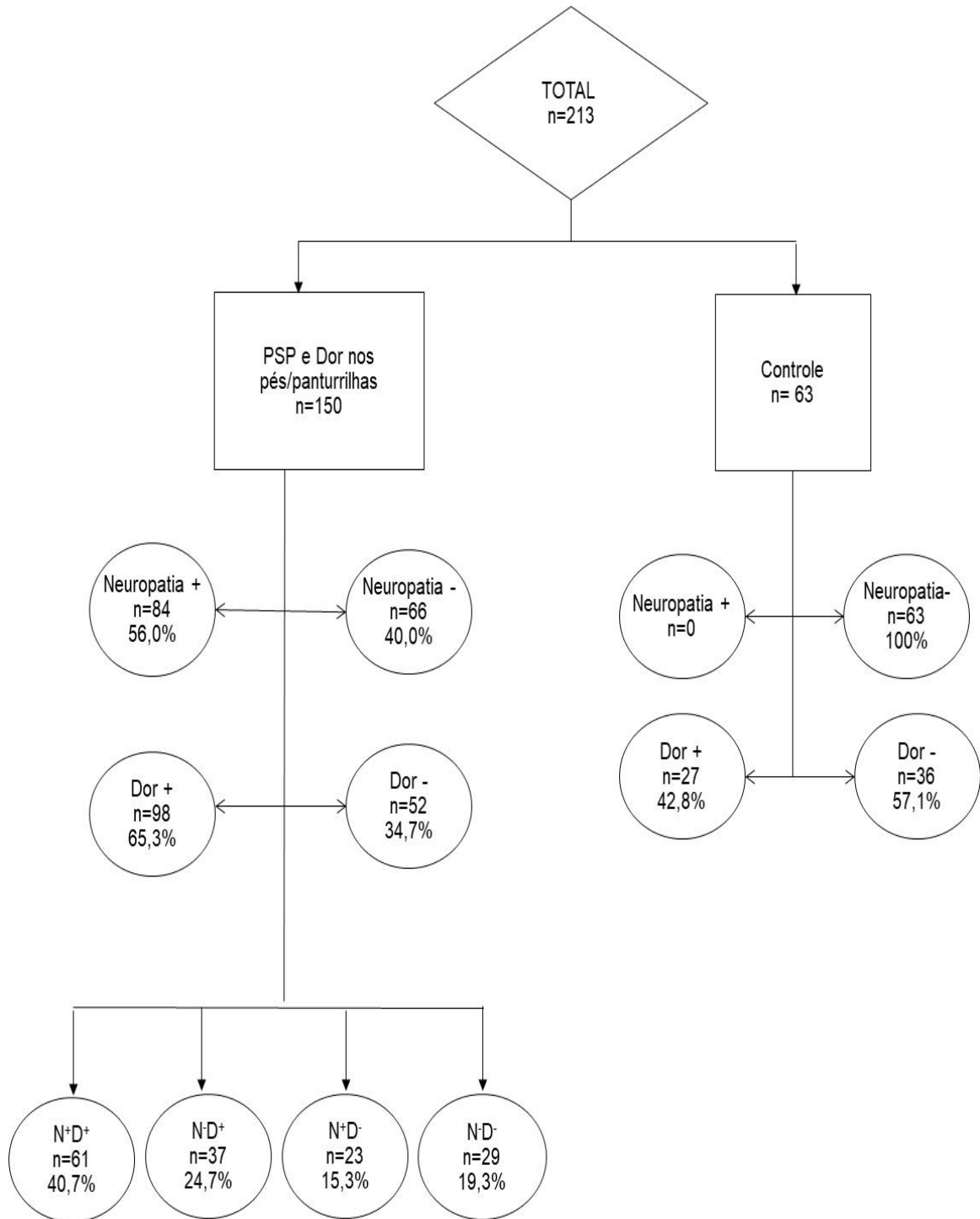
Foi explicado aos participantes o objetivo da pesquisa e que os resultados destinar-se-ão à fundamentação de trabalho científico. Foi garantido também, o sigilo e o anonimato dos participantes em questão com uso de salas privativas e individuais para o exame dos pés e demais instrumentos adotados. A privacidade dos participantes foi preservada por meio da substituição dos nomes por números de identificação que constou em cada instrumento de coleta de dados. A desistência da participação na pesquisa poderia ocorrer caso o participante não quisesse continuar nas etapas do estudo. Foi solicitado aos participantes o consentimento de participação da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice C) que seguiu os preceitos da resolução do CNS 466/12.

Todos os participantes receberam cópias dos exames e das avaliações realizadas. Todos os participantes receberam cópia do resultado da densitometria óssea e dos exames laboratoriais. Aqueles participantes cujos exames apresentaram alterações foram orientados a agendar consulta com médico clínico na Unidade Básica de Saúde. Também foi informado que os dados serão arquivados pelos pesquisadores por cinco anos, e após este período serão incinerados.

6.RESULTADOS

Participaram do estudo 213 indivíduos, divididos em pacientes DM2 (n=150) e pacientes do grupo controle (n=63). Após a primeira estratificação em dois grupos (DM2 e controle), procedeu-se à avaliação de sinais e sintomas relacionados à neuropatia diabética e ao relato de dor em pés e/ou panturrilhas. De acordo com os resultados, optou-se por estratificar a amostra em 5 grupos, a saber:

- 1º grupo: neuropatia diabética dolorosa – N^+D^+ ; n=61 (40,7%) - pacientes com dor associada à PSP, indicando provável neuropatia diabética dolorosa;
- 2º grupo: improvável neuropatia diabética com dor – N^-D^+ ; n=37 (24,7%) - pacientes com dor e ausência de PSP, indicando improvável neuropatia diabética detectável pelos testes clínicos, apesar do sintoma doloroso;
- 3º grupo: neuropatia diabética não dolorosa – N^+D^- ; n=23 (15,3%) - pacientes sem queixa de dor, com PSP, indicando provável neuropatia diabética não dolorosa;
- 4º grupo: sem neuropatia diabética e sem dor – N^-D^- ; n=29 (19,3%) - pacientes sem queixa de dor e sem PSP, indicando improvável neuropatia diabética dolorosa;
- 5º grupo: Grupo controle - n=63 (100%) – pacientes sem DM2, sem PSP, dos quais 42,8% referiram queixa de dor nos pés e/ou panturrilhas, enfatiza-se que os pacientes do grupo controle referiram dor mas com intensidade leve que não se caracteriza como dor neuropática (**Figura 8**).

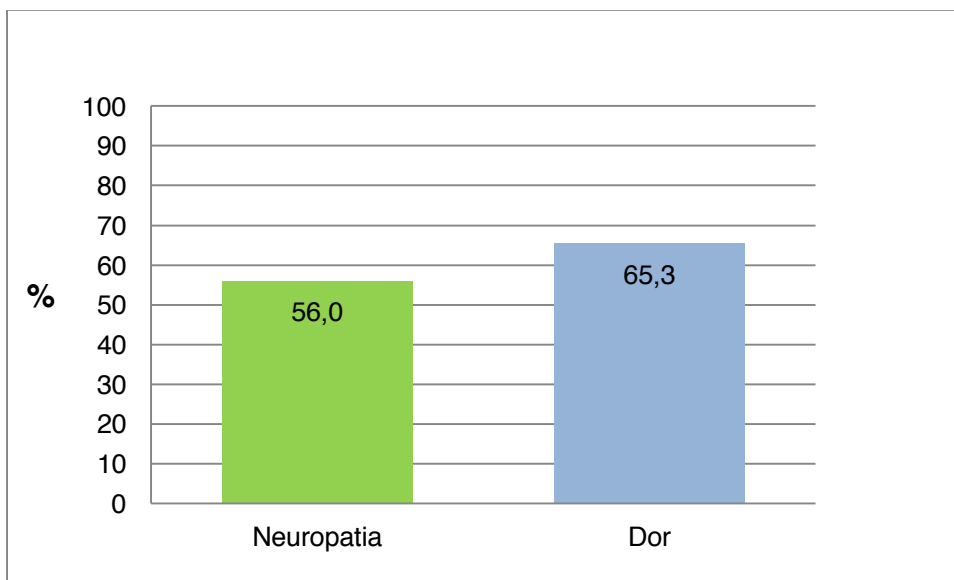


Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 8: Estratificação da amostra (n=213) dividida em pacientes diabéticos (DM2) (n=150) e pacientes do grupo controle (n=63) referente à avaliação de neuropatia e dor em pés e/ou panturrilhas dos participantes. Brasília, 2016-2017.

6.1 Neuropatia diabética e dor em pés e/ou panturrilhas

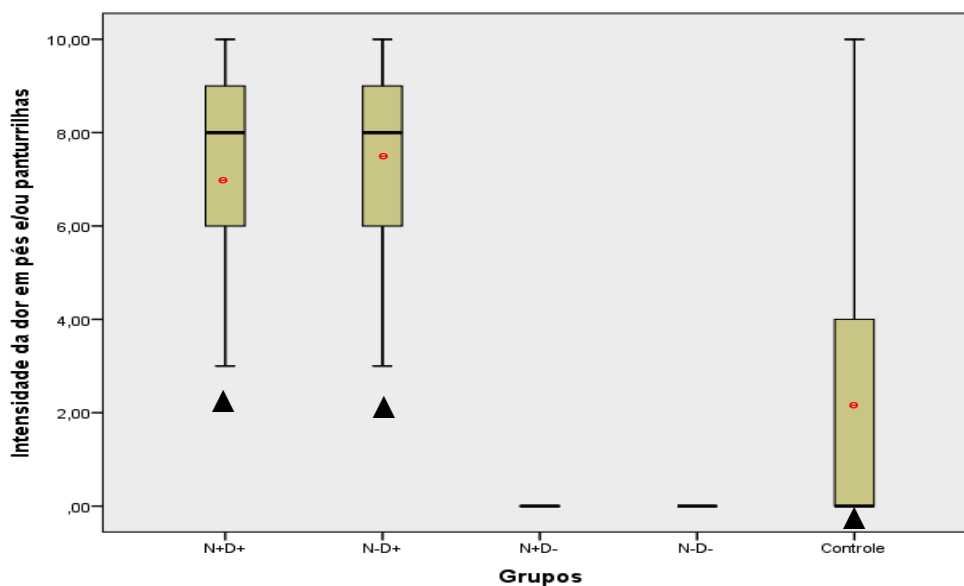
A prevalência de ND encontrada foi de 56,0% (n=84) e de dor em pés e/ou panturrilhas de 65,3% (n=98) (**Figura 09**).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 09: Prevalência de neuropatia e dor em pés e/ou panturrilhas de pacientes com DM2 (n=150). Brasília, 2016-2017.

Em relação à intensidade de dor em pés e/ou panturrilhas, a média geral dos pacientes com DM2 foi intensa ($M=7,35\pm 2,01$). O grupo N^+D^+ ($M=7,25$; $DP\pm 2,09$; $Mín=3,0$; $Máx=10,0$) e o grupo N^-D^+ ($M=7,54$; $DP\pm 1,89$; $Mín=3,0$; $Máx=10,0$) apresentaram maior intensidade de dor quando comparados ao grupo controle ($M=2,33$; $DP\pm 3,15$; $Mín= 0,0$; $Máx= 10,0$) ($p<0,000$; $p<0,000$) (**Figura 10**).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 10: Descrição da dor média (°) em pés e/ou panturrilhas dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos ($N^{+/-} D^{+/-}$), ($n=101$), (▲) significância estatística, Brasília, 2016-2017.

No que se refere à avaliação neurológica dos pés para identificação da PSP, observou-se que os pacientes do grupo N^+D^+ comparados aos pacientes do grupo N^+D^- apresentaram uma pior sensibilidade no exame de percepção vibratória (diapasão), fibras grossas sensitivas $A\beta$ e motoras $A\alpha$ ($p<0,000$), na avaliação da resposta ao estímulo doloroso (palito), fibras finas sensitivas tipo C ($p<0,000$), na avaliação do reflexo Aquileu (martelo), fibras grossas sensitivas $A\beta$ e motoras $A\alpha$ ($p<0,000$) e, na avaliação da resposta ao estímulo de temperatura (frio), fibras finas $A\delta$ ($p<0,000$). Na avaliação da sensibilidade protetora plantar (monofilamento de 10 g), fibras grossas $A\beta$ e $A\alpha$, o grupo de pacientes N^+D^- apresentou maior prevalência de alteração quando comparado ao grupo N^+D^+ ($p<0,000$) (**Tabela 1**). O grupo controle apresentou exame neurológico preservado em 100% dos indivíduos, reforçando que a dor em pés e/ou panturrilhas relatada não possui características de neuropatia.

Tabela 1 – Exame neurológico alterado e descritores qualitativos de dor nos pés e/ou panturrilhas dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}) (n=213), Brasília, 2016-2017.

Exame Alterado	TOTAL		N ^{+D⁺}		N ^{D⁺}		N ^{+D⁻}		N ^{D⁻}		Controle	Valor	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Monofilamento	64	42,7	46	75,4	0	0	18	78,3	0	0	0	0	0,000
Vibratório	30	20,0	23	37,7	0	0	7	30,4	0	0	0	0	0,000
Doloroso	8	5,3	7	11,5	0	0	1	4,3	0	0	0	0	0,000
Reflexo Aquileu	30	20,0	24	39,3	0	0	6	26,1	0	0	0	0	0,000
Temperatura	18	12,0	12	19,7	2	5,4	4	17,4	0	0	0	0	0,000
Descritores - McGill													
Sensitivo													
Latejante	52	32,3	30	49,2	17	45,9	0	0	0	0	5	7,9	0,000
Tiro	23	14,3	9	14,8	3	8,1	0	0	0	0	11	17,5	0,000
Punhalada	47	29,2	25	41,0	7	18,9	0	0	0	0	15	23,8	0,000
Fina	57	35,4	31	50,8	18	48,6	0	0	0	0	8	12,7	0,000
Cólica	17	10,6	9	14,8	3	8,1	0	0	0	0	5	7,9	0,000
Mordida	7	4,3	4	6,6	2	5,4	0	0	0	0	1	1,6	0,000
Calor/queimação	55	34,2	35	57,4	17	45,9	0	0	0	0	3	4,8	0,000
Doída	82	50,9	32	52,5	19	51,4	0	0	0	0	31	49,2	0,813
Pesada	65	40,4	31	50,8	14	37,8	0	0	0	0	20	31,7	0,015
Sensível	32	19,9	20	32,8	8	21,6	0	0	0	0	4	6,3	0,000
Rachando	18	11,2	13	21,3	2	5,4	0	0	0	0	3	4,8	0,000
Afetivo													
Cansativa/exaustiva	64	39,8	35	57,4	21	56,8	0	0	0	0	8	12,7	0,000
Enjoada	51	31,7	26	42,6	21	56,8	0	0	0	0	5	7,9	0,000
Amendrontadora	32	19,9	15	24,6	4	10,8	0	0	0	0	12	19,0	0,000
Castigante/cruel	44	27,3	22	36,1	11	29,7	0	0	0	0	11	17,5	0,000

Fonte: Elaborado pelo autor.

No tocante à avaliação qualitativa da dor, pelo uso do questionário de descritores de dor de McGill, evidenciou-se que, no grupo de descritores sensitivos, os mais escolhidos foram: doída (50,9%), pesada (40,4%) e fina (35,4%); já do grupo afetivo foram: cansativo (39,4%) e enjoada (31,7%). Os pacientes do grupo N^{+D⁺} utilizaram descritores relacionados à neuropatia como latejante (49,2%) e queimação (57,4%) (**Tabela 1**).

A maioria do grupo controle descreveu a dor nos pés e/ou panturrilhas como doída (49,2%) e pesada (31,7%), descritores que não são relacionados à neuropatia (**Tabela 1**).

6.2 Características sociodemográficas, clínicas e hábitos de vida

Na descrição do perfil sóciodemográfico dos pacientes, ficou evidente que a maioria era do sexo feminino (85,9%), idosa com idade média de 64,05 anos ($DP \pm 10,3$, Mín.=35, Máx.= 85 anos) e grupo etário de 61 a 70 anos (39,9%), casada (55,9%), de cor parda (49,8%), com ensino fundamental (60,1%), aposentada (33,8%), natural da Região Nordeste (62,0%), com renda mensal de 1 salário mínimo (SM) (53,5%) e religião católica (69,0%) (**Tabela 2**).

As variáveis sociodemográficas que mostraram diferenças significativas entre os grupos foram o nível de escolaridade, a ocupação e a naturalidade dos pacientes. Uma maior prevalência de analfabetos foi encontrada no grupo N^+D^+ quando comparada ao do grupo N^-D^+ ($p=0,034$). Em relação à ocupação, observou-se um maior número de pacientes ativos no grupo N^+D^+ quando comparados ao N^-D^+ ($p=0,039$). Uma maior quantidade de pacientes provenientes do Nordeste foi observada no grupo N^-D^+ comparado ao grupo N^+D^+ ($p=0,023$) (**Tabela 2**).

Apesar de não haver relações significativas, vale ressaltar que o sexo feminino foi predominante em todos os grupos. Além disso, 42,6% dos indivíduos do grupo N^+D^+ tinham entre 61 e 70 anos e 54,1% deles são casados (Tabela 2).

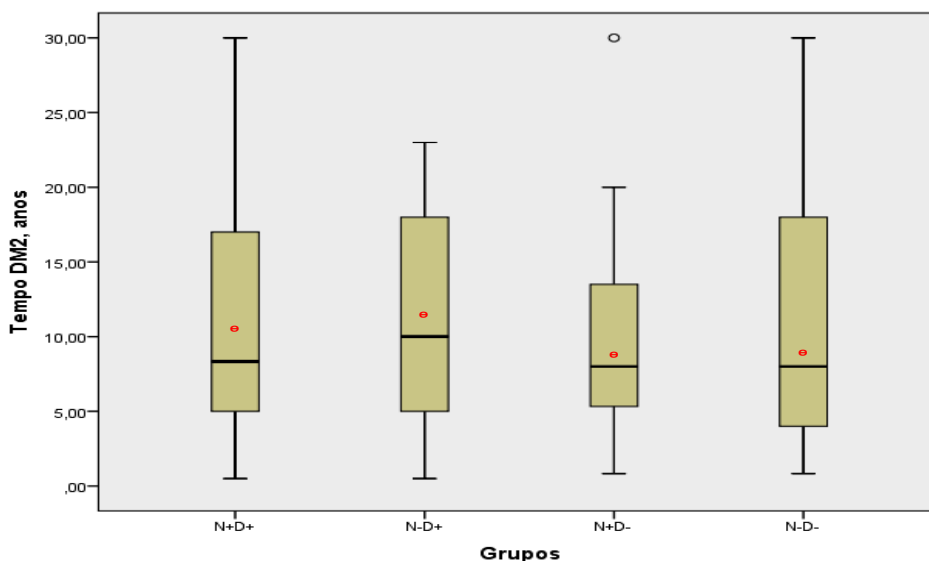
O tempo médio, em anos, de diagnóstico de DM2 dos pacientes ultrapassou uma década ($M=10,3$; $DP \pm 7,3$; Mín.=0,5; Máx.= 30 anos). Não foram observadas diferenças entre grupos ($p=0,937$), entretanto os pacientes que apresentaram um maior tempo de DM2 foram aqueles dos grupos que referiam dor, N^+D^+ ($M=10,6$; $DP \pm 7,3$) e N^-D^+ ($M=10,3$; $DP \pm 7,0$). Os pacientes dos grupos sem dor obtiveram médias semelhantes de tempo de DM2, N^+D^- ($M=9,9$; $DP \pm 7,0$) e N^-D^- ($M=9,7$; $DP \pm 7,9$) (**Figura 11**).

Tabela 2 – Características sociodemográficas dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}) (n=213), Brasília, 2016-2017.

	Grupos						Valorp
	TOTAL	N ⁺ D ⁺	N ⁻ D ⁺	N ⁺ D ⁻	N ⁻ D ⁻	Controle	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo							0,667
Feminino	167(78,4)	46(75,4)	31(83,8)	16(69,6)	24(82,8)	50(79,4)	
Masculino	46(21,6)	15(24,6)	6(16,2)	7(30,4)	5(17,2)	13(20,6)	
Idade							0,198
≤50 anos	30(14,1)	8(13,1)	5(13,5)	1(4,3)	3(10,3)	13(20,6)	
51 a 60 anos	51(23,9)	12(19,7)	8(21,6)	3(13,0)	6(20,7)	22(34,9)	
61 a 70 anos	85(39,9)	26(42,6)	17(45,9)	10(43,5)	14(48,3)	18(28,6)	
71 a 80 anos	40(18,8)	12 (19,7)	5(13,5)	7(30,4)	6(20,7)	10(15,9)	
≤81 anos	7(3,3)	3(4,9)	2(5,4)	2(8,7)	0(0)	0(0)	
Estado civil							0,450
Solteiro (a)	34(16,0)	12(19,7)	9(24,3)	3(13,0)	4(13,8)	6(9,5)	
Casado (a)	119(55,9)	33(54,1)	17(24,3)	11(47,8)	16(55,2)	42(66,7)	
Divorciado (a)	20(9,4)	6(9,8)	4(10,8)	2(8,7)	1(3,4)	7(11,1)	
Viúvo (a)	40(18,8)	10(16,4)	7(18,6)	7(30,4)	8(27,6)	8(12,7)	
Cor							0,070
Branca	74(34,4)	21(34,4)	9(24,3)	10(43,5)	11(37,9)	23(36,5)	
Parda	106(49,8)	27(44,3)	17(45,9)	12(52,2)	14(48,3)	36(57,1)	
Negra	33(15,5)	13(21,3)	11(29,7)	1(4,3)	4(13,8)	4(6,3)	
Escolaridade							0,006
Analfabetos	18(8,5)	10(16,4)	1(2,7)	3(13,0)	2(6,9)	2(3,2)	
Ensino fundamental	129(60,6)	38(62,3)	28(75,7)	16(69,6)	19(65,5)	28(44,4)	
Ensino médio	61(28,6)	12(19,7)	7(18,9)	4(17,4)	7(24,1)	31(49,2)	
Ensino superior	5(2,3)	1(1,6)	1(2,7)	0(0)	1(3,4)	2(3,2)	
Ocupação							0,027
Ativo	86(40,4)	28(45,9)	11(29,7)	7(30,4)	10(34,5)	30(47,6)	
Aposentado	72(33,8)	18(29,5)	19(51,4)	14(60,9)	9(31,0)	12(19,0)	
Afastado	3(1,4)	1(1,6)	1(2,7)	0(0)	0(0)	1(1,6)	
Inativo	52(24,4)	14(23,0)	6(16,2)	2(8,7)	10(34,5)	20(31,7)	
Renda mensal							0,665
1 SM	114(53,5)	33(54,1)	19(51,4)	3(13,0)	17(58,6)	32(50,8)	
2 a 3 SM	82(38,5)	26(42,6)	0(0)	8(34,8)	9(31,0)	26(41,3)	
4 a 5 SM	11(5,2)	1(1,6)	3(8,1)	2(8,7)	3(10,3)	2(3,2)	
≥6 SM	6(2,8)	1(1,6)	2(5,4)	0(0)	0,(3(4,8)	
Religião							0,203
Católico	147(69,0)	34(55,7)	26(70,3)	18(78,3)	21(72,4)	48(76,2)	
Evangélico	61(30,1)	27(44,3)	10(27,0)	5(21,7)	8(27,5)	14(22,2)	
Espírita	2(0,9)	0(0)	1(2,7)	0(0)	0(0)	1(1,6)	
Naturalidade							0,019
Nordeste	132(62,0)	31(50,8)	29(78,4)	15(65,2)	21(72,4)	36(57,1)	
Centro-Oeste	45(21,1)	15(24,6)	5(13,5)	2(8,7)	6(20,7)	17(27,0)	
Sudeste	30(14,1)	14(23,0)	3(8,1)	5(21,7)	2(6,9)	6(9,5)	
Sul	1(0,5)	0(0)	0(0)	1(4,3)	0(0)	0(0)	
Norte	5(2,3)	1(1,6)	0(0)	0(0)	0(0)	4(6,3)	

Legenda: SM- salário mínimo de 937 reais

Fonte: Elaborado pelo autor.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 11: Tempo média (•) de DM2 dos pacientes de acordo com a estratificação por grupos ($N^{+/-} D^{+/-}$), Brasília, 2016-2017.

Em relação aos hábitos de vida dos participantes, observou-se que 92% não eram tabagistas, 93% não eram etilistas e 54% referiram padrão de sono não prejudicado. Quanto ao perfil clínico, verificou-se que 55,4% tinham HAS e 63,4% não tinham outras doenças associadas. A prevalência de HAS foi significativamente maior no grupo N^+D^+ quando comparada N^+D^+ ($p=0,038$) e ao grupo N^-D^- ($p=0,015$) (**Tabela 3**).

Na avaliação dos hábitos de vida e perfil clínico entre os grupos, evidenciou-se que os grupos com DM2 tinham maiores alterações. Um maior número de pacientes dos grupos com dor (N^+D^+ e N^-D^+) queixou-se de sono prejudicado quando comparado ao grupo N^-D^- ($p= 0,011$; $p= 0,004$, respectivamente). Embora não tenha sido significativa, uma maior prevalência de tabagismo (16,2%) e etilismo (10,9%) foi observada no grupo N^-D^+ (**Tabela 3**).

Na análise de sinais e sintomas de depressão (BDI), observou-se que 52,1% tinham depressão de leve a moderada, os grupos N^+D^+ e N^-D^+ somaram 44,1% com depressão moderada. Foram evidenciadas diferenças dos escores de depressão entre os grupos, pois os grupos N^+D^+ e N^-D^+ apresentaram maiores médias de escores do que o grupo N^+D^- ($p=0,012$; $p=0,008$, respectivamente). Uma maior prevalência de depressão leve foi observada no grupo N^-D^+ quando comparado ao grupo controle ($p=0,001$) e maior prevalência de depressão moderada no grupo N^+D^+ em relação ao grupo controle ($p=0,007$) (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Características clínicas e hábitos de vida dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}) (n=213), Brasília, 2016-2017.

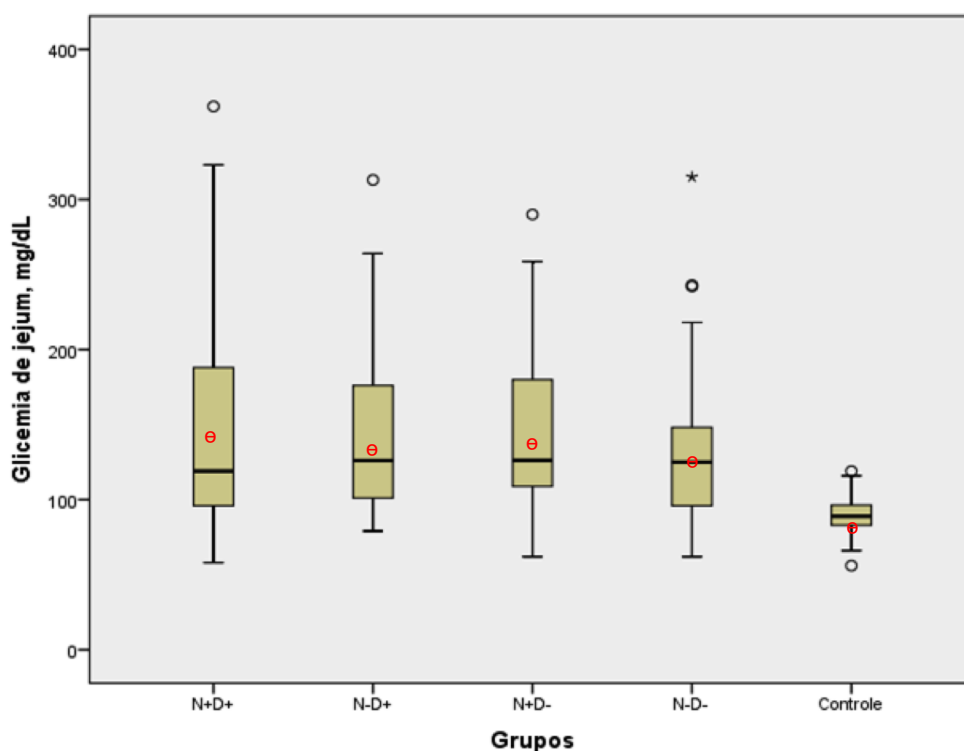
	Grupos										Valor p		
	TOTAL	N ⁺ D ⁺		N ⁻ D ⁺		N ⁺ D ⁻		N ⁻ D ⁻		Controle			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n		%	
Tabagismo												0,214	
Sim	17	8,0	4	6,6	6	16,2	2	8,7	3	10,3	2	3,2	
Não	196	92,0	57	93,4	31	83,8	21	91,3	26	89,7	61	96,8	
Etilista												0,772	
Sim	15	7,0	5	8,2	4	10,8	1	4,3	1	3,4	4	6,3	
Não	198	93,0	56	91,8	33	89,2	22	95,7	28	96,6	59	93,7	
HAS												0,000	
Sim	118	55,4	48 [*]	78,7	31 ^{*e}	83,8	19	82,6	20 ^e	69,0	0	0,0	
Não	95	44,6	13	21,3	6	16,2	4	17,4	9	31,0	0	0,0	
Outras comorbidades (sistema)												0,062	
Ausente	135	63,4	32	52,5	31	83,8	14	60,9	19	65,5	39	61,9	
Muscular/articular	31	14,6	16	26,2	2	5,4	3	13,0	3	10,3	7	11,1	
Respiratorio	10	4,7	4	6,6	0	0,0	0	0,0	2	6,9	4	6,3	
Imunológico	3	1,4	0	0,0	0	0,0	1	4,3	0	0,0	2	3,2	
Neurológico	2	0,9	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	
Endócrino (Hipotireoidismo)	17	8,0	6	9,8	2	5,4	0	0,0	1	3,4	8	12,7	
Gástrico	4	1,9	1	1,6	1	2,7	1	4,3	1	3,4	0	0,0	
Cardíaco	11	5,2	1	1,6	1	2,7	4	17,4	3	10,3	2	3,2	
Sono prejudicado												0,033	
Sim	98	46,0	32	52,5	22	59,5	8	34,8	7	24,1	29	46,0	
Não	115	54,0	29	47,5	15	40,5	15	65,2	22	75,9	34	54,0	
Depressão (n/%)													
Sem	95	44,6	18	29,5	9	24,3	15	65,2	15	51,7	38	60,3	0,000
Leve	78	36,6	24	39,3	17 ^z	45,9	8	34,8	14	48,3	15 ^z	23,8	0,000
Moderada	33	15,5	17 ^β	27,9	6	16,2	0	0,0	0	0,0	10 ^β	15,9	0,000
Grave	7	3,3	2	3,3	5	13,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,000
BDI (média±DP)	12,8±7,26		15,2±7,3		15,9±8,4		9,7±4,7		4,4±2,0		10,6±7,0	0,000	

Teste estatísticos: quiquadrado: HAS comparada-^{*}N⁻D⁺ e N⁺D⁺ (p=0,038); ^eN⁻D⁺ e N⁻D⁻ (p=0,015); Depressão- leve ^zN⁻D⁺ controle (p=0,001); moderada ^βN⁺D⁺ e controle (p=0,007).

Fonte: Elaborado pelo autor.

6.3 Exames bioquímicos, composição corporal e pressão arterial

Na análise da glicemia de jejum, os pacientes com DM2 apresentaram média acima dos valores normais, 144,3 mg/dL (DP±63,9; Mín.=58,0; Máx.=362,0) e superiores à média do grupo controle, 89,9 mg/dL (DP±12,2; Mín.=56,0; Máx.=119,0) ($p<0,000$). Os pacientes com DM2 e neuropatia apresentaram os maiores valores médios, N⁺D⁺ (M=147,8mg/dL; DP±73,3; Mín.=58,0; Máx.=362,0), seguido do grupo N⁺D⁻ (146,2 mg/dL; DP±60,5; Mín.=62,5; Máx.=290,0). O grupo N⁻D⁺ teve uma média de 144,4 mg/dL (DP±54,9; Mín.=79,0; Máx.=313,0) e o grupo N⁻D⁻ de 135,6 mg/dL (DP±58,2; Mín.=62,0; Máx.=315,0) (**Figura 12**).



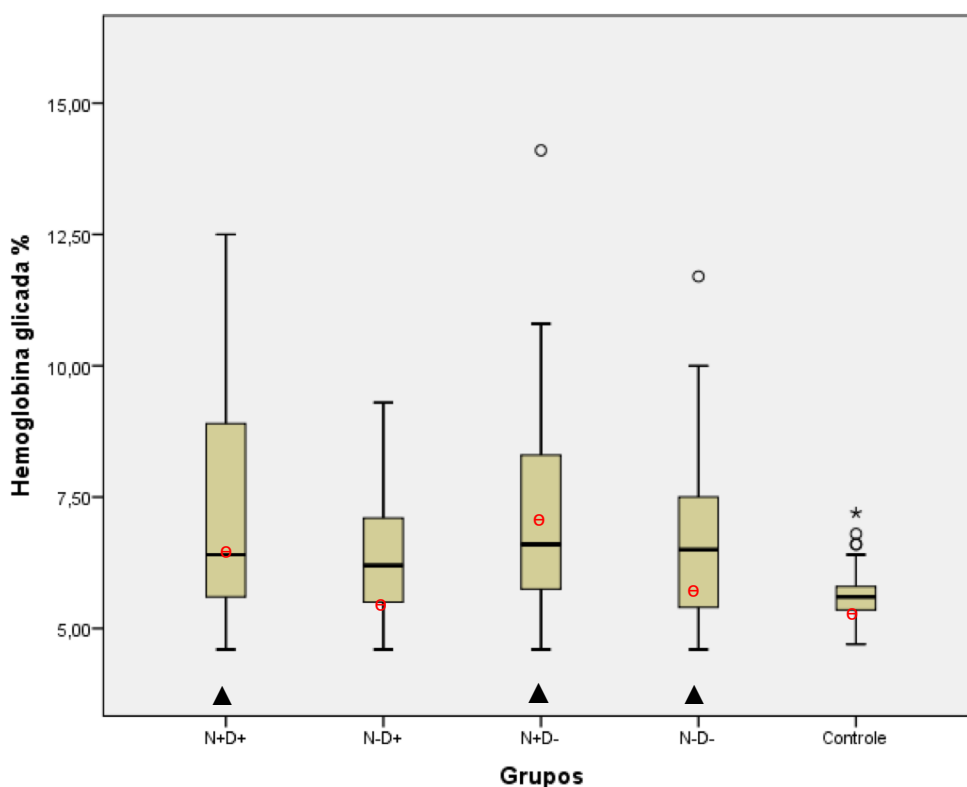
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 12 Descrição de valores médios (◉) de glicemia de jejum dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}). Brasília, 2016-2017.

Em relação à hemoglobina glicada, os níveis médios dos participantes (n=213) foram de 6,5% (DP±1,68; Mín.=4,60; Máx.=14,1%). Os pacientes com DM2 apresentaram média de 6,9% (DP±1,8; Mín.=4,6; Máx.=14,1%), e o grupo controle

de 5,6% (DP±0,48; Mín.=4,7; Máx.=7,2%). Os grupos com neuropatia apresentaram maiores níveis médios de hemoglobina glicada: N⁺D⁺ foi de 7,2% (DP±2,0; Mín.=4,6; Máx.=12,5%) e N⁺D⁻ de 7,2% (DP±2,3; Mín.=4,6; Máx.=14,1%). O grupo N⁻D⁺ teve média de 6,4% (DP±1,17; Mín.=4,6; Máx.=9,3%) e N⁻D⁻ de 6,82% (DP±1,7; Mín.=4,6; Máx.=11,7%).

Na comparação entre grupos, a média de hemoglobina glicada foi maior nos grupos N⁺D⁺ (p<0,000), N⁺D⁻ (p<0,000) e N⁻D⁻ (p=0,006) em relação ao grupo controle (**Figura13**).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 13: Descrição de valores média (●) de Hemoglobina glicada dos pacientes DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}), (▲) diferença estatística, Brasília, 2016-2017.

Na Tabela 4, apresentam-se os resultados dos valores médios, desvio padrão, mínimo e máximo do percentual de gordura corporal (PGC), IMC, lipidograma, TGO, TGP, PAS e PAD. A média de PGC dos pacientes com DM2 foi de 40,49% e do grupo controle foi de 39,79%. A média de IMC dos pacientes com

DM2 foi de 30,84 e do grupo controle foi de 28,91. Na classificação do estado nutricional pela análise do IMC, a maioria (53,1%) apresentou obesidade (≥ 30 Kg/m²). Não houve diferença entre as médias dos grupos, porém vale ressaltar que os pacientes com DM2 apresentaram elevados índices de IMC e PGC.

Em relação ao lipidograma, foi observada uma hipercolesterolemia nos grupos N⁻D⁺, N⁻D⁻ e no grupo controle, e hipertrigliceridemia nos grupos N⁺D⁺, N⁻D⁺ e N⁻D⁻. Os níveis médios de HDL mostraram-se controlados (>40). As médias de LDL do grupo N⁺D⁻ apresentaram-se menores do que as médias do grupo controle ($p=0,039$) (**Tabela 4**).

Os participantes do estudo, tanto grupo com DM2 como grupo controle, apresentaram níveis normais de TGO e TGP. A média de PAS do grupo com DM2 foi de 134 mmHg e do grupo controle de 136 mmHg. Os valores médios da PAS não apresentaram diferenças entre os grupos, porém vale ressaltar que a maior média de PAS foi do grupo N⁺D⁻ (M=143mmHg). Por outro lado, os integrantes do grupo controle tinham uma maior média de PAD (M=88 mmHg) quando comparada ao grupo N⁺D⁺ ($p=0,001$) (Tabela 4). Tendo em vista que a HAS é uma comorbidade frequente em mais da metade do grupo com DM2, verificou-se que 95% desses pacientes faziam tratamento medicamentoso para HAS.

Tabela 4 - Características antropométricas, bioquímicas e clínicas dos pacientes com DM2 e do grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}) (n=213), Brasília, 2016-2017.

	Grupos																				ANOVA Valor p
	N ^{+D}				N ^{-D}				N ^{+D}				N ^{-D}				Controle				
	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.	
PGC (%)	39,8	7,6	19,2	54,6	39,7	8,5	14,6	60,1	42,1	8,4	22,3	53,2	41,6	5,9	27,6	56,3	39,8	6,8	21,0	54,8	0,535
IMC	30,7	5,1	20,3	43,6	31,3	6,0	20,0	46,1	30,7	4,0	23,0	38,8	30,6	4,9	22,9	48,8	28,9	4,4	20,0	39,0	0,127
Colesterol Total	189,9	43,1	88,0	317,0	190,3	42,9	113,0	296,8	178,8	41,2	110,0	267,7	194,7	47,6	120,0	295,0	207,4	51,0	89,0	351,4	0,078
Triglicerídes	170,4	95,1	45,0	589,0	150,6	79,6	48,0	374,0	145,1	71,3	60,0	389,0	188,8	108,1	71,0	441,0	141,5	85,9	50,0	445,0	0,118
HDL	45,7*	9,4	26,0	69,2	47,6	7,4	33,0	62,3	48,9	10,2	33,8	71,0	48,1	8,6	28,0	65,1	51,1*	13,4	23,0	96,3	0,073
LDL	109,0	36,3	37,2	215,4	113,5	34,7	44,0	180,3	100,8**	36,2	32,0	161,0	107,5	38,4	33,0	208,0	128,1**	42,7	34,6	246,6	0,013
TGO	25,5	14,1	8,0	92,0	26,0	9,0	14,0	49,0	23,6	8,1	11,0	49,0	30,2	16,9	14,0	101,0	30,0	12,5	9,0	87,0	0,099
TGP	25,2	13,7	7,0	75,0	27,6	15,0	8,0	90,0	26,9	11,9	15,0	56,0	31,7	33,4	11,0	198,0	23,7	11,1	10,0	63,0	0,317
PAS	133,0	22,0	90,0	190,0	133,0	18,0	100,0	187,0	143,0	18,0	110,0	170,0	132,0	19,0	98,0	170,0	136,0	17,0	100,0	175,0	0,311
PAD	80,0***	14,0	60,0	120,0	81,0	13,0	60,0	112,0	88,0	16,0	60,0	120,0	77,0	10,0	60,0	100,0	88,0***	13,0	60,0	111,0	0,001

Legenda: Índice de Massa Corporal (IMC); High Density Lipoproteins (HDL); Low Density Lipoproteins (LDL); transaminase glutâmico-oxalacética (TGO); transaminase glutâmico-pirúvica (TGP); Pressão arterial sistólica (PAS); Pressão arterial diastólica (PAD).

Testes estatísticos: Bonferroni -**HDL**: N^{+D} versus Controle p=0,041*; **LDL**: N^{+D} versus Controle p=0,039**; **PAD**: N^{+D} versus Controle p=0,022***.

Fonte: Elaborado pelo autor.

6.4 Perfil inflamatório

Na tabela 5, apresentam-se os valores médios dos níveis plasmáticos de citocinas dos pacientes de acordo com os grupos de estudo.

Na comparação geral entre grupos, observou-se aumento de produção das citocinas TNF- α ($p=0,000$), IL-6 ($p=0,045$), IL-2 ($p=0,007$) e IL-10 ($p=0,048$), para os subgrupos com DM2 em relação ao grupo controle. Não houve diferença nos níveis plasmáticos de IL-1- β (**Tabela 5**).

Na análise dos níveis de TNF- α , observou-se diferença significativa entre as médias dos grupos. O grupo com maior expressão de TNF- α foi o N⁺D⁻ ($M=50,28\text{pg/mL}$) e, com menor, foi o grupo controle ($M=27,81\text{pg/mL}$). O grupo N⁺D⁻ apresentou níveis plasmáticos significativamente maiores quando comparado ao grupo controle ($p=0,000$), aos grupos N⁺D⁺ ($p=0,001$) e N⁻D⁺ ($p=0,014$). O grupo N⁻D⁻ também apresentou níveis mais elevados quando comparado ao grupo controle ($p=0,022$). Não houve diferença estatística nos níveis plasmáticos de TNF- α entre os grupos N⁺D⁻ e N⁻D⁻ (**Tabela 5**).

Ao analisar a citocina IL-6, deve-se observar que houve diferença significativa entre as médias dos grupos ($p=0,045$), de modo que os maiores níveis de IL-6 foram observados no grupo controle ($M=23,17$), porém, ao realizar o teste de Bonferroni, a significância não se manteve ($p=0,083$). A média dos níveis plasmáticos de IL-6 nos pacientes dos grupos com DM2 foi de $20,97\pm 8,02\text{pg/mL}$, o grupo com maior expressão foi N⁻D⁻ ($M=20,89\text{pg/mL}$) e com menor foi N⁺D⁻ ($M=18,73\text{pg/mL}$) (Tabela 5).

Também foi analisada a IL-1- β . Não foram observadas diferenças entre os grupos ($p=0,306$). O grupo controle apresentou maior média ($M=0,669\text{pg/mL}$). Em relação aos pacientes com DM2, o grupo N⁻D⁺ apresentou maiores valores ($M=0,624\text{pg/mL}$) e o grupo N⁺D⁻ os menores ($M=0,550\text{pg/mL}$) (**Tabela 5**).

No que se refere à produção de citocina IL-2, o grupo N⁻D⁻ apresentou os maiores níveis ($M=28,50\text{pg/mL}$) quando comparado ao grupo controle ($M=22,01\text{pg/mL}$) ($p=0,003$). Ficou evidente também que os pacientes com DM2, independente do subgrupo, produzem mais IL-2 do que os pacientes do grupo controle. Em relação à IL-10, foi observada maior média no grupo controle ($M=6,65\text{pg/mL}$) ($p=0,045$), porém a significância não se manteve no

teste de Bonferroni ($p=0,078$). Nota-se que o grupo controle apresentou maiores níveis de IL-10 ($M=6,652$ pg/mL) e o grupo com menor produção foi N⁻ D⁻ ($M=5,371$ pg/mL) (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Níveis plasmáticos de citocinas dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}) (n=213), Brasília, 2016-2017.

Citocinas (pg/mL)	Grupos																				ANOVA Valor p
	N ⁺ D ⁺				N ⁻ D ⁺				N ⁺ D ⁻				N ⁻ D ⁻				Controle				
	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.	
TNF- α	31,77*	18,43	2,94	78,16	33,77 [£]	18,44	4,37	75,02	50,29* ^{£#}	15,51	21,55	93,01	41,14**	19,91	4,25	95,63	27,82 ^{###}	21,03	3,29	93,01	0,000
IL-6	19,44	6,67	3,50	39,91	19,77	4,39	9,14	30,85	18,74	7,68	0,24	30,67	20,89	7,37	5,24	37,18	23,17	10,19	1,25	48,57	0,045
IL-1 β	0,60	0,23	0,15	1,09	0,62	0,19	0,19	1,02	0,55	0,23	0,11	1,02	0,59	0,25	0,17	1,08	0,67	0,31	0,14	1,10	0,306
IL-2	24,99	8,01	7,50	44,16	25,21	8,45	7,90	41,42	24,81	7,14	12,80	39,18	28,51*	6,94	12,90	52,67	22,02*	7,82	7,41	34,74	0,007
IL-10	5,71	2,74	1,00	14,80	5,46	0,97	4,20	8,03	5,97	3,04	3,02	14,80	5,37	1,12	3,02	8,32	6,65	2,58	4,11	14,70	0,048

Testes estatísticos: Bonferroni -**TNF- α** : N⁺D⁻ versus N⁺D⁺ p=0,001*; N⁺D⁻ versus N⁻D⁺ p=0,014[£]; N⁺D⁻ versus Controle: p=0,000[#]; N⁻D⁻ versus Controle: p=0,022**;

IL2: N⁻D⁻ versus Controle p=0,003*.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na tabela 6, observa-se a expressão de citocinas frente à presença de neuropatia identificada por meio das alterações nos testes neurológicos para avaliação da PSP, a saber: monofilamento, diapasão, palito, martelo e temperatura. Observou-se aumento significativo nos níveis de TNF- α nos pacientes com alterações no teste de monofilamento do grupo N⁺D⁻ comparado ao grupo N⁺D⁺ ($p < 0,000$), (Tabela 6).

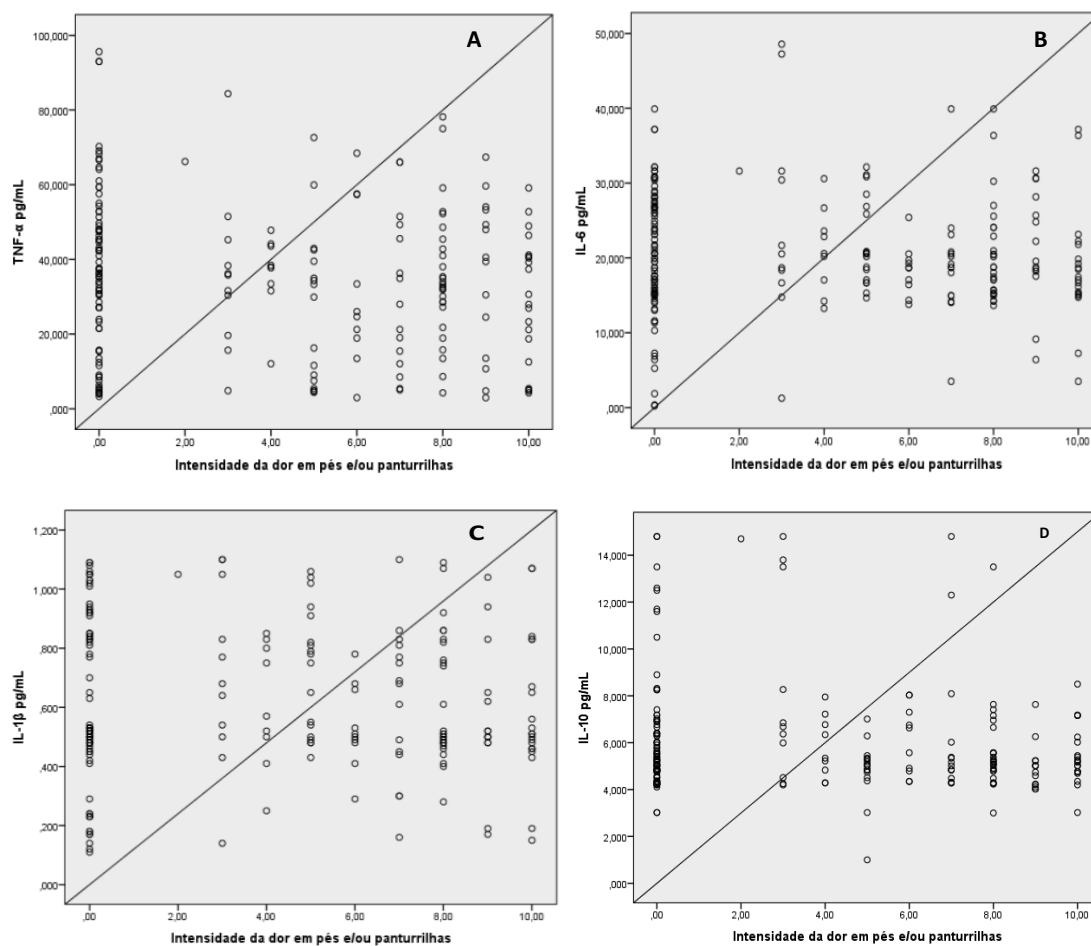
Tabela 6 – Níveis de citocinas plasmáticas e alterações nos testes neurológicos realizados nos pés dos pacientes com DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N^{+/-} D^{+/-}) (n=213), Brasília, 2016-2017.

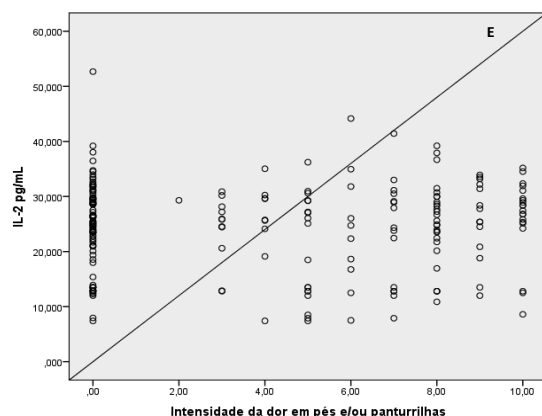
	N ⁺ D ⁺		N ⁺ D ⁺		N ⁺ D ⁻		N ⁻ D ⁻		Controle		Valor
	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	P
Monofilamento											
TNF- α pg/mL	29,68	17,79	-	-	49,37	17,37	-	-	-	-	< 0,000
IL-6 pg/mL	19,27	6,91	-	-	17,68	8,15	-	-	-	-	0,436
IL-1 β pg/mL	0,61	0,23	-	-	0,53	0,24	-	-	-	-	0,240
IL-2 pg/mL	25,23	8,15	-	-	24,21	7,68	-	-	-	-	0,649
IL-10 pg/mL	5,62	2,78	-	-	6,30	3,37	-	-	-	-	0,409
Vibratório											
TNF- α pg/mL	36,23	16,16	-	-	49,07	16,17	-	-	-	-	0,076
IL-6 pg/mL	20,67	5,52	-	-	21,85	4,19	-	-	-	-	0,609
IL-1 β pg/mL	0,64	0,19	-	-	0,61	0,16	-	-	-	-	0,720
IL-2 pg/mL	26,77	8,15	-	-	29,49	5,97	-	-	-	-	0,423
IL-10 pg/mL	5,52	2,31	-	-	4,74	0,31	-	-	-	-	0,388
Doloroso											
TNF- α pg/mL	39,24	20,90	-	-	35,27	0,00	-	-	-	-	0,865
IL-6 pg/mL	19,73	2,33	-	-	16,00	0,00	-	-	-	-	0,184
IL-1 β pg/mL	0,68	0,13	-	-	0,52	0,00	-	-	-	-	0,288
IL-2 pg/mL	20,94	8,12	-	-	30,70	0,00	-	-	-	-	0,304
IL-10 pg/mL	4,96	1,08	-	-	4,59	0,00	-	-	-	-	0,760
Reflexo Aquileu											
TNF- α pg/mL	31,57	19,94	-	-	48,04	17,23	-	-	-	-	0,074
IL-6 pg/mL	21,06	6,86	-	-	21,92	6,18	-	-	-	-	0,782
IL-1 β pg/mL	0,66	0,23	-	-	0,64	0,23	-	-	-	-	0,861
IL-2 pg/mL	25,30	7,85	-	-	25,43	6,12	-	-	-	-	0,971
IL-10 pg/mL	5,40	2,49	-	-	4,34	0,71	-	-	-	-	0,317
Temperatura											
TNF- α pg/mL	32,46	13,01	24,21	4,28	54,90	26,98	-	-	-	-	0,060
IL-6 pg/mL	18,52	4,80	17,21	2,86	11,66	7,56	-	-	-	-	0,121
IL-1 β pg/mL	0,54	0,15	0,48	0,02	0,39	0,18	-	-	-	-	0,263
IL-2 pg/mL	25,55	4,04	29,46	2,87	23,74	7,67	-	-	-	-	0,428
IL-10 pg/mL	5,75	2,67	5,96	1,70	5,92	1,67	-	-	-	-	0,989

Fonte: Elaborado pelo autor.

A análise dos níveis das citocinas IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-10, e alterações nos testes neurológicos não apresentaram diferenças significativas (**Tabela 6**).

Os níveis plasmáticos das citocinas estudadas foram correlacionados com a intensidade de dor nos pés e/ou panturrilhas. Não se observaram correlações significativas entre os valores de TNF- α , IL-6 ou IL-1 β . Correlações negativas fracas foram evidenciadas entre os níveis plasmáticos de IL-2 ($r = -0,186$) ou IL-10 ($r = -0,253$) e a intensidade da dor em pés e/ou panturrilhas dos pacientes com DM2, pois, quanto maior sua intensidade, menor a expressão de IL-2 ($p = 0,038$) e IL-10 ($p = 0,004$) (**Figura 14 A, B, C, D e E**).





Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 14 - Correlação entre intensidade de dor nos pés e/ou panturrilhas e níveis de TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-2 e IL-10 dos pacientes com DM2. Brasília, 2016-2017.

6.5 Polimorfismo TNF α -308G/A (rs1800629)

Os dados sobre as frequências de alelos dos genótipos para o polimorfismo do nucleotídeo único (G \rightarrow A) encontrado na posição -308 da região promotora do gene para TNF- α no presente estudo são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7- Frequências alélicas e genóticas do polimorfismo do gene da TNF- α dos pacientes DM2 e grupo controle de acordo com a estratificação por grupos (N $^{+/-}$ D $^{+/-}$) (n=213), Brasília, 2016-2017.

TNF- α - 308G/A (rs1800629)	Grupos										Valor p
	N $^{+}$ D $^{+}$		N $^{-}$ D $^{+}$		N $^{+}$ D $^{-}$		N $^{-}$ D $^{-}$		Controle		
Genótipos	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	0,418
GG	40	65,6%	22	59,5%	8	34,8%	17	58,6%	36	57,1%	
GA	17	27,9%	11	29,7%	11	47,8%	10	34,5%	23	36,5%	
AA	4	6,6%	4	10,8%	4	17,4%	2	6,9%	4	6,3%	
Alelos											
G	57	0,80			19	0,74	27	0,76	59	0,75	
A	21	0,20			15	0,26	12	0,24	27	0,25	
	$X^2=1,27/p=0,258$		$X^2=1,27/p=0,258$		$X^2=1,80/p=0,178$		$X^2=0,09/p=0,752$		$X^2=1,27/p=0,258$		

Fonte: Elaborado pelo autor.

Testes estatísticos: X^2 =qui-quadrado (equilíbrio de Hardy-Weinberg); graus de liberdade=1.

As frequências alélicas e genótipo diferem quanto ao equilíbrio de Hardy-Weinberg em todos os grupos do estudo ($p>0,05$). Verificou-se uma

frequência maior para o genótipo de homozigotos GG em todos os grupos, exceto o N⁺D⁻, e menor de homozigotos AA (**Tabela 7**).

Não houve diferença na intensidade de dor nos pés/panturrilhas, percentual de gordura corporal, IMC, expressão das citocinas IL-6, IL-1 β e IL-10, entre os genótipos de TNF- α . Os pacientes com genótipo AA apresentaram maiores expressões de IL-2 (p=0,048) e TNF- α (p<0,000) do que os pacientes heterozigotos (**Tabela 8**).

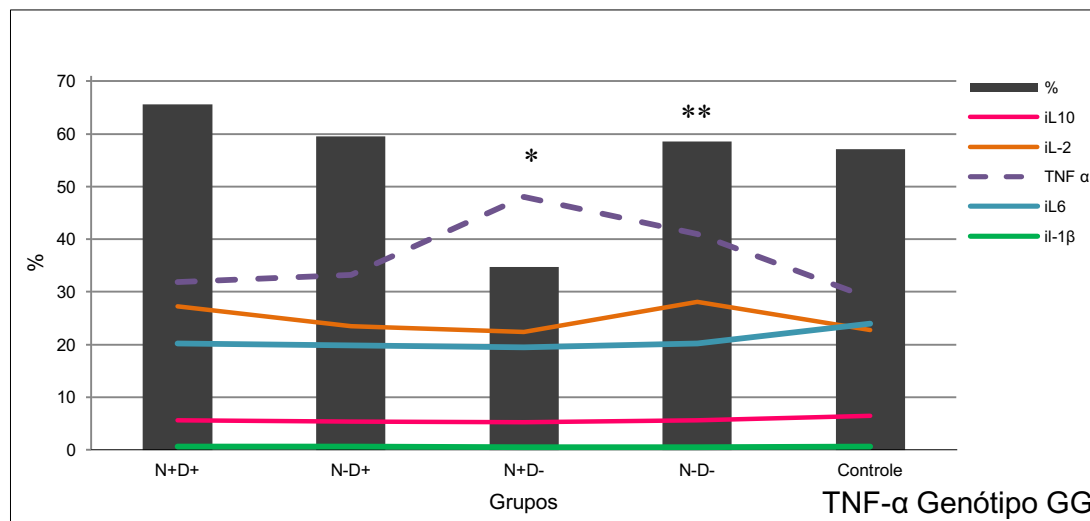
Tabela 8- Frequências genótípicas do polimorfismo TNF- α -308G/A (rs1800629) dos participantes do estudo (n=213) Brasília, 2016-2017.

	TNF- α -308G/A (rs1800629)													valor p
	GG				GA				AA					
	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.	M	DP	Min.	Máx.		
ENV pés e panturrilhas	4,26	3,84	10	0	3,74	3,87	10	0	4,17	3,76	10	0	0,653	
PGC (%)	39,42	7,66	54,6	14,6	41,86	6,36	55	26,5	39,93	8,81	60,1	26	0,083	
IMC	30,08	4,92	43,7	20	30,66	4,35	40,8	20	30,07	7,28	48,8	22	0,722	
TNF- α pg/mL	33,56	16,69	70,231	2,937	27,03	19,62	95,62	3,293	67,49	9,95	93,00	57,37	0,000	
IL-6 pg/mL	21,21	8,08	47,25	1,25	19,61	6,64	39,91	0,338	21,82	10,77	48,56	0,23	0,326	
IL-1 β pg/mL	0,636	0,255	1,1	0,14	0,60	0,23	1,09	0,12	0,54	0,27	1,1	0,11	0,326	
IL-2 pg/mL	25,09	6,99	44,158	7,9	23,0	9,54	52,67	7,41	27,70	6,68	39,19	15,37	0,048	
IL-10 pg/mL	5,84	2,22	14,8	1	6,15	2,69	14,8	3	5,57	1,85	11,6	4,23	0,544	

Fonte: Elaborado pelo autor.

As Figuras 15, 16 e 17 demonstram as expressões de citocinas dos pacientes estratificados por grupos, de acordo com os genótipos para TNF- α -308G/A.

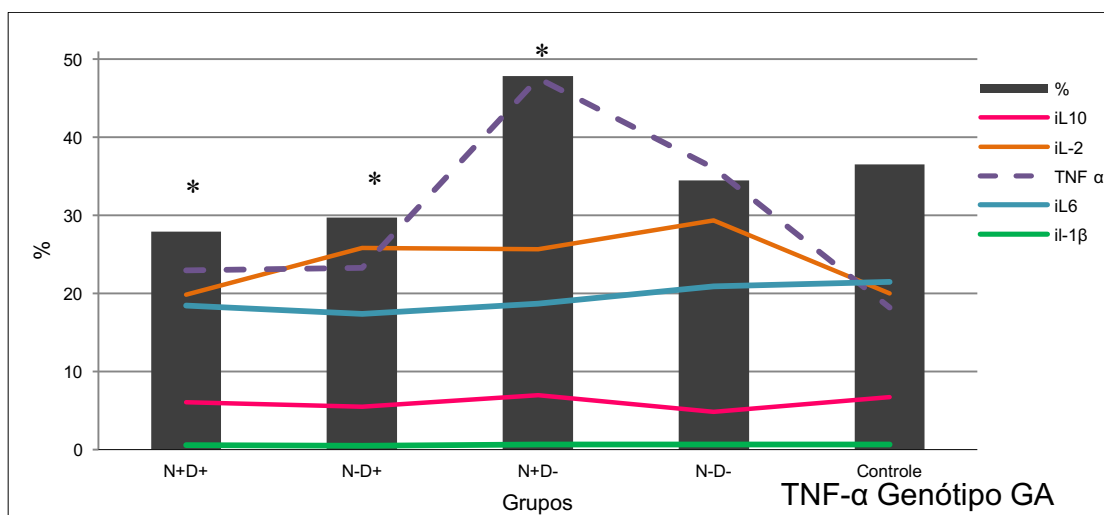
Na Figura 15, observam-se os níveis médios das citocinas dos pacientes de cada grupo com o genótipo GG. Uma diferença significativa foi observada nas produções das citocinas TNF- α e IL-2. O grupo N⁺D⁻ apresentou níveis mais elevados de TNF- α quando comparado ao grupo controle (p=0,029) e o grupo N⁻D⁻ demonstrou níveis mais elevados de TNF- α e IL-2 quando comparado ao grupo controle (p=0,042).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 15 - Níveis médios de citocinas dos pacientes com DM2 ($N^{+/-} D^{+/-}$) e do grupo controle de acordo com o genótipo GG para TNF- α -308G/A (n=213), (*) diferença estatística, Brasília, 2016-2017.

Em relação ao genótipo heterozigoto, pode-se observar, na Figura 16, uma maior expressão da citocina TNF- α no grupo $N^{+}D^{-}$. Diferenças significativas foram observadas neste grupo quando comparado ao grupo $N^{+}D^{+}$ ($p=0,004$), $N^{+}D^{+}$ ($p=0,015$) e grupo controle ($p<0,000$).

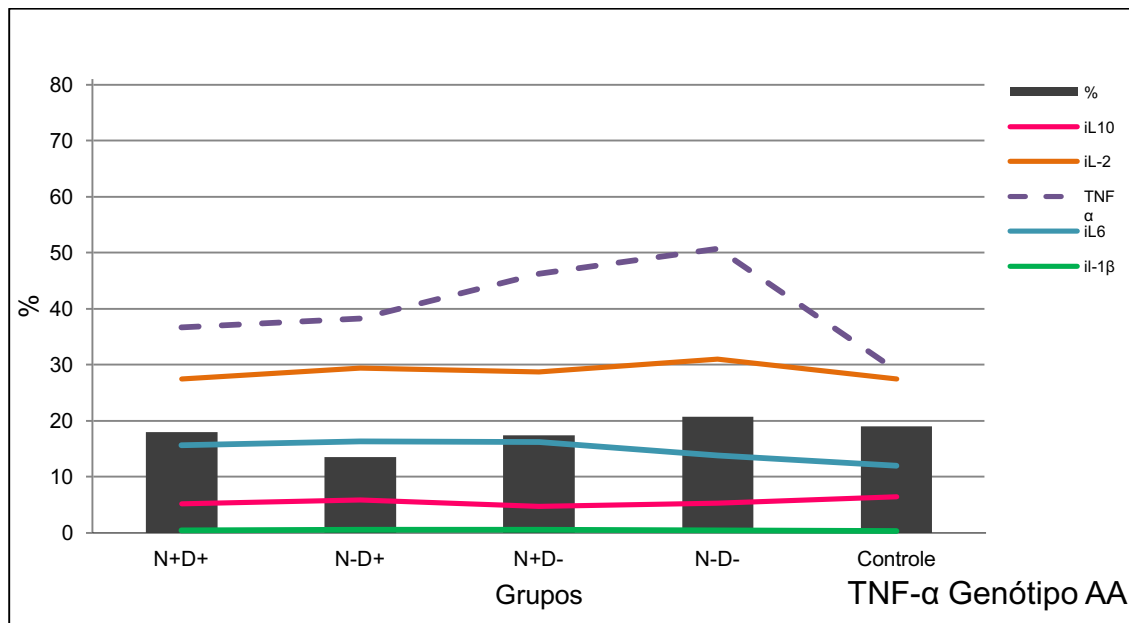


Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 16 - Níveis médios das citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias dos pacientes DM2 ($N^{+/-} D^{+/-}$) e do grupo controle de acordo com o genótipo GA para TNF- α -308G/A (n=213), (*) diferença estatística, Brasília, 2016-2017.

A Figura 17 apresenta os níveis médios das citocinas dos pacientes com genótipo AA para TNF- α -308G/A. Não foram evidenciadas diferenças entre as

médias dos níveis de citocinas entre grupos. Contudo, vale mencionar que os pacientes com DM2 e genótipo AA apresentaram maiores níveis de TNF- α .



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 17 - Níveis médios das citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias dos pacientes DM2 (N^{+/-} D^{+/-}), e do grupo controle de acordo com o genótipo AA para TNF- α -308G/A, (n=213), Brasília, 2016-2017.

7. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo serão discutidos por meio das seguintes etapas:

- 7.1 Neuropatia diabética e dor em pés e/ou panturrilhas
- 7.2 Perfil sociodemográfico, clínico e hábitos de vida
- 7.3 Perfil bioquímico, composição corporal e pressão arterial
- 7.4 Perfil inflamatório
- 7.5 Polimorfismo genético

7.1 Neuropatia diabética e dor em pés e/ou panturrilhas

Neste estudo, a prevalência de neuropatia diabética foi de 56%. A prevalência de neuropatia é estimada em cerca de 8% em pacientes com diagnóstico recente de DM e maior que 50% em pacientes com doença de longa duração e, desses, cerca de 13 a 21% têm dor neuropática^{134,143}. Um estudo realizado com 552 pacientes diabéticos de uma população saudita resultou em uma prevalência inferior de 19,9% de ND⁷⁴. Outro estudo em Manaus, com 90 pacientes com DM, encontrou uma prevalência de 22,2% de ND¹⁵⁰. Ainda no Brasil, investigações de neuropatia em diabéticos nos estados de Minas Gerais e Rio Grande do Sul resultaram em prevalência de aproximadamente 40,0%^{92,173}.

No cenário internacional, uma prevalência semelhante à encontrada neste estudo foi observada em uma pesquisa realizada em Israel com 342 pacientes DM2, com idade acima de 18 anos, que evidenciaram uma prevalência de 46,5% de ND. Na Turquia, 85 pacientes diabéticos, com idade média de 58 anos e tempo de DM superior a 10 anos, foram estratificados em dois grupos (sem feridas n=35 e com feridas n=50) e a prevalência de neuropatia foi maior no grupo com feridas (96%) quando comparada ao grupo sem feridas (50%). Essa prevalência demonstra a importância do controle glicêmico e diagnóstico precoce do DM, pois, uma vez diagnosticado e controlado o DM, pode-se postergar a presença de complicações como a ND, pois possivelmente aparecerão outras complicações maiores como alterações anatômicas, vasculares e formação de úlcera nos pés, como um dos piores desfechos^{66,174,175}.

Ainda, neste contexto, um estudo desenvolvido no México, em um serviço ambulatorial, avaliou a progressão de complicações de pacientes com DM2 de 157 pacientes, por um ano, observando que a inflamação aumentou de acordo com a evolução do tempo de DM2. Os autores concluíram que, quanto maior o tempo de DM2, mais a neuropatia possivelmente estará instalada, devido ao tempo decorrido em que os pacientes permanecem sob um estado inflamatório persistente, levando às lesões permanentes no sistema sensorial e trazendo, assim, prejuízos na vida dos pacientes⁴⁵.

A neuropatia pode ou não ser acompanhada de dor crônica localizada nos membros inferiores¹⁷⁵. Cerca de 50 a 60% das pessoas com DM apresentam alguma forma de neuropatia, que é extremamente difícil de tratar, e a maioria desses pacientes experimenta dor em ardência ou dormência nas extremidades inferiores¹⁷⁶. De acordo com a IASP, cerca de um terço dos pacientes com ND sofrem de dor neuropática que é conceituada como uma dor iniciada ou causada por uma lesão primária, disfunção ou perturbação transitória no sistema nervoso periférico ou central¹⁷⁷.

Contudo, nem todos os pacientes com ND desenvolvem dor neuropática. É importante ressaltar que a dor neuropática apresenta um mecanismo neurofisiológico diferente. O mecanismo mais plausível para explicar a dor neuropática é a geração ectópica de impulsos nervosos às fibras de pequeno calibre do tipo C e Aδ. Com a lesão do nervo, o indivíduo desenvolve alteração na distribuição e conformação de canais iônicos, principalmente de sódio, que promovem aumento da excitabilidade axonal das fibras finas nociceptivas. Tal excitabilidade é chamada de descarga ectópica, pois é gerada longe do foco da lesão inicial, mas capaz de ocasionar o surgimento de sintomas de características neuropáticas^{12,18,72}.

Neste sentido, vale ressaltar que a prevalência de dor nos pés e/ou panturrilhas observada neste estudo foi de 65,3%. Essa prevalência foi considerada elevada, uma vez que o esperado é que aproximadamente 25-30% dos pacientes DM desenvolvam NDD¹⁷⁸. A dor crônica com características neuropáticas pode ser encontrada em um em cada cinco pacientes diabéticos²³. Um estudo multicêntrico realizado no Reino Unido avaliou a dor neuropática em 4451 indivíduos, no qual se encontrou uma prevalência de

8,9%, descrita pelos participantes como dor intensa (55%) e moderada (37%)¹⁷⁹.

Por outro lado, um estudo de revisão de literatura buscou investigar a epidemiologia e o impacto da NDD na qualidade de vida dos indivíduos, evidenciando prevalências entre 26,4% e 65,3%. Essa dor foi descrita como caracterizada por queimação, formigamento, agulhada bem como por ser contínua variando de leve a intensa e sendo capaz de gerar depressão em 35% dos casos¹⁷⁷

Na ND, a lesão neurológica é extensa, envolvendo todo o sistema nervoso periférico, ocasionando, portanto, dor de intensidade que varia de moderada a grave, de característica constante, descrita como em queimação, contínua, formigamento e agulhada e com alterações sensoriais anormais, tais como a alodinia ou hiperalgesia^{12,180,181,182}.

Assim como descrito acima, no presente estudo a maioria dos pacientes com DM2 aludiu à dor como intensa. Além disso, os neuropatas apresentaram uma maior intensidade de dor quando comparada ao grupo controle, que também se queixou de dor nos membros inferiores, porém sem características neuropáticas. Na avaliação da PSP, os pacientes com dor apresentaram maior prevalência de alterações nos testes realizados ($p < 0,000$).

A comparação da intensidade de dor com características neuropáticas entre indivíduos diabéticos e grupo controle também foi realizada em um estudo conduzido por pesquisadores da Universidade de Michigan. Os resultados apontaram para uma intensidade de dor nos membros inferiores significativamente maior (dor intensa) nos pacientes diabéticos com neuropatia quando comparados com o grupo controle, que referiu dor leve nos membros inferiores¹⁸³.

Outros estudos também evidenciaram uma dor intensa em diabéticos com NDD^{23,184,185,186}. Vale ressaltar um estudo realizado em Israel com 342 pacientes com DM2 que comparou as características da dor de diabéticos com dor neuropática e aqueles com dor nociceptiva, caracterizando a dor neuropática como aquela localizada principalmente nos membros inferiores, com duração entre 77,7 e 117,6 meses, sendo referida como diária, constante e que piora à noite ($p < 0,000$)¹⁸⁷.

A NDD tem um impacto negativo sobre a qualidade de vida e a saúde física e mental em comparação com a neuropatia diabética não dolorosa¹⁴. Tal dor pode ser constante e acompanhada de alodinia cutânea, que afeta substancialmente a vida dos pacientes, impactando na capacidade de realizar atividades diárias, além de ter uma influência negativa no humor e de estar associada à depressão^{23,179,187}.

Na Inglaterra, estimou-se a proporção de dor neuropática na população na atenção básica com 2296 pessoas que foram avaliadas, desses 399 pessoas tinham dor crônica e a maioria tinha dor intensa¹⁷⁹. Um estudo realizado com 113 diabéticos em Santa Catarina encontrou uma prevalência de 75,22% de dor nos pés e pernas, de maneira que 56,64% relataram queimação, dormência ou formigamento. Acerca da intensidade da dor, verificou-se que 39,82% se queixaram de dor moderada e 31,86% de dor intensa¹⁸⁸.

A sensação de dormência geralmente não é descrita como dolorosa. Em contraste, formigamento, esfaqueamento e queimação provavelmente refletem o envolvimento de pequenas fibras que resulta em dor com características neuropáticas, persistente, que afeta cerca de 20% dos pacientes DM¹⁸⁹.

Os diabéticos que apresentam ND geralmente descrevem a dor como caracterizada por picadas, ardência, por ser exacerbada e por choque elétrico noturno¹⁷⁰. Neste estudo, os descritores calor/queimação, doída, latejante, pesada e cansativa foram os mais utilizados pelos pacientes com ND.

Um estudo realizado em Teresina-PI com 31 idosos diabéticos atendidos em uma Unidade Básica de Saúde avaliou o escore de sintoma neuropático (ESN), escore de comprometimento neuropático (ECN), uso do monofilamento de *Semmes-Weinstein* e instrumento de *Timed Up and Go* (TUG) para mobilidade. Observou-se que 74,2% relataram dor ou desconforto nas pernas, sendo classificada como moderada por 60,9% dos idosos. Em 93%, a dor foi referida como queimação, dormência ou formigamento, 8,7% como fadiga, câimbras ou prurido e 47% já acordaram à noite devido à dor. Houve predomínio do estágio funcional 3 (avaliado por sensibilidade monofilamento vermelho e laranja versus TUG) com 74,2% com perda de sensibilidade protetora nos pés¹⁹⁰.

Ainda nesse sentido, outro estudo realizado em um ambulatório de endocrinologia de São Paulo avaliou 32 pacientes com DM2 e com neuropatia com tempo de DM2 entre 15 a 17 anos, o exame do monofilamento de 10g alterado foi avaliado, estratificado em 2 grupos segundo a história ou presença de úlcera nas extremidades inferiores. O grupo “com úlcera” (n = 18) incluiu aqueles que apresentavam úlcera ativa ou cicatrizada, ou que tiveram alguma amputação em membro inferior decorrente de complicações da úlcera. Os grupos foram semelhantes quanto à distribuição de sexo, média de idade e tempo de diabetes. O grupo com úlcera apresentou valores médios e limiar de percepção vibratória no maléolo medial ($40,9 \pm 13,0$ vs. $30,6 \pm 12,3$ V; $p = 0,040$) mais elevados que o grupo sem úlcera. A resposta do reflexo patelar e reflexo de Aquiles revelou-se pior no grupo com úlcera ($p = 0,047$)⁵¹.

Os autores do estudo citado acima evidenciam a importância da avaliação da sensibilidade dos pés em diabéticos, uma vez que pode ajudar a prevenir lesões e amputações, como foi descrito. Assim, os resultados de uma identificação precoce permitirão contribuir com prevenção e identificação de alterações na sensibilidade em diabéticos associadas à ND⁵¹.

Nos últimos anos, várias ferramentas, sob a forma de questionários simples, foram desenvolvidas e validadas para o rastreio de dor neuropática, para uso em pesquisa e prática clínica diária. Essas ferramentas, com base na identificação de qualidade de dor, utilizam, principalmente, termos usados pelos pacientes para descrever a sua dor (descritores de dor) e têm demonstrado ter uma excelente sensibilidade e especificidade para a identificação de dor neuropática em diferentes populações de pacientes²³.

Os questionários (questionário de McGill, LANSS, escala de dor neuropática/NPS, Inventário de Dor Neuropática Sintoma/NPSI) podem facilitar a identificação de pacientes com mecanismos de dor neuropática predominantes, avaliar a intensidade dos sintomas, determinar a eficácia dos tratamentos e auxiliar investigadores ao realizarem pesquisa/rastreamento sobre a dor neuropática^{191,192}.

7.2 Perfil sociodemográfico, clínico e hábitos de vida

O perfil sociodemográfico evidenciado neste estudo provém de características da população da Ceilândia atendidos nas UBSs, geralmente idosos, aposentados, com poucos anos de estudo e de baixa renda que migraram da região Nordeste em busca de melhores condições de vida. Ceilândia é marcada pela população que migrou para a construção de Brasília e seus moradores contam com poucas posses e com renda inferior a estudos atuais do IBGE, que estipula cerca de dois salários mínimos, segundo Censo 2010. Além disso, a religião católica é característica de pessoas provenientes do nordeste do Brasil¹⁹³.

Dessa forma, o perfil da amostra deste estudo revelou uma prevalência do sexo feminino, de idosos, casados, pouca escolaridade, cor parda, aposentados, de pessoas com naturalidade do Nordeste, de baixa renda e católicos. Pesquisas realizadas com pacientes DM2 também evidenciaram perfil semelhante^{170,194,195,196,197}. Entretanto, em alguns estudos a média de idade dos pacientes DM2 foi inferior à observada^{140,153,198-201}.

Neste estudo, a escolaridade, ocupação e naturalidade foram associadas à NDD. A falta de escolaridade representou um aspecto relevante encontrado neste estudo, sendo um fator agravante para o aparecimento de complicações, como a neuropatia. A baixa escolaridade geralmente implica um acesso limitado às informações, pouca habilidade de compreensão para o autocuidado, o que se consideraimportante, pois a educação é uma via de prevenção de complicações do DM2 utilizada na atenção primária²⁰².

Neste contexto, a baixa escolaridade pode dificultar a compreensão do paciente acerca dos cuidados essenciais para o controle da doença e a prevenção das complicações. Sabe-se que, quanto maior o nível educacional da pessoa, maiores são as possibilidades de acesso aos serviços de saúde e aproveitamento das informações, haja vista tal fato ser, até mesmo, considerado como um fator de proteção contra as complicações do DM²⁰².

A educação de pacientes torna-se, portanto, vital para permitir a identificação de sinais e sintomas da NDD e, inclusive, interromper sua progressão, via otimização do controle glicêmico e de outros fatores de risco

modificáveis, como aqueles que são fortemente associados à ND como obesidade, hipertensão arterial, dislipidemias e tabagismo²⁰³.

Em relação ao tempo de doença, este estudo encontrou uma média de 10,3 anos de diagnóstico do DM2. Outros estudos observaram médias semelhantes, variando de 9 a 14 anos^{170,197,204}. A neuropatia tem sido encontrada em pacientes com um tempo superior a 10 anos de convivência com DM2^{92,205}. Na China, o tempo de DM2 foi relacionado à prevalência de neuropatia em DM2²⁷. Em adição, uma pesquisa evidenciou que os pacientes com feridas tinham um tempo de DM2 superior a 12 anos²⁰⁶.

É evidente, portanto, que a ND geralmente aparece após os 10 primeiros anos de DM2. Sabe-se que, quanto maior o tempo de convívio com o DM, outros fatores associados podem aumentar a probabilidade de desenvolver complicações, como, por exemplo, com pessoas que têm idade mais avançada, associada a um tempo de duração maior do DM, eleva-se o risco da ND^{62,74,207-210}.

Torna-se importante a investigação precoce do diagnóstico de DM2, pois é comum que, quando se realize o diagnóstico, os pacientes já apresentem doença avançada, e, em alguns casos, já possam, no momento do diagnóstico tardio, apresentar sinais de complicações DM2, entre os quais parestesia e, sobretudo, a presença da ND^{12,35,68,107,112}.

Os resultados de um estudo realizado com 103 pacientes em Viçosa, MG, reafirmam essa importância ao concluir que cada um ano neste tempo de doença representa um aumento de 13% na chance de desenvolver a ND, verificado em pacientes com tempo médio do diagnóstico do DM de 14,72 anos. Os autores concluem que a duração do DM constitui um importante fator de risco para o agravamento em membros inferiores²¹¹.

Associado ao tempo de doença, observam-se os hábitos de vida inadequados que podem contribuir para o surgimento de complicações do DM. Os pacientes deste estudo eram não tabagistas e não etilistas. Esse comportamento também foi observado em outros estudos com diabéticos^{62,184,196,197}.

Referente aos hábitos de vida, chama-se atenção para o etilismo e tabagismo, como elementos que contribuem para desenvolvimento de complicações vasculares e o mau controle metabólico. Com enfoque no

tabagismo, sabe-se que a vasculopatia é presente em pacientes que praticam esse hábito, e, somado ao DM, contribui para complicações microvasculares, mais frequentes na ND¹⁷⁵.

No perfil clínico dos pacientes, observou-se uma prevalência de pacientes com HAS, obesidade, sem sono prejudicado e sem depressão. Na análise por grupos, evidenciou-se que a HAS, o sono e a depressão foram associados à dor com características neuropáticas.

Nos diabéticos, a HAS é 2,4 vezes mais frequente que na população em geral¹². O aparecimento de complicações associadas ao DM estão relacionadas muitas vezes ao estilo de vida e comorbidades, a mais comum, nesse caso, é a HAS. Neste sentido, um estudo realizado com 318 diabéticos em Maringá, PR, observou que a presença da HAS aumenta o risco em 1,71 vezes de ter complicações diabéticas, como, por exemplo, a neuropatia²¹². Pacientes diabéticos hipertensos apresentaram riscos significativamente maiores de desenvolver neuropatia quando comparados com indivíduos normotensos em um estudo conduzido na Arábia Saudita. Os autores ressaltam que tratamentos considerados agressivos para HAS podem diminuir significativamente o risco de complicações microvasculares⁷⁴.

A HAS, embora não seja um fator de natureza exclusivamente comportamental, implica, consideravelmente, o surgimento de complicações microvasculares entre indivíduos com DM, sobretudo quando associada ao longo tempo de diagnóstico e ao não controle glicêmico²¹².

Em diabéticos tipo 2 com complicações vasculares, a prevalência de pressão arterial não controlada é mais elevada do que naqueles sem essas complicações²¹³. Além disso, a relação entre DM e HAS também tem sido associada à obesidade.

É evidente que a obesidade aumenta o risco de surgimento de DM2 e potencializa suas complicações vasculares. Sabe-se que o aumento do IMC influencia negativamente nos níveis glicêmicos, dislipidêmicos e na prevalência da HAS. Estudos têm encontrado essa relação ao evidenciarem que a prevalência de ND está intimamente relacionada com a obesidade, níveis glicêmicos e HAS^{62,74,210,214}.

Em adição, uma explicação para esses fatores apresentarem associação com a neuropatia seria pelo fato de serem considerados

componentes necessários para o diagnóstico de síndrome metabólica (SM). Um estudo realizado na Universidade de Michigan com 102 participantes obesos classificados normoglicêmicos, pré diabéticos e diabéticos, e 53 controles magros, investigou a relação entre SM e a polineuropatia, verificando que os indivíduos obesos apresentam parâmetros bioquímicos, antropométricos e prevalência de SM significativamente maiores do que os controles. Além disso, a prevalência de polineuropatia foi de 3,8% nos controles magros, 11,1% nos normoglicêmicos, 29,0% nos prédiabéticos e 34,6% no grupo obeso ($p < 0,01$ para tendência)¹⁸³.

Na obesidade, o sistema renina-angiotensina (SRA) encontra-se hiperativado podendo contribuir para o desenvolvimento do DM2, pela resistência insulínica e secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo. Estudos experimentais com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) apontam melhora da ND ao promover relaxamento vascular endotélio-dependente^{66,215}.

Isso posto, a HAS também tem sido proposta como um fator de risco independente para a ND, pois a atividade da bomba Na^+/K^+ -ATPase estaria diminuída. Para confirmar essa hipótese, um estudo com 104 pacientes caucasianos, diabéticos com uma longa duração da doença, observou a associação entre neuropatia e HAS comparando a atividade da bomba Na^+/K^+ -ATPase em subgrupos. A HAS foi considerada como um fator de risco independente associado à neuropatia. Além disso, aqueles tratados com inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) apresentaram maior atividade da bomba Na^+/K^+ -ATPase do que aqueles tratados com bloqueadores de cálcio, confirmando a associação entre neuropatia e hipertensão²¹⁶.

Além dessa comorbidade, o sono e sintomas depressivos foram significativamente associados à ND dolorosa nesse estudo. A dor com características de neuropatia tem um impacto negativo na vida do paciente, pois acarreta prejuízos no sono, humor, estado mental e atividades de vida diária, sendo considerada, portanto, como uma situação angustiante para esses pacientes¹⁷⁰. Outros estudiosos também corroboram com esses prejuízos^{184,217-219}.

As relações entre sono e depressão com dor também foram observadas em outros estudos. Uma pesquisa realizada na França com 766 pacientes diabéticos evidenciou uma prevalência de dor crônica com características neuropáticas em 20,3% dos pacientes, de maneira que tais pacientes referiram piores distúrbios do sono, ansiedade e depressão do que os pacientes sem dor e presença de características neuropáticas²³. Um estudo realizado em cinco países do Sudeste Asiático destacou o impacto negativo da dor com características neuropáticas no sono dos pacientes, dos quais mais da metade relatou alterações significativas acompanhadas de sintomas depressivos¹⁷⁵. É interessante observar que, além da dor neuropática, em qualidade insuficiente, o sono pode estar ligado a distúrbios metabólicos o que se torna particularmente importante em se tratando de indivíduos com DM2²¹⁹.

Em idosos, a depressão e a qualidade do sono são fortemente influenciadas pelas complicações relacionadas à duração do DM²²⁰. Alterações no sono são comumente encontradas em pacientes com dor, especialmente pelo fato de a ND ser de difícil tratamento, uma vez que 30 a 40% não respondem a qualquer tipo de terapia¹⁸⁴. Cabe ressaltar também que medicações utilizadas pelos pacientes com dor neuropática não são capazes de aliviar totalmente a dor ou reverter a NDD. A recomendação é a de que o tratamento seja baseado nos sinais e sintomas, na intensidade de dor e na tolerância de efeitos colaterais dos pacientes²²¹.

A relação entre depressão e dor neuropática também foi evidenciada em outros estudos²²²⁻²²⁴. A NDD afeta o funcionamento psicossocial, expressa por níveis elevados de depressão e ansiedade¹⁷⁸. Fatores de risco associados à presença de depressão em pacientes com DM incluem sexo feminino, baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico, mau controle glicêmico, comorbidades e antecedentes de depressão²²⁵.

Pesquisas apontam o DM2 como fator de risco para desenvolvimento da depressão, pois a glicose sanguínea é um potente regulador de estados de humor^{222,226-229}. Um estudo com 4283 idosos no Japão investigou a associação entre depressão e complicações diabéticas e concluiu que a hemoglobina glicada foi considerada um preditor para depressão²³⁰. Nesse contexto, na Índia, um estudo caso-controle identificou 42,2% de depressão em 109 diabéticos. Ainda, 19% de neuropatia diabética e depressão foram associados

a piores níveis glicêmicos²³¹. Outro achado interessante foi uma correlação positiva entre índices glicêmicos e escores de depressão em idosos diabéticos na Romênia. Os autores enfatizam que a depressão pode levar à piora do controle glicêmico, uma vez que o paciente depressivo não se envolve de forma satisfatória em atividades de controle nutricional, na prática de atividade física, cuidados com pés e monitorização frequente de glicemia²³².

Por outro lado, a relação entre DM e depressão pode ser considerada como bidirecional, admitindo-se também que a depressão pode facilitar o aparecimento do DM, uma vez que os medicamentos de primeira escolha utilizados no seu tratamento podem afetar a glicemia, ocasionando um estado hiperglicêmico²³¹. Diante dessas evidências, recomenda-se a realização de estudos que demonstrem os mecanismos envolvidos nesse processo.

7.3 Perfil bioquímico, composição corporal e pressão arterial

Alguns fatores devem ser observados na tentativa de prevenir ou retardar o aparecimento da ND nos pacientes com DM, como, por exemplo, os parâmetros bioquímicos dos pacientes, especialmente a glicemia e a hemoglobina glicada. Sabe-se que a glicemia alterada associada ao tempo de DM pode aumentar consideravelmente o risco de complicações da doença, principalmente da ND^{202,208,233}.

Neste estudo, a glicemia em jejum esteve acima dos parâmetros normais nos pacientes DM2 e, além disso, foi significativamente associada entre DM2 e grupo controle, uma vez que esses pacientes apresentaram maiores índices glicêmicos do que os não DM2. Associada à glicemia, é imprescindível considerar aHbA1c, pois os pacientes com DM2 deste estudo apresentaram elevados níveis de hemoglobina glicada e significativamente maiores nos grupos dos neuropatas.

Sabe-se que a hiperglicemia de longo prazo é responsável por perturbações metabólicas, como o aumento da ativação crônica da via do poli-ol e o aumento da produção de produtos de glicação avançada (AGE), que exercem ações pró-inflamatórias e promovem estresse oxidativo e levam à secreção excessiva de citocinas e ativação da proteína quinase C e da

polimerase poli (ADP-ribose), todos relacionados ao desenvolvimento da neuropatia¹⁷¹.

Em Belo Horizonte, MG, em uma clínica de endocrinologia, foram avaliados 102 pacientes com DM2 com (n=42) e sem (n=60) neuropatia, de modo que, do total, mais de 90% tinham HAS e dislipidemia, além disso, foi observado que a glicemia e a HbA1c estavam mais elevadas nos neuropáticos²⁰⁵, corroborando os resultados deste estudo.

No cenário internacional, na China, um estudo com pacientes neuropáticos (n=20), DM2 (n=18) e controle (n=19) investigou os níveis de HbA1c, foram observados maiores índices (8,3%) no grupo dos neuropáticos, seguido dos diabéticos (7,7%) e controle (5,3%) (p=0,01)¹⁰⁷. Na Jordânia, a neuropatia esteve mais presente (62,1%) naqueles com baixo controle glicêmico¹⁴⁶.

A associação observada nos estudos entre descontrole glicêmico e NDD confirma a importância das recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes¹² e da Associação Americana de Diabetes⁵⁶ ao estabelecerem metas de controle glicêmico, que envolvem parâmetros de normalidade para glicemia de jejum e para HbA1c. Sabe-se que a HbA1c é considerada o exame padrão-ouro para avaliar o controle metabólico do indivíduo, pois sua determinação possibilita estimar quão elevadas as glicemias estiveram nos últimos 3 a 4 meses.

Resultados de um estudo multicêntrico e transversal confirmam essa importância ao avaliar 242 pacientes com DM2 em clínicas da Guarda Nacional, na Arábia Saudita, no sentido de investigar a NDD. O estudo encontrou uma prevalência de 35% de NDD nos diabéticos e associou a HbA1c com dor, pois evidenciou que elevados níveis de HbA1c aumentam significativamente o risco de NDD²³⁴.

No que tange às características antropométricas e ao percentual de gordura corporal (PGC), observaram-se, nesse estudo, elevados índices de PGC nos pacientes DM2 e no grupo controle, além de um IMC que caracteriza obesidade no grupo dos DM2 e sobrepeso no grupo controle.

Apesar de não ter sido observada associação significativa entre obesidade e neuropatia, a literatura a evidencia como um fator de risco para ND e dor neuropática. A obesidade representa um estado inflamatório crônico

durante o qual a lipotoxicidade e conseqüente depósito extra-adipocitário de lipídios levam à inflamação e conseqüente alteração da produção de citocinas pelo tecido adiposo branco, predominantemente pró-inflamatórias, associada à redução das anti-inflamatórias^{4,235}.

O IMC tem sido associado à ND, especificamente na obesidade^{4,235-238}. Dietas com elevado teor de gordura podem causar grandes danos nas fibras nervosas mielinizadas e ainda, pequenos danos nas fibras nervosas sensoriais, ocasionando assim a neuropatia. Hipótese confirmada em estudos conduzidos em camundongos^{214,239,240}.

Indivíduos obesos e diabéticos tendem a apresentar comportamentos de saúde inadequados, principalmente em relação ao controle alimentar e à prática de atividade física, o que resulta em descontrole glicêmico que interfere diretamente no desenvolvimento da neuropatia. Esse fato foi confirmado em estudos conduzidos nesse sentido, a exemplo, um estudo realizado nos Estados Unidos que objetivou identificar a associação entre obesidade e controle glicêmico entre pacientes com DM1 ou DM2 por meio de registros eletrônicos de três anos. Dos 14.028 pacientes com DM1, 47,8% eram obesos e dos 248.567 com DM2, 63,4% eram obesos (IMC ≥ 30 kg / m²). Em pacientes com DM2, o sobrepeso, obesidade classe I, II ou III foram associados com uma probabilidade significativamente maior de ter HbA1c $\geq 7\%$, $\geq 8\%$ e $\geq 9\%$ ²⁴¹.

Outro estudo realizado com 2227 pacientes com diferentes tipos de diabetes, em Marrocos, evidenciou que toda a população estudada apresentou IMC e níveis glicêmicos acima do padrões. Além disso, o estudo demonstrou correlações positivas entre IMC e glicemia e entre IMC e hemoglobina glicada²⁴².

Diante do exposto, fica evidente o papel que a obesidade desempenha na hiperglicemia e na resistência insulínica. O controle glicêmico tem sido uma questão crítica e de fundamental importância no manejo do DM e de suas complicações. A literatura sugere que o controle glicêmico intensivo é associado com menor prevalência de eventos neuropáticos em pacientes DM2.

No sentido de investigar o controle glicêmico, um estudo realizado com 157 pacientes DM2, no Iran, observou um descontrole glicêmico (HbA1c $\geq 7\%$) em 63,7% dos participantes e no grupo dos pacientes com obesidade esse

descontrole foi em 60,3%, além de ser um grupo caracterizado prevalentemente pelo sexo feminino de baixa escolaridade³⁰.

Assim como a obesidade, a análise do lipidograma é considerada um fator essencial para o controle do DM. A dislipidemia é um contributo significativo para o desenvolvimento de ND via indução de estresse oxidativo em gânglios das raízes dorsais, local onde estão localizados os corpos celulares dos neurônios sensoriais. O controle glicêmico de curto prazo de pacientes com DM2 pode melhorar a sensação vibratória nos pés, alterações metabólicas em glicose e lipídios (colesterol total, triglicerídeos e ácidos graxos livres) sendo fatores responsáveis pela diminuição da função dos nervos periféricos^{108,234,235}.

Considerando essas evidências, no estudo realizado em Belo Horizonte, com 112 pacientes, observou-se uma relação significativa entre dislipidemia e ND, pois aqueles que apresentaram a complicação demonstraram elevados índices dislipidêmicos comparados aos DM2 sem neuropatia²⁰⁵.

No presente estudo, foram constatados níveis elevados de colesterol total em todos os grupos, inclusive nos pacientes do grupo controle. Os valores de triglicerídeos foram normais somente no grupo de neuropatas sem dor e no grupo controle. O HDL esteve normal nos grupos e apesar da não significância, o grupo controle apresentou maiores valores. Baixos níveis de LDL foram significativamente associados à neuropatia e os valores de TGO e TGP estavam de acordo com os parâmetros aceitáveis.

Em relação ao LDL, resultados contraditórios foram evidenciados em outros estudos. A exemplo, um realizado na Índia com 515 pacientes, também estratificados em quatro grupos de acordo com a neuropatia. Os autores desse evidenciaram maiores níveis de LDL nos pacientes diabéticos, sobretudo naqueles com neuropatia¹⁴⁴. Outra pesquisa com 218 pacientes diabéticos de Porto Alegre concluiu que o grupo com neuropatia mostrou maiores níveis séricos de LDL em comparação com aqueles sem neuropatia ($p = 0,046$)²⁴⁴, corroborando, assim, os resultados deste trabalho.

Um estudo com 150 pacientes com DM2 em Bangladesh investigou o perfil lipídico de pacientes com complicações microvasculares, incluindo a neuropatia. Foi evidenciado que os parâmetros lipídicos foram significativamente elevados nos grupos de pacientes com neuropatia incluindo as concentrações

de LDL. Os autores reconhecem que os relatórios de programas nacionais são voltados, principalmente, para modificação do LDL, porém sugerem que uma abordagem ideal seria reduzir as concentrações de todas as lipoproteínas²⁴⁵.

Tratamento realizado de maneira efetiva reduz níveis de LDL e triglicerídeos e conseqüentemente eleva os índices de HDL. Sabe-se que o perfil lipídico pode estar associado ao controle glicêmico. Com base nesses fatos, uma investigação conduzida com 214 pacientes com DM2 e com dislipidemia em centros de endocrinologia na Malásia observou correlações positivas e significativas entre glicemia de jejum e hemoglobina glicada com colesterol total, triglicerídeos e LDL. Além disso, a relação colesterol total/HDL foi significativamente maior nos DM2 com hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ ²⁴⁶.

Elevadas concentrações de LDL geralmente são associadas à ND, uma vez que se relacionam à maior ingestão de lipídeos, comumente observado na dieta de indivíduos obesos. Tal dieta favorece o desenvolvimento da resistência insulínica que impede a utilização adequada da glicose e, com o tempo, resulta em elevadas taxas de lipose^{29,30-33}.

Segundo recomendações da ADA, a ordem de prioridade para o tratamento da dislipidemia em pacientes diabéticos é: redução do LDL; elevação do HDL; diminuição dos TGs; controle de hiperlipidemia combinada. A concentração média do LDL se destaca do ponto de vista qualitativo, pois apresenta elevada aterogenicidade através de maior proporção das partículas pequenas e mais densas da lipoproteína, estando, portanto, associadas às complicações vasculares²².

Apesar dos valores de triglicerídeos e HDL não terem sido relacionados à ND neste estudo, resultados contraditórios foram observados em outras pesquisas. Em um estudo do Centro de Controle de Complicações do Diabetes na Europa mesmo sob o controle rigoroso de glicose plasmática, os pacientes ainda apresentaram elevada incidência de ND, sugerindo que os fatores de risco podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de ND^{24, 247}. Corroborando esse fato, uma pesquisa com 218 diabéticos com e sem ND realizado nos EUA revelou que a obesidade e os triglicerídeos aumentam significativamente o risco de ND, independente do controle glicêmico²⁴⁸.

Uma pesquisa conduzida no Instituto de Medicina das Forças Armadas do Paquistão com 152 pacientes, com idade entre 30 e 60 anos, buscou

analisar a associação da ND com o índice glicêmico em jejum e a HbA1c, além de associar a ND com o tempo decorrido desde o diagnóstico de DM. Dos 152 pacientes, 50% tinham ND e 50% não apresentavam ND. A duração média do DM2 foi de 9 anos. Os resultados permitiram concluir que a duração do DM2 e os níveis de HbA1c foram significativamente associados à ND⁶². Por outro lado, outros estudiosos relatam que HbA1c e HDL são fatores de risco para o desenvolvimento da ND^{92,94,187,235,249,250}.

Um estudo realizado no Iraque com 51 indivíduos com DM2 e 31 saudáveis, na tentativa de relacionar dislipidemias com ND, evidenciou que apenas o HDL foi significativamente associado à ND, pois estava com valores superiores nos indivíduos saudáveis²³⁵. Em adição, um estudo na Índia, com 101 pacientes com DM2, demonstrou níveis maiores de colesterol total, triglicérides e LDL no grupo com ND ($p < 0,05$, $p < 0,01$; $p < 0,001$, respectivamente)²⁰⁹.

Outro estudo buscou investigar o papel do controle glicêmico e da dislipidemia no desenvolvimento da neuropatia em pacientes com DM2 na Romênia. Participaram 340 pacientes e evidenciaram que a análise de fatores de risco demonstrou que a hemoglobina glicada, triglicérides e colesterol total foram estatisticamente significativos como preditivos para a ND em pacientes com DM2. Assim, o controle glicêmico ineficaz foi confirmado como um fator de risco para a ND²⁴⁹.

Por fim, foi observada, no presente estudo, uma relação entre uma menor pressão arterial diastólica e NDD. Como já discutido anteriormente, a HAS é considerada como um fator de risco para complicações do DM2. Cabe resaltar que a maioria dos pacientes com DM2 deste estudo eram hipertensos e realizavam tratamento medicamentoso para HAS, o que justifica uma pressão arterial controlada.

Nesse sentido, alguns estudos buscam relacionar a PAD com a ND. Um estudo com 155 hipertensos, sendo 70 com DM2, evidenciou um menor percentual de queda noturna da PA diastólica no grupo com DM ($p < 0,000$)²⁵⁰. Na Grécia, um estudo com diabéticos associou a PA diastólica com a ND²⁵¹. É importante enfatizar que a PAD é considerada um determinante do risco cardiovascular²⁵².

Adicionalmente, um estudo investigou a associação da HAS com complicações micro e macrovasculares do DM2 e constatou que a ausência do descenso noturno da PA, queda dos níveis pressóricos, confere ao paciente com DM2 aumento de risco do desenvolvimento de complicações como a neuropatia e nefropatia. Ressaltaram a importância de um tratamento adequado, pois cada redução de 10 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) acarreta uma redução de 12% no risco de qualquer complicação relacionada ao DM ¹⁶².

7.4 Perfil inflamatório

Os resultados deste estudo mostraram aumento nos níveis plasmáticos das citocinas TNF- α e IL-2 no grupo de pacientes com DM2, sem neuropatia e sem dor em pés e/ou panturrilhas (N⁻D⁻) quando comparados ao grupo controle. O grupo N⁻D⁻ apresentou níveis de TNF- α aumentados quando comparado ao grupo N⁺D⁺. As citocinas IL-10 e IL-6 estiveram aumentadas no grupo controle em relação aos subgrupos com DM2, porém, na análise estatística, os resultados do pós-teste não se apresentaram significativos. Para os níveis de IL-1, não houve diferença significativa entre os grupos. Apesar de não haver diferença significativa nos níveis de IL-2 e IL-10 entre os grupos com dor, N⁺D⁺ e N⁻D⁺, houve correlação entre menores níveis dessas com maior intensidade da dor.

Algumas citocinas, tais como o TNF- α , estimulam a ativação de macrófagos contribuindo para a sensibilização do nociceptor. Sabe-se que a migração dos neutrófilos para a região inflamada induz a liberação de mais citocinas que atuam diretamente nos nociceptores. Sendo assim, as citocinas ocupam um lugar importante no mecanismo da dor¹⁸.

O TNF- α desempenha, portanto, um importante papel nesse processo. Essa citocina aumenta a permeabilidade vascular na pele aumentando a infiltração de leucócitos e conseqüentemente a resposta inflamatória, sugerindo assim que o TNF- α é um sensibilizador periférico. Lesões nervosas também desencadeiam aumento da expressão de TNF- α no corno dorsal da medula espinhal que leva aumento na expressão de canais de sódio, aumentando a

corrente excitatória pós-sináptica intensificando, com isso, a transmissão do sinal nociceptivo²⁵³.

Após uma lesão, no caso da neuropatia em pacientes com DM2, entre as primeiras citocinas liberadas está o TNF- α , que atua diretamente sobre receptores específicos nos neurônios sensitivos e leva à síntese “em cascata” de outras citocinas²⁵⁴. A inflamação evidenciada, por meio de expressão do TNF- α , pode estar relacionada a processos dolorosos^{25,53,55}. Nesse contexto, o estresse oxidativo proveniente do DM2 associado à obesidade e resistência insulínica ocasionam alterações e disfunções no sistema nervoso (danos neuronais) desenvolvendo assim dor de origem neuropática¹⁸.

A literatura tem demonstrado a relação entre níveis de TNF- α em animais e a fisiopatologia da neuropatia. Em um estudo desenvolvido com ratos, o papel do TNF- α foi estabelecido, de modo que essa citocina foi associada com o desenvolvimento de dor neuropática. O TNF- α apresentou-se com papel central na ativação de uma cascata de outras citocinas, como IL-1 β , IL-6 e IL-8. A ativação da cascata local foi demonstrada em um modelo de dor neuropática após lesão do nervo, evidenciando o papel do TNF- α nos mecanismos periféricos da dor neuropática^{35,218,255}. Outros estudos em modelo animal também evidenciaram a produção de TNF- α alterada relacionada à dor neuropática^{256,257,258}.

Por outro lado, o tratamento de animais experimentais com inibidor de TNF- α inibiu a progressão da hiperalgesia mecânica em modelo de neuropatia diabética, reforçando o papel dessa citocina na fisiopatologia das neuropatias relacionadas ao DM. Adicionalmente, foi proposto que inibidores da ação do TNF- α possam ser utilizados com vistas a tratar a hiperalgesia neuropática do DM2²⁵⁹.

Cabe ressaltar outro estudo desenvolvido com ratos que avaliou a capacidade do TNF- α e IL-6 de causar sensibilização dos nociceptores. A hiperalgesia foi medida após injeções de IL-6, TNF- α , IL-1, IL-8 em patas de ratos. As experiências demonstraram que o TNF- α ativa uma cascata de liberação de citocinas e que a indução de IL-8 pelo TNF- α levou ao desenvolvimento de hiperalgesia dependente do sistema nervoso simpático. A indução de IL-1 e IL-6 pelo TNF- α levou ao desenvolvimento de hiperalgesia

mediada por produtos da ciclo-oxigenase. Evidenciaram-se os papéis de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α no desenvolvimento de hiperalgesia inflamatória²⁶⁰.

O TNF- α pode ser um mediador na dor neuropática visto que biópsias nervosas de pacientes com NDD mostram níveis elevados de expressão de TNF- α , especialmente em células de Schwann. A sensibilização dos nociceptores causa hiperalgesia, de tal modo que essa pode estar relacionada a aumento local nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como de TNF- α e IL-6. Esse papel foi demonstrado por um estudo com camundongos no qual se observaram que injeções intraplantares (periféricas) de TNF- α reduzem limiares nociceptivos, alodinia mecânica induzida e hiperalgesia térmica, concluindo que os principais componentes dessa sensibilização estariam ocorrendo em resposta à exposição periférica de TNF- α ²³⁵.

Assim como observado no presente estudo para os pacientes dos subgrupos N⁺D⁺ e N⁻D⁺, um estudo com ratos com DM2 observou diminuição nos níveis plasmáticos de TNF- α nos animais com hiperalgesia, já nos animais que não desenvolveram hiperalgesia, os níveis de TNF- α estavam aumentados, assim como nos subgrupos N⁺D⁻ e N⁻D⁻. Após a administração de um inibidor de TNF- α por via intratecal, a hiperalgesia foi abolida. Os autores sugerem que a regulação negativa do TNF- α sérico pode estar envolvida com a hiperalgesia mecânica do DM2²⁵⁹. Embora a relação entre os níveis de TNF- α sérico diminuídos e a hiperalgesia não esteja clara, o fato de a inibição intratecal de TNF- α ter revertido a hiperalgesia sugere que localmente, ou seja, em nível neuronal, o TNF- α pode estar sendo liberado como parte do fenômeno observado. Nossos dados são semelhantes, pois os grupos de pacientes com dor (N⁺D⁺ e N⁻D⁺) apresentaram níveis séricos de TNF- α próximos ao grupo controle. Por outro lado, os grupos que não apresentaram dor (N⁺D⁻ e N⁻D⁻) apresentaram níveis aumentados. Dessa forma, nossos dados sugerem que níveis plasmáticos diminuídos de TNF- α parecem ter relação com a presença de sintoma doloroso nos pacientes com DM2.

Assim como em animais, alguns estudos com humanos também evidenciaram associações entre o TNF- α e a dor neuropática. Os resultados deste estudo evidenciaram um aumento significativo de TNF- α no grupo de pacientes com DM2, com neuropatia e sem dor. Esse resultado corroborou aquele encontrado em um estudo de base populacional, realizado na

Alemanha com idosos, que relacionou o perfil de produção de citocinas inflamatórias à polineuropatia sensoriomotora distal dolorosa, concluindo que os idosos não tiveram aumento de expressão de TNF- α ($p=0,233$) quando comparados ao grupo de idosos sem dor⁹⁷.

Outro estudo desenvolvido na Itália com pacientes com DM2 não evidenciou relação entre TNF- α e dor neuropática. Para os autores, o papel dessa citocina na dor neuropática é ainda controverso, principalmente pelos métodos de avaliação adotados pelos pesquisadores, uma vez que o aumento do TNF- α ocorreria em lesões de grandes fibras quando comparadas às pequenas fibras^{95,176}.

Nesse sentido, o aumento expressivo de TNF- α observado no presente estudo, no grupo de pacientes com DM2 e neuropatia, porém sem queixa de dor, poderia então ser explicado pelo fato desses pacientes já apresentarem lesões em grandes fibras. Essa sugestão pode ser reforçada pela associação significativa observada entre os testes neurológicos e os níveis de TNF- α , tendo em vista que os pacientes com neuropatia sem dor apresentaram maior alteração no receptor na avaliação do monofilamento de 10g. Cabe ressaltar que a Associação Americana de Diabetes (ADA) descreve que o teste neurológico com a utilização do monofilamento de 10g é utilizado para avaliação de receptores de fibras mielinizadas grossas (A- α e β)⁵⁶.

Diante disso, é importante conhecer o tipo de fibra envolvida na neuropatia. No caso da neuropatia periférica, pode ser sensitiva, motora ou autonômica. As neuropatias com disfunção nas fibras grossas (motoras ou sensitivas) com perda da propriocepção, da sensibilidade vibratória ou do toque leve provocam fraqueza muscular com ou sem ataxia e manifestações sensitivas positivas como formigamento. As principais manifestações da neuropatia de fibras finas são queimação nos pés e alteração da sensibilidade térmica e dolorosa²⁰. Neuropatia em fibras finas pode desenvolver insidiosamente nos pacientes com DM2. Fibras nervosas de pequeno diâmetro representam 70-90% de todas as fibras nervosas periféricas e acredita-se serem as mais danificadas no diabetes. A lesão de pequenas fibras também é associada com dor neuropática²⁶¹.

Sendo assim, a NDD de pequenas fibras é uma condição clínica caracterizada por dor neuropática crônica grave e envolve fibras não

mielinizadas e/ou finamente mielinizadas, caracterizada por sintomas de dor que incluem ardor, parestesia ou alodinia. O padrão de distribuição da dor está nos quatro membros distais, especialmente nos dedos e dedos dos pés. Nos estudos de condução nervosa, as fibras pequenas são indetectáveis, entretanto, seu dano frequentemente causa dor neuropática, tornando o diagnóstico de neuropatia de fibras pequenas muitas vezes particularmente difícil. O diagnóstico correto é baseado em critérios de diagnóstico clínico, incluindo sinais e sintomas de deficiência de pequenas fibras²⁶².

O envolvimento de fibras finas é, portanto, característica de neuropatias dolorosas. A complexa fisiopatologia da dor neuropática somada às alterações que ocorrem em virtude do excesso de glicose fora célula provocam reações inflamatórias, espessamento da membrana basal capilar, proliferação do endotélio vascular e da musculatura lisa do vaso, alteração da permeabilidade capilar, redução do fluxo neurovascular e do metabolismo, disfunção neural, morte mitocondrial e celular que facilita a excitação nervosa e dor²⁰.

O DM2 por tempo prolongado resulta em alterações na expressão e atividade de receptores e canais na membrana celular, uma mudança que pode aumentar a propensão do neurônio para disparar, levando à dor espontânea e desenvolvimento de neuropatia. Um crescente corpo de evidências sugere que a liberação de citocinas pró-inflamatórias desempenha importante papel no desenvolvimento e persistência da dor que não está bem estabelecida na neuropatia diabética. Um número de neurotransmissores, receptores e canais iônicos relacionados ao nociceptor que estão envolvidos na modulação da dor poderia ser um fator crítico na determinação das diferenças na susceptibilidade à dor e no desenvolvimento de neuropatia¹⁷⁶.

Nesse sentido, tem-se descrito que os inibidores de TNF- α reduzem significativamente a hipersensibilidade a estímulos mecânicos e térmicos associada à lesão do nervo periférico²⁶³. Estudos têm demonstrado que, antes mesmo de presença de complicações, como a neuropatia, observa-se, no perfil de produção de citocinas do paciente com DM2, uma alteração na expressão dos níveis de TNF- α ^{199,145,264}.

Na Índia, um estudo realizado no Hospital Universitário comparou os níveis séricos de TNF- α de 86 pacientes, portadores de DM2 divididos em três grupos (sem neuropatia- GI, com neuropatia <8 anos- GII e neuropatia \geq 8

anos- GIII). A citocina TNF- α apresentou valores crescentes nos grupos (GI, GII e GIII, respectivamente). Ressalta-se que o alto nível de TNF- α em pacientes com ND demonstra uma possível contribuição no desenvolvimento dessa complicação¹⁰⁸.

A ND foi investigada no Egito com 60 pacientes com ND, 30 sem ND e 48 controle. Foi detectada uma diferença estatisticamente significativa entre o nível de TNF- α nos controles e pacientes diabéticos. Da mesma forma, uma diferença significativa foi detectada entre seu nível em pacientes sem ND e pacientes com ND, sendo maior no último. Foi encontrada uma correlação positiva significativa entre o nível de TNF- α e o escore de sintomas de neuropatia e o escore de incapacidade de neuropatia, concluindo que o TNF- α pode ser considerado um biomarcador potencial para a ND²⁶⁵.

Considerando, portanto, a importância do TNF- α na patogênese do DM2, observa-se que está cada vez mais evidente sua relação com a neuropatia diabética, uma vez que tem sido resultado de estudos conduzidos a nível nacional^{153,199}, e internacional^{28,107-108,144,266,267}, evidenciando sua expressão de forma aumentada em pacientes DM2 com neuropatia.

Como foi evidenciado até o momento, a relação de citocinas DM e neuropatia, adicionalmente o TNF- α também tem sido relacionado a outras complicações do DM2. Cabe ressaltar a associação entre TNF- α e distúrbios no metabolismo, sendo relatado como um possível mediador de resistência insulínica e obesidade, que, conseqüentemente, afeta o aparecimento e progressão do DM2²⁶⁸. Indivíduos pré-diabéticos, mais jovens nos EUA, na Geórgia, foram investigados quanto à produção de citocinas. Participaram do estudo 41 mulheres afro-americanas estratificadas em dois grupos, controle (n=20) e pré-diabéticos (n=21), com média de idade de 29,8 anos, obesos, com IMC maior e HbA1c nos pré-diabéticos (p<0,01). Foi evidenciada uma tendência para maior produção de TNF- α no grupo dos pré-diabéticos quando comparados ao controle²⁶⁹.

Outra evidência de relações entre níveis de TNF- α e outras complicações do DM2, como retinopatia, nefropatia e feridas: foi investigada a expressão de citocinas envolvidas na progressão de nefropatia diabética na Tailândia. Participaram 72 idosos, divididos em 24 diabéticos com nefropatia,

23 diabéticos sem nefropatia e 25 controles. A produção de TNF- α foi maior no grupo com nefropatia comparado aos DM e controle ($p < 0,05$)¹²⁶.

Uma pesquisa sugere que não só a alta proporção de células inflamatórias exerce um papel fundamental na aterosclerose, mas também o estado pró-inflamatório é mais ativo no paciente com diabetes. Com base nestas evidências o estudo concluiu que os mecanismos inflamatórios desempenham um papel central na mediação de todas as fases da aterosclerose, pois, entre os múltiplos efeitos exercidos pelo TNF- α em diferentes estágios da aterosclerose, o principal seria o impacto na calcificação dos vasos dos pacientes diabéticos²⁷⁰.

Além disso, um estudo avaliou níveis plasmáticos de TNF- α na progressão das complicações macrovasculares do DM2 em pacientes diabéticos e não diabéticos e foi observado que a incidência de aterosclerose foi maior entre os pacientes diabéticos do que nos indivíduos não diabéticos. Ainda, foi encontrado também que os níveis de TNF- α aumentaram anualmente em ambos os grupos. Concluíram que os níveis de TNF- α tiveram um valor preditivo para o desenvolvimento de aterosclerose nos pacientes diabéticos²⁷¹.

Foi demonstrada também uma relação entre os níveis de TNF- α em pacientes diabéticos com doença da artéria coronária (DAC), em um estudo realizado com 285 pacientes divididos em três grupos: saudáveis, DM2 com DAC e DM2 sem DAC. Os resultados evidenciaram que os pacientes do grupo de pacientes com DM2 e com DAC apresentaram TNF- α plasmático significativamente maior ($p < 0,001$) do que os pacientes não diabéticos sem DAC e os controles saudáveis²⁷².

Contrariamente, alguns estudos não evidenciaram associações entre neuropatia e TNF- α , como em um estudo no qual os níveis plasmáticos de TNF- α não apresentaram relação significativa com a neuropatia em pacientes com DM2 obesos¹⁵³. Em adição, um estudo em São Paulo evidenciou maiores níveis de TNF- α no grupo controle quando comparados aos DM2⁸⁴.

Nesse sentido, vale ressaltar o aumento dos níveis plasmáticos do TNF- α nos grupos de pacientes com DM2 comparados ao grupo controle, podendo estar relacionado ao fator inflamatório persistente associado à obesidade e ao descontrole metabólico desses pacientes. Torna-se importante o controle

metabólico dos pacientes com vista ao potencializar a redução dos níveis glicêmicos e da obesidade para auxiliar o controle do estado inflamatório.

Sabe-se que o aumento do volume da célula adiposa, decorrente do acúmulo excessivo de triacilgliceróis, é altamente relacionado com a obesidade e acarreta uma infiltração e ativação de macrófagos no tecido adiposo, culminando no aumento do processo inflamatório, que, por sua vez, está relacionado com a resistência ao efeito antilipolítico da insulina. Atualmente tem sido reconhecido que o aumento dos níveis do TNF- α é devido à infiltração de macrófagos no tecido adiposo²⁷³.

A partir dos estudos apresentados, é possível confirmar a complexidade existente entre níveis de TNF- α e a diversidade de complicações associadas ao DM2. Este estudo avaliou a ND associada à dor, porém cabe ressaltar que se trata de uma amostra que apresentou obesidade, dislipidemia e descontrole glicêmico, considerados fatores de risco para outras condições.

Em relação às outras citocinas inflamatórias analisadas neste estudo, vale ressaltar que, apesar de não terem sido observadas relações entre IL-6 e IL1- β , essas citocinas, principalmente a IL-6, foram destacadas na literatura como importantes na patogênese da ND.

Na China, um estudo foi conduzido com 8 pacientes diabéticos e 8 saudáveis e a expressão de IL-6 foi relacionada à presença de complicações cutâneas, sendo o risco quase 3 vezes maior nos diabéticos quando comparados com os controle²⁷⁴. Outros estudos também evidenciaram maiores níveis de produção de IL-6 em pacientes diabéticos neuropatas^{95,107,275-276}.

Neste estudo, os maiores níveis de IL-6 foram observados no grupo controle, porém, como citado anteriormente, os dados perderam significância no pós-teste. Isso pode ser explicado por se tratar de um grupo com características de sobrepeso/obesidade. Sabe-se que a obesidade tem sido considerada como um estado inflamatório²⁷⁷. Além disso, quanto à IL-6, analisada independentemente da associação com excesso de peso, inicia-se sua produção aos 30 a 40 anos, atingindo-se seu ápice na velhice, e níveis elevados de IL-6 associam-se à perda mais rápida do índice de massa magra em idosos²⁷⁸. Vale ressaltar que neste estudo 47,6% do grupo controle eram idosos.

Nesse sentido, destaca-se o estudo KORA, de base populacional, realizado na Alemanha, que avaliou 1047 idosos e relacionou o perfil de produção de citocinas inflamatórias e inflamatórias à polineuropatia sensoriomotora distal dolorosa, concluindo que a dor associou-se ($p=0,002$) a maior produção de IL-6, pois idosos com dor neuropática apresentaram maiores níveis de IL-6 quando comparados ao grupo de idosos sem dor⁹⁷.

No que tange à obesidade, elevados níveis plasmáticos de IL-6 foram associados à obesidade em pacientes diabéticos em um estudo com pacientes DM2 e obesos, uma vez que os níveis de IL-6 estavam maiores nos pacientes DM2 com IMC > 30 kg / m² em comparação com controles obesos ($p = 0,019$). Os autores sugerem que valores mais elevados de IMC no DM2 estão associados com o aumento dos níveis de IL-6, mas algumas outras variáveis parecem agir sinergicamente, uma vez que essa associação não foi independente. Quando comparado ao grupo controle, o DM2 parece agir sinergicamente com a obesidade para promover um aumento nos níveis de IL-6¹⁵³.

A produção elevada de IL-6 em pacientes sem ND tem sido comprovada em estudos internacionais e nacionais^{84,153,198, 279-280}. Somada a IL-6 a IL-1 β , também tem sido relacionada com outras complicações do DM2, como em alterações metabólicas (urucemia), retinopatia, alterações renais, evidenciando maiores níveis no grupo com DM2 quando comparados ao controle^{28,151,281-283}.

O papel das citocinas na redução da dor tem sido considerado, principalmente da IL-2, que tem mostrado um efeito tanto analgésico como algésico. Diante disso, estudos já vêm sendo conduzidos nesse sentido e observando, por exemplo, elevados níveis de IL-2 em pacientes DM2 com NDD quando comparados àqueles com neuropatia indolor¹²². Por outro lado, resultados de um estudo na Itália evidenciaram resultados contraditórios, pois os valores de IL-2 estavam normais nos pacientes diabéticos com neuropatia diabética⁹⁵.

Ao contrário das outras citocinas que são mediadoras e reguladoras da imunidade inata, a IL-2 é uma citocina mediadora da imunidade adaptativa, contribuindo para a proliferação de células T, respostas de células T citotóxicas e de células *Natural Killer*^{18,35}. Uma relação interessante foi evidenciada na comparação entre grupos, pois a IL-2 estava aumentada nos diabéticos sem

neuropatia e dor quando comparados ao grupo controle. Não foram encontrados estudos na literatura que demonstrassem o papel da IL-2 na neuropatia diabética, porém observou-se que aqueles pacientes com DM2, os quais não apresentavam dor e neuropatia, tinham um maior nível de IL-2, podendo, portanto, desempenhar um papel neuroprotetor.

Em relação às citocinas anti-inflamatórias, neste estudo foi observado que, apesar da IL-10 não ter sido associada à neuropatia, foram observados níveis inferiores dessa citocina no grupo dos pacientes com DM2 quando comparados ao grupo controle. Por outro lado, os menores níveis de IL-10 foram relacionados a uma maior intensidade de dor nos pacientes diabéticos.

Uma pesquisa no Canadá com pacientes com DM2 obesos evidenciou menores níveis de IL-10 quando comparados ao grupo de pacientes saudáveis²⁵⁸, corroborando os resultados deste estudo. Em adição, na Irlanda, um estudo não encontrou diferenças nos níveis de IL-10 entre indivíduos pré-diabéticos quando comparados ao grupo controle¹¹⁷.

Contrariamente, um estudo realizado na Itália, com uma pequena amostra de diabéticos, considerou a IL-10 como um mecanismo compensatório ou neuroprotetor, uma vez que observaram elevados índices de IL-10 nos indivíduos com neuropatia, correlacionando tais alterações com anormalidades encontradas em grandes fibras nervosas⁹⁵.

Ainda neste sentido, um estudo no México considerou que em uma amostra de 217 pacientes com DM2 a variação dos níveis de IL-6 e IL-10 nos pacientes neuropáticos foi maior que no grupo controle. Os autores apontam que a relevância dos níveis circulantes de IL-10 é bastante controversa, pois observaram que a IL-10 pode desempenhar um papel protetor para outras complicações do DM2 como a retinopatia diabética²⁸⁴.

A IL-10 foi relacionada à dor crônica em um estudo conduzido pelo Ambulatório de Dor em Salvador, Bahia, com 20 pacientes com dor crônica e 10 indivíduos sem dor. O grupo com dor foi constituído de 80% de pacientes com dor neuropática e 20% com fibromialgia. A relação foi demonstrada no fato de níveis de IL-10 no grupo com dor crônica terem sido significativamente inferiores quando comparados aos indivíduos sem dor²⁸⁵. Outro estudo encontrou níveis aumentados das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 e níveis reduzidos da citocina anti-inflamatória IL-10 na comparação entre

pacientes com dor crônica e indivíduos saudáveis. Os autores acreditam que as diferenças observadas no estudo com pesquisas anteriores podem estar relacionadas a fatores associados às citocinas como a hora do dia em que ocorreu a coleta, considerando o ritmo circadiano e as variações no sangue periférico das citocinas pró- inflamatórias²⁰.

Com base nessas evidências, é importante ressaltar que as coletas de amostras sanguíneas do presente estudo foram realizadas pela manhã e no dia da coleta, nenhum dos participantes apresentava sinais ou sintomas de infecção. A coleta foi de sangue periférico e não da lesão. Assim, um fato a ser considerado é que as citocinas são produzidas por diversos tipos de células no local da lesão. No SNP, a lesão tissular ativa as células endoteliais, a microglia e os astrócitos, desencadeando infiltração de células do sistema imune no local da agressão e a produção de citocinas, que podem agir no local onde são produzidas, em células próximas ou são secretadas para circulação, com efeitos à distância^{286,287}.

De fato, foi observado que a NDD demonstraram desregulação das citocinas nos pacientes com DM2. Diante dos resultados controversos observados na literatura, existem duas estratégias que podem ser consideradas: a primeira seria no sentido de direcionar algumas citocinas pró-inflamatórias ou seus receptores para inibirem sua atividade; e a segunda no sentido de aumentar a resolução da inflamação promovendo a atividade de citocinas anti-inflamatórias.

7.5 Polimorfismo genético do gene do TNF- α

Neste estudo, a análise do polimorfismo do gene do TNF- α revelou não ser possível detectar diferença significativa no genótipo e nas frequências alélicas entre os grupos avaliados. Dessa forma, encontrou-se que o polimorfismo para o TNF- α não se relacionou com a presença de dor em pés e/ou panturrilhas e nem com a presença de neuropatia. Para os genótipos GG e GA, não houve alteração na produção de TNF- α ou das demais citocinas avaliadas, nem na intensidade de dor em pés e/ou panturrilhas, porcentagem de gordura corporal ou índice de massa corporal. Para o genótipo AA, houve aumento significativo na produção de TNF- α e IL-2 e, embora exista

significância estatística, os níveis de IL-2 são próximos aos níveis dos indivíduos com genótipos GG e GA.

A elevada produção de citocinas pró-inflamatórias juntamente com a diminuição de citocinas anti-inflamatórias nos pacientes com DM2 podem estar associadas à neuropatia e/ou NDD. Somada a isso, a regulação dos mecanismos inflamatórios no DM2 parece estar relacionada com modificações genéticas.

Resultados semelhantes foram observados em outros estudos. Cabe ressaltar um realizado na Índia com 50 pacientes com DM2 com ND e 50 pacientes do grupo controle que não encontrou associação significativa do polimorfismo na região promotora -308 no gene do TNF- α no desenvolvimento de ND. A análise do gene dos pacientes com ND revelou uma maioria de homozigotos - GG (70%), seguidos de heterozigotos - GA (26%) e menor frequência nos recessivos - AA (4%)⁹³. A mesma tendência foi observada neste estudo.

Em relação a resultados de um estudo realizado em um hospital também na Índia com 515 pacientes, no qual foram estratificados quatro grupos (normoglicêmicos; diabéticos sem neuropatia; diabéticos com neuropatia e diabéticos com problemas vasculares), observou-se que o genótipo de TNF- α GG foi mais prevalente em todos os grupos¹⁴⁴, corroborando os resultados deste trabalho.

Em relação a não associação do polimorfismo com a ND, outro estudo conduzido com 672 indivíduos de Pujab, na Índia, também não encontrou associação significativa entre o polimorfismo na região promotora -308 no gene do TNF- α com qualquer complicação microvascular em pacientes com DM2²⁸⁸.

Em adição, um estudo realizado na Índia, em nível hospitalar, também examinou o polimorfismo na região promotora -308 no gene do TNF- α a fim de estabelecer sua associação da ND em pacientes com DM2. Participaram do estudo 150 casos com ND e 160 controles saudáveis. As distribuições genóticas dos pacientes com ND foram 17,3% AA, 56% GA e 26,7% GG. Concluiu-se que o polimorfismo não está associado com a susceptibilidade à ND em pacientes com DM2¹⁵⁷.

Ao considerar o DM2, sabe-se que o polimorfismo na região promotora -308 no gene do TNF- α tem sido relacionado com risco em desenvolver a

doença. Evidências sugerem que o estresse oxidativo possa ser uma das condições patológicas subjacentes associadas ao desenvolvimento de condições pré-diabéticas e diabéticas, além de também ser responsável pelas complicações do DM2 ¹³².

Vale ressaltar uma meta-análise realizada no Marrocos com 21 estudos caso-controle, que evidenciou que o polimorfismo no gene do TNF- α foi significativamente associado ao DM2, podendo ser considerado como um marcador de risco para a doença²⁸⁹. Outro estudo com 1038 pacientes DM2 e 1023 controles observou um maior risco de desenvolver DM2 em indivíduos com alelo A na análise do polimorfismo na região promotora -308 no gene do TNF- α ²⁹⁰.

Apesar deste estudo não evidenciar associações entre o polimorfismo -308 localizado na região promotora do gene do TNF- α e NDD, não se pode negar a hipótese de que o alelo A de TNF- α ser um fator de explicação nos casos de resistência à insulina e diabetes. Nesse sentido, resultados de um estudo demonstraram que o polimorfismo na região promotora -308 no gene do TNF- α pode modular o controle glicêmico de pacientes DM2. A pesquisa foi conduzida na Jordânia com 355 pacientes DM2, divididos em dois grupos (bom controle glicêmico e descontrole glicêmico). Os resultados demonstraram que os pacientes com genótipos AA e AG tiveram melhor controle glicêmico do que aqueles com genótipo GG ($p < 0,01$)¹⁴⁶. Diante dos resultados apresentados, considera-se uma meta-análise que aponta para a necessidade de mais investigações nesse sentido, uma vez que os resultados são controversos devido às discrepâncias observadas entre os estudos ²⁹².

Um estudo realizado em Brasília, Distrito Federal, analisou a associação da intolerância à glicose e do DM2 com as variações alélicas -308 G/A do TNF- α à luz de indicadores antropométricos e faixa etária, de 285 mulheres idosas da comunidade. Os resultados demonstraram que portadoras do alelo A de TNF- α apresentaram 2,06 e 5,58 vezes mais chance de intolerância à glicose e diabetes, respectivamente, comparadas a homozigotas GG no estrato com IMC ≤ 27 kg/m², sugerindo que o alelo A do polimorfismo -308 G/A do TNF- α predispõe a distúrbios do metabolismo glicêmico em mulheres idosas de um modo sensível a medidas antropométricas ¹²⁷.

Adicionalmente, sabe-se que o nível de citocinas varia de indivíduo para indivíduo e pode ser geneticamente determinado¹³². Diante disso, um estudo com pacientes com DM2 em Belo Horizonte evidenciou que o polimorfismo -308 localizado na região promotora do gene do TNF- α geralmente está relacionado à variação nos níveis de expressão desta citocina, pois o alelo -308A relaciona-se à maior expressão de TNF- α ao passo que o alelo -308G à menor expressão¹⁵³. Considerando essas evidências, neste estudo os níveis de TNF- α foram significativamente associados às distribuições genótípicas, confirmando que indivíduos com genótipo AA apresentaram maiores produções da citocina TNF- α .

Além disso, o polimorfismo do TNF- α -308G/A tem sido associado a outras doenças como as inflamatórias, obesidade e hipertensão arterial²⁹³⁻²⁹⁴. Por exemplo, um estudo analisou a relação entre o polimorfismo na região promotora -308 no gene do TNF- α e concentrações de TNF- α , perfil lipídico e obesidade em uma população javanesa. A amostra foi de 200 participantes (98 controles e 102 obesos). Os resultados demonstraram que o genótipo GA apresentou LDL-C, triglicérides, colesterol e níveis de TNF- α superiores ao genótipo GG, concluindo que o polimorfismo -308 G/A do TNF- α contribui para o aumento do índice de massa corporal, dislipidemia e aumento dos níveis de TNF- α em obesos²⁹⁵.

Outra relação observada na literatura é entre o polimorfismo TNF- α -308G/A com a suscetibilidade à nefropatia diabética. Os efeitos regulatórios do polimorfismo TNF- α -308G/A foram investigados em 86 participantes com nefropatia diabética e 94 indivíduos saudáveis. Os níveis de TNF- α foram maiores em pacientes com nefropatia diabética do que os controles ($p < 0,05$). Os níveis de TNF- α de indivíduos heterozigotos e recessivos (GA/AA) foram maiores que dos indivíduos com genótipo homozigotos (GG), concluindo que o polimorfismo TNF- α -308 foi uma suscetibilidade genética para nefropatia diabética¹⁴⁵.

Outra complicação relacionada ao polimorfismo -308 G/A do TNF- α é a retinopatia. Neste sentido, um estudo realizado no Brasil, em Porto Alegre, com 246 pacientes DM2 com retinopatia, 331 pacientes DM2 sem retinopatia e 168 controles, concluiu que o alelo A do polimorfismo -308G/A foi mais frequente em indivíduos com retinopatia do que naqueles sem a complicação. O estudo

detectou uma associação independente do polimorfismo -308G/A no gene do TNF- α com retinopatia em brasileiros com DM2, sugerindo que é um gene com potencial susceptibilidade para o desenvolvimento da retinopatia²⁹⁶.

Diante do exposto, o gene do TNF- α requer investigação adicional para elucidar o papel genético das respostas de citocinas na etiopatogênese da neuropatia diabética.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo teve como limitações: 1) a utilização do autorrelato de sono prejudicado sem o uso de uma escala padronizada; 2) não foram descritas as medicações utilizadas pelos pacientes (os dados foram coletados e serão utilizados em trabalhos futuros); 3) ausência de um instrumento de avaliação da atividade física a fim de identificar o sedentarismo desta população; 4) dificuldade encontrada em realizar contato em todas as etapas de coleta de dados, com aplicações de muitos instrumentos no mesmo dia de avaliação e 5) os testes neurológicos foram realizados em pacientes com a glicemia alterada, portanto, existe a possibilidade de alguns pacientes estarem em estado de neuropatia aguda no momento do exame dos pés, fato que não exclui a presença concomitante de neuropatia crônica.

9. PRODUÇÕES VINCULADAS AO ESTUDO

Publicação e envio de artigos para revistas:

- Lima LR, Funghetto SS, Volpe, CRG, Santos WS, Funez MI, Stival MM. Qualidade de vida e o tempo do diagnóstico do diabetes *mellitus* em idosos. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2018; 21(2):1-11(ANEXO D).
- Artigo submetido na revista International Journal of Diabetes in Developing Countries (dezembro de 2017):

Intitulado - Lower quality of life, lower limb pain with neuropathic characteristics, female sex and ineffective metabolic control are predictors of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care. Está em segunda fase de análise de parecerista após sugestões (ANEXO E).

10. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo permitem sugerir que:

- Foi observada uma elevada prevalência de neuropatia diabética, pois acometeu mais da metade dos pacientes. A prevalência de dor neuropática foi de 65,3%, sendo descrita como intensa e relatada como em queimação, doída, latejante e pesada;
- Na avaliação da sensibilidade protetora plantar os indivíduos com dor apresentaram maior prevalência de alterações nos testes realizados com diapasão, doloroso, martelo e temperatura;
- A baixa escolaridade, ocupação (inativo), procedência da região nordeste, presença de HAS, alteração no sono e sintomas depressivos foram associados à NDD;
- Elevados índices de glicemia em jejum e hemoglobina glicada foram correlacionados a NDD;
- Apenas baixos níveis LDL foram significativamente associados à neuropatia diabética;
- Melhores níveis de PAD e maior frequência de utilização de medicação antihipertensiva foram relacionados à NDD;
- Elevados níveis plasmáticos de TNF- α foram observados em pacientes com neuropatia diabética não dolorosa e em pacientes sem complicações, ou seja, sem neuropatia e sem dor;
- Maiores níveis plasmáticos de IL-2 foram encontrados em pacientes sem neuropatia e sem dor;
- Correlações negativas foram evidenciadas entre intensidade de dor neuropática e níveis plasmáticos de IL-2 e IL-10;
- Em geral, os pacientes com dor apresentaram os menores níveis plasmáticos de citocinas. Por outro lado, os pacientes sem dor apresentaram os maiores níveis;
- O polimorfismo do gene do TNF- α não foi relacionado a neuropatia diabética dolorosa, porém, pacientes com genotipo AA apresentaram maiores expressões de IL-2 e TNF- α .

Diante dos dados obtidos sugere-se que a avaliação clínica sistemática associada à análise do perfil bioquímico e inflamatório podem ser indicadores a

ser considerados no acompanhamento do paciente com DM2 na atenção primária.

A presente estratificação entre neuropatia e dor pode reconhecer melhor o perfil clínico, bioquímico e inflamatório, atentando-se para os pacientes que apresentaram improvável NDD e os sem neuropatia e sem dor (N⁻D⁺ e N⁻D⁻). Estes grupos merecem destaque no contexto da atenção primária a saúde, uma vez que a equipe de saúde deve adotar medidas de prevenção voltadas para os fatores associados à neuropatia diabética impedindo que estes pacientes evoluam para a NDD.

Como perspectivas futuras considera-se a realização de estudos em que os pacientes do grupo controle não apresentem sobrepeso/obesidade. Além disso, sugerem-se mais estudos para elucidar o possível papel de citocinas na fisiopatologia da NDD, enfatizando-se o provável aumento local (sistema nervoso periférico e central) associado à diminuição dos níveis plasmáticos. Tais estudos permitiriam aumentar o arsenal terapêutico, direcionando as abordagens para as necessidades de cada perfil de paciente. Também estudos que avaliem com maior acurácia o tipo de fibra acometida no paciente com neuropatia e pesquisas experimentais no sentido de avaliar a eficácia de ações educativas que objetivem a melhora do controle metabólico e redução da obesidade.

11. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn [Internet]. 2016;978:88. Available from: http://www.who.int/about/licensing/%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
2. Governo do Distrito Federal. Diabetes afeta 200 mil pessoas no DF. [Internet]. Secretaria do Estado de Saúde do Distrito Federal. [Internet]. 2013. p. 3. Available from: <http://www.saude.df.gov.br/noticias/item/4670-diabetes-afeta-200-mil-pessoas-em-brasilia.html>
3. Wang D. Prevalence and Correlates of Diabetic Peripheral Neuropathy in a Saudi Arabic Population: A Cross-Sectional Study. PLOS ONE. [Internet]. 2014: (98);1-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153691/>
4. Hébert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. Pain [Internet]. 2017;158:1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-900000000-99372>
5. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. Pain [Internet]. 2014;155(4):654–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>
6. Inoue R, Sumitani M, Yasuda T, Tsuji M, Nakamura M, Shimomura I, et al. Independent Risk Factors for Positive and Negative Symptoms in Patients with Diabetic Polyneuropathy. J Pain Palliat Care Pharmacother. [Internet]. 2016;30(3):178–83. Available from: doi: 10.1080/15360288.2016.1192081.
7. World Health Organization. Library. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy 2013. [Internet]. Available from: [http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia In Pregnancy/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia%20In%20Pregnancy/en/)
8. Brasil. Ministério Da Saúde [Internet]. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus (Cadernos de Atenção Básica, n. 36). Brasília : Ministério da Saúde, 2013 [acesso em 12. dez. 2015] Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabete_mellitus_cab36.pdf
9. Kato M, Castro NE, Natarajan R. MicroRNAs: potential mediators and biomarkers of diabetic complications. Free Radic Biol Med. [Internet].

2013;(64):85-94. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770198>

10. Lieb DC, Parson HK, Mamikunian G, Vinik AI, Cardiac Autonomic Imbalance in Newly Diagnosed and Established Diabetes Is Associated with Markers of Adipose Tissue Inflammation. *Experimental Diabetes Research*. [Internet]. 2012;1-8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/878760/>
11. [Doupis J](#), Lyons TE, Wu S, [Gnardellis C](#), [Dinh T](#), Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. [Internet]. 2009;94(6):2157-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276232>
12. Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes (2017-2018) organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2017.
13. Rocha CED, Martins MI, Foss MH, Santos Junior R, Dias LC, Forni JE. Melhora da qualidade de vida de pacientes com dor neuropática utilizando de monitorização ambulatorial contínua. *Rev Dor. São Paulo*, [Internet]. 2011 out-dez;12(4):291-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132011000400002
14. International Association for the Study of Pain. Mecanismos da Dor Neuropática. [Internet] 2015 Available from: http://www.sbed.org.br/sites/arquivos/downloads/o_que_e_dor_neuropatica.pdf
15. Ellis A, Bennett DLH, Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia* 2013;111(1): 26–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794642>
16. Boadas-Vaello P, Homs J, Reina F, Carrera A, Verdú E. Neuroplasticity of Supraspinal Structures Associated with Pathological Pain. *Anat Rec*. [Internet], 2017;300(8):1481–501. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263454>
17. Fatani AJ, Al-Rejaie SS, Abuhashish HM, Al-Assaf A, Parmar MY, Ola MS, et al. Neuroprotective effects of *Gymnema sylvestre* on streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats. *Exp Ther Med*. [Internet]. 2015;9(5):1670-1678. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136876>
18. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep*. [Internet]. 2016 Mar;16(3):29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897744>

19. Pedrosa HP. Polineuropatia Diabética: novas estratégias para diagnóstico e intervenção terapêutica precoces –Diretrizes NeurALAD. In: The Latin American Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy) March 11-14, 2010. Buenos Aires, Argentina. p.2-8.
20. Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatias Periféricas Dolorosas. *Rev Bras Anesthesiol.* [Internet]. 2011; 61(5):641-658. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n5/v61n5a14.pdf>
21. AlQuliti K. Predictors of Painful Diabetic Neuropathy in Saudi Patients with Type 2 Diabetes: A Case-Control Study. *J Pain Reli.* [Internet]. 2015;4(3):3–5. Available from: doi: 10.4172/2167-0846.1000181
22. American Diabetes Association. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41(Supplement 1):S4–6. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-Srev01>
23. Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. *PLoS One.* [Internet]. 2013;8(9):1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24058527>
24. Wang D, Couture R, Hong Y. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology.* [Internet]. 2014;(728):59–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508519>
25. Jia T, Rao J, Zou L, Zhao S, Yi Z, Wu B, et al. Nanoparticle-encapsulated curcumin inhibits diabetic neuropathic pain involving the P2Y12 receptor in the dorsal root ganglia. *Front Neurosci.* [Internet]. 2018;11(1). Available from:
26. Zeng J, Xu Y, Shi Y, Jiang C. Inflammation role in sensory neuropathy in Chinese patients with diabetes/prediabetes. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2018;166(2010):136–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.01.031>
27. Zhu T, Meng Q, Ji J, Zhang L, Lou X. TLR4 and Caveolin-1 in Monocytes Are Associated With Inflammatory Conditions in Diabetic Neuropathy. *Clin Transl Sci.* 2017;10(3):178–84.
28. Calabrese D, Giatti S, Romano S, Porretta-Serapiglia C, Bianchi R, Milanese M, Bonanno G, et al. Diabetic neuropathic pain: a role for testosterone metabolites. *J Endocrinol.* 2014 Mar 7;221(1):1-13. doi: 10.1530/JOE-13-0541. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424289>

29. American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S65–S72 Available from: | <https://doi.org/10.2337/dc18-S007>.
30. Anari R, Amani R, Veissi M. Obesity and poor glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Int J Res Med Sci* [Internet]. 2016;4(2):584–8. Available from: <http://www.msjonline.org/?mno=211222>
31. Raputova J, Srotova I, Vlckova E, Sommer C, Üçeyler N, Birklein F, et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: A cross-sectional observational study. *Pain*. [Internet]. 2017; 158(12):2340-2353. Available from: DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001034..
32. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes d 2018. *Diabetes Care*. [Internet]. 2018;4(1):38–50. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S38
33. Nehring P, Makowski A, Mrozikiewicz-Rakowska, B Sobczyk-Kopciół A, Płoski R, Karnafel W. Risk factors of diabetic foot of neuropathic origin in patients with type 2 diabetes. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2015;66(1):10–4. Available from: doi: 10.5603/EP.2015.0003
34. Santos DR, Fornel ACG, Bezerra AF, Duarte J, Gervásio SMD. Análise clínico-topográfica da dor neuropática de pacientes admitidos em um centro de tratamento multidisciplinar. *Rev. Dor*, 2014; 15(4): 267-270. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20140058>.
35. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. *Adv Ther*. 2014;(31):817–836. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-014-0140-x>
36. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Stud. *Diabetes Care*. [Internet]. 2014;37(1):31-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356595>.
37. Nathan Dm, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Advances and Contributions *Diabetes*. [Internet]. 2013;62(12): 3976-3986. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/62/12/3976>
38. Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, Feldman EL. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. [Internet]. 2009;14(4):257-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20021567>

39. Mert T, Gisi G, Celik A, Baran F, Uremis MM, Gunay I. International Journal of Radiation Biology. Frequency-dependent effects of sequenced pulsed magnetic field on experimental diabetic neuropathy. [Internet]. 2015;1-10. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09553002.2015.1068460>
40. Leung L, Cahill CM. TNF- α and neuropathic pain - a review. Journal of Neuroinflammation. [Internet]. 2010;7:27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861665/>
41. Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão, R. Cytokines and Pain. Rev Bras Anesthesiol. 2011;61(2):255-265. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474032>
42. Mayer LE, Bona KSB, Abdalla FH, Almeida FL, Pozzobon RCL, Charão MF, et al. Perspectivas laboratoriais na avaliação da resposta inflamatória. Rev. Bras. Farm. 2010;91(4):149-61. Available from: http://www.rbfarma.org.br/files/01_rbfar91_4_29_08.pdf
43. Abdel-Wahhab KG, Daoud EM, El Gendy A, Mourad HH, Manna FA, Saber MM. Efficiencies of Low-Level Laser Therapy (LLLT) and Gabapentin in the Management of Peripheral Neuropathy: Diabetic Neuropathy. Appl Biochem Biotechnol [Internet]. 2018;12(18):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2729-z>
44. Song J, Lee B, Kang S, Oh Y, Kim E, Kim CH, et al. Agmatine Ameliorates High Glucose-Induced Neuronal Cell Senescence by Regulating the p21 and p53 Signaling. Exp Neurobiol. 2016;25(1):24-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.5607/en.2016.25.1.24>
45. Preciado-Puga MC, Malacara JM, Fajardo-Araujo ME, Wröbel K, Wröbel K, Kornhauser-Araujo C, et al. Markers of the Progression of Complications in Patients with Type 2 Diabetes: A One-year Longitudinal Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014;(122):484–490. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230243>
46. Herder C, Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, et al. Association of subclinical inflammation with polyneuropathy in the older population: KORA F4 study. Diabetes Care. 2013;36(11):3663-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009302>.
47. Goncalves LD, Oliveira G, Hurtado PA, Feitosa A, Takiya CM, Granjeiro JM, et al. Expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflamed gingival biopsies. J Periodontal Res. 2008;43(5):570-7. Available from: <http://www.saude.df.gov.br/noticias/item/4670-diabetes-afeta-200-mil-pessoas-em-bras%C3%ADlia.html>
48. Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF, Dalpizol M, Scocco C, Kramer CC, et al. Fatores de Risco para Retinopatia Diabética. Arq Bras Endocrinol

Metab 2008;52/3. Available
from:<http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n3/a03v52n3.pdf>

49. Gil JS. Impacto da pressão arterial sobre os marcadores metabólicos, inflamatórios e hemodinâmicos em pacientes com síndrome metabólica [Tese]. São Paulo: Universidade São Paulo; 2014.
50. Artrese HPCA. Avaliação de marcadores inflamatórios séricos em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 após tratamento periodontal intensivo não-cirúrgico: estudo clínico randomizado [Tese]. São Paulo: Universidade São Paulo; 2014.
51. Porciúncula, MVP, Rolim LCP, Garofolo L, Ferreira SRG. Análise de Fatores Associados à Ulceração de Extremidades em Indivíduos Diabéticos com Neuropatia Periférica Bras Endocrinol Metab 2007;5(1):1-9. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000700017
52. Zhou J, Zhou S. Inflammation: Therapeutic Targets for Diabetic Neuropathy. *Molecular Neurobiology*,2014;49(1):536-546. Available from:
<http://link.springer.com/article/10.1007/s12035-013-8537-0>.
53. SILVA, T. S. S. Caracterização e identificação de dor associada à polineuropatia diabética distal em atenção primária. 53f, Universidade de Brasília (Monografia de Graduação em Enfermagem). Brasília: Universidade de Brasília, 2013.
54. BRASIL M da S. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica [Internet]. 2016. 62 p. Available from:
http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/manual_do_pe_diabetico.pdf
55. Duarte EC, Santos IS. Fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis na população adulta brasileira. *Rev Saúde Pública* 2009;43(Supl 2):5-6. Available from:
<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v43s2/apresentacao.pdf>
56. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41(Supplement 1):S119–25. Available from:
<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-S011>.
57. Brasil, Ministério da Saúde. [Internet]. Portal Brasil. Mais de 5% dos brasileiros são diabéticos e doença cresce entre homens, alerta Saúde. 2012. Disponível:
<http://www.brasil.gov.br/@@search?Subject%3Alist=diabetes>

58. Organização Mundial de Saúde. Diabetes. 2015 [Internet]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6715&Itemid=39446
59. Jacob CM, Baird J, Barker M, Cooper C, Hanson M. The Importance of a Life Course Approach to Health: Chronic Disease Risk from Preconception through Adolescence and Adulthood. *Who Rep* [Internet]. 2017;14(1):1–41. Available from: <http://www.who.int/life-course/publications/life-course-approach-to-health.pdf?ua=1>
60. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41(Supplement 1):S137–43. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-S013>
61. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in. *Care, Med.* 2013;36(October 2012):1–24.
62. Nisar MU, Asad A, Waqas A, Ali N, Nisar A, Qayyum MA, et al. Association of Diabetic Neuropathy with Duration of Type 2 Diabetes and Glycemic Control.
63. Resende MAC, Nascimento OJM, Rios AAS, Quintanilha G, Ceballos LES, Araújo FP. Perfil da dor Neuropática: a propósito do exame neurológico mínimo de 33 pacientes. *Rev. Bras. Anestesiol.* [Internet]. 2010; 60(20):144-148. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942010000200006>.
64. Jaiswal M, Schinske A, Pop-Busui R, Lipids and lipid management in diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(3):325-38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840262>
65. American Diabetes Association (ADA) Diabetes Guidelines 2016 [Internet] Summary Recommendations from NDEI. Disponível em: <http://www.ndei.org/ADA-diabetes-management-guidelines-diagnosis-A1C-testing.aspx>
66. Li Y, Tong N. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* [Internet]. 2015;16(4):787–94. Available from: <http://jra.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1470320314539828>
67. Balbinot LF, Diagnóstico de neuropatia no diabetes mellitus tipo 2 e no pré-diabetes [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul; 2012.
68. Félix EPV, Oliveira ASB. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares. *Rev Neurocienc.* 2010;18(1):74-80. Available from:

<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1801/274%20revisao.pdf>

69. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Aug;14(8):473. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24954624>
70. Fortaleza ACS, Martinelli AR, Nozabiel AJL, Mantovani AM, Camargo MR, Fregonesi CEPT. et al. *Colloquium Vitae.* 2010 2(2): 44-49. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Marcela_Camargo2/publication/269961839_AVALIACAO_CLINICA_DA_SENSIBILIDADE_EM_INDIVIDUOS_COM_DIABETES_MELITO/links/54ab40360cf25c4c472f7571.pdf/download?version=vrp
71. Dias RJS, Carneiro AP. Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia. *Acta Fisiátrica* 7(1): 35-44, 2000. Available from: <file:///C:/Users/Casa/Downloads/v7n1a05.pdf>
72. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Hudspeth AJ, Siegelbaum SA, Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM HASS. *Princípios de Neurociências - Kandel – 5th - 2014 - Ebook - Português - By Aclerton.pdf.* AMGH. Porto Alegre; 2014.
73. Oyenih AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant Strategies in the Management of Diabetic Neuropathy. *BioMed Research International.* 2015:1-15. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/515042/>
74. Wang DD, Bakhotmah BA, Frank BH, Hasan Ali Alzahrani. Prevalence and Correlates of Diabetic Peripheral Neuropathy in a Saudi Arabic Population: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2014;9(9):12-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153691/>
75. Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillob PR, Leesc JG, Selvarajahb D, Orogoc C. et al. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain.* 2016;(157):1132–1145. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088890>
76. Bortoletto MSS, Viude DF, Haddad MCL, Karino ME, Caracterização dos portadores de diabetes submetidos à amputação de membros inferiores em Londrina, Estado do Paraná. *Acta Scientiarum. Health Sciences,* 2010; 32 (2,): 205-213. Disponível em: <<http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/7754>>. doi: <http://dx.doi.org/10.4025/actascihealthsci.v32i2.7754>.
77. Ochoa-Vigo K, Torquato MTCG, Silvério IAS, Queiroz FA, De-La-Torre-Ugarte-Guanilo MC, Pace AE. Caracterização de pessoas com diabetes em unidades de atenção primária e secundária em relação a fatores

desencadeantes do pé diabético. *Acta paul. enferm.* 2006;19(3): 296-303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002006000300007>.

78. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World Journal of Diabetes.* 2015;6(3):432-444. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4398900/>
79. 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);71-79. Available from: <http://www.mastereditora.com.br/uninga>
80. Silva JA, Ribeiro Filho NP. Avaliação e mensuração de dor: pesquisa, teoria e prática. 2st ed. Ribeirão Preto: Funpec; 2006.
81. Katz J, Melzack R, Measurement of pain. *Surg Clin North Am.*1999;79(2):231-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10352653>
82. McCaffery M. Understanding your patients. pain. *Nursing,* 1979;10(9):26-31.
83. International Association for the Study of Pain. Pain terms: A current list with definitions and notes on usage. *Pain.* 1986 (Suppl. 3):215-221.
84. Silva JA, Ribeiro Filho NP, Matsushima EH. Mensurando o quinto sinal vital: a dor. 1st ed. Ribeirão Preto/SP: FUNPEC Editora, 2010
85. International Association for the Study of Pain. O que é dor neuropática. [Internet] 2015 [acesso em: 03 mar. 2015] Disponível em: http://www.sbed.org.br/sites/arquivos/downloads/o_que_e_dor_neuropatica.pdf
86. Shi X, Chen Y, Nadeem L, Guoxiong X. Beneficial effect of TNF- α inhibition on diabetic peripheral neuropathy 2013;(10):69. Available from: <http://www.jneuroinflammation.com/content/10/1/69>
87. Teixeira MJ, Dowgan SR, Siqueira T. Epidemiologia da dor In: Alves Neto O, Costa CMC, Siqueira JTT, Teixeira MJ. *Dor: princípios e prática.* Porto Alegre: Artmed; 2009. p.57-76
88. Sociedade Brasileira para estudo da dor. Dor cronica persistente. Durval Campos Kraychete. [Internet]. 2016, Disponível em: http://www.sbed.org.br/sites/arquivos/downloads/fasc_cro_persist.pdf
89. Schlienger JL. Complications du diabète de type 2 *Presse Med.* 2013;42(5)839–848. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498213004582>

90. Clark AK, Oold EA, Malcangio M. Neuropathic pain and cytokines: current perspectives *Journal of Pain Research*. 2013;(6):803–814. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294006>
91. Rivero-González A, Martín-Izquierdo E, Marín-Delgado C, Rodríguez-Muñoz A, Navarro-González JF. Cytokines in Diabetes and Diabetic Complications. In: Foti M, Locati M. *Cytokine Effector Functions in Tissues*. Italy: Elsevier, 2017. Pages 119–128.
92. Rodrigues KF. Associação de Polimorfismos em Genes de Citocinas com Complicações Microvasculares e Comorbidades no Diabetes Mellitus Tipo 2. [diseertação]. Belo Horizonte:2013. Disponível em: <http://www.pggenetica.icb.ufmg.br/defesas/267M.PDF>
93. Kumari G, Rasmesh, Sudhajar G. Kalpana L. The Tnf- α Single Nucleotide Polymorphism And The Role Of Inflammatory Cytokines In Diabetic Neuropathy. *International Journal of Current Research* 2011;33(6): 218-222 Available from: <https://www.researchgate.net/publication/280573213> THE TNF- α SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM AND THE ROLE OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN DIABETIC NEUROPATHY
94. Ellis A, Bennett DLH, Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia* 2013;111(1): 26–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794642>
95. Magrinelli F, Briani C, Romano M, Ruggero S, Toffanin E, Triolo G, Peter GC, Praitano M. et al. The Association between Serum Cytokines and Damage to Large and Small Nerve Fibers in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Journal of Diabetes Research*. 2015;(57):1-8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/547834/citations>
96. Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2010;229(1–2):26–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.08.013>
97. Herder C, Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, et al. Differential association between biomarkers of subclinical inflammation and painful polyneuropathy: Results from the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2015;38(1):91–6.
98. Janahi N. The role of pro-inflammatory cytokines and autoimmune antibodies in diabetic peripheral neuropathy [thesis] QUEEN MARGARET UNIVERSITY; 2014.
99. Hur J, Sullivan KA, Pande M, Hong Y, Sima AAF, Jagadish H V., et al. The identification of gene expression profiles associated with progression of human diabetic neuropathy. *Brain*. 2011;134(11):3222–35.

100. Pinheiro D, Rocha C, MUNDIN C, ULHOA C, GHENDINI A. Avaliação do polimorfismo de deleção de *gstm1* na susceptibilidade ao diabetes mellitus tipo 2. *Rev Estud – Vida e Saúde* [Internet]. 2012;39(3):331–6. Available from: <http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/2647>
101. Admoni S. O polimorfismo de um único nucleotídeo rs713041 no gene *GPX4* modula a susceptibilidade à neuropatia autonômica cardiovascular em portadores de diabetes mellitus tipo 1. Universidade de São Paulo; 2017.
102. Guptarak, J., Wanchoo, S., Durham-Lee, J., Wu, Y., Zivadinovic, D., Paulucci-Holthauzen, A., et al. Inhibition of IL-6 signaling: a novel therapeutic approach to treating spinal cord injury pain. *Pain* [Internet]. 2013;154, 1115–1128. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23639820>
103. Costigan M, Moss A, Latremoliere A, Johnston C, Herbert TA, Barrett L, et al. NIH Public Access. 2010;29(46). Available from: doi:10.1523/JNEUROSCI.4569-09.2009.%0A
104. Lees JG, Duffy SS, Moalem-Taylor G. Immunotherapy targeting cytokines in neuropathic pain. *Front Pharmacol* [Internet]. 2013;4 NOV(November):1–4. Available from: doi:10.3389/fphar.2013.00142%0AImmunotherapy.
105. Sommer C, Leinders M, Üçeyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain* [Internet]. 2018;159(3):595-602. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006396-900000000-99094>
106. Dong F, He X. Pro-nociceptive role of the activation of mineralocorticoid receptor in the pathogenesis of painful diabetic neuropathy. [Internet]. 2013;81:436–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.06.003>
107. Zhu T, Meng Q, Ji J, Lou X, Zhang L. Toll-like receptor 4 and tumor necrosis factor- α as diagnostic biomarkers for diabetic peripheral neuropathy. *Neurosci Lett*. [Internet]. 2015;12(585):28-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445373> Ç
108. Hussain G, Rizvi SA, Singhal S, Zubair M, Ahmad J. Serum levels of TNF- α in peripheral neuropathy patients and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. *Diabetes Metab Syndr*. [Internet]. 2013;7(4):238-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290092>
109. Wolf G, Gabay E, Tal M, Yirmiya R, Shavit Y. Genetic impairment of interleukin-1 signaling attenuates neuropathic pain, autotomy, and spontaneous ectopic neuronal activity, following nerve injury in mice. *Pain*

- [Internet]. 2006;120(3):315–24. Available from: doi:10.1016/j.pain.2005.11.011
110. Gabay E, Wolf G, Shavit Y, Yirmiya R, Tal M. Chronic blockade of interleukin-1 (IL-1) prevents and attenuates neuropathic pain behavior and spontaneous ectopic neuronal activity following nerve injury. *Eur J Pain* [Internet]. 2011;15(3):242–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.07.012>
111. Veluchamy A, Hébert HL, Weihua M, Colin NAP, Smith BH. Systematic review and meta-analysis of genetic risk factors for neuropathic pain. *Pain*. [Internet]. 2018;159(5):825–848. Available from: DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001164
112. Uçeyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*. [Internet]. 2007;69(1):42-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606879>
113. Carmo MGS, Costa GC, Pinheiro CSA. Mecanismos da dor nociceptiva em indivíduos com artrite reumatóide: uma revisão sistemática. [Internet]. 2011;1(2):1-17. Available from: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/62>
114. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Exp*. 2017;27(3):229-236. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199608>
115. Tiftikcioglu BI, Duksal T, Bilgin S, Kose S, Zorlu Y. Association between the levels of IL-6, sE-selectin and distal sensory nerve conduction studies in patients with prediabetes. *Eur Neurol* [Internet]. 2016;75(3–4):124–31. Available from: doi: 10.1159/000444661
116. Colak A, Akinci B, Diniz G, Turkon H, Ergonen F, et al. Postload hyperglycemia is associated with increased subclinical inflammation in patients with prediabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. [Internet]. 2013 (73)5: 422-427. Available from: DOI: 10.3109/00365513.2013.798870
117. Gupta S, Maratha A, Natarajan A, Miggin S, Hoashi S. Analysis of Inflammatory Cytokines in Pre-Diabetic Subjects. [Internet]. 2017;4(5):1–6. Available from: doi: [10.1155/2016/7965317](https://doi.org/10.1155/2016/7965317)
118. Liese AD, Ma X, Ma X, Mittleman MA, The NS, Standiford DA, et al. Dietary quality and markers of inflammation: No association in youth with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2018;32(2):179–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.10.015>
119. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, Kenny GP, Fortier M, McDonnell L, et al. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-

reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial *Diabetologia*. 2010;(53):632–640. Available from

120. Souza JRM, Oliveira RT, Blotta MHSL, Coelho OR. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2008; 90(2):94-99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008000200004>.
121. Cheng H, Dauch J, Yanik B. Dysregulation of cytokines mediates painful diabetic neuropathy. *Neurology*. [Internet]. 2015;84(14 Supplement). Available from: http://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/P5.075
122. Nov O, Kohl A, Lewis EC, Bashan N, Dvir I, Ben-Shlomo S, et al. Interleukin-1 β may mediate insulin resistance in liver-derived cells in response to adipocyte inflammation. *Endocrinology* [Internet]. 2010;151(9):4247–56. Available from: doi: 10.1210/en.2010-0340
123. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, Ajmal M, Siddiqui SS, Moin S, et al. Role of pro-inflammatory cytokines and biochemical markers in the pathogenesis of type 1 diabetes: Correlation with age and glycemic condition in diabetic human subjects. *PLoS One*. [Internet]. 2016;11(8):1–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27575603>
124. Cavelti-Weder C, Babians-Brunnener A, Keller C, Stahel M, Kurz-Levin M, Hany Z. Effects of Gevokizumab on Glycemia and Inflammatory Markers in Diabetes Care. [Internet]. 2012;35(6):1654–62. Available from: <http://slideplayer.com/slide/8080195/>
125. Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1 β in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* [Internet]. 2010;17(4):314–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20588114>
126. Kung W, Lin C, Liu S, Chaung H. Association of interleukin-10 polymorphisms with cytokines in type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Technology & Therapeutics*. October [Internet]. 2010;12(10):809-813. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809684>
127. Ferreira AP, Ferreira CB, Souza VC, Tonet Furioso AC, Toledo JO, Moraes CF, et al. Risco de distúrbio glicêmico em mulheres idosas ajustado por antropometria e genótipos de citocinas. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2011;57(5):565–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S010442301170389X>
128. Nelson LA, Mulvaney SA, Gebretsadik T, Ho YX, Johnson KB, Osborn CY. Disparities in the use of a mHealth medication adherence promotion intervention for low-income adults with type 2 diabetes. *J Am Med Informatics Assoc*. 2016;23(1):12–8.

129. Fraga VG, Guimarães HC, Teixeira AL, Barbosa MT, Mateo ECC, Carvalho MG, et al. Genetic predisposition to higher production of interleukin-6 through -174 G > C polymorphism predicts global cognitive decline in oldest-old with cognitive impairment no dementia. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2015;73(11):899–902. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015001100899&lng=en&tlng=en
130. Zhao Y, Li Z, Zhang L, Zhang Y, Yang Y, Tang Y, et al. The TNF-alpha -308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014;41(1):73–83.
131. García-Elorriaga G, Mendoza-Aguila M, Rey-Pineda G, González-Bonilla C. Genetic polymorphisms of the tumor necrosis factor and lymphotoxin ? in type 2 diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. [Internet].2013;51(1):42–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550407>
132. Jamil K, Jayaraman A, Ahmad J, Joshi S, Yerra SK. TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2017;24(6):1195–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.05.012>
133. STRACHAN, T.; READ, A. *Genética Molecular Humana*. 4ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
134. El-sherbini S, Shahen S, Mosaad Y, Abdelgawad M, Talaat R. Gene polymorphism of transforming growth factor- b 1 in Egyptian patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Acta Biochim Biophys Sin*. [Internet].2013;45(4):330–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmt003>
135. Valladares-Salgado A, Angeles-Martínez J, Rosas M, García-Mena J, Utrera-Barillas D, Gómez-Díaz R, et al. Association of polymorphisms within the transforming growth factor-β1 gene with diabetic nephropathy and serum cholesterol and triglyceride concentrations. *Nephrology* [Internet]. 2010;15(6):644–8. Available from: doi:10.1111/j.1440-1797.2010.01302.x
136. Paine SK, Sen A, Choudhuri S, Mondal LK, Chowdhury IH, Basu A, et al. Association of tumor necrosis factor α, interleukin 6, and interleukin 10 promoter polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic subjects. *Retina*. 2012;32(6).
137. Sikka R, Raina P, Matharoo K, Bandesh K, Bhatia R, Chakrabarti S, et al. TNF-α (g.-308 G > A) and ADIPOQ (g. + 45 T > G) gene polymorphisms in type 2 diabetes and microvascular complications in the region of Punjab (North-West India). *Curr Eye Res* [Internet].

2014;39(10):1042–51. Available from: doi:
10.3109/02713683.2014.892998

138. Meng N, Zhang Y, Li H, Ma J, Qu Y. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha Promoter Polymorphism (TNF- α 238 G/A and TNF- α 308 G/A) with Diabetic Mellitus, Diabetic Retinopathy and Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. *Curr Eye Res* [Internet]. 2014;39(2):194–203. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02713683.2013.834942>
139. Ghodsian N, Akhlaghi M, Ramachandran V, Heidari F, Haghvirdizadeh P, Eshkoo SA, et al. Association of TNF-alpha G308A gene polymorphism in essential hypertensive patients without type 2 diabetes mellitus. *Genet Mol Res*. [Internet]. 2015;14(4):18974–9. Available from: doi: 10.4238/2015.December.29.4.
140. Dhamodharan U, Krishnamoorthy E, Mariappanadar V. Accepted Manuscript. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2017;17(32):591–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.078> BIOMAC
141. Wang HG, Yang J, Han H, Xu F, Bian Y, Zhang H, et al. TNF-alphaG-308A polymorphism is associated with insulin resistance: a meta-analysis. *Genet Mol Res* [Internet]. 2015;14(1):563–73. Available from: doi:10.4238/2015.January.26.11
142. Buraczynska M, Zukowski P, Drop B, Baranowicz-Gaszczyk I, Ksiazek A. Effect of G(-174)C polymorphism in interleukin-6 gene on cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. *Cytokine* [Internet]. 2015;79:7–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.12.004>
143. Abraham LJ, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol*. 1999;66(4):562–6.
144. Dhamodharan U, Viswanathan V, Krishnamoorthy E, Rajaram R, Aravindhan V. Genetic association of IL-6, TNF- α and SDF-1 polymorphisms with serum cytokine levels in diabetic foot ulcer. *Gene* [Internet]. 2015;565(1):62–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.063>
145. Peng Y, Li L-J. TNF- α -308G/A polymorphism associated with TNF- α protein expression in patients with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015;8(3):3127–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4440137&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
146. Al-Azzam SI, Khabour OF, Alzoubi KH, Ghanma MW, Alhasan AY. The role of TNF- α G-308A promoter polymorphism in glycemic control in Type 2 diabetes patients. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(2):113–

147. Li QS, Cheng P, Favis R, Wickenden A, Romano G, Wang H. SCN9A variants may be implicated in neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and pain severity. *Clin J Pain* [Internet]. 2015;31(11):976–82. Available from: doi: 10.1097/ajp.000000000000205
148. Vázquez-Huerta DI, Alvarez-Rodríguez BA, Topete-Reyes JF, Muñoz-Valle JF, Parra-Michel R, Fuentes-Ramírez F, et al. Tumor necrosis factor alpha -238 G/A and -308 G/A polymorphisms and soluble TNF- α levels in chronic kidney disease: correlation with clinical variables. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2014;7(8):2111–9. Available from: www.ijcem.com
149. Jorge A, Andrade J, Paraíso A. Body mass index and the visceral adipose tissue expression of IL-6 and TNF-alpha are associated with the morphological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X16300060>
150. Ghodsian N, Akhlaghi M, Ramachandran V, Heidari F, Haghvirdizadeh P, Eshkoo SA, et al. Association of TNF-alpha G308A gene polymorphism in essential hypertensive patients without type 2 diabetes mellitus. *Genet Mol Res* [Internet]. 2015;14(4):18974–9. Available from: doi:10.4238/2015.December.29.4
151. Oki E, Norde MN, Carioca AAF, Souza JMP, Castro IA, Marchioni DML, et al. Polymorphisms of the TNF- α gene interact with plasma fatty acids on inflammatory biomarker profile: A population-based, cross-sectional study in São Paulo, Brazil. *Br J Nutr*. 2017;117(12):1663–73.
152. Silva F. Associação da aterosclerose com polimorfismo de TLR2 , TLR4 , TNF- α e IL-6 e suas expressões em pacientes diabéticos [Dissertação]. Universidade de São Paulo; Faculdade de Ciências Farmacêuticas. 2010.
153. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;1(0). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972017005002104&lng=en&tlng=en
154. Cruvinel WM , Mesquita Júnior D, Araújo JAP , Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, et al. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(4):434-61. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a08.pdf>
155. Stenholm S, Alley D, Bandinelli S, Griswold ME, Koskinen S, Rantanen T, Guralnik JM, and Ferrucci L. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: Results from the InCHIANTI study. *Int J Obes* 2009;(33):635–644. Available from:

<http://cienciadotreinamento.com.br/obesidade-sarcopenica-origem-dieta-e-exercicio-em-seu-tratamento/>

156. Verma A, Basile AO, Bradford Y, Kuivaniemi H, Tromp G, Carey D, et al. Phenome-Wide association study to explore relationships between immune system related genetic loci and complex traits and diseases. PLoS One [Internet]. 2016;11(8):1–20. Available from: [10.1371/journal.pone.0160573](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160573)
157. Ramesh M, Kumari KG, Sudhakar G. The cytokine gene polymorphisms (TNF- α , IL-10 And IFN- γ) and the role of inflammatory cytokines in diabetic neuropathy. Int J Res Med Sci. 2014;2(4):1470-1478. Available from: [doi:10.5455/2320-6012.ijrms20141142](https://doi.org/10.5455/2320-6012.ijrms20141142).
158. Correa JD, Núñez EM, Fuentes MM, Fernández CM, González JFN, “Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy,” Journal of Diabetes Research, 2015:1-9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/948417/cta/>
159. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatística da população de Ceilândia, 2017 (Acesso em: 12 jan 2017), Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/df/Brasilia>
160. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995.
161. General Electric Company. DXA para a saúde. 2018. (Acesso em: 12 jan 2018), Disponível em: <http://www3.gehealthcare.com.br/pt-br/produtos/categories/saude> .
162. Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia • 2017;101(4) Supl. 1. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/diretriz-DA.pdf>
163. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. AACE / ACE Guidelines AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY – Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015 aace Task Force for Developing a Diabetes Compre. Am Assoc Clin Endocrinol Am Coll [Internet]. 2015;21(4I). Available from: <http://journals.aace.com/doi/abs/10.4158/EP15672.GLSUPPL?code=aace-site>
164. Semmes J, Weinstein S, Ghent L, Teuber HL. “Somatosensory changes after penetrating brain wounds in man”. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1960 apud Dellon AL. *Evaluation of sensibility and re-education of sensation in the hand*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000. p. 99-102

165. Boulton AJ. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camilo Golgi lecture. *Diabetologia*, v. 47, n. 8, p. 1343-1353. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15309286>
166. Ferreira C. Relação entre os valores da monitorização ambulatória da pressão arterial e as lesões micro e macrovasculares numa coorte de pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 e não-diabéticos [Internet]. 2016. 2016 [cited 2005 Aug 20]. Available from: https://sigarra.up.pt/ffup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=904046%0A
167. McGill M, Molyneux L, Spencer R, Heng LF, Yue DK. Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes-Weinstein monofilament. *Diabetes Care*. 1999;22:598-602
168. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
169. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clín*. 1998; 25(5):245-50.
170. Kaur S, Pandhi P, Dutta P. Painful diabetic neuropathy: An update. *Ann Neurosci* [Internet]. 2011;18(4):168-75. Available from: doi:10.5214/ans.0972.7531.1118409
171. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D: Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 682-690.
172. Languer Vargas Bianca, Amaro FG, Ozaki YLY, Sousa FCA, Paiva JLA. Effect of camu-camu capsules on blood glucose and lipid profile of healthy adults. *Rev Cubana Plant Med* 2015; 20(1): 48-61. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962015000100005&script=sci_arttext&lng=en
173. Ghisleni MM, Biolchi V, Jordon BC, Rempel C, Genro JP, Pozzobon A. Association study of C936T polymorphism of the VEGF gene and the C242T polymorphism of the p22phox gene with diabetes mellitus type 2 and distal diabetic polyneuropathy. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):4626-33.
174. Costacurta MLG, Sousa PPC, Zuccon A, Morais Filho MC, Rocco FM, Gaspar AP. Impact of surgical lower limb procedures on Charcot-Marie-Tooth patients' quality of life. *Acta Fisiátr*. 2011;18(1):1-5
175. Malik RA, Aldinc E, Chan S-P, Deerochanawong C, Hwu C-M, Rosales RL, et al. Perceptions of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in South-East Asia: Results from Patient and Physician Surveys. *Adv Ther* [Internet]. 2017;34(6):1426-37. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-017-0536-5>

176. Chattopadhyay M. Diabetic Neuropathy : Is there a Pain Free Solution? [Internet] 2014;1(2):2–3. Available from: doi: doi: 10.1007/s11892-013-0387-7.
177. Franco LC, Alves L, Souza F, Paula A, Pereira LV. Nonpharmacologic therapies in diabetic neuropathic pain: a review. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2011;24(2):284–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002011000200020>
178. Geelen CC, Smeets RJEM, Schmitz S, van den Bergh JP, Goossens MEJB, Verbunt JA. Anxiety affects disability and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *Eur J Pain* [Internet]. 2017;21(10):1632–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejp.1067>
179. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, Smith BH. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory, Pain. [Internet] 2013(154): 690–699 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485369>
180. Aslam A. Prevalence and treatment of painful diabetic neuropathy. University of Central Lancashire [dissertation]. Pharmacy and Biomedical Sciences; 2014.
181. Yoo JJ, Cho NH, Lim SH, Kim HA. Relationships between body mass index, fat mass, muscle mass, and musculoskeletal pain in community residents. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ) [Internet]. 2014;66(12):3511–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25185757>
182. Aslam A. Prevalence and treatment of painful diabetic neuropathy. University of Central Lancashire; 2014.
183. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, De Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, et al. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care*. [Internet] 2016;39(5):801–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965720>
184. Dobrota VD, Hrabac P, Skegro D, Smiljanic R, Dobrota S, et al. Ingrid Prkacin, The impact of neuropathic pain and other comorbidities on the quality of life in patients with diabetes. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;(412):171-181. Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-014-0171-7>
185. Tsuji M, Yasuda T, Kaneto H, Matsuoka T, Hirose T, Kawamori R, et al. Painful Diabetic Neuropathy in Japanese Diabetic Patients Is Common but Underrecognized. 2013;2013:3–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/318352>

186. Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, Lees JG, Selvarajah D, Orenco C, et al. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): A cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*. 2016;157(5):1132–45.
187. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. [Internet] 2013;36(9):2456–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747929/>
188. Braga DC, Zarpellon K, Nascimento JC, Neris JE. Avaliação de Neuropatia e complicações vasculares em pacientes com diabetes mellitus em um município rural de Santa Catarina. *Artigo*. 2015;59(2):78–83.
189. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):1–10.
190. Ferreira GFF, Torre VC. Análise da Correlação entre Alterações Sensitivas e Mobilidade Funcional em Idosos Diabéticos. *Rev Fisioter S Fun*. Fortaleza, 2013 Jan-Jun; 2(1):42-49. Available from: <http://www.fisioterapiaesaudefuncional.ufc.br/index.php/fisioterapia/article/view/216>
191. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. The McGill pain questionnaire; major properties and scoring methods. *Pain* 1987;(30):191-7.
192. Pimenta CAM, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Rev. Esc. Enf. USP*. 1996 dez;30(3):473-83. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v30n3/v30n3a09>
193. IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2014. 181 p. Available from: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
194. Campolina AG, Dini PS, Ciconelli RM. Impacto da doença crônica na qualidade de vida de idosos da comunidade em São Paulo (SP, Brasil). *Ciênc. saúde coletiva*. 2011; 16(6):2919-2925. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000600029>.
195. Ramos L, Ferreira EAP, Fatores emocionais, qualidade de vida e adesão ao tratamento em adultos com diabetes tipo 2. *Rev Bras Crescimento Desenvolvimento Hum*. 2011;21(3): 864-877. Available from: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbcdh/v21n3/13.pdf>
196. Torres HC, Franco LJ, Stradioto MA, Hortale VA, Schall VT. Avaliação estratégica de educação em grupo e individual no programa educativo em

diabetes. *Rev. Saúde Pública*. 2009;43(2):291-298. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000200010&lng=en. Epub Feb 13, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102009005000001>.

197. Pimenta FAP, Simil FF, Tôrres HOG, Amaral CFS, Rezende CF, Coelho TO et al . Avaliação da qualidade de vida de aposentados com a utilização do questionário SF-36. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008;54(1): 55-60. Available from:<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000100021>.
198. Gregório PC, Favretto G, Sasaki GL, Cunha RS, Becker-Finco A, Pecoits-Filho R, et al. Sevelamer reduces endothelial inflammatory response to advanced glycation end products. *Clin Kidney J* [Internet]. 2017;11(1):89–98. Available from: <http://academic.oup.com/ckj/article/doi/10.1093/ckj/sfx074/4104499/Sevelamer-reduces-endothelial-inflammatory>
199. Pietrani NT, Rodrigues KF, Bosco AA, Vieira CMAF, Perucci LO, Marina C, et al. Peripheral activation of inflammatory intracellular signaling pathways and their correlation with IL6, IL10 and TNF α in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Inflamm Cell Signal* [Internet]. 2015;4–11. Available from: <http://www.smartscitech.com/index.php/ICS/article/view/926>
200. Eze IC, Imboden M, Kumar A, Adam M, Von Eckardstein A, Stolz D, et al. A common functional variant on the pro-inflammatory Interleukin-6 gene may modify the association between long-term PM10exposure and diabetes. *Environ Heal A Glob Access Sci Source* [Internet]. 2016;15(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-016-0120-5>
201. Neelofar K, Ahmad J, Ahmad A, Alam K. Study of IL4-590C/T and IL6-174G/C Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetic Patients With Chronic Kidney Disease in North Indian Population. *J Cell Biochem.* 2017;118(7):1803–9.
202. Cortez DN, Reis IA, Souza DAS, Macedo MML, Torres H de C. Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. *Acta Paul Enferm.* [Internet] 2015;28(3):250–5. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ape/v28n3/1982-0194-ape-28-03-0250.pdf>
203. Petropoulos IN, Javed S, Azmi S, Khan A, Ponirakis G, Malik RA. Diabetic neuropathy and painful diabetic neuropathy in the Middle East and North Africa (MENA) region: Much work needs to be done. *J Taibah Univ Med Sci* [Internet]. 2016;11(4):284–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2016.06.002>
204. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology.* [Internet] ,2013;98(4):267-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458095>

205. Rodrigues KF, Pietrani NT, Sandrim VC, Vieira CMAF, Fernandes AP, Bosco AA, et al. Association of a large panel of cytokine gene polymorphisms with complications and comorbidities in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Res.* 2015;2015.
206. Erdogan M, Kulaksizoglu M, Solmaz S, Berdeli A. The relationship of Interleukin-6 -174 G > C gene polymorphism in type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcers in Turkish population. *Foot.* 2017;30:27–31.
207. Giacco F, Brownle M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research.* [Internet], 2010;107(9):1058-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030723>
208. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, Davies JL, Pach JM, Dyck PJB, et al. Impaired Glycemia and Diabetic Polyneuropathy: The OC IG Survey. *Diabetes Care.* [Internet], 2012;35(3):584-591. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322692/>.
209. Subbalakshmi NK, Sathyanarayana Rao KN, Adhikari PMR, Sheila RP. Influence of dyslipidemia on somatic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nitte University Journal of Health Science.* [Internet], 2013;3(3):25-30. Available from: <http://www.nitte.edu.in/journal/September%202013/IODOSL.pdf>
210. Smith AG, Singleton JR. Obesity and Hyperlipidemia are Risk Factors for Early Diabetic Neuropathy *J Diabetes Complications.* [Internet], 2013;27(5):436–442. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872713000718>
211. Brinati LM, Diogo NAS, Moreira TR, Mendonça ÉT, Amaro MOF. Prevalência e fatores associados à neuropatia periférica em indivíduos com diabetes mellitus Prevalence and factors associated with peripheral neuropathy in individuals with diabetes mellitus. *Rev Pesqui Cuid é Fundam Online* [Internet]. 2017;9(2):347. Available from: <http://seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/4476>
212. Cecilio H, Arruda G, Teston E, Santos A, Marcon S. Comportamentos e comorbidades associados às complicações microvasculares do diabetes. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2015;28(2):113–9. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ape/v28n2/1982-0194-ape-28-02-0113.pdf>
213. Dellamea B. Aspectos relacionados a pressão arterial e complicações crônicas micro- e macro vasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. [Tese] UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL; 2015.
214. Xu L, Tang D, Guan M, Xie C, Xue Y. Effect of High-Fat Diet on Peripheral Neuropathy in C57BL / 6 Mice. *Int J Endocrinol* [Internet].

- 2014;2014:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/305205%0AResearch>
215. Pedrosa H. Capítulo 02 - Neuropatia diabética periférica [Internet]. 2018. Available from: <http://www.diabetes.org.br/ebook/main-page>
216. Dellamea B. Aspectos relacionados a pressão arterial e complicações crônicas micro- e macro vasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (Tese doutorado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
217. Seidl EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. Cad. Saúde Pública. 2004; 20(2):580-588. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2004000200027>
218. Pedroso B, Gutierrez GL, Picinin CT - Qualidade de vida, espiritualidade, religião e crenças pessoais: análise do instrumento WHOQOL-SRPB. Revista Eletrônica Fafit/Facis, 2012;3(1):12-21.. Available from: <http://www.fafit.com.br/revista/index.php/fafit/article/view/37>
219. Seshadri K. Sleeping well and on time—a prevention and prescription for diabetes? Int J Diabetes Dev Ctries [Internet]. 2015;35(1):1–2. Available from: DOI 10.1007/s13410-015-0341-0
220. Zeynel A, Yesil Y, Kuyumcu M, Savas E, Uygun O, Saymer Z, et al. Association of depression and sleep quality with complications of type 2 diabetes in geriatric patients. Aging Clin Exp Res. 2015;27(4):533–8.
221. Schreiber AK. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. World J Diabetes [Internet]. 2015;6(3):432. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i3/432.htm>
222. Atif, M., Saleem, Q. & Scahill, S. Depressão e comprometimento cognitivo leve (MCI) entre pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2 no Paquistão: possíveis determinantes Int J Diabetes Dev Ctries [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13410-017-0600-3>
223. Jahan, F., Jabbar, A., Naqvi, H. et al. Depressão em pacientes com diabetes mellitus e seu impacto no autocuidado do diabetes, na aderência à medicação e no controle glicêmico. Int J Diabetes Dev Ctries [Internet]. 2011; (31): 154. <https://doi.org/10.1007/s13410-011-0036->
224. Selvarajah D, Cash T, Sankar A, Thomas L, Davies J, Cachia E, et al. The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy. Diabetes Vasc Dis Res. 2014;11(4):218–25.
225. Andreoulakis E, Hyphantis T, Kandyliis D and IA. Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review. Hippokratia. 2012;16(3):205–14.

226. Siddiqui K, Bawazeer N, Scaria Joy S. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *Sci World J.* [Internet]. 2014;();1-9. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/461591>
227. Braga DC, Carli FKF de, Nyland LP, Bonamigo EL, Bortolini SM. Fatores associados à depressão em indivíduos com diabetes mellitus. *Arq Catarinenses Med* [Internet]. 2017;46(3):118–28. Available from: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/313/180>
228. Emre, N., Topal, K., Edirne, T. et al. Fatores que afetam o risco de ansiedade e depressão entre pacientes diabéticos e hipertensos que se referem a centros de saúde da família. *Int J Diabetes Dev Ctries* [Internet], 2017 Available from: <https://doi.org/10.1007/s13410-017-0592-z>
229. Xiao X, Wang Y, Hou Y, Han F, Ren J, Hu Z. Vitamin D deficiency and related risk factors in patients with diabetic nephropathy. *J Int Med Res.* 2016;44(3):673–84.
230. Ishizawa K, Babazono T, Horiba Y, Nakajima J, Takasaki K, Miura L, et al. The relationship between depressive symptoms and diabetic complications in elderly patients with diabetes: Analysis using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET). *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):597-602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26987919>
231. Singh H, Raju MS, Dubey V, Kurrey R, Bansal S, Malik M. A study of sociodemographic clinical and glycemic control factors associated with comorbid depression in type 2 diabetes mellitus. *Ind Psychiatry J.* 2014;23(2):134-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25788803>
232. Mut-Vitcu G, Timar B, Timar R, Oancea C, Citu IC. Depression influences the quality of diabetes-related self-management activities in elderly patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Clin Interv Aging.* 2016;11:471-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4853012/>
233. Zanolini J, Morais J, Dias I, Schreiber A, Souza C, Cunha J. Depression Associated with Diabetes: From Pathophysiology to Treatment. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2016;12(3). Available from: 10.2174/1573399811666150515125349
234. Algeffari A. Prevalence and spectrum of functional disability of urban elderly subjects: A community-based study from Central India. *J Fam Community Med.* [Internet] 2017;24:102–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426108/>
235. Stolzman S. The Influence of Cytokines on Obesity-Associated Pain. *Marquette Univ* [Internet]. 2013;1. Available from: <https://epublications.marquette.edu/dittman/11/>

236. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2011;28(1):51–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221008>
237. Jambart S, Ammache Z, Haddad F, Younes A, Hassoun A, Abdalla K, et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with diabetes mellitus in the Middle East region. *J Int Med Res*. 2011;39(2):366–77.
238. Singh H, Raju MS, Dubey V, Kurrey R, Bansal S, Malik M. A study of sociodemographic clinical and glycemic control factors associated with comorbid depression in type 2 diabetes mellitus. *Ind Psychiatry J.* [Internet] 2014;23(2):134-42 Available from: DOI: 10.4103/0972-6748.151687
239. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(1):15–28.
240. Anderson NJ, King MR, Delbruck L, Jolivald CG. Role of insulin signaling impairment, adiponectin and dyslipidemia in peripheral and central neuropathy in mice. *Dis Model Mech* [Internet]. 2014;7(6):625–33. Available from: <http://dmm.biologists.org/cgi/doi/10.1242/dmm.015750>
241. Bae JP, Lage MJ, Mo D, Nelson DR, Hoogwerf BJ. Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011. *J Diabetes Complications*. [Internet]. 2016;30(2):212–20. Available from: http://www.rbfarma.org.br/files/01_rbfar91_4_29_08.pdf
242. Lotfi Z, Aboussaleh Y, Sbaibi R, Achouri I, Benguedour R. Le surpoids, l'obésité et le contrôle glycémique chez les diabétiques du centre de référence provincial de diabète (CRD), Kénitra, Maroc. *Pan Afr Med J*. 2017;27:1–7.
243. Fujita Y, Fukushima M, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Short-term intensive glycemic control improves vibratory sensation in type 2 diabetes. *Diabetes research and Clinical Practice*. 2008;80(1):16-19. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822707006572>
244. Schmidt F, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical Activity. *PLoS One*. 2015;10(3):1–17.
245. Jhuma KA, Giasuddin ASM, Haq AMM. Lipoprotein (a) and LDL-Cholesterol Status in type 2 Diabetes Mellitus with Microvascular Complications. 2015;(Cvd).

246. Ferreira C. Relação entre os valores da monitorização ambulatória da pressão arterial e as lesões micro e macrovasculares numa coorte de pacientes hipertensos diabéticos tipo 2 e não-diabéticos [Internet]. 2016. 2016 [cited 2005 Aug 20]. Available from: https://sigarra.up.pt/ffup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=904046%0A
247. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9739):419–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4)
248. Veluchamy A, Hébert HL, Meng W, Palmer CNA, Smith BH. Systematic review and meta-analysis of genetic risk factors for neuropathic pain. *Pain* [Internet]. 2018;159(5):1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006396-900000000-99058>
249. American Diabetes Association (ADA) Diabetes Guidelines 2016 [Internet] Summary Recommendations from NDEI. Disponível em: <http://www.ndei.org/ADA-diabetes-management-guidelines-diagnosis-A1C-testing.aspx> Accessed 20 Jan 2018.
250. Lyrakos, GN, Hatzigelaki, E, Damigos D, Papazafiropoulou AK, Bousboulas S, Batistaki C. Predictors of health-related quality of life in Diabetic Neuropathy type II diabetic patients in Greece. *Health Science Journal*. [Internet] 2013;7 (3). Available from: <http://www.hsj.gr/medicine/predictors-of-healthrelated-quality-of-life-in-diabetic-neuropathy-type-ii-diabetic-patients-in-greece.pdf>
251. Dellamea B. Aspectos relacionados a pressão arterial e complicações crônicas micro- e macro vasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. 88 p. (Tese) Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
252. Oliveira Júnior JO de, Portella Junior CSA, Cohen CP. Inflammatory mediators of neuropathic pain. *Rev Dor* [Internet]. 2016;17(Suppl 1):35–42. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20160045>
253. Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Cytokines and pain. *Rev Bras Anestesiol*. [Internet] 2011;61(2):255–65. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/v61n2a14.pdf>
254. Leung L, Cahill CM. TNF- α and neuropathic pain - a review Review. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2010;7(Cci):1–11. Available from: <http://www.jneuroinflammation.com/content/7/1/27>
255. Hsu JL, Liao MF, Hsu HC, Weng YC, Lo AL, Chang KH, et al. A prospective, observational study of patients with uncommon distal symmetric painful small-fiber neuropathy. *PLoS One* [Internet].

2017;12(9):1–12. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28957343>

256. Song Y, Chou EL, Baecker A, You N-CY, Song Y, Sun Q, et al. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* [Internet]. 2016;8(4):516–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1753-0407.12325>
257. Fatani AJ, Al-Rejaie SS, Abuohashish HM, Al-Assaf A, Parmar MY, Ola MS, et al. Neuroprotective effects of *Gymnema sylvestre* on streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats. *Exp Ther Med*. 2015;9(5):1670–8.
258. Speretta GF, Leite RD, Duarte ACDO. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto* [Internet]. 2014;13(1). Available from: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9807>
259. Zhang J, Xiang L, Zhang B, Cheng Y. Endothelial dysfunction in normoglycaemic first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus complicated with hyperuricaemia. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2017;14(2):88–93.
260. Cunha F, Poole S, Lorenzetti B, Ferreira S. The pivotal role of tumour necrosis factor α in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*. 1992;107:660–4.
261. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017;16(11):934–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30329-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30329-0)
262. Yang CJ, Hsu HY, Lu CH, Chao YL, Chiu HY, Kuo LC. Do we underestimate influences of diabetic mononeuropathy or polyneuropathy on hand functional performance and life quality? *J Diabetes Investig* [Internet]. 2018;9(1):179–85. Available from: doi: 10.1111/jdi.12649
263. Iwatsuki K, Arai T, Ota H, Kato S, Natsume T, Kurimoto S, et al. Targeting Anti-Inflammatory Treatment Can Ameliorate Injury-Induced Neuropathic Pain. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(2). Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0057721
264. Phosat C, Panprathip P, Chumpathat N, Prangthip P, Chantratita N, Soonthornworasiri N, et al. Elevated C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor α and glycemic load associated with type 2 diabetes mellitus in rural Thais: A cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2017;17(1):1–8. Available from: doi: 10.1186/s12902-017-0189-z

265. El-Badawy M, Farrag D-B, Abd El-Rehem S., El-Mahdi A, El-Sherbeny A, Abdel Hady E., et al. Tumor necrosis factor- α is a novel biomarker for peripheral neuropathy in type II diabetes mellitus: a clinical and electrophysiological study. *Egypt Rheumatol Rehabil* [Internet]. 2017;44(2):83. Available from: <http://www.err.eg.net/text.asp?2017/44/2/83/205663>
266. Carbajal-Ramírez A, García-Macedo R, Díaz-García CM, Sanchez-Soto C, Padrón AM, de la Peña JE, et al. Neuropathy-specific alterations in a Mexican population of diabetic patients. *BMC Neurol*. [Internet]. 2017;17(1):1–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841856>
267. Yuan D, Ma B, Yang J yu, Xie Y yuan, Wang L, Zhang L jia, et al. Anti-inflammatory effects of rhynchophylline and isorhynchophylline in mouse N9 microglial cells and the molecular mechanism. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2009;9(13–14):1549–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2009.09.010>
268. Ashif CM, Balasubramanian T, Kumar P, Okais D, Fasalu RO. A review on role of cytokine gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. *Int J Pharm Sci Rev Res* [Internet]. 2016;39(2):85–92. Available from: <http://globalresearchonline.net/journalcontents/v39-2/16.pdf%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=611819959>
269. Lucas R, Parikh S, Sridhar S, Guo D, Bhagatwala J, Dong Y, et al. Cytokine profiling of young overweight and obese female African American adults with prediabetes. *NHI* [Internet]. 2012;40(6):1301–15. Available from: doi:10.1016/j.cyto.2013.05.025.%0ACytokine
270. Bessueille L, Magne D. Inflammation: A culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes. *Cell Mol Life Sci*. [Internet]. 2015;72(13):2475–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25746430>.
271. Wu W, Wang M, Sun Z, Wang X, Miao J, Zhaohui Z. The predictive value of TNF- α and IL-6 and the incidence of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* [Internet]. 2012;49(1):3–7. Available from: DOI 10.1007/s00592-010-0198-0
272. Li Y, Ni J, Guo R, Li W. In Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes, SIRT1 Expression in Circulating Mononuclear Cells Is Associated with Levels of Inflammatory Cytokines but Not with Coronary Lesions. *Biomed Res Int*. 2016;2016(July 2014):1–7
273. Speretta GF, Leite RD, Duarte ACDO. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF- α e IL-10. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto*

- [Internet]. 2014;13(1). Available from: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9807>
274. Zhang J, Xiang L, Zhang B, Cheng Y. Endothelial dysfunction in normoglycaemic first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus complicated with hyperuricaemia. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2017;14(2):88–93.
275. Lu Q, Zhang J, Zhao N, Wang H, Tong Q, Wang S. Association of IL-6 Gene (-174 and -572 G/C) Polymorphisms with Proliferative Diabetic Retinopathy of Type 2 Diabetes in a Chinese Population. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2017;58(3):162–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/475670>
276. Wegner M, Araszkievicz A, Piorunski-Stolzmann M, Wierusz-Wysocka B, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Association between IL-6 concentration and diabetes-related variables in DM1 patients with and without microvascular complications. *Inflammation* [Internet]. 2013;36(3):723–8. Available from: doi: 10.1007/s10753-013-9598-y%0Aassociation
277. Eichstaedt Mayer Karine Santos De Bona I Faida Husein Abdalla I Fernanda Leiria de Almeida I Rochele Camila Rohde Pozzobon I Mariele Feiffer Charão II Maria Beatriz Moretto LI, Noal Moresco RI. Perspectivas laboratoriais na avaliação da resposta inflamatória Perspectives on the laboratory evaluation of the inflammatory response. *Rev Bras Farm Rev Bras Farm*. 2010;91(914):149–61.
278. Valente TL. Avaliação de citocinas plasmáticas associadas ao sobrepeso e obesidade em mulheres adultas e idosas. [dissertação] Universidade Federal de Ouro Preto 2015.
279. Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Tangvarasittichai O. Tumor Necrosis Factor-A, Interleukin-6, C-Reactive Protein Levels and Insulin Resistance Associated with Type 2 Diabetes in Abdominal Obesity Women. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(1):68–74.
280. Phosat C, Panprathip P, Chumpathat N, Prangthip P, Chantratita N, Soonthornworasiri N, et al. Elevated C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and glycemic load associated with type 2 diabetes mellitus in rural Thais: A cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2017;17(1):1–8. Available from: doi: 10.1186/s12902-017-0189-z
281. Zhang J, Xiang L, Zhang B, Cheng Y. Endothelial dysfunction in normoglycaemic first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus complicated with hyperuricaemia. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2017;14(2):88–93.
282. Zhang J, Xiang L, Zhang B, Cheng Y. Endothelial dysfunction in normoglycaemic first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus

- complicated with hyperuricaemia. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2017;14(2):88–93
283. Piovesan F, Tres GS, Moreira LB, Andrades ME, Lisboa HK, Fuchs SC. Effect of diacerein on renal function and inflammatory cytokines in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(10):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186554>
284. Carbajal-Ramírez A, García-Macedo R, Díaz-García CM, Sanchez-Soto C, Padrón AM, de la Peña JE, et al. Neuropathy-specific alterations in a Mexican population of diabetic patients. *BMC Neurol.* 2017;17(1):1–10.
285. Miguel M, Campos Kraychete D, José Meyer Nascimento R. O sistema imunológico na dor neuropática: uma revisão The immune system in neuropathic pain: a review ARTIGO DE REVISÃO. *Med Biol.* 2012;(112):228–33.
286. Kraychete DC, Calasans MTDA, Valente CML. Pro - inflammatory Cytokines and pain. *Rev Bras Reumatol.* [Internet]. 2006;46(3):199–206. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042006000300007&script=sci_abstract&tlng=pt
287. Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Cytokines and pain. *Rev Bras Anestesiol.* 2011;61(2):255–65.
288. Sikka R, Raina P, Matharoo K, Bandesh K, Bhatia R, Chakrabarti S, et al. TNF- α (g.-308 G > A) and ADIPOQ (g. + 45 T > G) gene polymorphisms in type 2 diabetes and microvascular complications in the region of Punjab (North-West India). *Curr Eye Res.* [Internet], 2014;39(10):1042–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655058>
289. Sefri H, Benrahma H, Charoute H, Lakbakbi el yaagoubi F, Rouba H, Lyoussi B, et al. TNF A -308G>A polymorphism in Moroccan patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2014;41(9):5805–11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11033-014-3454-5>
290. Golshani H, Haghani K, Dousti M, Bakhtiyari S. Association of TNF- α 308G/A polymorphism with type 2 diabetes: A case-control study in the Iranian Kurdish ethnic group. *Osong Public Heal Res Perspect* [Internet]. 2015;6(2):94–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrp.2015.01.003>
291. Al-Azzam SI, Khabour OF, Alzoubi KH, Ghanma MW, Alhasan AY. The role of TNF- α G-308A promoter polymorphism in glycemic control in Type 2 diabetes patients. *J Endocrinol Invest.* [Internet], 2014;37(2):113–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24497209>

292. Luna GI, Cristina I, Sanchez MN. Association between -308G / A TNFA Polymorphism and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Investig.* [Internet], 2016;2016:1–6.
293. Mao L, Geng GY, Han WJ, Zhao MH, Wu L, Liu HL. Interleukin-6 (IL-6) - 174G/C genomic polymorphism contribution to the risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Genet Mol Res* [Internet]. 2016;15(2). Available from: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2016/vol15-2/pdf/gmr7803.pdf>
294. Cereda E, Barichella M, Cassani E, Caccialanza R, Pezzoli G. Clinical features of Parkinson disease when onset of diabetes came first A case-control study. *Neurology.* [Internet], 2012;78(19):1507–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23251922>
295. Pramudji H, Demes CM, Dewi K, Tasmini, Ahmad HS. Polymorphism of - 308 G/A TNF- gene correlated with the concentration of TNF- and lipid profile in obese subject of Javanese population. *African J Biotechnol* [Internet]. 2017;16(37):1849–54. Available from: <http://academicjournals.org/journal/AJB/article-abstract/F3A85C865981>
296. Sesti LFC, Crispim D, Canani LH, Polina ER, Rheinheimer J, Carvalho PS, et al. The -308G>a polymorphism of the TNF gene is associated with proliferative diabetic retinopathy in Caucasian Brazilians with type 2 diabetes. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* [Internet]. 2015;56(2):1184–90. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/iovs/933680/> / on 04/04/2018.

APÊNDICES

Apêndice A – Instrumento de avaliação do perfil**1. Dados Pessoais**

Nome: _____ Sexo: F () M ()

Telefone: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos Estado Civil: _____

Endereço: _____

Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____

Cor: () Branca () Parda () Negra () Outros

Nível de escolaridade: _____ Ocupação: _____

Renda mensal: _____ Renda familiar: _____

Diagnóstico: () HAS Tempo de diagnóstico: ____ () DM Tempo de diagnóstico: _

Tipo de DM: () Insulino-dependente () Não Insulino-Dependente

Outras doenças: _____

Pressão arterial: _____

2- Hábitos

Tabagismo () Não () Sim. Há quantos anos? _____

Etilista () Não () Sim. Há quantos anos? _____

Realiza exercícios físicos? () Não () Sim. Com que frequência? _____

Tipo de exercício: _____

Sono: () Normal () Insônia () Sonolência () Dificuldade para adormecer

Apêndice B-Instrumento de avaliação de dor

Investigação da presença, localização e características da dor

Perguntar ao usuário:

“Qual o local da principal dor, ou seja, aquela que mais incomoda?”

Principal dor: _____

Relate aqui sobre intensidade a principal dor: sendo zero a ausência de dor e 10 a pior dor que você já sentiu, qual o número que melhor descreve sua dor?”

! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ !
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Dor em pés e/ou panturrilhas: () sim () não

Para dor nos **pés ou panturrilha:**

“Sendo zero a ausência de dor e 10 a pior dor que você já sentiu, qual o número que melhor descreve sua dor?”

! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ ! _ _ _ !
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Qualidade da dor nos **pés ou panturrilha:**

Questionário de McGill MPQ-SF (MELZACK, 1987)

Escolha a palavra que melhor descreve a sua dor e marque qual a magnitude desta palavra na escala de 0 a 3

Dimensão	Descritor	Nenhuma (0)	Pouca (1)	Moderada (2)	Muita (3)
Sensitiva	Latejante				
Sensitiva	Tiro				
Sensitiva	Punhalada				
Sensitiva	Fina				
Sensitiva	Cólica				
Sensitiva	Mordida				
Sensitiva	Calor/queimação				
Sensitiva	Doída				
Sensitiva	Pesada				
Sensitiva	Sensível				
Sensitiva	Rachando				
Afetiva	Cansativa/exaustiva				
Afetiva	Enjoada				
Afetiva	Amedrontadora				
Afetiva	Castigante/cruel				

Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Abordagem das Condições Crônicas Não Transmissíveis na Atenção Primária à Saúde

O (a) Senhor(a) está sendo convidada a participar do projeto: Abordagem das Condições crônicas não transmissíveis na atenção primária à saúde. O

nosso objetivo é Investigar o processo saúde-doença de indivíduos que vivem com hipertensão arterial e diabetes *mellitus* em Regional Administrativa do Distrito Federal.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será através de uma avaliação realizada na Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (FCE-UnB) para: medida de sua composição corporal pelo DXA, uma balança, e coleta de 15ml de sangue do seu braço para realização de exames que permitem conhecer um pouco melhor como “funciona” estas doenças, do ponto de vista genético. Serão utilizados equipamentos novos, estéreis e descartáveis. Poderá haver pequeno incômodo de dor no momento da introdução da agulha para a retirada do sangue e, eventualmente, a formação de um pequeno hematoma (mancha roxa) no local.

Além disso você participará de uma entrevista e responderá perguntas de um questionário com um tempo estimado de 1 hora. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Depois será agendada uma visita em sua casa para que um pesquisador vá até sua casa e faça uma entrevista e observe sua casa. Esta visita poderá durar até 1 hora. Informamos que a Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor(a).

A sua participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido. Os resultados estarão sempre disponíveis a você. Caso seja de seu desejo, os resultados serão discutidos com você pela equipe deste trabalho. Sua participação poderá ainda ajudar no maior conhecimento sobre **Condições Crônicas Não Transmissíveis**, principalmente em relação às causas genéticas da doença.

Sua participação é voluntária e não alterará o seguimento e tratamento da doença que você já está fazendo. Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis. Caso você decida não participar, isto não afetará o seguimento e tratamento normal nem o seu relacionamento com seu médico. Conforme previsto pelas leis brasileiras você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

O seu sangue, coletado no presente estudo, ficará guardado Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade da Ceilândia da Universidade de Brasília, no banco de amostras “**Condições Crônicas Não Transmissíveis**”, sob a

responsabilidade dos pesquisadores. Toda nova pesquisa a ser feita com o material guardado será submetida para aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em eventos científicos e na Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Prof. Luciano Ramos de Lima na instituição Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília telefone: 8178-3397 ou 3107-8418, no horário: 08:00 às 18:00.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura:

Prof Luciano Ramos de Lima

Nome e assinatura:

Brasília, ____ de _____ de _____

ANEXOS

Anexo A- Avaliação da neuropatia diabética

Pesquisa da Perda de Sensibilidade Protetora (PSP) (Boulton et al., 2008; MS, 2013): 4 testes

Informar ao usuário: Vamos fazer um teste de sensibilidade na planta de seus pés, favor informar quando o senhor(a) sentir a sensação de estimulação no local.

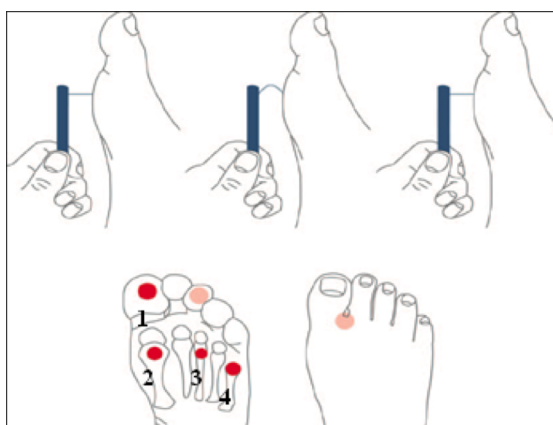
a) Monofilamento de 10 g (sensação de pressão):

Ponto 1: aspecto plantar do hálux ou primeiro pododáctilo

Ponto 2: aspecto plantar da cabeça do primeiro metatarso

Ponto 3: aspecto plantar da cabeça do terceiro metatarso

Ponto 4: aspecto plantar da cabeça do quinto metatarso



	Pé Direito		Pé Esquerdo	
Ponto 1	Aplicação 1: C ()	I ()	Aplicação 1: C ()	I ()
	Aplicação 2: C ()	I ()	Aplicação 2: C ()	I ()
	Aplicação 3: C ()	I ()	Aplicação 3: C ()	I ()
	Total Aplic.: C ()	I ()	Total Aplic.: C ()	I ()
Ponto 2	Aplicação 1: C ()	I ()	Aplicação 1: C ()	I ()
	Aplicação 2: C ()	I ()	Aplicação 2: C ()	I ()
	Aplicação 3: C ()	I ()	Aplicação 3: C ()	I ()
	Total Aplic.: C ()	I ()	Total Aplic.: C ()	I ()
Ponto 3	Aplicação 1: C ()	I ()	Aplicação 1: C ()	I ()
	Aplicação 2: C ()	I ()	Aplicação 2: C ()	I ()
	Aplicação 3: C ()	I ()	Aplicação 3: C ()	I ()
	Total Aplic.: C ()	I ()	Total Aplic.: C ()	I ()
Ponto 4	Aplicação 1: C ()	I ()	Aplicação 1: C ()	I ()
	Aplicação 2: C ()	I ()	Aplicação 2: C ()	I ()
	Aplicação 3: C ()	I ()	Aplicação 3: C ()	I ()
	Total Aplic.: C ()	I ()	Total Aplic.: C ()	I ()

C = resposta correta, I = resposta incorreta

Teste monofilamento NORMAL no PÉ DIREITO = pelo menos 2 respostas corretas em qualquer ponto- **Digitação:** -1

- Teste monofilamento NORMAL no PÉ ESQUERDO = pelo menos 2 respostas corretas em qualquer ponto- **Digitação:** -2
- Teste monofilamento ANORMAL no PÉ DIREITO = 2 respostas incorretas em qualquer ponto - **Digitação:** -3
- Teste monofilamento ANORMAL no PÉ ESQUERDO = 2 respostas incorretas em qualquer ponto - **Digitação:** -4

b) Diapasão de 128 Hz (sensibilidade vibratória):

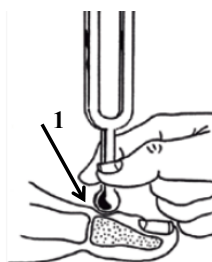
Perguntar ao usuário: “Vamos fazer um teste de sensibilidade em forma de vibração em seus pés, favor informar quando o senhor(a) não sentir mais a sensação de vibração.”

Marcar os pontos avaliados:

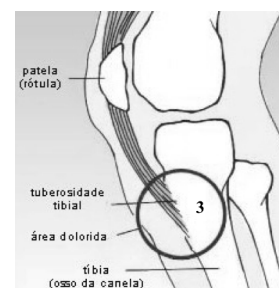
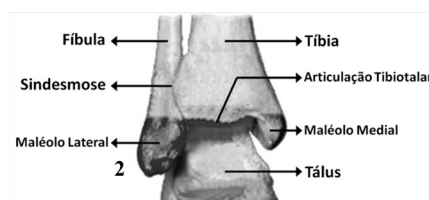
- Ponto 1: aspecto dorsal da falange distal do hálux

Caso o usuário não perceba a vibração neste ponto adotar ponto 2 ou 3:

- Ponto 2: maléolo lateral
- Ponto 3: tuberosidade tibial



Fonte: Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético, 2001



	Lado Direito		Lado Esquerdo	
Ponto	Aplicação 1: N ()	A ()	Aplicação 1: N ()	A ()
_____	Aplicação 2: N ()	A ()	Aplicação 2: N ()	A ()
	Aplicação 3: N ()	A ()	Aplicação 3: N ()	A ()
	Total Aplic.: N ()	A ()	Total Aplic.: N ()	A ()

N = resposta normal, A = resposta anormal

Teste ANORMAL = o usuário perde a sensação da vibração enquanto o examinador ainda percebe o diapasão vibrando

- Teste NORMAL (negativo) no lado DIREITO = pelo menos 2 respostas corretas (das 3 aplicações)-1
- Teste NORMAL (negativo) no PÉ ESQUERDO = pelo menos 2 respostas corretas (das 3 aplicações)-2
- Teste ANORMAL (positivo) no PÉ DIREITO = pelo menos 2 respostas incorretas (das 3 aplicações)-3
- Teste ANORMAL (positivo) no PÉ ESQUERDO = 2 respostas incorretas (das 3 aplicações)-4

c) Palito (sensibilidade dolorosa profunda): aplicação do palito na superfície dorsal da pele próxima a unha do hálux, com pressão suficiente para deformar a pele.

Informar ao usuário: Vamos fazer um teste doloroso em seus dedos dos pés, favor informar quando o senhor(a) sentir dor no(s) dedo(s)”

Lado Direito		Lado Esquerdo	
Aplicação 1: N ()	A ()	Aplicação 1: N ()	A ()
Aplicação 2: N ()	A ()	Aplicação 2: N ()	A ()
Aplicação 3: N ()	A ()	Aplicação 3: N ()	A ()
Total Aplic.: N ()	A ()	Total Aplic.: N ()	A ()

N = resposta normal, A = resposta anormal

- Teste ANORMAL = o usuário não percebe a aplicação do palito (2 vezes\resposta correta)-1
- Teste NORMAL = o usuário percebe a aplicação do palito (2 vezes\resposta correta)-2

d) Martelo (reflexo Aquileu): tornozelo em posição neutra, percussão do tendão de Aquiles.

Lado Direito		Lado Esquerdo	
Aplicação 1: N ()	A ()	Aplicação 1: N ()	A ()
Aplicação 2: N ()	A ()	Aplicação 2: N ()	A ()
Aplicação 3: N ()	A ()	Aplicação 3: N ()	A ()
Total Aplic.: N ()	A ()	Total Aplic.: N ()	A ()

N = resposta normal, A = resposta anormal

- Teste ANORMAL = ausência de flexão do pé
- Teste NORMAL = presença de flexão do pé

Avaliação final dos 4 testes:

- PSP no PÉ DIREITO = monofilamento E/OU 1 teste ANORMAIS-1
- PSP no PÉ ESQUERDO = monofilamento E/OU 1 teste ANORMAIS-2
- DESCARTADA PSP no PÉ DIREITO = pelo menos monofilamento E 1 teste NORMAIS, nenhum teste ANORMAL-3
- DESCARTADA PSP no PÉ ESQUERDO = pelo menos monofilamento E 1 teste NORMAIS, nenhum teste ANORMAL-4

e) Diapasão de 128 Hz (sensibilidade à temperatura):

Informar ao usuário: “Vamos fazer um teste de sensibilidade à temperatura em seus pés, favor informar quando o senhor(a) sentir a alteração de temperatura - frio”

Avaliador: resfriar o diapasão com álcool imediatamente antes de aplicá-lo.

Ponto de aplicação: aspecto dorsal das cabeças dos 5 metatarsos



Lado Direito		Lado Esquerdo	
Aplicação 1: N ()	A ()	Aplicação 1: N ()	A ()
Aplicação 2: N ()	A ()	Aplicação 2: N ()	A ()
Aplicação 3: N ()	A ()	Aplicação 3: N ()	A ()
Total Aplic.: N ()	A ()	Total Aplic.: N ()	A ()

N = resposta normal, A = resposta anormal

Teste ANORMAL = o usuário não detecta a sensação de temperatura

- Teste NORMAL (negativo) no lado DIREITO = pelo menos 2 respostas corretas (das 3 aplicações)-1
- Teste NORMAL (negativo) no PÉ ESQUERDO = pelo menos 2 respostas corretas (das 3 aplicações)-2
- Teste ANORMAL (positivo) no PÉ DIREITO = pelo menos 2 respostas incorretas (das 3 aplicações)-3
- Teste ANORMAL (positivo) no PÉ ESQUERDO = 2 respostas incorretas (das 3 aplicações)-4

Anexo B - Inventário de Depressão de Beck (BDI)

Nome: _____
 _____ / _____ / _____

Idade: _____

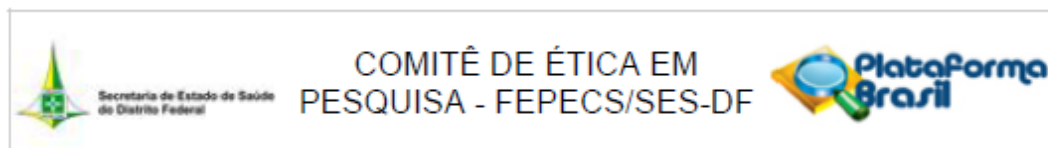
Data: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar

6	<p>0 Não acho que esteja sendo punido</p> <p>1 Acho que posso ser punido</p> <p>2 Creio que vou ser punido</p> <p>3 Acho que estou sendo punido</p>	12	<p>0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas</p> <p>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar</p> <p>2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas</p>
13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
15	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	20	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
16	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	21	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
17	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

Anexo C-Parecer do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Abordagem das Condições Crônicas Não Transmissíveis na Atenção Primária à Saúde

Pesquisador: Marina Morato Stival

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 50367215.5.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.355.211

Apresentação do Projeto:

Conforme o Parecer 1.314.141

Objetivo da Pesquisa:

Conforme o Parecer 1.314.141

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme o Parecer 1.314.141

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme o Parecer 1.314.141

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme o Parecer 1.314.141

Recomendações:

Recomenda-se em Pesquisas futuras, pautar-se nas recomendações do Conselho Nacional de Saúde, em Resolução de número 466 de 12/12/2012. O instrumento de coleta de dados foi anexado ao Projeto, na forma do recomendado pelo CEP/FEPECS. O colegiado havia solicitado justificativas quanto ao projeto de pesquisa não necessitar a análise da CONEP. A pesquisadora

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

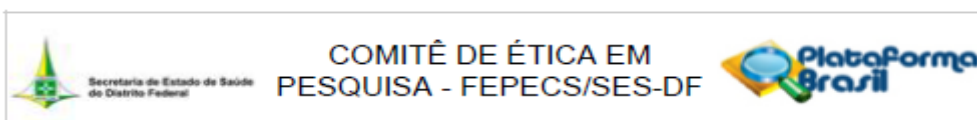
UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.355.211

apresentou longa e satisfatória justificativas, em anexo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos sujeitos da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, e somente poderá se iniciar após a aprovação do CEP. O pesquisador deverá encaminhar relatório final, após a pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_598464.pdf	22/11/2015 17:42:01		Aceito
Outros	Instrumentos.pdf	22/11/2015 17:41:05	Marina Morato Stival	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_CEP.pdf	22/11/2015 17:39:21	Marina Morato Stival	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/10/2015 10:02:42	Marina Morato Stival	Aceito
Outros	temosconcordancia.pdf	07/10/2015 20:48:35	Marina Morato Stival	Aceito
Outros	CurriculoMarinaMoratostival.pdf	07/10/2015 20:47:29	Marina Morato Stival	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOAbordagemDCNT.pdf	07/10/2015 20:41:25	Marina Morato Stival	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	07/10/2015 20:39:19	Marina Morato Stival	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Página 02 de 03

Continuação do Parecer: 1.355.211

BRASÍLIA, 08 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Helio Bergo
 (Coordenador)

Anexo D – Artigo publicado na Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia

Lima LR, Funghetto SS, Volpe, CRG, Santos WS, Funez MI, Stival MM. Qualidade de vida e o tempo do diagnóstico do diabetes *mellitus* em idosos. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2018; 21(2):1-11



<http://dx.doi.org/10.1590/1981-22562018021.170187>

Artigos Originais / Original Articles

Qualidade de vida e o tempo do diagnóstico do diabetes *mellitus* em idosos

Quality of life and time since diagnosis of diabetes mellitus among the elderly

Luciano Ramos de Lima^{1,2}
Silvana Schwert Funghetto^{1,2}
Cris Renata Grou Volpe²
Waltherlânia Silva Santos^{2,3}
Marli Indiana Funez^{1,2}
Marina Morato Stival²

Resumo

Objetivos: Avaliar a qualidade de vida dos idosos com diabetes *mellitus* e relacionar o tempo do diagnóstico do diabetes com a qualidade de vida desses idosos atendidos em uma unidade básica de saúde. **Método:** Estudo quantitativo, de desenho transversal realizado em Unidade Básica de Saúde com 196 idosos. Para coleta de dados foram utilizados três instrumentos: um estruturado (variáveis sociodemográficas e clínicas), os escores do Whoqol-Bref e Whoqol-Old variam de 0 a 100. Foram realizados: análise estatística descritiva, teste t de *Student* e correlação de Pearson. **Resultados:** Dos 196 diabéticos, a maioria era do sexo masculino (54,6%) com idade média de 67,5 ($\pm 6,5$) anos. O tempo médio do diabetes *mellitus* foi de 9,1 anos. Os domínios do Whoqol-Bref com maiores escores, indicando melhor qualidade de vida *Relações Sociais* e *Psicológico*, e uma pior qualidade de vida observada foi *Meio Ambiente*. As facetas do Whoqol-Old com melhores escores foram: *Intimidade e Atividades passadas, presente e futura* e a pior foi *Morte e Morrer*. Os domínios associados entre si foram o *Físico* e *Psicológico*, *Físico* e *Relações Sociais*, e *Psicológico* e *Meio Ambiente*. As facetas associadas foram *Atividades passadas, presente e futuras* e *Participação Social*. Os idosos com mais de 10 anos de diabetes *mellitus* apresentaram piores escores de qualidade de vida no *Físico* ($p=0,001$), *Relações Sociais* ($p=0,002$), e nas facetas *Autonomia* ($p=0,0012$), *Participação Social* ($p=0,041$), *Morte e Morrer* ($p=0,001$). **Conclusão:** O tempo de diagnóstico do diabetes *mellitus* associou negativamente na qualidade de vida dos idosos evidenciando piores escores na maioria dos domínios e facetas do Whoqol.

Palavras-chave: Qualidade de Vida. Idoso. Diabetes *Mellitus*. Atenção Primária à Saúde. Enfermagem Geriátrica.

Abstract

Objectives: To evaluate the quality of life of the elderly with Diabetes *Mellitus* and to relate the time since diagnosis of diabetes with the quality of life of elderly persons receiving care at a basic health unit. **Method:** A cross-sectional quantitative study carried out in a Basic Health Unit with 196 elderly persons. For data collection, three instruments were

Keywords: Quality of Life. Elderly. Diabetes *Mellitus*. Primary Health Care. Geriatric Nursing.

¹ Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Programa de Pós-graduação Ciências e Tecnologias em Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

² Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Curso de Graduação em Enfermagem, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

³ Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Anexo E – Artigo submetido na revista International Journal of Diabetes in Developing Countries

International Journal of Diabetes in Developing Countries

Lower quality of life, lower limb pain with neuropathic characteristics, female sex and ineffective metabolic control are predictors of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JDDC-D-18-00078R1	
Full Title:	Lower quality of life, lower limb pain with neuropathic characteristics, female sex and ineffective metabolic control are predictors of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care	
Article Type:	Manuscript	
Keywords:	Depression. Diabetes Mellitus. Pain. Diabetic Neuropathies. Diabetes Complications.	
Corresponding Author:	Luciano Ramos Lima, M.D Universidade de Brasília Brasília, Distrito Federal BRAZIL	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Universidade de Brasília	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Luciano Ramos Lima, M.D.	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Luciano Ramos Lima, M.D. Marina Morato Stival, Ph.D Silvana Schwerz Funghetto, Ph.D Cris Renata Grou Volpe, Ph.D Tânia Cristina Maria Santa Barbara Rehem, Ph.D Waltertânia Silva Santos, Ph.D Mani Indiana Funez, Ph.D	
Order of Authors Secondary Information:		
Funding Information:	Fundação de Amparo a Pesquisa do Distrito Federal	Not applicable
Abstract:	<p>The primary objective of this study was to identify if lower limb pain with neuropathic characteristics is predictive of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated in primary care in Brazil. It was investigated as well diabetic and non-diabetic related variables that could influence depressive symptoms. A quantitative and cross-sectional study was carried out in two Basic Health Units with users of the Brazilian Public Healthcare System, who were evaluated for depressive symptoms (BDI), quality of life (QoL, SF6D), pain intensity, neuropathy (loss of plantar sensitivity - LOPPS), body composition (DEXA), biochemical tests, sociodemographic variables and comorbidities. The patients were stratified into four groups: N+P+, N+P-, N-P+ and N-P- (N= neuropathy and P= pain). One hundred and twenty-one diabetics were selected by random sampling between August 2016 and June 2017. Neuropathy affected 53,8% of these individuals and 59,5% reported intense pain. Overall depressive symptoms scores showed a positive correlation with pain intensity and a negative correlation with QoL. Depressive symptoms were reported by 66.9% of the sample, mostly female, with better levels of cholesterol, HDL and LDL; comorbidities; worse QoL; greater intensity of pain; impaired sleep; painful neuropathy (N+P+). The predictive factors for depressive symptoms were lower QoL, pain with neuropathic characteristics, female sex, obesity and ineffective glycemic control. These data may</p>	