



**LIGA DE ENSINO DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE**

**YGOR CAVALCANTI AQUINO  
JOÃO VICTOR BARRETO DE PAIVA**

**EFICÁCIA DAS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NO TRATAMENTO DA  
NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA:  
Uma Revisão Integrativa**

NATAL  
2023

YGOR CAVALCANTI AQUINO  
JOÃO VICTOR BARRETO DE PAIVA

**EFICÁCIA DAS INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS NO TRATAMENTO DA  
NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA:**  
Uma Revisão Integrativa

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para obtenção do grau de Nutricionista.

*Orientador: Prof. Me. Helry Costa da Silva*

NATAL  
2023

## **Eficácia das Intervenções Nutricionais no Tratamento da Neuropatia Diabética Periférica: Uma Revisão Integrativa**

*Effectiveness of Nutritional Interventions in the Treatment of Peripheral Diabetic Neuropathy: A Integrative Review*

**\*\*Dados do(s) autor(es) devem ser omitidos para avaliação e devem ser preenchidos no formulário no portal da revista durante o processo de submissão\*\***

### **Resumo**

**Objetivo:** revisar na literatura evidências científicas sobre as possíveis ações de intervenção nutricional utilizadas no tratamento de pacientes acometidos pela Neuropatia Diabética Periférica (NDP). **Método:** trata-se de uma revisão integrativa realizada em seis etapas, no período de fevereiro a abril de 2023, de estudos realizados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português, obtidas nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e ScienceDirect. Para realizar as buscas foram realizados cruzamentos de descritores em português e inglês: “neuropatia diabética”, “tratamento”, “suplementação nutricional” e “nutrição”, utilizando os operadores booleanos “and” e “or”. **Resultados:** Do total de 169 artigos encontrados, obteve-se uma amostra final composta por 9 artigos que foram incluídos na revisão. Os resultados dos estudos apontaram para uma categoria fundamental: a eficácia de diferentes estratégias de suplementação nutricional para melhora dos sintomas da neuropatia. **Considerações Finais:** Em todos os estudos foi enfatizado sobre a importância de realizar um tratamento adequado, primariamente, sobre a causa da patologia, nesse caso, a diabetes mellitus, para que se possa prevenir o aparecimento dessa disfunção nervosa e/ou auxiliar em seu tratamento, uma vez que as terapias nutricionais visam diminuir a progressão da doença, promovendo aos pacientes uma melhor qualidade de vida por meio da diminuição dos sintomas.

**Palavras-chave:** Neuropatia diabética. Diabetes mellitus. Tratamento. Intervenções nutricionais.

### **Abstract:**

**Objective:** To review scientific evidence in the literature on the possible actions of nutritional intervention used in the treatment of patients affected by Peripheral Diabetic Neuropathy (PDN). **Method:** This is an integrative review conducted in six stages, from February to April 2023 (last 10 years), in English and Portuguese languages, obtained from the databases PubMed, SciELO, LILACS, and ScienceDirect. Cross-referencing of descriptors in Portuguese and English was performed for the search terms "neuropathy diabética", "treatment", "nutritional supplements" and "nutrition" using the boolean operators "and" and "or". **Results:** From a total of 169 articles found, a final sample of 9 articles was included in the review for data extraction. The results of the studies pointed to a fundamental category: the efficacy of different nutritional supplementation strategies to improve neuropathy symptoms. **Final considerations:** All studies emphasized the importance of appropriate treatment, primarily targeting the underlying cause of the pathology, in this case, diabetes mellitus, in order to prevent the onset of this nerve dysfunction and/or assist in its treatment. Nutritional therapies aim to decrease the consequences of the pathology, promote a better quality of life for patients, and reduce the symptomatology of the disease.

**Keywords:** Diabetic neuropathy. Diabetes mellitus. Treatment. Nutritional interventions.

## INTRODUÇÃO

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, atualmente há 382 milhões de pessoas em todo o mundo afetadas pelo diabetes mellitus (DM), que é uma das principais causas de neuropatia diabética (ND)<sup>1,2</sup>. A ND é uma condição que apresenta uma variedade de sinais e sintomas, dependentes da localização das fibras nervosas afetadas, que podem ser sensoriais, motoras e/ou autonômicas. Essa condição pode variar desde ser assintomática até se tornar fisicamente incapacitante (BRASIL, 2013, p. 78)<sup>3</sup>.

A ND pode ser classificada como clínica ou subclínica, dependendo se os sinais e sintomas clínicos estão presentes juntamente com evidências objetivas de comprometimento da função nervosa periférica. A forma clínica da ND é ainda subdividida em diferentes síndromes, de acordo com a distribuição anatômica do envolvimento do sistema nervoso periférico. Essas síndromes são agrupadas em duas categorias principais: neuropatias difusas e neuropatias focais. Embora cada síndrome tenha uma apresentação clínica e curso característicos, é comum a coexistência de múltiplas síndromes neuropáticas no mesmo paciente, tornando a classificação em alguns casos desafiadora<sup>4</sup>. As neuropatias difusas, como a polineuropatia simétrica distal e a neuropatia autonômica, são mais comuns, geralmente crônicas e frequentemente progressivas. Por outro lado, as neuropatias focais, como mononeuropatias, mononeuropatias múltiplas, plexopatias, radiculopatias e neuropatias cranianas, são menos frequentes, geralmente têm início agudo e muitas vezes são autolimitadas<sup>5</sup>.

Especificamente, a neuropatia diabética periférica (NDP) é a complicação crônica mais prevalente em indivíduos com DM. Ela é caracterizada por uma lesão difusa, simétrica, distal e progressiva das fibras sensitivo-motoras e autonômicas, afetando aproximadamente 50% dos pacientes diabéticos ao longo da progressão da doença<sup>6</sup>. Os sintomas da NDP podem incluir sensação de queimação, choques, agulhadas, formigamentos, dor a estímulos não dolorosos, câibras, fraqueza ou alteração na percepção de temperatura, podendo ocorrer em repouso, com piora à noite e alívio com o movimento<sup>7</sup>.

A fisiopatologia da NDP envolve diversas vias bioquímicas e não bioquímicas. Entre as vias bioquímicas, destacam-se a via do sorbitol, que se encontra desregulada em diabéticos, resultando no acúmulo de sorbitol e frutose ao redor dos nervos periféricos, levando à desmielinização e redução do mi-inositol. Além disso, a glicação não enzimática, que envolve a produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs), a redução da produção da proteína Na/k ATPase, a formação de radicais livres, o aumento na produção de óxido nítrico, a via da hexosamina e outras alterações neurotróficas desempenham um papel significativo no desenvolvimento dessa disfunção nervosa periférica. Entre as vias não bioquímicas, a

oclusão dos vasos sanguíneos que nutrem os nervos (*vasa nervorum*) é o principal fator que leva à redução da função nervosa periférica<sup>8,9</sup>.

Além disso, existem vários fatores de risco associados à NDP, incluindo piora da tolerância à glicose, dislipidemia, idade avançada, duração prolongada do diabetes, consumo de álcool e tabagismo, microalbuminúria, níveis elevados de triglicerídeos em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 7%, história de hipertensão arterial, presença de doença cardiovascular e cetoacidose grave<sup>10</sup>.

O diagnóstico dessa disfunção nervosa é feito por meio de escalas clínicas que se baseiam em questionários respondidos pelo paciente sobre seus sintomas, bem como em pontuações referentes aos achados do exame neurológico realizados pelo examinador. Atualmente, as escalas mais utilizadas em estudos populacionais e ensaios clínicos incluem o Instrumento de Rastreamento de Neuropatia de Michigan<sup>11</sup>, o Escore de Condução Nervosa (ECN), a Escala de Incapacidade de Neuropatia (NDS) ou a Escala de Comprometimento da Neuropatia (NIS)<sup>12,13</sup>. Além disso, a Escala Visual Analógica (EVA) é uma ferramenta importante para avaliar a evolução da dor durante o tratamento<sup>6</sup>.

O manejo da NDP deve começar desde o diagnóstico inicial do diabetes, com ênfase na prevenção, por meio de um controle glicêmico rigoroso e contínuo, a fim de evitar a descompensação glicêmica<sup>14</sup>. Nos casos em que a disfunção nervosa já está presente, uma abordagem multidisciplinar com a participação de médicos, fisioterapeutas, enfermeiros e nutricionistas é essencial para melhorar a condição clínica do paciente. Essa abordagem tem sido associada a uma redução significativa, entre 49% e 85%, das complicações mais graves dessa condição, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Em particular, as deficiências nutricionais associadas à NDP, decorrentes do controle inadequado da glicemia, desempenham um papel importante no agravamento da doença, destacando a necessidade de cuidados nutricionais periódicos que incluam o registro alimentar, avaliações físicas e exames complementares<sup>15</sup>.

A Associação Dietética Americana (ADA) define o cuidado nutricional como a avaliação do estado nutricional do indivíduo, identificação de necessidades ou problemas nutricionais, planejamento de metas de cuidado nutricional para atender a essas necessidades e implementação de atividades nutricionais<sup>16</sup>.

Diante disso, é evidente a importância do conhecimento sobre o papel da nutrição e suas aplicações clínicas na NDP, compreendendo suas causas, consequências e intervenções terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e minimizar os efeitos dessa condição. Assim, o presente estudo tem como objetivo revisar na literatura evidências

científicas sobre as possíveis ações de intervenção nutricional utilizadas no tratamento de pacientes acometidos pela NDP.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, de propósito exploratória e descritiva. Buscou-se retratar os mecanismos fisiopatológicos a fim de justificar as tomadas de decisões, com o intuito de compreender a NDP em sua complexidade.

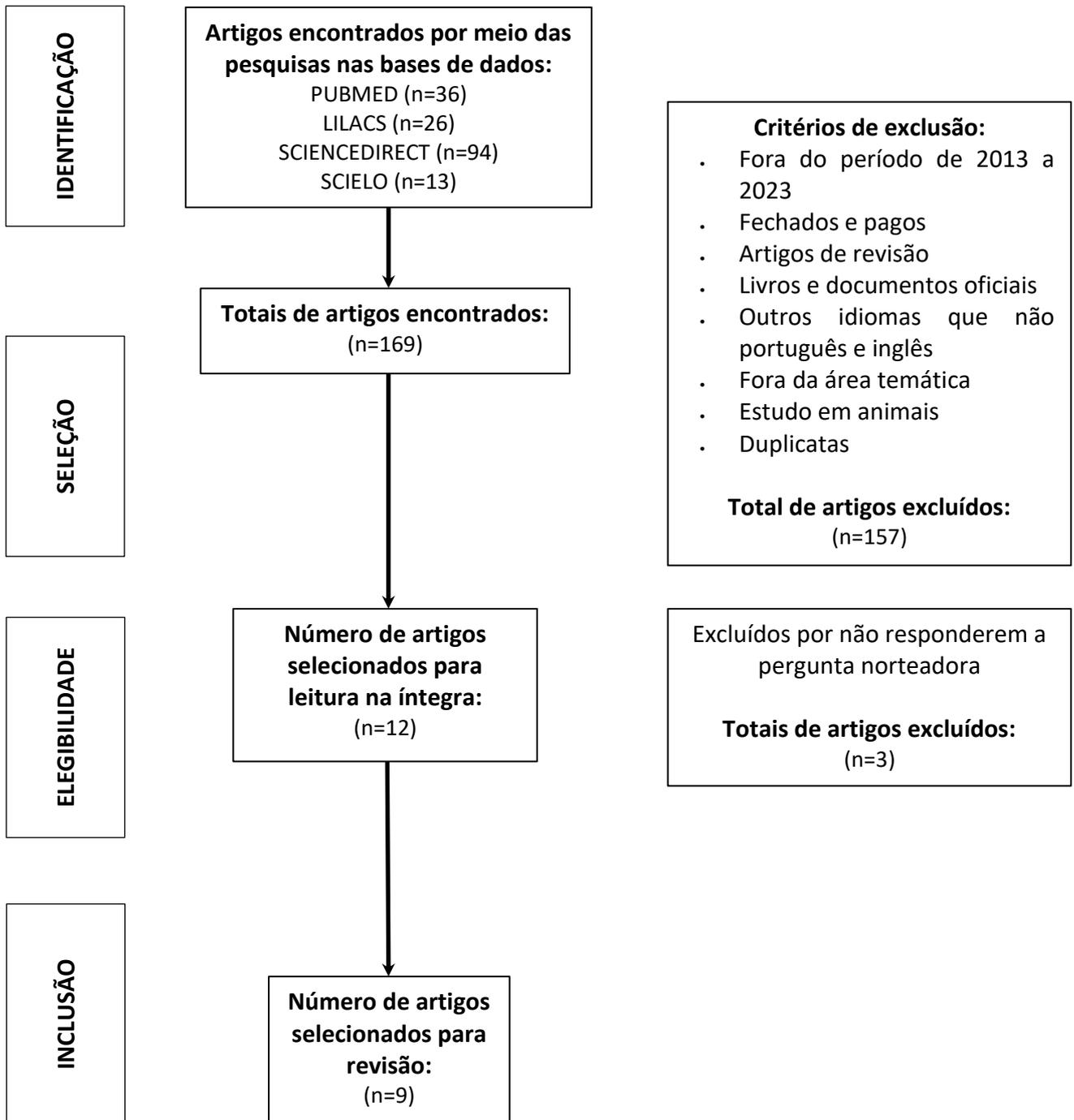
A metodologia empregada tem como finalidade reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um tema específico de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para aprofundar o conhecimento sobre o assunto investigado<sup>17</sup>. Esse tipo de pesquisa é organizado em seis fases, a saber: 1) identificação do tema e elaboração da pergunta; 2) estabelecimento dos critérios de exclusão; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) análise dos estudos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão<sup>18</sup>.

Para tanto, foi delineada a pergunta norteadora: "O que as publicações retratam sobre as intervenções nutricionais aplicadas ao tratamento da neuropatia diabética periférica?". Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão: a) artigos duplicados; b) artigos publicados em outros idiomas que não sejam inglês ou português; c) estudos que não abordem a temática; d) estudos de revisão bibliográfica; e) estudos em animais; f) estudos fechados e pagos.

Para a seleção dos artigos que compõem esta revisão, realizamos uma busca na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, no *PubMed* e no *ScienceDirect*. Utilizamos os seguintes descritores em português e inglês: "neuropatia diabética" / "*diabetic neuropathy*"; "tratamento" / "*treatment*"; "suplementos nutricionais" / "*nutritional supplements*"; "nutrição" / "*nutrition*" e combinando-os com os operadores booleanos "and" e "or".

O levantamento bibliográfico foi realizado entre os meses de fevereiro e abril de 2023. Foram selecionados artigos publicados entre abril de 2013 e abril de 2023, nos idiomas português e inglês. Quanto ao método utilizado para a identificação dos artigos, seguimos as quatro etapas recomendadas pelo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises), conforme ilustrado na Figura 1, a saber: a) identificação; b) seleção; c) elegibilidade; d) inclusão.

**Figura 1** – Fluxograma PRISMA da mineração dos artigos coletados nesta Revisão Integrativa da Literatura.



## RESULTADOS

Os resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática não foram agrupados por categorias, e sim por aproximações temáticas, com o intuito principal de reconhecer as intervenções nutricionais no contexto da Neuropatia Diabética Periférica e, se promovem ou não alguma melhora dos sintomas da doença. Os resultados então foram gerados em uma discussão única sendo interpretados com o suporte da literatura científica que trata sobre a questão aqui investigada.

Diante das buscas realizadas nas bases de dados, foi obtido um total de 169 artigos, após a aplicação dos critérios de exclusão descritos no tópico anterior, foram excluídos 157 estudos. Dos 12 artigos pré-selecionados para a leitura na íntegra, efetuou-se a exclusão de 3 estudos por não responderem a pergunta norteadora, restando um total de 9 artigos. Esses artigos foram classificados por letras do alfabeto, sendo da letra “A” até a “I” para uma melhor organização e sistematização dos dados da discussão, sendo descritos e apresentados no **Quadro 1**.

**Quadro 1** – Resultados dos estudos selecionados.

Artigo avaliado	Autores/ ano publicação	Objetivo principal	Materiais e métodos	Principais resultados
-----------------	-------------------------	--------------------	---------------------	-----------------------

A	SHEHAB, D. <i>et al</i> (2015)	Avaliar a eficácia da suplementação oral de vitamina D em curto prazo na neuropatia periférica em pacientes com diabetes tipo 2.	Ensaio clínico intervencionista, prospectivo, controlado por placebo, com 112 pacientes diabéticos tipo 2 com neuropatia periférica diabética e deficiência de vitamina D [25(OH)D]. Os pacientes foram sequencialmente alocados em um grupo de tratamento (n = 57) e um grupo placebo (n = 55). O grupo de tratamento recebeu cápsulas orais de vitamina D3 (colecalfiferol 50.000 UI) uma vez por semana durante 8 semanas.	As concentrações séricas de 25(OH)D melhoraram significativamente após a suplementação oral de vitamina D no grupo de tratamento quando comparado ao grupo placebo. Da mesma forma, houve uma melhora no escore dos sintomas de neuropatia (NSS).
B	MIMENZA ALVARADO A; AGUILAR NAVARRO S. (2016)	Mostrar a eficácia e a segurança da gabapentina (GBP) associada a vitaminas do complexo B: tiamina (B1) e cianocobalamina (B12) em comparação à pregabalina em pacientes com NDP de intensidade moderada a grave.	Estudo de fase IV, multicêntrico, randomizado, cego. Foram avaliados 270 indivíduos, de 18 a 65 anos, com diabetes mellitus tipo 1 ou 2, sendo 147 com Gabapentina/B1/B12 e 123 com Pregabalina. O grupo GBP/B1/B12 iniciou com 300 mg na visita 1 a 3600 mg na visita 5. O grupo PGB iniciou com 75 mg/d na visita 1 a 600 mg/d na visita 5.	Ambos os fármacos apresentaram redução da intensidade da dor, sem diferença estatisticamente significativa (P = 0,900). No grupo GBP/B1/B12, houve uma melhora de pelo menos 30% na Escala Visual Analógica (EAV). As vitaminas B1 e B12 apresentaram um efeito sinérgico em combinação com gabapentina, uma vez que a redução da dor foi obtida com 50% da dose de GBP necessária.
C	LEWIS, E.J.H. <i>et al</i> (2017)	Testar a hipótese de que 12 meses de suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (AGPI $\omega$ -3) com óleo de foca interromperam a conhecida progressão da polineuropatia sensorio-motora diabética (PSD) no diabetes mellitus tipo 1 (DM1).	Ensaio clínico, aberto, de braço único, com 40 indivíduos de idade igual ou superior a 18 anos, com diabetes mellitus tipo 1 previamente diagnosticado e evidência de polineuropatia sensorio-motora diabética. Utilizou-se a suplementação de PUFA $\omega$ -3 de óleo de foca (10 mL-d <sup>-1</sup> ; 750 mg de ácido eicosapentaenoico, 560 mg de ácido docosapentaenoico e 1.020 mg de ácido docosahexaenoico) por 1 ano.	O comprimento das fibras nervosas da córnea (CFNC) basal aumentou 29%, foi de 8,3 ± 2,9 mm/mm <sup>2</sup> para 10,1 ± 3,7 mm/mm <sup>2</sup> (p = 0,002) após 12 meses de suplementação. Não houve alteração na condução nervosa ou na função sensorial.
D	KARONOVA, T. <i>et al</i> (2020)	Avaliar o efeito de diferentes doses de suplementação de vitamina D sobre a	Estudo prospectivo com 67 pacientes de idade entre 18 e 65 anos, com diabetes mellitus tipo 2 e neuropatia periférica. Foram randomizados em dois grupos de tratamento com	Após o tratamento com colecalfiferol 40.000 UI/semana, houve uma redução significativa na gravidade da neuropatia e melhora da microcirculação cutânea. Além disso, houve uma diminuição no nível de

		microcirculação, sinais e sintomas de neuropatia periférica e marcadores inflamatórios em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2).	vitamina D (colecalfiferol): Grupo I (n = 34) 5000 UI uma vez por semana e Grupo II (n = 33) 40.000 UI uma vez por semana, tomado por via oral por 24 semanas.	IL-6 e um aumento no nível de IL-10 após 24 semanas de suplementação. Não foram detectadas alterações no grupo colecalfiferol 5000 UI/semana. A suplementação de altas doses de colecalfiferol foi associada à melhora da manifestação clínica, da microcirculação cutânea e dos marcadores inflamatórios em pacientes com DM2 e neuropatia periférica.
E	DIDANGELOS, T. <i>et al</i> (2020)	Investigar a eficácia da Superóxido Dismutase, Ácido Alfa-Lipóico, Acetil L-Carnitina e Vitamina B12 (B12) em um comprimido na Neuropatia Diabética (ND).	Estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, 85 pacientes com Diabetes Mellitus 2 (DM2) foram aleatoriamente designados, seja para receber a combinação de quatro elementos (grupo ativo, n = 43), ou placebo (n = 42) por 12 meses. Utilizou-se a Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire and Examination (MNSIQ e MNSIE), mediu-se o limiar de percepção de vibração (BIO) e os Testes do Reflexo Autonômico Cardiovascular (CARTs). A função nervosa foi avaliada pelo DPN Check [velocidade de condução nervosa sural (SNCV) e amplitude (SNAP)]. Foram aplicados questionários de dor (PS) e de qualidade de vida (QV)	Os níveis de BIO, MNSIQ, QV, DOR e SNCV, SNAP e vitamina B12 melhoraram significativamente no grupo ativo, enquanto no grupo placebo o MCR (resultante circular médio) e a DOR pioraram.
F	DIDANGELOS, T. <i>et al</i> (2021)	Investigar o efeito da normalização dos níveis de vitamina B12 com B12 (metilcobalamina) oral 1000 µg/dia durante um ano em pacientes com neuropatia diabética (ND).	Estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, 90 pacientes com diabetes tipo 2 em uso de metformina por pelo menos quatro anos e ND periférica e autonômica foram randomizados para um grupo de tratamento ativo (n = 44) recebendo B12 e um grupo controle (n = 46) recebendo placebo.	Os níveis de B12 aumentaram de 232,0 ± 71,8 no início do estudo para 776,7 ± 242,3 pmol/L no grupo ativo, mas não no grupo controle. VPT, MNSIQ, QV, escore de dor, SNCV, SNAP e ESCF melhoraram significativamente no grupo ativo, enquanto CARTs e MNSIE melhoraram, mas não significativamente. MCR, MNSIQ, SNCV, SNAP e escore de dor pioraram significativamente no grupo controle.
G	CHUAR, P.F. <i>et al</i> (2021)	Investigar os efeitos da vitamina E rica em tocotrienol (Tocovid SuprabioTM) sobre parâmetros de condução nervosa e biomarcadores séricos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).	Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, foram recrutados 88 participantes de idade entre 35 e 75 anos, com diabetes mellitus tipo 2 e bom controle glicêmico. Foram randomizados para receber 200 mg de Tocovid duas vezes ao dia, ou um placebo compatível por 12 meses. Após 6 meses de tratamento, os pacientes foram reavaliados para determinar se os efeitos benéficos haviam continuado ou persistido após a interrupção do tratamento.	Após 12 meses de suplementação, os pacientes no grupo Tocovid exibiram melhorias significativas na velocidade de condução (VC) dos nervos sensoriais mediano e sural e no pico de velocidade (PV), em comparação com aqueles no grupo placebo. Melhoras significativas na VC só foram observadas até 6 meses no nervo motor tibial. Não houve alterações significativas nos biomarcadores séricos, no fator transformador de crescimento beta-1 (TGFβ-1) ou no fator A DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF-A). Após 6 meses de washout, não houve diferenças significativas em relação ao valor basal entre os grupos nos parâmetros de condução nervosa dos três nervos.

				Tocovid na dose de 400 mg/dia melhora significativamente a CV do nervo motor tibial até 6 meses, mas a CV do nervo sensitivo mediano e sural em até 12 meses de suplementação. Todas as melhorias diminuíram após 6 meses de washout.
H	PICKERING, E. <i>et al</i> (2022)	Explorar a segurança, tolerabilidade e eficácia de uma formulação de palmitoiletanolamina (PEA) no tratamento da dor neuropática periférica (PNP) relacionada ao diabetes.	Ensaio clínico unicêntrico, quádruplo-cego, controlado por placebo com 70 participantes recebendo 600 mg de PEA ou placebo diariamente, por 8 semanas, com uma taxa de 94% de conclusão da participação no estudo.	Houve redução significativa na dor total e interferência da dor do BPI-NPD, escore total e sub-escores do NPSI, exceto para dor evocada no grupo PEA em comparação com o grupo placebo. O índice e os subescores do MOS para problemas de sono melhoraram significativamente. Os escores de depressão da DASS-21 reduziram significativamente, mas não os escores de ansiedade ou estresse. InterLeucina-6 e proteína C reativa elevadas reduziram significativamente no grupo PEA, sem diferenças no fibrinogênio entre os grupos ao final do tratamento. Não houve alterações nos parâmetros anatomopatológicos de segurança e o tratamento foi bem tolerado.
I	FENG, Y. <i>et al</i> (2022)	Explorar os efeitos do extrato de feijão comum branco (WCBE) no metabolismo da glicose e nas complicações diabéticas em pacientes com DM2. Além disso, analisar o importante papel subjacente da microbiota intestinal na melhoria do metabolismo da glicose e complicações diabéticas usando WCBE.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo de 4 meses. Durante o período de intervenção intensa, 90 indivíduos foram distribuídos aleatoriamente nos grupos controle (Grupo C) e WCBE (Grupo W). Os indivíduos do Grupo C foram suplementados com 1,5 g de maltodextrina como placebo. Os indivíduos do Grupo W tomaram 1,5 g de WCBE meia hora antes de uma refeição. 55 participantes continuaram a intervenção de manutenção recebendo a intervenção dietética anterior, enquanto o acompanhamento foi menos frequente.	O metabolismo da glicose e as complicações diabéticas apresentaram remissão superior no Grupo W, com declínio da hemoglobina glicosilada após 4 meses. A proporção de pacientes com neuropatia periférica diabética foi significativamente menor no Grupo W do que no Grupo C. Tanto a velocidade de condução do nervo sensitivo sural esquerdo quanto o direito diminuíram ligeiramente no Grupo C e aumentaram discretamente no Grupo W. Além disso, as abundâncias de Bifidobacterium, Faecalibacterium e Anaerostipes foram maiores no Grupo W, e as abundâncias de Weissella, Klebsiella, Cronobacter e Enterobacteriaceae foram menores do que as do Grupo C no mês 2. Ao final do mês 4, Bifidobacterium permaneceu mais abundante no Grupo W.

## DISCUSSÃO

A presente revisão sintetizou os resultados dos estudos analisados que fornecem evidências de que a suplementação de certas vitaminas (B1, B12, D, E), ácido alfa-lipóico, acetil L-carnitina, entre outros, pode ter efeitos positivos na redução dos sintomas da NDP e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. De acordo com os resultados, pode-se afirmar que a evidência relevante é que o controle glicêmico rigoroso vem sendo o tratamento de base para a NDP, mas que também outras intervenções complementares podem ter benefícios adicionais.

No que diz respeito aos casos de intervenção e seus resultados, a Neuropatia Diabética Periférica se trata de uma doença subjacente e de múltiplas disfunções nervosas, que decorrem preliminarmente de uma descompensação da diabetes *mellitus* e, portanto, deve ser tratada. Existem diversas intervenções que têm o escopo de reduzir as consequências da patologia e garantir melhor qualidade de vida para os indivíduos acometidos.<sup>19,20</sup> Em geral, a literatura expõe o tratamento de base dos fatores de risco, como o controle glicêmico rigoroso, além do tratamento restaurador, que visa restaurar a função neural e a funcionalidade do paciente.

Em todos os estudos que contemplam essa revisão, a NDP foi avaliada por meio de escore de sintomas de neuropatia (NSS), escore de incapacidade de neuropatia (NDS), estudo de condução nervosa (NCS), escala visual analógica (EVA) e o questionário de Michigan (MNSIQ). Somando-se a isso, as suplementações utilizadas nos estudos analisados por essa revisão foram: vitamina D<sup>21,22</sup>, vitamina do complexo B (tiamina e cianocobalamina)<sup>23,24,25</sup>, ácido alfa-lipóico e acetil L-carnitina<sup>23</sup>, vitamina E (Tocovid)<sup>26</sup>, ômega 3<sup>27</sup>, extrato de feijão comum branco (WCBE)<sup>28</sup>, palmitoiletanolamina (PEA)<sup>29</sup>.

No artigo "B", foi realizado um ensaio clínico, no qual 270 indivíduos de 18 a 65 anos com dor neuropática presente durante pelo menos um ano antes do estudo. O exame clínico mostrou que as vitaminas B1 e B12 têm um efeito sinérgico positivo, diminuindo a ocorrência de vertigem e tontura, uma vez que são associadas a uma combinação com a gabapentina no tratamento de PDN, resultando na redução da intensidade da dor, com apenas 50% da dose de GBP necessária como monoterapia. Após uma análise de melhora, o diagnóstico mostrou que ambos os tratamentos melhoram a dor, sugerindo que a suplementação pode não interferir na doença de base, mas sim nos desfechos secundários<sup>24</sup>.

Nesse mesmo sentido, no artigo "F", produzido a partir de uma investigação do efeito da normalização dos níveis de vitamina B12 com metilcobalamina oral 1000 µg/dia por um ano em

pacientes com neuropatia diabética (ND), relata-se que o controle glicêmico rigoroso tem sido considerado o principal tratamento base das ND. No entanto, a suplementação apresentou apenas efeitos modestos, com redução da progressão da neuropatia cardiovascular autonômica, mas pouco ou nenhum efeito na NDP. Além de qualquer terapia antiglicêmica visando o controle glicêmico estrito, a B12 tem sido provavelmente o suplemento mais comumente usado<sup>25</sup>.

A primeira razão é que a deficiência de B12 é bastante comum em pacientes com DM2<sup>30, 31</sup>, e a segunda é que a deficiência desse micronutriente pode causar distúrbios neurológicos e lesões microvasculares desmielinizantes, como neuropatia periférica, autonômica (incluindo cardiovascular) e dolorosa<sup>32</sup>. Observou-se também que o aumento dos níveis de B12 com um comprimido oral contendo 1000 µg de metilcobalamina por 12 meses em pacientes com ND melhorou os parâmetros neurofisiológicos, a função sudomotora, o escore de dor e a qualidade de vida dos pacientes, assim como a suplementação de B12 resultou em melhorias dos sintomas somatossensoriais, como dor e parestesia. Apesar de o estudo possuir caráter assertivo, estudos futuros precisam abordar questões ainda em aberto, como se na ausência de deficiência de B12 a suplementação com a vitamina tem algum efeito na ND estabelecida, se a administração deste suplemento tem efeitos favoráveis na prevenção da ND ou na prevenção da deterioração da ND subclínica, e quais formas de ND são melhoradas pela sua suplementação.

Somando-se a isso, o estudo do artigo "E" investiga a eficácia de Superóxido Dismutase (SOD), Ácido Alfa Lipóico (ALA), Acetil L-Carnitina (ALC) e Vitamina B12 (B12). Neste estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, 85 pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) foram designados aleatoriamente para receber a combinação de quatro elementos: SOD 10 mg ao dia, ALA 570 mg ao dia, ALC 300 mg ao dia e B12 250 mcg ao dia (grupo ativo, n = 43) ou placebo (n = 42) por 12 meses. A SOD e o ALA exercem ação antioxidante, prevenindo e eliminando os radicais livres. Acredita-se que a ALC tenha uma ação neurotrófica<sup>25</sup>. Além disso, os níveis de B12 são frequentemente baixos em pacientes com DM, devido ao tratamento com metformina<sup>30,31</sup>.

De maneira análoga, o (ALA) no tratamento da NDP possivelmente se deve aos seus efeitos diretos sobre a neuropatia, por reduzir o estresse oxidativo, que tem sido definido como um fator importante na fisiopatologia da neuropatia diabética. Suas ações antioxidantes e anti-inflamatórias podem contribuir para uma melhora completa dos sintomas da neuropatia diabética<sup>8</sup>.

Concluiu-se que nenhuma droga isolada provou ser eficaz o suficiente para o tratamento da ND.

Já a deficiência da vitamina D tem se mostrado um fator de risco independente para neuropatia diabética periférica (NDP)<sup>33,34</sup>, de acordo com a avaliação do artigo "A". É comum em pacientes com

diabetes, e baixas concentrações estão associadas à presença e à gravidade da neuropatia sensorial no diabetes<sup>33,35</sup>. Neste estudo, os autores abordam a eficácia da suplementação oral de vitamina D em curto prazo na neuropatia periférica em pacientes com diabetes tipo 2. A pesquisa foi realizada com um estudo prospectivo controlado por placebo que incluiu 112 pacientes diabéticos tipo 2 com neuropatia diabética periférica (DPN) e deficiência de vitamina D. Como desfecho, a pesquisa mostrou que a suplementação oral à curto prazo de vitamina D para corrigir uma deficiência melhorou os sintomas de neuropatia periférica em pacientes com diabetes tipo 2. Os possíveis efeitos positivos da vitamina D seriam a sensibilidade à insulina e a sua secreção, bem como a diminuição do estado inflamatório<sup>36</sup>. Todavia, não há evidências suficientes quanto ao benefício da suplementação de vitaminas em indivíduos com diabetes que não apresentem deficiência desses nutrientes<sup>37</sup>. Assim, recomenda-se a realização de estudos randomizados e controlados para explorar, prospectivamente, as questões de dosagem adequada, bem como a via e a duração do tratamento, para confirmar a eficácia e os benefícios clínicos da suplementação de vitamina D na NDP.

Consoante ao artigo "A", onde se investiga o uso da suplementação da vitamina D em indivíduos acometidos por NP, o estudo "D" traz como análise a avaliação do efeito de diferentes doses de suplementação da vitamina D na microcirculação, sinais e sintomas de neuropatia periférica e marcadores inflamatórios em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). Foram utilizados 67 pacientes com DM2 e neuropatia periférica (34 mulheres), randomizados em dois grupos de tratamento: colecalciferol 5.000 UI e 40.000 UI uma vez/semana por via oral durante 24 semanas. Desse modo, foi possível observar que após seis meses, todos os pacientes que receberam 40.000 UI de colecalciferol por semana atingiram níveis normais de vitamina D, enquanto apenas metade dos pacientes que receberam 5.000 UI semanais atingiram a concentração normal de 25(OH)D. Além disso, verificou-se que o efeito pleiotrópico da vitamina D na inflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento da DPN e é de grande interesse científico e prático. Portanto, o estudo demonstrou melhora significativa nos parâmetros de microcirculação da pele apenas em pacientes que receberam 40.000 UI de colecalciferol por semana. O artigo determina, então, que esse efeito pode ser explicado pela ação protetora direta da vitamina D nas células endoteliais por meio de receptores específicos ou pode ser mediado pela melhora nos parâmetros metabólicos e no estado inflamatório associado à terapia de alta dose, concluindo a sua utilidade para o tratamento.

Sob outra perspectiva de suplementação, o artigo "G" traz em sua íntegra a investigação sobre o efeito da vitamina E rica em tocotrienol. Na análise, o autor revela que existem poucos relatos de

efeitos benéficos da vitamina E na neuropatia diabética. Um estudo de Tutuncu e colaboradores<sup>38</sup> mostrou que uma suplementação de 900 mg de vitamina E sintética, acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol diariamente por 6 meses melhorou significativamente a velocidade de condução do nervo sensitivo mediano e a latência distal do nervo motor tibial. Este é o único estudo até o momento que relatou melhorias objetivas na função nervosa em pacientes com diabetes. No entanto, este estudo está sujeito a várias limitações. Primeiro, os níveis do aminoácido neurotóxico, homocisteína, não foram medidos neste ensaio clínico. Segundo, mais pesquisas são necessárias para estudar os efeitos da vitamina E rica em tocotrienol na população-alvo com neuropatia periférica diabética. Por último, devem ser incluídos testes eletrodiagnósticos para avaliar a DPN.

De maneira singular, o estudo "C" explorou a intervenção nutricional aplicada ao tratamento da neuropatia diabética periférica por meio do efeito da suplementação de ômega-3 na neuropatia no diabetes tipo 1. Conforme o artigo "C", foi realizada uma investigação sobre o efeito da suplementação de ômega-3 na neuropatia diabética periférica em pacientes com diabetes tipo 1. O estudo analisou a intervenção nutricional aplicada ao tratamento da neuropatia diabética periférica. Foi observado que 12 meses de suplementação de óleo de ômega-3 ( $\omega$ -3) PUFA apoiaram a regeneração nervosa precoce em uma coorte de indivíduos com diabetes tipo 1 e uma ampla gama de lesões nervosas. Os participantes mostraram um aumento de 29% no comprimento da fibra nervosa da córnea (CNFL) ao longo de 12 meses. Além disso, a suplementação parece ter impedido a progressão dos sintomas clínicos e das deficiências sensoriais e motoras observadas na história natural da neuropatia diabética periférica. As conclusões deste estudo apoiam a realização de um futuro ensaio clínicos randomizado<sup>27</sup>.

Já o estudo controlado randomizado do artigo "H", visou avaliar a segurança e a eficácia da palmitoiletanolamida no tratamento da dor neuropática periférica relacionada ao diabetes. Foi incluído homens e mulheres com pelo menos 18 anos de idade com diagnóstico de diabetes tipo 1 ou tipo 2 e que foram prescritos medicamentos para baixar a glicose, incluindo metformina e insulina. A princípio, o estudo investigou a segurança, tolerabilidade e eficácia da PEA administrada concomitantemente com medicamentos prescritos para diabetes e dor para aliviar a dor neuropática relacionada ao diabetes. Os desfechos secundários incluíram redução de marcadores inflamatórios e melhora do humor e da qualidade do sono. Este artigo, conclui que o estudo clínico randomizado de 8 semanas, levou a o resultado de que a formulação de PEA investigada reduziu a dor neuropática relacionada ao diabetes e foi associada a uma redução na inflamação e na depressão. Além disso, houve melhora posterior na qualidade do sono<sup>29</sup>.

O artigo "1" consiste em um estudo do randomizado duplo-cego controlado por placebo, usando o extrato de feijão branco, para a remodelação na microbiota intestinal e na melhora o diabetes tipo 2 e suas complicações, no qual apenas pacientes tratados com sulfoniluréias ou insulina foram incluídos, recebendo suplementação de WCBE. Além disso, para explorar o "mecanismo intestinal" subjacente, diferente do mecanismo convencional de "absorção reduzida de amido" no controle glicêmico pelo inibidor de  $\alpha$ -amilase, foram investigadas pelo autor, as variações dinâmicas na estrutura da microbiota intestinal durante a intervenção, que por sua vez, encontrou uma menor diversidade  $\alpha$  da microbiota intestinal foi encontrada em pacientes com DM2 em comparação com controles saudáveis. Como resultado, percebeu-se que a WCBE pode facilitar a melhoria da estrutura da microbiota intestinal, especialmente o enriquecimento de bactérias produtoras de SCFA e a inibição de patógenos oportunistas, como também pode ser utilizado como um mecanismo suplementar pelo qual a disbiose do metabolismo glicêmico é aliviada em pacientes com DM2, além da inibição direta da absorção de sacarídeos. Portanto, notavelmente, este suplemento dietético, atenderá ao forte desejo de ingestão de carboidratos em pacientes com DM2 durante o controle de glicose em longo prazo e a prevenção de complicações<sup>28</sup>.

A partir da revisão de literatura, notou-se que o campo das suplementações nutricionais tem muito a se investigar sobre a eficácia na neuropatia diabética periférica e as necessidades dos seus acometidos. São precisos mais testes para avaliar a melhor maneira de lidar com as intervenções nutricionais no tratamento suplementar da doença no âmbito clínico ambulatorial e hospitalar, além de planejamentos e os diversos processos para melhorar a qualidade de vida de acordo com a evolução de cada paciente. Portanto, pode-se concluir que os artigos utilizados expõe majoritariamente a fisiopatologia da neuropatia diabética periférica. Para mais, tratam das causas, consequências e principalmente as intervenções aplicadas nessa patologia. Para isso, aponta-se intervenção multidisciplinar medicamentosa e não medicamentosa. Outrossim, apesar das discordâncias, o mais citado entre os artigos foi a causa primária, a diabetes, por meio da intervenção nutricional, do tratamento medicamentoso e do controle glicêmico para prevenir a enfermidade. Porém, para as complicações da neuropatia periférica, há intervenções nutricionais, dependendo das consequências apresentadas, sendo os mais citados o uso de suplementações, a fim de aumentar a qualidade de vida dos portadores.

## CONCLUSÃO

Ao longo desta revisão, foi demonstrado que existem diversas intervenções nutricionais relacionadas ao manejo dos sintomas do paciente acometido pela neuropatia diabética periférica, tais qual o tratamento com suplementos nutricionais. No entanto, a principal forma de combate a essa disfunção neuronal é a prevenção da descompensação do diabetes mellitus, tendo em vista que esse desbalanço glicêmico é a causa primordial do surgimento da patologia em debate.

Por isso, além de um controle glicêmico rigoroso, as pesquisas utilizadas nesta revisão sugerem a suplementação nutricional e adequação de micronutrientes, a fim de preservar seu equilíbrio, controle do metabolismo e proteção do sistema nervoso, visando a qualidade de vida do paciente. Somando-se a isso, os artigos revisados, coloca de maneira imperativa a realização de exames periódicos dos membros periféricos por especialistas e dos exames bioquímicos, com o objetivo de detectar com antecedência os desequilíbrios neurais relacionados à neuropatia. Essa descoberta precoce possibilita em seu momento inicial, um tratamento de intervenção nutricional mais eficaz, reduzindo de forma importante às consequências graves dessa disfunção nervosa, tais quais os sintomas de dores.

Portanto, sabendo da relação entre a diabetes mellitus e a neuropatia periférica, o controle eficaz da glicemia mostra-se essencial para reduzir o número de indivíduos acometidos por essa disfunção nervosa e prevenir suas consequências. Por fim, nota-se que devido a grande prevalência da neuropatia periférica no mundo, o tratamento e a prevenção de suas complicações, como as dores e os desequilíbrios nutricionais, tornam-se essenciais.

## REFERÊNCIAS

- 1 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.
- 2 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956-962.
- 3 Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Diabetes Mellitus. 36th ed. Brazil: MS; 2013. p. 1-160.
- 4 Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PC. Diagnosis, staging, and classification of diabetic neuropathy and associations with other complications. In: Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Diabetes Mellitus. 36th ed. Brazil: MS; 2013. p. 36.
- 5 Asbury AK. Focal and multifocal neuropathies of diabetes. In: Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Diabetes Mellitus. 36th ed. Brazil: MS; 2013. pp. 45-55.

- 6 Rolim L, Thyssen P, Flumignan R, Andrade D, Dib S, Bertoluci M. Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-14, ISBN: 978-65-5941-622-6.
- 7 Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Diabetes Mellitus. 16th ed. Brazil: MS; 2006. p. 1-56.
- 8 Schreiber AK, et al. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(3):432-444. DOI: 10.4239/wjd.v6.i3.432.
- 9 Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6):917. DOI: 10.3390/ijms17060917.
- 10 Tesfaye S, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377-1384.
- 11 Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetric peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetes Care*. 2012;35(4):939-944.
- 12 Dyck PJ, et al. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain*. 1985;108(Pt4):861-880.
- 13 Young M, et al. Multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the population attending hospital clinics in the United Kingdom. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-154.
- 14 Pasnoor M, et al. Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes. *Neurol Clin*. 2013;31(2):425-445. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.02.004.
- 15 Brito LA, et al. Peripheral diabetic neuropathy and its therapeutic interventions: an integrative literature review. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2020;32(2):99-105.
- 16 American Dietetic Association. Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutritional assessment. *J Am Diet Assoc*. 1994;94(8):838-839.
- 17 Roman AR, Friedlander MR. Integrative review of research applied to nursing. *Cogitare Enferm*. 1998;3(2):109-112.
- 18 Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. *Texto & Contexto Enfermagem*. 2008;17:758-764.
- 19 Boulton AJM, Pedrosa HC. Abordagem Diagnóstica, Terapêutica e Preventiva da Neuropatia Diabética. In: Vilar L, ed. *Endocrinologia Clínica*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 664-682.
- 20 Gagliardi ART. Neuropatia Diabética Periférica. *Jornal Vasculiar Brasileiro*. 2003;2(1):67-74.
- 21 Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin D supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract*. 2015;24(3):250-256. doi: 10.1159/000375304.
- 22 Karonova T, Stepanova A, Bystrova A, Jude EB. High-Dose Vitamin D Supplementation Improves Microcirculation and Reduces Inflammation in Diabetic Neuropathy Patients. *Nutrients*. 2020;12(9):2518. <https://doi.org/10.3390/nu12092518>.
- 23 Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, Kantartzis K. Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy. *Nutrients*. 2020;12(11):3254. doi: 10.3390/nu12113254. PMID: 33114210; PMCID: PMC7690794.
- 24 Mimenza Alvarado A, Aguilar Navarro S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4078695. doi: 10.1155/2016/4078695. Epub 2016 Jan 17. PMID: 26885528; PMCID:

PMC4739211.

- 25 Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, Tesfaye S, Kantartzis K. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(2):395. doi: 10.3390/nu13020395. PMID: 33513879; PMCID: PMC7912007.
- 26 Chuar PF, Ng YT, Phang SCW, Koay YY, Ho JI, Ho LS, Botross Henien NP, Ahmad B, Abdul Kadir K. Tocotrienol-Rich Vitamin E (Tocovid) Improved Nerve Conduction Velocity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Phase II Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(11):3770. doi: 10.3390/nu13113770. PMID: 34836025; PMCID: PMC8618591.
- 27 Lewis EJH, Perkins BA, Lovblom LE, Bazinet RP, Wolever TMS, Bril V. Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month pilot trial. *Neurology*. 2017;88(24):2294-2301. doi: 10.1212/WNL.0000000000004033. Epub 2017 May 17. PMID: 28515269; PMCID: PMC5567321.
- 28 Feng Y, Zhu J, Wang Q, Cao H, He F, Guan Y, Li D, Yan J, Yang J, Xia Y, Dong M, Hu F, Cao M, Wang J, Ding X, Feng Y, Zou H, Han Y, Sun S, Zhang J, Tang A, Jiang M, Deng Y, Gao J, Jia Y, Zhao W, Zhang F. White common bean extract remodels the gut microbiota and ameliorates type 2 diabetes and its complications: A randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:999715. doi: 10.3389/fendo.2022.999715. PMID: 36303868; PMCID: PMC9594986.
- 29 Pickering E, Steels EL, Steadman KJ, Rao A, Vitetta L. A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2022 Dec;30(6):2063-2077. doi: 10.1007/s10787-022-01033-8. Epub 2022 Sep 4. PMID: 36057884; PMCID: PMC9700575.
- 30 Ahmed MA. Metformin and vitamin B12 deficiency: where do we stand?. *Revista de Farmácia e Ciências Farmacêuticas*. 2016;19(3):382-398.
- 31 Aroda VR, et al. Prolonged use of metformin and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-1761.
- 32 Hansen CS, et al. Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):202-208.
- 33 Chaychi L, et al. Association of serum vitamin D level with diabetic polyneuropathy. *Med Princ Pract*. 2011;20(1):11-15.
- 34 Soderstrom LH, et al. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from the NHANES 2001-2004. *Diabet Med*. 2012;29(1):50-55.
- 35 Shehab D, et al. Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes?. *Diabet Med*. 2011;29(1):43-49.
- 36 Chagas CE, et al. Focus on vitamin D, inflammation, and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2012;4(1):52-67.
- 37 American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S1-S2.
- 38 Tutuncu NB, Bayraktar M, Varli K. Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes: a preliminary study. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1915-1918. doi: 10.2337/diacare.21.11.1915. PMID9802743.

## ANEXO 1 – NORMAS DA REVISTA RASBRAN

**Título do artigo no idioma principal: subtítulo** (fonte calibri, tamanho 12, negrito e espaçamento simples)

*Title of the article in the main language: subtitle* (fonte calibri, tamanho 12, itálico e espaçamento simples)

**\*\*Dados do(s) autor(es) devem ser omitidos para avaliação e devem ser preenchidos no formulário no portal da revista durante o processo de submissão\*\***

### Resumo

O propósito destas diretrizes é o de descrever como você deve preparar seu artigo para a Revista da Associação Brasileira de Nutrição (RASBRAN). Estas diretrizes estão divididas nos seguintes tópicos: Introdução; Ética e legalidade; Estrutura do artigo e layout da página e Considerações sobre direitos autorais. Você deverá segui-las a fim de que possamos considerar seu artigo para publicação. Leia este documento cuidadosamente. Caso o seu manuscrito não esteja de acordo com as diretrizes, ele não poderá ser avaliado. Não hesite em nos contatar ([rasbran@asbran.org.br](mailto:rasbran@asbran.org.br)) caso as diretrizes apresentadas aqui não estejam suficientemente claras. Esperamos em breve receber sua proposta!

**Palavras-chave:** Diretrizes. Submissão. Artigo.

### Abstract

*The purpose of these guidelines is to describe how you should prepare your paper for submission to the RASBRAN – Journal of Brazilian Nutrition Association. These guidelines are divided as follows: Introduction section; Ethics and legitimacy; Paper structure and page layout and Copyright considerations. You must follow them in order to have your paper considered for publication. Please read them carefully. If your paper is not submitted according to the guidelines it will not be considered for publication. Please do not hesitate to contact us ([rasbran@asbran.org.br](mailto:rasbran@asbran.org.br)) if any of the guidelines presented here is not sufficiently clear. We look forward to reading your paper proposal!*

**Keywords:** Guidelines. Submission. Paper.

## 1 INTRODUÇÃO

Agradecemos pelo seu interesse em publicar na RASBRAN. Este documento tem como objetivo auxiliá-lo na preparação do artigo que irá nos submeter. É importante que você siga as orientações aqui contidas para que possamos considerar o seu artigo para publicação.

A RASBRAN somente aceita submissões on-line. Você deverá inicialmente se cadastrar no sistema (<http://www.rasbran.com.br>). Concluído o cadastro você poderá, utilizando seu *login* e senha, submeter trabalhos, bem como para acompanhar o processo editorial em curso.

Cada artigo será lido por no mínimo dois pareceristas. O(s) nome(s) do(s) autor(es) será(ão) omitido(s) quando enviado(s) aos pareceristas, para permitir o anonimato dos trabalhos em julgamento. Você será prontamente notificado por e-mail da decisão dos pareceristas. Como mencionado anteriormente, você também poderá acompanhar o andamento do seu artigo acessando o portal de revista.

Os artigos devem ser originais, relatos de caso, resenhas, revisões sistemáticas e integrativas não sendo aceita submissão simultânea a outras publicações.

Os tópicos seguintes irão tratar de ética e legalidade, estrutura do artigo e layout da página, considerações sobre direitos autorais e, finalmente, de instruções sobre como enviar a proposta.

## 2 ÉTICA E LEGALIDADE

A RASBRAN solicita o registro de ensaios clínicos para sua publicação. Ensaios clínicos feitos no Brasil devem ser registrados Sistema CEP/CONEP - na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (<http://conselho.saude.gov.br/comissoes-cns/conep/>).

Ensaios clínicos realizados em outros países podem ser registrados em diversas instituições, como o website <http://www.clinicaltrials.gov/> e outras.

Artigos envolvendo ensaios clínicos e demais estudos com seres humanos devem ser enviados acompanhados do número do registro e da Comissão de Ética Institucional onde foi aprovado. Não serão aceitos estudos realizados ilegalmente.

Pesquisas com animais deverão seguir as diretrizes do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONSEA. A legislação pode ser encontrada no website do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações <http://www.mctic.gov.br/mctic/opencms/institucional/concea/>. A adesão a esses princípios deve constar no artigo, por meio do número de registro e identificação da comissão de ética institucional onde foi aprovado.

Autores estrangeiros de artigos envolvendo pesquisas em humanos ou animais devem consultar a legislação de seu país e citar no artigo a adequação às normas e princípios éticos aplicáveis, bem como a fonte desses. Recomenda-se adequação à Declaração de Helsinque (<https://www.wma.net/what-we-do/education/medical-ethics-manual/>) e/ou às regras previstas pelo OLAW – EUA (*Office of Laboratory Animal Welfare* - <https://olaw.nih.gov/>).

As revisões sistemáticas deverão utilizar e estar adequadas os critérios do PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises).

O periódico RASBRAN segue o padrão estabelecido pelo ICMJE (*International Committee of Medical Journal editors*). Para mais informações úteis à boa preparação de um artigo, leia o documento “*Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*”, na íntegra no website [www.icmje.org](http://www.icmje.org). As principais diretrizes do documento original estão contidas neste manual.

## 3 ESTRUTURA E FORMATAÇÃO DO ARTIGO

Esta seção apresenta orientações quanto à estrutura e formatação do seu artigo. Quanto à formatação, este modelo já se encontra formatado de acordo com as diretrizes da RASBRAN. Para tornar mais fácil o processo, seguem algumas dicas.

Uma forma fácil de utilizar este modelo sem perder a formatação é utilizar a opção de Colar especial do editor de texto. Copie o trecho do texto que deseja colar neste modelo, selecione onde pretende colar e clique no menu **Editar ou Página Inicial**, escolha a opção **Colar especial** e em seguida em **Texto não formatado**.

### 3.1 Título do artigo

O título do artigo deve vir primeiramente no idioma original do artigo, em seguida, em inglês. Os artigos escritos em outro idioma o segundo título deverá ser em português. Use caixa-alta (letra maiúscula) apenas para a primeira letra do título do artigo, exceto para palavras onde o uso de caixa-alta e caixa-baixa (letras maiúsculas e minúsculas) se faz gramaticalmente necessário (por exemplo, nome de pessoas, cidades, etc.).

### 3.2 Nome(s) do(s) autor(es)

O(s) nome(s) do(s) autor(es), bem como os seus dados (ORCID iD, Instituição/Filiação, Resumo da biografia), deve(m) ser cadastrado(s) durante o processo de submissão do artigo no portal da revista. Se o artigo possuir mais de um autor, clicar em INCLUIR AUTOR e preencher os campos. No momento da submissão todos os autores deverão ser incluídos, pois não poderá ser adicionado posteriormente.

O(s) nome(s) do(s) autor(es) deve(m) ser omitido(s) no corpo de texto. Para garantir que seu artigo seja revisado às cegas, bem como a propriedade dos documentos deverá ser removida. (Confira o passo a passo nas Diretrizes para autores). Para garantir que seu artigo seja revisado às cegas, não inclua em sua redação seu nome, instituição ou qualquer outra menção que possa identificá-lo como autor.

### 3.3 Resumo

O resumo deve ser estruturado em objetivo, método, resultados e conclusão, escrito sem parágrafo ou títulos, com no mínimo 150 e no máximo 250 palavras. Assim como o título do artigo, o resumo deve ser apresentado primeiramente no idioma original do artigo, em seguida, em inglês e para aqueles em outro idioma, em português.

### 3.4 Palavras-chave

As palavras-chave, que definem o tema do estudo, devem vir após o resumo, incluindo no mínimo 3 e no máximo 6 termos de indexação, no idioma original do artigo. Consultar os descritores em Ciências da Saúde nos endereços eletrônicos: <http://decs.bvs.br> ou [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh).

As palavras-chave e *keywords* deverão ser colocadas abaixo do resumo e *abstract*, respectivamente.

### 3.5 Artigo

Os artigos devem ser divididos em Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusão. O artigo não deverá ultrapassar 25 páginas. Deve ser iniciado na mesma página do resumo/*abstract* e das palavras-chave (*keywords*).

### 3.6 Seções

O artigo não deve ter mais de três níveis de seções.



Quadro 1 - Exemplo de quadro.  
Legenda do quadro 1

### 3.6.2 Tabelas

Será usada tabela quando for necessário apresentar dados não discursivos e estes são essencialmente numéricos.

A indicação do título da tabela deverá ser na parte superior precedida da palavra designativa juntamente com número de ordem de ocorrência no texto. Devem ser apresentadas na mesma fonte do texto, com espaço 1,5 entre linhas e somente letra maiúscula nas iniciais do título, salvo nomes próprios. Recomenda-se que sejam colocados perto do parágrafo a que se referem. Não são mencionadas as fontes de tabelas, quando elaborada pelo próprio autor do artigo. Indicar a fonte quando retirada de outro documento. A seguir, são apresentados exemplos de tabelas.

Tabela 1 - Exemplo de tabela.

| <b>Título da coluna</b> |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Texto na tabela         | 01                      | 03                      | 05                      | 07                      |
| Texto na tabela         | 02                      | 04                      | 06                      | 08                      |
| <b>TOTAL</b>            | <b>03</b>               | <b>07</b>               | <b>11</b>               | <b>15</b>               |

Legenda da tabela 1

## 4 CONSIDERAÇÕES SOBRE DIREITOS AUTORAIS

Para evitar violação das leis de direitos autorais, não utilize longas e muitas citações de uma mesma fonte, ou figuras publicadas previamente sem um documento de autorização de uso dos direitos autorais. Isto também se refere a imagens produzidas por você autor, mas que já tenham sido publicadas em outro veículo, caso o seu direito autoral tenha sido transferido à editora. Autores que não fornecerem a autorização de uso de direitos autorais terão seus artigos devolvidos. Trataremos rigorosamente violações de direitos autorais.

## REFERÊNCIAS

As referências devem seguir o estilo Vancouver. Os periódicos devem ser abreviados segundo o “Catálogo NLM” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). As referências deverão ser numeradas consecutivamente segundo a ordem de citação no texto. Seguem exemplos de como as referências devem ser listadas:

### Artigos

1. Baladia E, Basulto J. Sistema de clasificación de los estudios en función de la evidencia científica. Dietética y nutrición aplicadas basadas en la evidencia (DNABE): una herramienta para el dietista-nutricionista del futuro. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2008;12(1):11-9.
2. Machado WM, Capelar SM. Avaliação da eficácia e do grau de adesão ao uso prolongado de fibra dietética no tratamento da constipação intestinal funcional. Rev. Nutr. [Internet]. 2010 [acesso em 2020 Fev 14];23(2). Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-5273201000200006&lng=isso&nrm=isso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-5273201000200006&lng=isso&nrm=isso&tlng=pt)

### Referenciando livros e teses

3. Gil A. Tratado de Nutrición. 2a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
4. Silva CLM. Características do suporte nutricional como preditores de sobrevida em pacientes graves [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2008.

### Referenciando websites

5. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da Incidência de câncer em 2008 no Brasil e nas cinco regiões (Estimates of cancer incidence in Brazil and the five regions) [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c1996-2007 [acesso em 2017 Dec 10]. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=1793/](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1793/).
6. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Política Nacional de Humanização da Atenção e Gestão do SUS. Acolhimento e classificação de risco nos serviços de urgência [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [acesso em 2020 Jul 10]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento\\_classificacao\\_risco\\_servico\\_urgencia.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_classificacao_risco_servico_urgencia.pdf)

Deve-se utilizar o padrão convencionado pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA. Para outros tipos de citação, consulte <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed>.