UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CAROLINE CABRAL ROBINSON

INTERVENÇÕES FÍSICAS EM INDIVÍDUOS COM NEUROPATIA DIABÉTICA

PORTO ALEGRE

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CAROLINE CABRAL ROBINSON

INTERVENÇÕES FÍSICAS EM INDIVÍDUOS COM NEUROPATIA DIABÉTICA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Rodrigo Della Méa Plentz

PORTO ALEGRE

2018

Catalogação na Publicação

Robinson, Caroline Cabral
INTERVENÇÕES FÍSICAS EM INDIVÍDUOS COM NEUROPATIA DIABÉTICA / Caroline Cabral Robinson. -- 2018.
90 p. : 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2018.

Orientador(a): Rodrigo Della Mea Plentz.

1. diabetes. 2. neuropatia diabética. 3. fisioterapia. 4. fototerpia. 5. vibração de corpo inteiro. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CERTIFICADO

Certificamos que **CAROLINE CABRAL ROBINSON** orientada pelo professor Rodrigo Della Méa Plentz apresentou a Tese de Doutorado intitulada **"Intervenções Físicas em Indivíduos com Neuropatia Diabética"** no dia 24/03/2017 junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, sendo considerada **aprovada**. Após a homologação da Tese de Doutorado receberá o título Doutora em Ciências da Saúde: Fisiologia e Patogênese.

Porto Alegre, 24 de março de 2017

CRISTIANE M. NOLASCO
Secretária Executiva
Pós-Graduação UFCSPA

Rua Sarmento Leite, 245 • Porto Alegre, RS • CEP 90050-170 • Fone: 0 xx 51 3303 9000 • Fax: 0 xx 51 3303.8810 • www.ufcspa.edu.br

Dedico este trabalho a todos os pacientes que voluntariamente participaram dos estudos aqui contidos.

Agradeço ao Professor Rodrigo Della Mea Plentz

pelas orientações ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”

– Simone de Beauvoir.

RESUMO

A neuropatia diabética é uma das complicações mais comuns do diabetes *mellitus* (DM), responsável por dor, alterações da sensibilidade e maior risco para o desenvolvimento de úlceras nos membros inferiores e amputações. O adequado controle metabólico do DM é o principal fator preventivo da neuropatia. Todavia, o manejo dos sintomas da neuropatia, principalmente da dor neuropática, acaba sendo realizado através de medicamentos. Nem todos os pacientes conseguem aderir ao tratamento medicamentoso, seja pelos efeitos adversos seja por contraindicações. Nesse sentido, intervenções não medicamentosas alternativas ou complementares têm importante papel no manejo desses pacientes. As intervenções físicas são um exemplo. Dentre elas, a estimulação elétrica, já citada em diretrizes clínicas para o controle da dor neuropática, e o exercício físico para auxílio no controle metabólico, ambas amparadas por revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR). A foto estimulação por laser de baixa intensidade também é uma intervenção complementar para o tratamento da dor neuropática, que vem sendo substituída por alternativas mais acessíveis como diodos emissores de luz (LED). Além disso, novas modalidades de terapia física, como a vibração de corpo inteiro (VCI), têm sido investigadas para melhorar desfechos nestes pacientes. Apesar de essas duas últimas alternativas terem sido investigadas através de ECRs, os resultados são conflitantes, dificultando a tomada de decisão por parte do profissional. Dessa forma, propôs-se realizar revisões sistemáticas para sumarizar o efeito da fototerapia por LED infravermelho e da VCI em desfechos importantes para pacientes com diabetes e neuropatia diabética. A partir dessas revisões sistemáticas, foi possível identificar que a fototerapia por LED infravermelho promove pequena, porém significativa, melhora na sensibilidade plantar protetora de pacientes com neuropatia diabética, entretanto os efeitos são sustentados por poucas semanas. Em relação à dor neuropática, a evidência atual é fraca e demonstra não haver efeito do LED infravermelho sobre esse desfecho. A VCI combinada a exercícios promove pequena, porém significativa,

melhora no controle glicêmicos de pacientes com DM tipo 2, no entanto são necessários mais estudos para saber se este efeito é atribuído à VCI, ao exercício ou à combinação de ambos. Em pacientes com neuropatia diabética, também foi identificada pequena, porém significativa, redução da glicemia após intervenção com VCI. Não foram encontrados estudos que investigassem o efeito da VCI na sensibilidade plantar protetora de pacientes com neuropatia diabética e, apesar de estudos primários indicarem benefícios da utilização de VCI na redução da dor neuropática e no equilíbrio desses indivíduos, os estudos apresentam alto risco de viés e a qualidade da evidência torna-se pouco confiável. Por fim, conclui-se que há espaço para mais ECRs com baixo risco de viés para fortalecer a qualidade das evidências atuais.

Palavras-chave: diabetes, neuropatia diabética, fisioterapia, fototerapia, vibração de corpo inteiro, dor neuropática, sensibilidade plantar protetora

ABSTRACT

Diabetic neuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus (DM), responsible for pain, changes in sensitivity and increased risk for foot ulceration and amputation of the lower limbs. Proper metabolic control of diabetes is the main preventive factor for neuropathy. However, the management of the symptoms of neuropathy, especially neuropathic pain, is performed by medication. Given the adverse effects and contraindications patients can presents problems in adhere to drug treatment. In this sense, alternative or complementary drug interventions have an important role in the management of these patients. Physical interventions are an example. Among them, electrical stimulation, as quoted in clinical guidelines for the management of neuropathic pain, and physical exercise to aid in metabolic control, both supported by systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs). The low intensity laser photo stimulation is also an additional intervention for the treatment of neuropathic pain that has been replaced by more available alternatives such as light emitting diodes (LED). In addition, new therapeutic modalities such as whole body vibration (WBV), have been investigated to improve outcomes in these patients. Both the alternatives have been investigated by RCTs but the results are conflicting what in turn hamper professional decision-making. Thus, it was proposed to conduct systematic reviews to summarize the effect of infrared LED phototherapy and WBV on important outcomes for patients with DM and diabetic neuropathy. From these systematic reviews, we observed that infrared LED phototherapy promotes small but significant improvement in sensitivity to plant protective of patients with diabetic neuropathy, but the effects are sustained for a few weeks. In relation to neuropathic pain, current evidence is weak and demonstrates no effect on the infrared LED this outcome. The WBV in addition to exercises promotes small but significant improvement in glycemic control in patients with DM type 2, but more studies are needed to determine whether this effect is attributed to the vibration, exercise or a combination of both. In patients with diabetic

neuropathy, it was also identified small but significant reduction in blood glucose after intervention with WBV. No studies were identified investigating the effect of WBV on plantar tactile sensitivity in patients with diabetic neuropathy. Although primary studies indicated benefits of using WBV in reducing neuropathic pain and balance of these individuals, studies have a high risk of bias and the quality of the evidence becomes unreliable. Finally, it is concluded that more RCTs with low risk of bias were required to strengthen the quality of the current evidence.

Keywords: diabetes, diabetic neuropathy, physical therapy, phototherapy, whole body vibration, neuropathic pain, plantar tactile sensitivity

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2. REFERENCIAL TEÓRICO 18
2.1 DIABETES E NEUROPATIA DIABÉTICA 18
2.1.1 Diabetes 18
2.1.3 Avaliação da neuropatia diabética sensorimotora 24
2.1.4 Neuropatia diabética sensorimotora dolorosa 26
2.1.5 Manejo da neuropatia diabética sensorimotora 27
2.2 RECURSOS FÍSICOS NO MANEJO DA NEUROPATIA DIABÉTICA 28
2.2.1Estimulação elétrica 28
2.2.2 Fotoestimulação 30
2.2.3 Exercício físico 31
2.2.4 Vibração de corpo inteiro 33
2.5 REFERÊNCIAS 36

3.OBJETIVOS 46
3.1 OBJETIVO GERAL 46
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 46

4. ARTIGOS 47
4.1 ARTIGO 1 47
4.2 ARTIGO 2 47
4.3 ARTIGO 3 47

5. CONCLUSÃO 65

ANEXO 1 66
ANEXO 2 79

1 INTRODUÇÃO

O diabetes *melittus* (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos metabólicos (1). Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial (1). São três os principais tipos de DM: o tipo 1 (DM1), que ocorre por destruição das células β do pâncreas, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina; o tipo 2 (DM2), que ocorre por resistência à insulina e deficiência de insulina; e o gestacional, que ocorre durante o período gestacional, mas aumenta o risco de desenvolver DM2 no futuro (1).

O DM acomete cerca de 415 milhões de indivíduos entre 29 e 79 anos de idade no mundo, sendo cerca de 90% o DM2 (2). Estima-se que os países em desenvolvimento contribuam com cerca de 80% desses números (3). Para 2040, a expectativa é de 642 milhões de indivíduos com essa condição (2). Em razão desse cenário, o DM é considerado uma epidemia, configurando como um importante agravo em saúde pública e sendo responsável por complicações que comprometem a sobrevida, a produtividade e a qualidade de vida dos indivíduos (3).

A complicação mais comum do DM é a neuropatia diabética, atingindo prevalência de até 50% dos indivíduos (4). Entretanto, essa prevalência pode alcançar valores próximos a 100%, dependendo da sensibilidade do método diagnóstico utilizado (1,3). A lesão neurológica, causada por danos na microcirculação decorrentes da hiperglicemia crônica, envolve todo o sistema nervoso periférico em seus componentes sensorimotor e autônomo (3). Por ser de mais fácil diagnóstico, a neuropatia sensorimotora é mais prevalente, sendo considerada a neuropatia diabética típica (5). Por depender de métodos com menor viabilidade clínica, a neuropatia autonômica acaba sendo identificada mais tarde, tornando-se a segunda forma mais prevalente (3). Assim, as manifestações clínicas da neuropatia diabética variam amplamente, desde

sintomas sensitivos, somáticos ou autonômicos específicos, inespecíficos até apresentações assintomáticas (3,5).

Diversos prejuízos sensitivos e motores estão presentes na neuropatia diabética sensorimotora ou neuropatia diabética periférica (NDP), podendo levar à dor neuropática, alterações da sensibilidade, comprometimento do tempo e intensidade da resposta proprioceptiva e reflexa, fraqueza muscular em membros inferiores, causando grande impacto na realização de atividades da vida diária e, consequentemente, na qualidade de vida (6,7,8,9,10). Esses fatores também interferem na coordenação motora, no desempenho da marcha e, junto à perda da sensibilidade protetora dos pés, aumentam o risco para a ocorrência de quedas e de úlceras plantares (11,12).

O adequado controle metabólico do diabetes é o principal fator preventivo da neuropatia, inibindo o aparecimento de lesões, reduzindo a intensidade e extensão no DM1 e a progressão no DM2 (13-18). Adicionalmente, estudos sugerem que o adequado controle metabólico pode melhorar a neuropatia já estabelecida (3). Entende-se por controle metabólico do diabetes o adequado manejo glicêmico, que advém não apenas do uso da insulina ou dos antiglicemiantes orais, mas também por mudanças no estilo de vida, que incluem: a alimentação adequada, a manutenção da massa corporal, a realização de exercícios físicos, a cessação do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas (15,19).

Além disso, medidas farmacológicas coadjuvantes são indicadas, como o uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina ou agentes antioxidantes tais como o ácido alfa-lipoico, a benfotiamina e o ácido tióctico (3,5). Para o controle da dor neuropática, fármacos com ação no sistema nervoso central são os mais indicados (5). Entretanto, para as medicações atualmente disponíveis ou em pesquisa, há a necessidade crescente de novos estudos para identificar quais as mais eficazes para maximizar o alívio da dor, minimizar os

efeitos adversos não desejáveis expressivos nessas medicações, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (3,5).

São desfechos importantes para o indivíduo com neuropatia diabética, o controle dos níveis glicêmicos e da dor neuropática, a manutenção da sensibilidade protetora dos pés e a prevenção de quedas, que, em conjunto, impactam diretamente na qualidade de vida relacionada à saúde (3,5,15,19). Para tanto, o tratamento da neuropatia diabética deve ser multiprofissional e a identificação de intervenções coadjuvantes, eficazes e seguras, ainda é necessária (21).

Modalidades físicas de tratamento são opções que apresentam poucas contraindicações, raros efeitos adversos, além de interação medicamentosa praticamente nula (22). Alguns exemplos são a estimulação elétrica, a fotoestimulação e os exercícios físicos (23,24). Tais abordagens não invasivas têm demonstrado uma boa relação custo-benefício a curto e longo prazo no que diz respeito à prevenção e ao gerenciamento de complicações crônicas relacionadas ao DM, com impacto positivo sobre a qualidade de vida (23-25).

Diversos estudos identificaram melhora da dor neuropática com o uso da estimulação elétrica (26-28) e melhora da sensibilidade plantar protetora com o uso da fotoestimulação, através de laser infravermelho de baixa intensidade (29). Entretanto, o laser é uma tecnologia cara e tem sido substituída por tecnologias mais acessíveis como o LED (light-emitting diode, ou, diodo emissor de luz), em diversas áreas (30). Em relação ao seu uso como intervenção complementar na NDP, alguns estudos investigaram seu efeito, mas os resultados são controversos em relação à melhora dos sintomas de dor neuropática e a manutenção da sensibilidade plantar protetora (31-33).

Em relação ao exercício físico, já está bem estabelecido que, por possuir ação sistêmica, melhora o controle glicêmico e a sensibilidade à insulina em indivíduos com diabetes (19,20,34,35). O exercício físico é uma das recomendações que fazem parte da mudança no estilo de vida e, por colaborar com o controle metabólico do diabetes, acaba sendo um fator de

proteção e manejo das complicações, dentre elas, a NDP (19,20). O grande problema é que o desenvolvimento do diabetes, essencialmente o DM2, está associado a hábitos de sedentarismo e ao sobrepeso, outro fator muitas vezes limitante e que desestimula a prática de atividades (18). Além disso, diabéticos com NDP necessitam de cuidado adicional em relação ao tipo de atividade devido aos déficits na sensibilidade protetora dos pés, que os tornam mais suscetíveis a lesões (19).

A vibração de corpo inteiro (VCI) é uma intervenção alternativa que permite aliar estímulos mecânicos à atividade física (36). Essa intervenção é aplicada a partir de uma plataforma que gera vibrações em determinadas frequências e amplitudes, e sobre a qual o indivíduo geralmente permanece em ortostase (36). A VCI pode variar conforme a frequência, a amplitude, a aceleração e o tempo de vibração, e ainda, quanto ao tipo de geração da vibração: oscilatória ou síncrona. A vantagem dessa intervenção está em alcançar resultados próximos ao de uma atividade física, adquiridos num menor tempo diário de uso e numa intensidade menor de esforço, uma vez que a vibração atuaria como incremento ao esforço realizado durante sua aplicação (36).

A VCI vem sendo estudada em adultos (37), idosos institucionalizados ou não (38,39), em mulheres pós-menopausa (40) e como forma de terapia em populações com doenças específicas, com a expectativa de melhorar desfechos físicos e funcionais (41-44). Diversas meta-análises demonstram que a VCI, associada ou não a um exercício, tem efeitos muito semelhantes a intervenções ativas, porém, ainda, são necessários estudos para determinar quais os parâmetros mais adequados para cada população e desfecho esperado (37-44). Em indivíduos com diabetes, alguns ensaios clínicos randomizados avaliaram o efeito da VCI no perfil glicêmico, metabólico e funcional de pacientes com DM2 (45-48). Entretanto, analisados individualmente, esses estudos apresentam resultados inconsistentes. Em pacientes com NPD, os estudos disponíveis (49-52) parecem ter limitações metodológicas, o que dificulta o

entendimento do atual nível de evidência dessa intervenção em desfechos importantes para esses pacientes.

Uma forma de minimizar controvérsias em estudos com estimativas divergentes é através da Revisão Sistemática. Trata-se de um estudo secundário que sumariza evidências provenientes de estudos primários, conduzidos para responder uma questão específica de pesquisa e auxiliar no processo de decisão sobre recomendação da aplicação da evidência (53). A Revisão Sistemática utiliza um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reprodutível, que localiza, avalia e sintetiza o conjunto de evidências dos estudos científicos para obter uma visão geral e confiável da estimativa do efeito da intervenção, além de apontar soluções para o fortalecimento da confiança na evidência (54).

Considerando que as informações acerca do efeito da VCI e da fototerapia por LED em indivíduos com DM2 e indivíduos com NDP, disponíveis em estudos primários, são controversas, a presente tese sumarizou, através de Revisões Sistemáticas, o efeito dessas intervenções em desfechos de saúde, importantes para estes indivíduos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DIABETES E NEUROPATIA DIABÉTICA

2.1.1 Diabetes

O diabetes *mellitus* (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos metabólicos (1). Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial (1).

Conforme a Associação Americana de Diabetes (ADA) (1), referência adotada pelo Brasil para o diagnóstico e tratamento dessa condição, a classificação do diabetes inclui quatro classes clínicas, sendo três as principais:

- Diabetes tipo 1 (DM1), que ocorre por destruição das células β do pâncreas, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina, podendo ser de origem autoimune ou idiopática e, geralmente diagnosticado na infância;
- Diabetes tipo 2 (DM2), que ocorre por resistência à insulina e deficiência de insulina, causado por interação de fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais associados estão sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento. Pode ocorrer em qualquer idade, mas geralmente é diagnosticado na quarta década de vida;
- Diabetes gestacional (DMG), que ocorre por qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Na maioria dos casos, há reversão para a tolerância normal após a gravidez, porém há risco de 10 a 63% de desenvolvimento de DM2 dentro de 5 a 16 anos após o parto.

Existem outros tipos específicos de diabetes, provenientes de outras causas tais como defeitos genéticos do funcionamento das células β do pâncreas ou da ação da insulina, doenças

exógenas ou endógenas que danifiquem o pâncreas, indução do diabetes por drogas, substâncias químicas ou infecções, mas a incidência desses representa menos de 1% da incidência geral (1).

A frequência do DM está assumindo proporções epidêmicas (2). Em termos mundiais, estima-se que ao final de 2015, cerca de 415 milhões de indivíduos entre 29 a 79 anos de idade viviam com DM, sendo 90% DM2 (2). Os países em desenvolvimento contribuem com cerca de 80% desses números e pode-se dizer que, atualmente, para cada 11 pessoas, uma tem diabetes (2). A projeção para 2040 não é animadora, pois são estimados 642 milhões de indivíduos vivendo com diabetes, grande parte subdiagnosticado (2). O número de diabéticos está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da progressiva prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevida de pacientes com DM (54).

No Brasil, dados de 2014 estimaram 11,9 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes (55). Essa estimativa certamente é subestimada, uma vez que, em estudos de menor abrangência, metade dos indivíduos diagnosticados durante o estudo desconhecia que já viviam com níveis glicêmicos elevados (55).

Conforme a ADA (1) o diagnóstico do DM pode ser confirmado através de quatro critérios diferentes, sendo três critérios utilizando os valores de glicemia, e um critério, a hemoglobina glicada:

1) Sintomas de hiperglicemia (poliúria, polifagia e excessiva perda de peso) e glicose plasmática casual $\geq$ 200 mg/dL, sendo a glicemia plasmática casual definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição; ou

2) Glicose plasmática em jejum de, no mínimo, 8 horas $\geq$ 126 mg/dL; ou

3) 2 horas após a ingesta de 75 g de glicose anídrica dissolvida em água: glicose plasmática $\geq$ 200 mg/dL; ou

4) Exame de hemoglobina glicada (Hb A1c) $\geq$ 6,5%.

O critério utilizado deve ser repetido em mais um dia, caso o valor tenha ficado abaixo do esperado para hiperglicemia no primeiro exame (1). Já o critério 4 deve ser repetido pelo menos mais uma vez em um horário diferente do primeiro exame (1).

Sua natureza crônica, a gravidade das complicações e os meios necessários para controlá-la tornam o DM uma doença muito onerosa (56). Nos EUA, estimou-se que os custos dos cuidados de saúde para um indivíduo com diabetes eram duas ou três vezes maiores do que para um indivíduo sem a doença (57). Os custos intangíveis (por exemplo, dor, ansiedade e perda de qualidade de vida) também apresentam grande impacto na vida das pessoas com diabetes e seus familiares, o que é difícil de quantificar (57).

2.1.2 Neuropatia diabética

Dentre as principais complicações do DM, a neuropatia diabética é a mais comum, atingindo, prevalência de 50% até 100%, dependendo do teste diagnóstico utilizado, comparada a 25-30% da retinopatia e 20% da nefropatia diabética (58).

Segundo Tesfaye e colaboradores (5), a definição de neuropatia diabética, para a prática clínica, é "a presença de sintomas e/ou sinais de disfunção nervosa periférica em indivíduos diabéticos, após a exclusão de outras causas". A lesão neurológica se desenvolve em função de alterações microvasculares (*vasa nervorum*), decorrentes da hiperglicemia crônica e de danos causados pelas disfunções metabólicas que acompanham o DM (hiperatividade da via dos polióis, glicação não enzimática dos tecidos, estresse oxidativo, entre outras anormalidades metabólicas) (59). Assim, o sistema nervoso periférico é acometido amplamente em seus componentes sensorimotor e autônomo (3).

Por ser de mais fácil diagnóstico, a neuropatia sensorimotora é mais prevalente, sendo considerada a neuropatia diabética típica (5). Por depender de métodos com menor viabilidade clínica, a neuropatia autonômica acaba sendo identificada mais tarde, tornando-se a segunda forma mais prevalente (3). Assim, as manifestações clínicas da neuropatia diabética variam

amplamente, desde sintomas sensitivos, somáticos ou autonômicos específicos, inespecíficos até apresentações assintomáticas (3,5).

A fisiopatologia da neuropatia diabética é caracterizada pela progressiva perda de fibras nervosas, que apresenta um padrão sistêmico com direcionamento do acometimento de distal para proximal, relacionado com o diâmetro das fibras; as fibras finas são preferencialmente afetadas em estágios iniciais da doença, seguidas pelo comprometimento das fibras grossas, evidenciado por redução da velocidade de condução nervosa ou redução da sensibilidade vibratória (59). Durante o ativo processo de degeneração de fibras nervosas, surgem sintomas como dor ou parestesia (sintomas positivos). Já quando as fibras foram perdidas, há perda de sensibilidade (sintomas negativos). O risco dos sintomas negativos é justamente a falta de queixa do paciente diabético e, consequentemente, o maior risco de úlceras plantares (59).

Na tentativa de elucidar os mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam a neuropatia diabética, várias hipóteses foram propostas:

a) Hiperatividade da via dos polióis. Como a célula nervosa não necessita de insulina para captação de glicose, sua concentração no tecido perineural reflete a concentração plasmática. As enzimas aldose-redutase e a sorbitol-desidrogenase, presentes nos tecidos nervosos, ativam a via do poliol. A primeira catalisa a transformação da glicose em sorbitol, enquanto que a segunda catalisa a transformação do sorbitol em frutose. Como as enzimas frutase e fosfo-frutase, que participam da metabolização do sorbitol e da frutose, apresentam uma atividade funcional limitante, e, como o sorbitol e a frutose não se difundem facilmente pela membrana plasmática, ocorre acúmulo gradual de sorbitol e de frutose no interior das fibras nervosas de indivíduos hiperglicêmicos (60). Quando a sorbitol-desidrogenase é baixa ou ausente, como ocorre nas células nervosas e dos rins, retina e cristalino de indivíduos diabéticos, ocorre o acúmulo de sorbitol, que origina aumento da osmolaridade intracelular com consequente influxo de água, podendo resultar em lesão celular osmótica (61). O acúmulo de

sorbitol também está associado com redução no conteúdo do mioinositol intraneural, resultando em queda no metabolismo do fosfoinositídeo e menor atividade de diacilglicerol, proteína cinase C e da Na^+-K^+ ATPase, levando à disjunção axono-glial e danificando a fibra, podendo ser a primeira anormalidade estrutural da neuropatia diabética (62).

b) Glicação não-enzimática das proteínas estruturais. Essa se refere ao processo pelo qual a glicose se une quimicamente e irreversivelmente ao grupo amino das proteínas sem a ajuda de enzimas, sendo que o grau de glicação está diretamente relacionado com o grau de glicemia (62). A glicação de proteínas de vida longa da parede dos vasos é potencialmente patogênica. Nos vasos calibrosos, pode causar o aprisionamento da lipoproteína de baixa densidade na íntima, acelerando dessa forma a aterogenese. Nos capilares, as proteínas plasmáticas, tipo albumina, fixam-se na membrana basal glicosilada, sendo responsáveis, em parte, pela maior espessura da membrana basal, característica da microangiopatia diabética. Essa última, quando instalada nos *vasa nervorum*, contribui para a instalação da neuropatia diabética (62).

c) Comprometimento da ação de fatores tróficos e de crescimento nervoso. Para o crescimento normal, manutenção e regeneração do sistema nervoso periférico é necessário o transporte retrógrado, para o corpo celular, dos fatores de crescimento neuronais (63). Porém, a hiperglicemia constante pode tanto diminuir a síntese de fatores de crescimento em neurônios ou células de Schwann, quanto interromper o transporte retrógrado para o corpo celular neuronal (63).

d) Alterações vasculares e hipóxia endoneural. Alterações microvasculares, principalmente dos ramos do *vasa nervorum*, tais como espessamento e duplicação da membrana basal e proliferação do epitélio vascular, com consequente obstrução do lúmen vascular, provocariam, secundariamente, lesão multifocal do nervo devido à hipóxia. Nos estágios mais avançados pode ocorrer a desmielinização. Acredita-se que o processo de

glicação não enzimática das proteínas, causado pela hiperglicemia crônica, possa ser responsável pelo dano microvascular, pois afetaria principalmente as proteínas da matriz extracelular, ocasionando espessamento da membrana basal (61). Stevens e colaboradores (63) sugerem que o oxido nítrico possa ser a ponte de ligação entre as hipóteses metabólica e vascular na patogênese da neuropatia diabética. Em animais, logo após a indução do DM, defeitos metabólicos diminuem a síntese de oxido nítrico no endotélio vascular ou no gânglio simpático e diminuição do fluxo sanguíneo neural. Além disso, o óxido nítrico pode estar envolvido em alterações no metabolismo do nervo somático, no qual a atividade da Na+/K+ATPase é prejudicada pelo mecanismo que envolve fosfoinositídio e diacilglicerol, podendo, consequentemente, afetar a velocidade de condução nervosa, independentemente de isquemia (63).

e) Mecanismos imunológicos. A ocorrência de lesões inflamatórias, caracterizadas por infiltrações de linfócitos T e B, macrófagos e eosinófilos ao redor de vasos epineurais onde há degeneração axonal de fibras mielinizadas e amielínicas, sugere que, em alguns casos, mecanismos inflamatórios estejam relacionados com a gênese da neuropatia diabética (60).

f) Estresse oxidativo. No DM, o estresse oxidativo produz radicais livres de oxigênio e redução da atividade antioxidante, em decorrência da auto-oxidação da glicose, da glicação protéica, da micro e macroangiopatia relacionada à hipóxia e da menor formação de glutationa reduzida (64). Alguns autores atribuem a diminuição nos níveis de glutationa a uma grande atividade na via dos polióis, já que a glutationa redutase (enzima que regenera a glutationa reduzida) compete com a aldose redutase pelo NADPH (64). Em adição, o estresse oxidativo é intensificado no DM pela redução nos níveis da enzima superóxido dismutase, que catalisa a conversão do O2- (radical superóxido) em H2O2 (peróxido de hidrogênio) (64).

g) Comprometimento do metabolismo dos lipídeos. A redução na formação do ácido γ-linoleico e aracdônico, a partir do ácido linoleico, pode ser induzida pela hiperglicemia e

hipoinsulinemia (60). Isso pode reduzir a síntese de muitos eicosanóides biologicamente importantes e acumular ácidos graxos tóxicos de cadeia longa no nervo periférico (60). As anormalidades no metabolismo dos ácidos graxos podem ser tanto causa como consequência da redução do fluxo sanguíneo neural (hipóxia endoneural), sendo que as alterações na produção e ação de prostaglandinas poderiam estar intermediando os componentes metabólico e vascular da neuropatia diabética periférica (65). Anormalidades no metabolismo dos ácidos graxos, relacionadas a alterações nos níveis de carnitina, predispondo ao desenvolvimento de neuropatias diabéticas, também têm sido relatadas por diversos autores (65). A carnitina, estando diminuída, pode conduzir a defeitos no transporte de ácidos graxos, através da membrana mitocondrial interna, com consequente prejuízo da β-oxidacão, acarretando em acúmulo de lipídeos que modulam a atividade de algumas enzimas importantes como a proteína quinase C e a Na+-K+ ATPase (65). Entretanto, o mecanismo preciso para a deficiência de carnitina observada em indivíduos e animais diabéticos não está definido.

Uma das principais complicações da neuropatia diabética é o pé diabético, considerado um desafio para a saúde pública, tanto no manejo, quanto nas consequências que podem levar a amputações e invalidez (66). Pacientes com neuropatia diabética frequentemente evoluem para um grau de desnervação de seus membros inferiores que pode culminar em anestesia (66). A ausência de dor acaba por desmotivar para os cuidados com os pés, propiciando a ocorrência de lesões ulcerativas (66). Além disso, essa disfunção sensorial, motora e autonômica contribui, ainda, para alterações proprioceptivas responsáveis por manter a postura e a locomoção normais, aumentando o risco para a ocorrência de quedas em indivíduos com NDP (67).

2.1.3 Avaliação da neuropatia diabética sensorimotora

A avaliação da neuropatia diabética é realizada através de testes de sensibilidade e testes motores, considerando ainda sinais e sintomas (5) incluídos em protocolos validados como, por exemplo, o *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) (68-72). O MNSI avalia a

preservação da sensibilidade protetora dos pés através do reflexo calcâneo por percussão do tendão, da sensibilidade vibratória testada com um diapasão metálico de 128 Hz posicionado na falange distal do primeiro pododáctilo e da sensibilidade tátil da região plantar do pé através de aplicação do monofilamento Semmes-Weisten 5.07 (10 g) na polpa do primeiro pododáctilo ou cabeça do primeiro metatarso, sendo complementado pela inspeção dos pés e por um questionário de sinais e sintomas (72).

O nível atual das evidências na literatura médica para o uso de métodos de triagem simples para a neuropatia diabética concentra-se, primariamente, no uso do monofilamento Semmes-Weinstein 5.07 ou 10 g (69). Esse instrumento permite um meio simples de avaliar a preservação da sensibilidade protetora e a alteração nesse teste foi estabelecida como fator de risco para o prognóstico de complicações da neuropatia (69). O monofilamento é estabelecido como um método reprodutível e prático (69). Vários estudos relatam sensibilidades e de até 95% e especificidade de 82% (69). A avaliação da sensibilidade vibratória, através do diapasão de 128 Hz, também é um método reprodutível quando realizada pelo protocolo “liga-desliga”, ou seja, o paciente informa quando sente a vibração e não por quanto tempo sente (69).

MNSI é uma estratégia precisa e abrangente, pois além de incluírem os testes de sensibilidade ainda consideram os sinais e sintomas do paciente (72). Estratégias assim são mais adequadas para protocolos de pesquisa do que para a clínica, tendo em vista o tempo necessário para sua aplicação (71). Entretanto, a ADA estabelece que sem a realização de testes quantitativos, como a avaliação da condução nervosa, não se pode quantificar o nível de desenvolvimento da neuropatia e recomenda que essa avaliação seja realizada em ensaios clínicos randomizados e estudos epidemiológicos (5).

Em relação à avaliação motora, os métodos incluem a avaliação clínica do reflexo calcâneo (64) e o desempenho de algum teste motor como a velocidade de caminhada em um trajeto de distância conhecida (12) ou a capacidade de caminhar sobre os calcanhares (73). Os

déficits motores são mais difíceis de reconhecer do que os déficits sensitivos e, por isso, a literatura sobre essa manifestação da neuropatia diabética é escassa (11). No campo da pesquisa, há grande variedade de métodos utilizados para a avaliação motora de indivíduos com neuropatia diabética, dentre os quais: avaliação isocinética da força muscular (11), avaliação da atividade mioelétrica através de eletromiografia de superfície (12), avaliação da intensidade do reflexo H (74), desempenho de testes motores que avaliam a velocidade de caminhada (70,71) e funções motoras mais complexas que envolvem o sistema sensitivo como a avaliação da estabilidade dinâmica (8).

2.1.4 Neuropatia diabética sensorimotora dolorosa

De todos os sintomas angustiantes da DPN, a dor é a principal razão para a procura de tratamento (75). Até 50% de todos os pacientes com NDP pode experimentar sintomas dolorosos, embora muitos podem não apresentar dor em intensidade suficiente para buscar tratamento (75).

O diagnóstico da DPN dolorosa é clínico e por exclusão, realizado a partir das queixas de dor de localização distal, distribuição simétrica e exacerbação noturna, com descrições de sintomas tais como dor em queimação, sensação de choque elétrico, dor em pontada, dor lancinante (muitas vezes descrita como “facada”), formigamento (parestesia) e dor de contato (alodinia), provocada pela roupa durante o dia ou lençóis à noite (75-78). A percepção alterada da temperatura pode ser descrita como sensação de "andar descalço em pedra fria" ou "andar descalço na areia quente” (78). Estes sintomas iniciam nos pés e progridem para todo o membro inferior de forma simétrica (75-78). A dor neuropática acaba estando associada à presença de fadiga, depressão e baixos níveis de qualidade de vida relacionada à saúde (75-78). Os exames de condução nervosa são importantes para excluir outras causas de dor, como radiculopatias, por exemplo (75-78).

Para avaliar a frequência e a intensidade dos sintomas de dor, a ADA recomenda o uso de escalas simples, que são os melhores métodos validados, como a escala análoga visual ou a escala numérica, tipo Likert, de 11 pontos (0 = sem dor a 10 = pior dor possível) (75). Para avaliar os sintomas de forma mais característica, assim como o impacto na qualidade de vida, o recomendado é o uso de escalas validadas especificamente para pacientes com dor neuropática, tais como: NeuroQol (75), Escala de Qualidade de Vida de Norfolk (76) e Questionário de Impacto da Dor Neuropática na Qualidade de Vida (NePIQoL) (77).

2.1.5 Manejo da neuropatia diabética sensorimotora

O adequado controle metabólico do DM é o principal fator preventivo da neuropatia, tanto inibindo o aparecimento de lesões, quanto sua intensidade e extensão no DM1 e reduzindo a progressão no DM2 (13-18). Alguns estudos também sugerem que o bom controle metabólico pode melhorar a neuropatia já estabelecida (15-18). Entende-se por controle metabólico do diabetes o adequado manejo glicêmico, que advém não apenas do uso da insulina ou dos antiglicemiantes orais, mas também por mudanças no estilo de vida que incluem a alimentação adequada, a manutenção da massa corporal, a realização exercícios físicos, a cessação do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas (15,19).

Entretanto, o tratamento da NDP acaba sendo medicamentoso (18). Algumas opções terapêuticas baseiam-se na patogênese da neuropatia diabética, como o uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou agentes antioxidantes tais como o ácido alfa-lipoico, a benfotiamina e o ácido tióctico (18). Todavia, o tratamento medicamentoso da neuropatia sensorimotora é geralmente dirigido aos sintomas e sinais da doença, especialmente quando o a queixa principal é a dor neuropática (18). As principais opções terapêuticas para as parestesias e dores da neuropatia diabética são medicamentos de ação no sistema nervoso central, tais como os antidepressivos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, duloxetina e venlafaxina) e medicamentos anticonvulsivantes (pregabalina e gabapentina) (18).

Contudo, para as medicações atualmente disponíveis ou em pesquisa, há a necessidade crescente de novos estudos com maiores amostras de pacientes para avaliar as medicações mais potentes para a gestão da neuropatia diabética no intuito de maximizar o alívio da dor, minimizar interações medicamentosas e reações adversas e superar as atuais contraindicações (18-21). Além disso, o tratamento da neuropatia diabética deve ser multiprofissional e a identificação de intervenções coadjuvantes, eficazes e seguras, ainda é necessária (21).

2.2 RECURSOS FÍSICOS NO MANEJO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

Modalidades físicas de tratamento são opções que apresentam poucas contraindicações, raras reações adversas, além de interação medicamentosa praticamente nula (22). Alguns exemplos são a estimulação elétrica, a fotoestimulação e os exercícios físicos (23,24). Tais abordagens não invasivas têm demonstrado uma boa relação custo-benefício a curto e longo prazo no que diz respeito à prevenção e ao gerenciamento de complicações crônicas relacionadas ao DM, com impacto positivo sobre a qualidade de vida (23,25).

2.2.1Estimulação elétrica

Dentre as intervenções físicas disponíveis para o tratamento complementar da neuropatia diabética, a mais estudada é a estimulação elétrica, com várias modalidades sendo investigadas. Este recurso físico é citado em diretrizes de manejo clinico (79), tendo resultados amparados por revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, principalmente relacionados ao manejo da dor neuropática (26-28). Em geral, os estudos com estimulação elétrica investigam pacientes que não apresentaram melhora com o tratamento medicamentoso padrão para a dor neuropática ou que apresentam contraindicações a esses medicamentos.

Resultados de meta-análises o efeito da estimulação elétrica na sensibilidade plantar protetora e dor neuropática de indivíduos com NDP (26-28). Dentre as diversas modalidades disponíveis de estimulação elétrica, a transcutânea (TENS) apresentou efeito significativo no

alívio da intensidade dos sintomas de dor neuropática em comparação a intervenções placebo, demonstrando ser uma intervenção alternativa eficaz no tratamento paliativo deste desfecho (26,27). Entretanto, quando analisado mais detalhadamente através de meta-análise, considerando o tempo de seguimento, o efeito não se manteve ao longo do tempo. O efeito que foi visto em estudos de até seis semanas de seguimento se perdeu nos estudos com tempo de intervenção de 12 semanas (26).

Quando aplicada em alta frequência, o efeito da TENS estaria relacionado ao estímulo de fibras aferentes de maior diâmetro, inibindo neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal, impedindo a transmissão dos impulsos nociceptivos pelas fibras de pequeno diâmetro (fibras C amielínicas e fibras A-δ finamente mielinizadas) (80). Esse mecanismo de modulação periférica da dor é conhecido como teoria dos portões de dor (80). Outro mecanismo de modulação da dor associado ao uso da estimulação elétrica é a liberação de opióides endógenos (81). A literatura mais recente mostra que a TENS tanto em alta quanto em baixa frequência teriam ação sobre os receptores opióides (80-83). A baixa frequência da TENS ativaria preferencialmente os receptores μ-opióides e alta frequência da TENS, os receptores opióides delta (82,83).

Estudos primários demonstraram aumento significativo da circulação após aplicação da estimulação elétrica (84-87), inclusive demonstrando angiogênese mediada pela estimulação da liberação de fatores de crescimento vascular endotelial (88). Em teoria, esses resultados poderiam contribuir com a função nervosa, melhorando, assim, os níveis de sensibilidade plantar. Entretanto, em comparação a intervenções placebo, a estimulação elétrica não apresentou efeitos significativos que possam indicar sua utilização para melhora dos níveis de sensibilidade tátil em indivíduos com NDP (26,27).

2.2.2 Fotoestimulação

A fotoestimulação pode ser administrada a partir de diversas fontes emissoras de luz (23, 89-91). A utilização do laser de baixa intensidade possibilitou que a emissão de luz pudesse ser potencializada e ainda aplicada de forma atérmica (23, 89-91). Isso trouxe uma nova perspectiva na utilização dessa tecnologia, principalmente reduzindo efeitos adversos causados pelo calor. Assim o laser de baixa intensidade foi amplamente investigado na regeneração de tecidos e redução da dor (28) por estimular o aumento da perfusão tecidual. Além disso, já é bem estabelecido que os comprimentos de luz na faixa visível, são indicados para tratamentos superficais. Para tratamentos mais profundos, o comprimento de luz infravermelho, ou próximo ao infravermelho, na faixa dos 750 a 1.300 nanômetros, são os mais recomendados por possuírem maior penetração através dos tecidos (92).

Sugere-se que o laser infravermelho promova vasodilatação por aumentar a liberação de óxido nítrico (NO) a partir da hemoglobina (93). Essa célula, além de armazenar NO, é uma célula fotorreceptora para a luz infravermelha. Assim, quando estimulada por este comprimento de onda, libera parte do NO que armazena (93).

O NO está envolvido no crescimento capilar e vasodilatação do leito vascular em modelos animais, aumentando a microcirculação capilar, facilitando a oxigenação e a disponibilidade de fatores de crescimento endógenos para o tecido danificado (93,94). Outros efeitos biológicos do laser infravermelho são o aumento do metabolismo celular, estimulando a produção mitocondrial de ATP, assim como promoção da homeostase celular (95). O laser de baixa intensidade ainda é um recurso caro. Dada a necessidade de produzir luz coerente, os dispositivos permitem tratamentos pontuais e em pequenas áreas, além de consumirem bastante energia e dependerem de aplicação especializada (30).

Nesse sentido, como fonte alternativa, a luz não-coerente emitida por diodos (LED), tem sido investigada com o propósito de substituir o laser de baixa intensidade e diversas aplicações (30). Além de produzirem luz em comprimentos de onda semelhantes aos dos lasers,

dispositivos LED consomem pouca energia, permitem o tratamento de grandes áreas em menor tempo e flexibilidade de acordo com a geometria anatômica (30). Além disso, permitem a auto-aplicação e o uso domiciliar de forma bastante segura (30).

O uso de LED monocromático infravermelho foi aprovado pela Food and Drug Administration nos Estados Unidos como um tratamento adjuvante para aumentar a circulação e a redução da dor, com base nos efeitos do laser infravermelho de baixa intensidade (96). Diferente da aplicação pontual do laser, a terapia com LED é aplicada através de almofadas com matrizes de LED e denominada fototerapia ou energia infravermelha monocromática (ou MIRE, monochromatic infrared energy) (97).

A MIRE vem sendo investigada com o objetivo de melhorar a sensibilidade plantar e sintomas de dor de pacientes com NDP (97-99). Embora muitos ensaios clínicos, controlados (99, 100-106) ou não (97,98,107-110), avaliaram os efeitos da MIRE sobre a restauração da sensibilidade plantar e alívio da dor em pacientes com NDP nos últimos anos, os resultados são contraditórios e a eficácia de tais intervenções ainda não são determinados para esta população.

2.2.3 Exercício físico

A atividade física é definida como qualquer movimento corporal pela contração dos músculos esqueléticos, que requer gasto energético maior que em repouso (111). O exercício físico é caracterizado como uma modalidade de atividade física, sendo esse, planejado, estruturado e realizado de forma repetitiva com a finalidade da melhora de um ou mais componentes da aptidão física (111). Este tem sido utilizado com a finalidade de controlar a glicemia, auxiliar no controle do peso corporal e reduzir os riscos de doenças cardiovasculares (111-114).

Durante a realização do exercício físico ocorrem várias respostas fisiológicas cardiovasculares e metabólicas adaptativas. A contração muscular aumenta a captação da glicose sanguínea e esse aumento é maior nas intensidades superiores a 50% do consumo

máximo de oxigênio (VO2máx) (115). A magnitude desse aumento de captação da glicose muscular é influenciada pela intensidade e duração do exercício físico. A energia para esse aumento de consumo provém de estoques musculares de glicogênio, triglicerídeos, ácidos graxos livres e de glicose de origem hepática (115). A prática de exercícios físicos regulares também traz uma série de benefícios, tais como a melhora da qualidade de vida (116), redução do risco cardiovascular, de acidente vascular cerebral, do desenvolvimento de hipertensão arterial, DMT2, osteoporose, obesidade, câncer de cólon, câncer de mama, ansiedade e depressão (117).

Com o objetivo de alcançar todos os benefícios que o exercício físico pode trazer, metabólicos (um melhor controle glicêmico) ou não, a ADA recomenda que o exercício físico deva ser realizado por, pelo menos, 150 minutos por semana, com atividade aeróbica de intensidade moderada (50-70% da frequência cardíaca máxima), devendo ser realizado três dias por semana, com intervalos de, no máximo, dois dias sem exercício físico (118).

Dados de meta-análises realizadas em pacientes com DMT2 que realizaram exercício físico aeróbico em comparação àqueles que não realizaram intervenção alguma, mostraram que esse tipo de exercício é capaz de reduzir a HbA1c de forma eficaz em aproximadamente 0,5%, além de melhorar a resposta à insulina, diminuir lipídios no sangue, reduzir tecido adiposo visceral e triglicerídeos, porém, sem mudanças no colesterol (121).

Portanto, o exercício físico é uma das recomendações que fazem parte da mudança no estilo de vida e, por colaborar com o controle metabólico do diabetes, acaba sendo um fator de proteção e manejo do DM2 e das complicações do diabetes, independentemente do tipo, dentre elas, a NDP (111-123). O grande problema é que o desenvolvimento do diabetes, essencialmente o DM2, está associado a hábitos de sedentarismo e ao sobrepeso, outro fator muitas vezes limitante e que desestimula a prática de atividades (18). Além disso, diabéticos

com NDP necessitam de cuidado adicional em relação ao tipo de atividade devido aos déficits na sensibilidade protetora dos pés, que os tornam mais suscetíveis a lesões (19).

A mudança na recomendação da ADA, a partir de 2009, liberando exercícios com sobrecarga de peso para indivíduos com neuropatia sem ulceração nos pés, guardados os cuidados com a inspeção rotineira dos pés (124,125), fez com que surgissem vários estudos sobre modalidades mais intensas de exercício direcionas à essa população, permitindo avaliar o impacto da intervenção na degeneração nervosa periférica e em desfechos importantes para a qualidade de vida desses pacientes, tais como a estabilidade postural e a intensidade da dor neuropática (124).

Apesar dos estudos individuais apontarem benefícios em relação a esses desfechos e, inclusive, no aumento da densidade nervosa epidermal (125), duas meta-análises (126,127) concluíram que a evidência atual sobre o efeito do exercício em desfechos específicos para essa população ainda é fraca e mais estudos com melhor qualidade metodológica e padronização da mensuração dos desfechos, ainda são necessários. Além disso, a dor neuropática acaba sendo uma barreira para a aderência ao exercício (124). A evidência para manutenção da prática de exercícios regulares ainda vem de evidências indiretas do impacto no controle glicêmico em indivíduos com DM sem complicações instaladas, devendo ser incentivado em indivíduos com NPD (34,35).

2.2.4 Vibração de corpo inteiro

A vibração de corpo inteiro (VCI) é uma intervenção alternativa que permite aliar estímulos mecânicos à atividade física (36). Essa intervenção é aplicada a partir de uma plataforma que gera vibrações em determinadas frequências e amplitudes, e sobre a qual o indivíduo geralmente permanece em ortostase (36). A VCI pode variar conforme a frequência, a amplitude, a aceleração e o tempo de vibração, e ainda, quanto ao tipo de geração da vibração: oscilatória ou síncrona (36). A vantagem dessa intervenção está em alcançar resultados

próximos ao de uma atividade física, adquiridos num menor tempo diário de uso e numa intensidade menor de esforço, uma vez que a vibração atuaria como incremento ao esforço realizado durante sua aplicação (36).

Os efeitos sobre o desempenho muscular ocorrem, supostamente, via potenciação neurogênica, envolvendo reflexos espinhais e ativação muscular baseada no reflexo tônico vibratório (128). Supõe-se que fatores neurais semelhantes àss mudanças neurais observadas após várias semanas de treino convencional de força e resistência sejam responsáveis pelos efeitos benéficos na função muscular (129,130).

Além disso, propõe-se que a VCI aumente a atividade dos fusos musculares que provoca uma resposta reflexa ao estiramento causada por uma mudança rápida e pequena no comprimento do músculo (128), o que seria importante para indivíduos com problemas neurológicos ou musculares. A mudança na atividade muscular parece levar a um pequeno aumento na captação oxigênio, levando a um aumento no gasto energético muscular com efeitos positivos sobre aspectos cardiovasculares como pressão arterial, fluxo sanguíneo e frequência cardíaca. As respostas musculares podem, por sua vez, disparar respostas hormonais específicas, como o aumento nos nívies de testosterona e de hormônio do crescimento (128).

A maioria das plataformas de vibração produz oscilações sinusoidais periódicas, em que a energia é transferida da máquina vibratória para o corpo humano. A carga vibratória é dependente de quatro parâmetros: frequência, amplitude, aceleração e duração. O número de ciclos de oscilação determina a frequência, a amplitude refere-se ao deslocamento do movimento oscilatório (Figura 2), a aceleração (m/s2 ou g) determina a magnitude e, a duração refere-se ao tempo de exposição à vibração (36).

Amortecimento e rigidez são dois outros fatores que precisam ser considerados (131). É provável que a vibração seja amortecida pelos tecidos, e que a energia mecânica absorvida por essas estruturas leve à geração de calor. Em ortostase, ao contrário do que agachado, ocorre

uma forte transmissão da vibração para a cabeça, que pode ser amortecida com aumento do ângulo do joelho em 10 a 30° de flexão (132).

A aceleração gerada pelas vibrações mecânicas da plataforma vibratória é mais um parâmetro da VCI, que é o produto da Velocidade angular (2 π f)2 e da Amplitude pico a pico (A), em que a magnitude é expressa em m/s2 ou em múltiplos de gravitação terrestre, em g (em que 1 g = 9,81 m/s2). A aceleração é proporcional à força aplicada. Portanto, o aumento da aceleração depende da mudança da frequência e da amplitude, que seria similar à adição de carga extra no treinamento de resistência convencional (36). A VCI se baseia em aceleração crescente para aumentar a força, sendo provavelmente o principal estímulo para promover mudanças nas estruturas corporais (131).

A VCI vem sendo estudada em adultos (37), idosos institucionalizados ou não (38,39), em mulheres pós-menopausa (40) e como forma de terapia em populações com doenças específicas, com a expectativa de melhorar desfechos físicos e funcionais (41-44). Diversas meta-análises demonstram que a VCI, associada ou não a um exercício, tem efeitos muito semelhantes a intervenções ativas, porém, ainda são necessários estudos para determinar quais os parâmetros mais adequados para cada população e desfecho esperado (37-44).

Em indivíduos com diabetes, alguns ensaios clínicos randomizados avaliaram o efeito da VCI no perfil glicêmico, metabólico e funcional de pacientes com DM2 (45-48). Entretanto, analisados individualmente, esses estudos apresentam resultados inconsistentes. Em pacientes com NPD, os estudos disponíveis (49-52) parecem ter limitações metodológicas, o que dificulta o entendimento do atual nível de evidência dessa intervenção em desfechos importantes para esses pacientes.

2.5 REFERÊNCIAS

1 American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2016;39 Suppl 1:S13-22.

2 International Diabetes Federation. Diabetes atlas 2015. 7ed. Disponível em http://www.diabetesatlas.org. Acesso em fevereiro de 2016.

3 Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). Milech [et. al.]; organização: Oliveira JEP, Vencio S. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016. Disponível em http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf. Acesso em fevereiro de 2016.

4 Gregg E, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhard MS, Wolz M, Burt V. Prevalence of lower-extremity disease in the U.S. adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes. Diabetes Care 2004;27(7):1591-7.

5 Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010;33(10):2285-93.

6 Cavanagh PR, Derr JA, Ulbrecht JS, Maser RE, Orchard TJ. Problems with gait and posture in neuropathic patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabet Med 1992;9(5):469-74.

7 Payne C, Turner D, Miller K. Determinants of plantar pressures in the diabetic foot. J Diabetes Complications 2002;16(4):277-83.

8 Petrofsky J, Macnider M, Navarro E, Lee S. Motor control and gait characteristics in people with Type 1 and Type 2 Diabetes without sensory impairment in the foot. Basic Appl Myol 2005;15(2):75-86.

9 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freemann R. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28(4):956-62

10 Rao S, Saltzman CL, Yack HJ. Relationships between segmental foot mobility and plantar loading in individuals with and without diabetes and neuropathy. Gait Posture 2010;31(2):251-5.

11 Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 Diabetes. Diabetes 2004;53(6):1543-8.

12 Allet L, Armand S, Golay A, Monnin D, de Bie RA, de Bruin ED. Gait characteristics of diabetic patients: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev 2008;24(3):173-91.

13 Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, et al. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Diabetes Care 2014; 37:31-8.

14 [No author listed]. Diabetes Control and Complications Trial. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann Neurol 1995;38:869-80.

15 Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. Curr Diab Rep 2014;14:528.

16 The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995;122:561.

17 Vincent AM, Russell JW, Low P, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocr Rev 2004;25:612.

18 Javed S, Petropoulos IN, Alam U, et al. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther Adv Chronic Dis 2015;6(1):15-28.

19 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346(6):393-403.

20 Praet SFE, van Loon LJC. Exercise: the brittle cornerstone of type 2 diabetes treatment. Diabetologia 2008;51(3):398-401.

21 Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care 2013;36(9):2456-65.

22 Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. J Pain 2003;4(3):109-21.

23 Kalra S, Kalra B, Kumar N. Prevention and management of diabetes: the role of the physiotherapist. Diabetes Voice 2007;52(3):12-4.

24 Andrade AD, Dean E. Aligning Physical Therapy practice with Brazil's leading Health priorities: a "call to action" in the 21st century. Braz J Phys Ther 2008;12(4):260-7.

25 Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2012;98(3):349-360.

26 Stein C, Eibel B, Sbruzzi G, Lago PD, Plentz RDM. Electrical stimulation and electromagnetic field use in patients with diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis. Braz J Phys Ther 2013;17(2):93-104.

27 Thakral G, Kim PJ, LaFontaine J, Menzies R, Najafi B, Lavery LA. Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy. J Diabetes Sci Technol 2013;7(5):1202-9.

28 Jin D, Xu Y, Geng D, Yan T. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2010;89(1):10-5.

29 de Andrade AL, Bossini PS, Parizotto NA. Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: A systematic review. J Photochem Photobiol B 2016;31(164):36-42.

30 Yeh NG, Wu CH, Cheng TC. Light-emitting diodes – Their potential in biomedical applications. Renw Sust Energ Rev 2010;14:2161-6.

31 Leonard DR, Farooqi MH, Myers S. Restoration of sensation, reduced pain, and improved balance in subjects with diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with monochromatic near-infrared treatment. Diabetes Care 2004;27:168-72.

32 Franzen-Korzendorfer H, Blackinton M, Rone-Adams S, McCulloch J. The effect of monochromatic infrared energy on transcutaneous oxygen measurements and protective sensation: results of a controlled, double-blind randomized clinical study. Ostomy Wound Management 2008;54:16-31.

33 Swislocki A, Orth M, Bales M, et al. A randomized clinical trial of the effectiveness of photon stimulation on pain, sensation, and quality of life in patients with diabetic peripheral neuropathy. J Pain Symptom Manage 2010;39:88-99.

34 Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. Diabetologia 2013;56(2):242-51.

35 Figueira FR, Umpierre D, Cureau FV, Zucatti AT, Dalzochio MB, Leitão CB, Schaan BD. Association between physical activity advice only or structured exercise training with blood pressure levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2014;44(11):1557-72.

36 Cochrane DJ. Vibration exercise: the potential benefits. Int J Sports Med 2011;32(2):75-99.

37 Houston MN, Hodson VE, Adams KK, Hoch JM. The effectiveness of whole-body-vibration training in improving hamstring flexibility in physically active adults. J Sport Rehabil 2015;24(1):77-82.

38 Lam FM, Lau RW, Chung RC, Pang MY. The effect of whole body vibration on balance, mobility and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. Maturitas 2012;72(3):206-13.

39 Orr R. The effect of whole body vibration exposure on balance and functional mobility in older adults: a systematic review and meta-analysis. Maturitas 2015;80(4):342-58.

40 Ma C, Liu A, Sun M, Zhu H, Wu H. Effect of whole-body vibration on reduction of bone loss and fall prevention in postmenopausal women: a meta-analysis and systematic review. J Orthop Surg Res 2016;17(11):24.

41 Wang P, Yang X, Yang Y, et al. Effects of whole body vibration on pain, stiffness and physical functions in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil 2015;29(10):939-51.

42 Collado-Mateo D, Adsuar JC, Olivares PR, et al. Effects of Whole-Body Vibration Therapy in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Literature Review. Evid Based Complement Alternat Med 2015;719082.

43 Castillo-Bueno I, Ramos-Campo DJ, Rubio-Arias JA. Effects of whole-body vibration training in patients with multiple sclerosis: A systematic review. Neurologia 2016;S0213-4853(16)30066-4.

44 Yang X, Zhou Y, Wang P, He C, He H. Effects of whole body vibration on pulmonary function, functional exercise capacity and quality of life in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Clin Rehabil 2016;30(5):419-31.

45 Baum K, Votteler T, Schiab J. Efficiency of vibration exercise for glycemic control in type 2 diabetes patients. Int J Med Sci 2007;4(3):159-63.

46 Del Pozo-Cruz B, Alfonso-Rosa RM, Pozo-Cruz JD, Sañudo B, Rogers ME. Effects of a 12-wk whole-body vibration based intervention to improve type 2 diabetes. Maturitas 2014;77:52-8.

47 Sañudo B, Alfonso-Rosa R, Pozo-Cruz BD, Pozo-Cruz JD, Galiano D, Figueroa A. Whole body vibration training improves leg blood flow and adiposity in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Appl Physiol 2013;113:2245-52.

48 Mohammad-Ali A, Lale B, Aghaalinejad H, Salavati M. Comparative effects of aerobic training and whole body vibration on plasma adiponectin and insulin resistance in type 2 diabetic men. Ann Biol Res 2011; 2(5):671-80.

49 Hong J, Barnes M, Kessler N. Case study: Use of vibration therapy in the treatment of diabetic peripheral small fiber neuropathy. J Bodyw Mov Ther 2013;17(2):235-8.

50 Johnson PK, Feland JB, Johnson AW, Mack GW, Mitchell UH. Effect of Whole Body Vibration on Skin Blood Flow and Nitric Oxide Production. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(4):889-94.

51 Kerschan-Schindl K, Grampp S, Henk C,Resch H, Preisinger E, Fialka-Moser V, Imhof H. Whole-body vibration exercise leads to alterations in muscle blood volume. Clin Physiol 2001;21:377-82.

52 Kessler NJ, Hong J. Whole body vibration therapy for painful diabetic peripheral neuropathy: A pilot study. J Bodyw Mov Ther 2013;17(4):518-22.

53 Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org.

54 American Diabetes Association/American Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes Care 1988;11:592

55 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956.

56 Cameron NE, Eaton SE, Cotter MAet al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologia 2001;44:1973.

57 Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994;17:1281.

58 Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Rev 1999;7:245-52.

59 Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:S184-9.

60 Silva CB, Teixeira MJ. Neuropatia diabética. Rev Med São Paulo 1999;78:150-62.

61 Fregonesi CE, Faria CR, Molinari SL, Miranda Neto MH. Etiopatogenia da neuropatia diabetica. Arq Ciênc Saúde 2004;8:2.

62 Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robins patologia estrutural e funcional. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

63 Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. Diabet Med 1995;12(7):566-79.

64 Parthiban A, Vijayalingam S, Shanmugasundaram KR, Mohan R. Oxidative stress and the development of diabetic complications-antioxidants and lipid peroxidation in erythrocytes and cell membrane. Cell Biol Int 1995;19(12):987-93.

65 Pop-Busui R, Marinescu V, Van Huysen C, et al. Dissection of metabolic, vascular and nerve conduction interrelationships in experimental diabetic neuropathy by cyclooxygenase inhibition and acetil-L-carnitine administration. Diabetes 2002;51(8):2619-28.

66 Boulton AJ, Hardisty CA, Betts RP, et al. Dynamic foot pressure and other studies as diagnostic and management aids in diabetic neuropathy. Diabetes Care 1983;6:26-33.

67 Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005 Sep; 60(9):1157-62.

68 Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. Neurology 1991;41(6):799-807.

69 Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic Diabetes Care 2001;24:250-6.

70 Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004;27(6):1458-86.

71 Asad A, Hameed MA, Khan UA, Ahmed N, Butt MU. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics. J Pak Med Assoc 2010;60(3):166-70.

72 Michigan University. The Michigan Diabetes Research and Training Center: http://www.med.umich.edu/mdrtc/profs/survey.html#mnsi

73 Sawacha Z, Guarneri G, Avogaro A, Cobelli C. A new classification of diabetic gait pattern based on cluster analysis of biomechanical data. J Diabetes Sci Technol 2010;4(5):1127-38.

74 Trujillo-Hernández B, Huerta M, Trujillo X, Vásquez C, Pérez-Vargas D, Millán-Guerrero RO. F-wave and H-reflex alterations in recently diagnosed diabetic patients. J Clin Neurosci 2005;12(7):763-6.

75 Vileikyte L, Peyrot M, Bundy EC, et al. The development and validation of a neuropathy and foot ulcer specific Quality of Life Instrument. Diabetes Care 2003;26:2549-55.

76 Vinik E, Hayes R, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik S, Vinik A. The development and validation of the Norfolk QOL-DN a new measure of patients perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. Diabetes Technol Ther 2005;7(3):497-508.

77 Poole HM, Murphy P, Nurmikko TJ. Development and preliminary validation of the NePIQoL: a quality-of-life measure for neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2009;37:233-45.

78 Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27(7):629-38.

79 Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Neurology 2011;76(20):1758.

80 Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1967;150(3699):971-79.

81 Chandran P, Sluka KA. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. Pain 2003;102(1-2):195-201.

82 Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. J Pharmacol Exp Ther 1999;289(2):840-6.

83 Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). J Pharmacol Exp Ther 2001;298(1):257-63.

84 Forst T, Pfützner A, Bauersachs R, Arin M, Bach B, Biehlmaier H, Küstner E, Beyer J. Comparison of the microvascular response to transcutaneous electrical nerve stimulation and postocclusive ischemia in the diabetic foot. J Diabetes Complications. 1997;11(5):291-7.

85 Clover AJ, McCarthy MJ, Hodgkinson K, Bell PR, Brindle NP. Noninvasive augmentation of microvessel number in patients with peripheral vascular disease. J Vasc Surg 2003;38(6):1309-12.

86 Peters EJ, Armstrong DG, Wunderlich RP, Bosma J, Stacpoole-Shea S, Lavery LA. The benefit of electrical stimulation to enhance perfusion in persons with diabetes mellitus. J Foot Ankle Surg 1998;37(5):396-400.

87 Cramp AF, Gilsenan C, Lowe AS, Walsh DM. The effect of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation upon cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. Clin Physiol 2000;20(2):150-7.

88 Zhao M, Bai H, Wang E, Forrester JV, McCaig CD. Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors. J Cell Sci 2004;117(3):397-405.

89 Hawkins D, Abrahamse H. Phototherapy - a treatment modality for wound healing and pain relief. African J Biomed Res 2007;10;99-109.

90 Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K, Noguchi T. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. Lasers Surg Med 2007;39(10):797-802.

91 Meireles A, Rocha BP, Rosa CT, Silva LI, Bonfleur ML, Bertolini GRF. Avaliação do papel de opioides endógenos na analgesia do laser de baixa potência, 820 nm, em joelho de ratos Wistar. Rev Dor 2012;13(2):152-5.

92 Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. J Photochem Photobiol B 1999;49:1-17.

93 Mak MC, Cheing GL. Immediate effects of monochromatic infrared energy on microcirculation in healthy subjects. Photomed Laser Surg 2012;30(4):193-9.

94 Ziche M, Morbidelli L, Masini E, et al. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. J Clin Invest 1994;94:2036-44.

95 Tafur J, Mills PJ. Low-intensity light therapy: exploring the role of redox mechanisms. Photomed Laser Surg 2008;26:323-28.

96 Horwitz LR, Burke TJ, Carnegie D. Augmentation of wound healing using monochromatic infrared energy. Exploration of a new technology for wound management. Adv Wound Care 1999;12:35-40.

97 Kochman AB, Carnegie DH, Burke TJ. Symptomatic reversal of peripheral neuropathy in patients with diabetes. J Am Podiatr Med Assoc 2002;92:125-130.

98 Harkless LB, DeLellis S, Carnegie DH, Burke TJ. Improved foot sensitivity and pain reduction in patients with peripheral neuropathy after treatment with monochromatic infrared photo energy-MIRE. J Diabetes Complications 2006;20:81-87.

99 Leonard DR, Farooqi MH, Myers S. Restoration of sensation, reduced pain, and improved balance in subjects with diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with monochromatic near-infrared treatment. Diabetes Care 2004;27:168-72.

100 Franzen-Korzendorfer H, Blackinton M, Rone-Adams S, McCulloch J. The effect of monochromatic infrared energy on transcutaneous oxygen measurements and protective sensation: results of a controlled, double-blind randomized clinical study. Ostomy Wound Management 2008;54(6):16-31.

101 Cliff JK, Kasser RJ, Newton TS, Bush AJ. The effect of monochromatic infrared energy on sensation in patients with diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care 2005;28:2896-900.

102 Arnall DA, Nelson AG, López L, et al. The restorative effects of pulsed infrared light therapy on significant loss of peripheral protective sensation in patients with long-term type 1 and type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol 2006;43:26-33.

103 Lavery LA, Murdoch DP, Williams J, Lavery DC. Does anodyne light therapy improve peripheral neuropathy in diabetes? A double-blind, sham-controlled, randomized trial to evaluate monochromatic infrared photoenergy. Diabetes Care 2008;31:316-21.

104 Al Enazi FM. Pedographic changes post anodyne therapy in diabetic peripheral neuropathy. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the master degree in Physical Therapy. Department of Health Rehabilitation, Sciences College of Applied Medical Sciences, King Saud University Riyadh, Saudi Arabia, 2009, 104p. Available from: http://www.repository.ksu.edu.sa/jspui/bitstream/123456789/19260. Accessed July 2013.

105 Swislocki A, Orth M, Bales M, et al. A randomized clinical trial of the effectiveness of photon stimulation on pain, sensation, and quality of life in patients with diabetic peripheral neuropathy. J Pain Symptom Manage 2010;39:88-99.

106 Nawfar SA, Yacob NBM. Effects of monochromatic infrared energy therapy on diabetic feet with peripheral sensory neuropathy: a randomized controlled trial. Singapore Med J 2011;52:669-72.

107 Prendergast JJ, Miranda G, Sanchez M. Improvement of Sensory Impairment in Patients with Peripheral Neuropathy. Endoc Pract 2004;10:24-30.

108 Powell MW, Carnegie DE, Burke TJ. Reversal of Diabetic Peripheral Neuropathy and New Wound Incidence: The Role of MIRE. Adv Skin Wound Care. 2004;17(6):295-300.

109 DeLellis SL, Carnegie DH, Burke TJ. Improved sensitivity in patients with peripheral neuropathy: effects of monochromatic infrared photo energy. J Am Podiatr Med Assoc 2005;95:143-7.

110 Powell MW, Carnegie DH, Burke TJ. Reversal of diabetic peripheral neuropathy with phototherapy (MIRE) decreases falls and the fear of falling and improves activities of daily living in seniors. Age Ageing 2006;35:11-6.

111 Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003;46(8):1071-81.

112 Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 patients – meta-analyses. Diabetes Care 2006;29(11):2518-27.

113 Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006;19(3):CD002968.

114 Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States. Atlanta, GA: U.S. department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2005. http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2005.pdf. Acessado em 15.09.2011.

115 Suh SH, Paik IY, Jacobs K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. Mol Cells. 2007;23(3):272-9.

116 Moriyama CK, Oneda B, Bernardo FR, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. Menopause. 2008;15(4 Pt 1):613-8.

117 Haskell WL, Blair SN, Hill JO. Physical activity: health outcomes and importance for public health policy. Prev Med 2009;49(4):280-2.

118 Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, Regensteiner JG, Rubin RR, Sigal RJ. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sport Exer 2010;42(12):2282-303.

119 Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. J Diabetes Complications 2006;20(4):216-23.

120 Wallberg-Henriksson H, Rincon J, Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabtes mellitus. Sports Med 1998;25(1):25-35.

121 Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus – A meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 2001;286(10):1218-27.

122 Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25(12):2335-41.

123 do Nascimento PS, Malysz T, Ilha J, et al. Treadmill training increases the size of a A cells from the L5 dorsal root ganglia in diabetics rats. Histol Histopathol 2010;25(6):719-32.

124 JR, Smith AG, Marcus RL. Exercise as Therapy for Diabetic and Prediabetic Neuropathy. Curr Diab Rep 2015;15(12):120.

125 Kluding PM, Pasnoor M, Singh R et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. J Diabetes Complications 2012;26(5):424-9.

126 Davies B, Cramp F, Gauntlett-Gilbert J, Wynick D, McCabe CS.The role of physical activity and psychological coping strategies in the management of painful diabetic neuropathy – A systematic review of the literature. Physiotherapy 2015;101(4):319-26.

127 Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer P, Gollhofer A, Bloch W, Baumann FT. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. Sports Med 2014;44(9):1289-304.

128 Cardinale M, Bosco C. The use of vibration as an exercise intervention. Exerc Sport Sci Rev 2003;31(1):3-7.

129 Bosco C, Cardinale M, Tsarpela O, et al. The influence of whole body vibration on jumping performance. Biol Sport 1998;15:157-64.

130 Bosco C, Colli R, Introini E, et al. Adaptive responses of human skeletal muscle to vibration exposur. Clin Physiol 1999;19(2):183-7.

131 Wakeling JM, Nigg BM, Rozitis AI. Muscle activity damps the soft tissue resonance that occurs in response to pulsed and continuous vibrations. J Appl PhysioL 2002 Sep;93(3):1093-103.

132 Abercromby AF, Amonette WE, Layne CS, McFarlin BK, Hinman MR, Paloski WH. Variation in neuromuscular responses during acute whole-body vibration exercise . Med Sci Sports Exerc 2007;39(9):1642-50.

133 Abercromby AF, Amonette WE, Layne CS, McFarlin BK, Hinman MR, Paloski WH. Vibration exposure and biodynamic responses during whole-body vibration training. Med Sci Sports Exerc 2007;39(10):1794-800.

3.OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar, através de revisões sistemáticas da literatura, o atual nível de evidência de terapias físicas em desfechos importantes para o paciente com neuropatia diabética.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sumarizar os efeitos da fotoestimulção com luz monocromática infravermelha gerada por LED, na sensibilidade plantar e dor neuropática em indivíduos com NPD.
- Sumarizar os efeitos da vibração de corpo inteiro no controle glicêmico em indivíduos com DM2.
- Sumarizar os efeitos da vibração de corpo inteiro no controle glicêmico, dor neuropática, sensibilidade plantar protetora dos pés e equilíbrio em indivíduos com neuropatia diabética.

4. ARTIGOS

4.1 ARTIGO 1

O artigo intitulado **"Effects of monochromatic infrared phototherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials"** foi publicado no periódico *Brazilian Journal of Physical Therapy*. O artigo está disponível no Anexo 1.

4.2 ARTIGO 2

O artigo intitulado **"The effects of whole body vibration in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials."** foi publicado na foi publicado no periódico *Brazilian Journal of Physical Therapy*. O artigo está disponível no Anexo 2.

4.3 ARTIGO 3

O artigo intitulado **"The effects of whole body vibration in individuals with diabetic neuropathy"** foi submetido ao *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. O manuscrito submetido está disponível a seguir.

Effects of whole body vibration in individuals with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review

Caroline Cabral Robinson[1], Rodrigo Py Gonçalves Barreto[2], Rodrigo Della Méa Plentz[3]

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Address: Rua Sarmento Leite, 245. Porto Alegre, Rio

Grande do Sul, Brazil. Zip code 90050-170. Phone +55 (51) 3303-9000. Fax +55 (51) 3303-8810. Email: carollinerobinson@gmail.com

2. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Address: Rodovia Washington Luís, 310, São Carlos, São Paulo, Brazil. Zip code 13565-905. Phone +55 (16) 3351-8111. Fax +55 (16) 3361-2081. Email: rodrigopyy@gmail.com

3. Physical Therapy Course, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Address: Rua Sarmento Leite, 245. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code 90050-170. Phone +55 (51) 3303-9000. Fax +55 (51) 3303-8810. Email: rodrigop@ufcspa.edu.br.

Corresponding author:

Caroline Cabral Robinson, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Address: Rua Sarmento Leite, 245. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code 90050-170. Phone +55 (51) 3303-9000. Fax +55 (51) 3303-8810. Email: carollinerobinson@gmail.com.

Abstract

Background: Whole-body vibration (WBV) is an alternative intervention for patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN) but its clinical efficacy is unclear.

Objective: To summarize the effects of WBV on important outcomes for patients with DPN.

Data Sources: Medline, PEDro, Cochrane CENTRAL and Google Scholar were searched up to July 2017. Search terms included diabetic neuropathies and WBV.

Study Selection: Interventional studies that utilized WBV for treating DPN outcomes with at least one-week follow-up were included.

Data Extraction: Data were independently extracted by two reviewers using a standardized checklist.

Data Synthesis: Twenty-two registers were identified. Three studies (83 patients) satisfied the selection criteria. Studies assessed the effect of WBV on glycemic profile, neuropathic pain, and balance. WBV presented positive effects on these outcomes, but a high risk of bias was identified in most studies. No study assessed plantar tactile sensitivity.

Limitations: Most studies have a high level of bias. No pooling data was possible due to few studies included.

Conclusions: Very low-quality evidence suggests that WBV has a slight positive effect on glycemic control in patients with DPN, improving neuropathic pain and balance. Future studies may change the WBV estimated effect on DPN outcomes.

Registration number: PROSPERO CRD42016049585.

Keywords: glycemic profile, plantar sensitivity, balance, Physical Therapy, diabetes.

1. INTRODUCTION

Chronic hyperglycemia of individuals with diabetes, independently of type 1 (DM1) or 2 (DM2), leads to several systemic microvascular complications[1]. The most common is diabetic peripheral neuropathy (DPN), which prevalence is up to 50%[1,2] in individuals with diabetes. Sensory and motor impairments are present in DPN as neuropathic pain, modified sensitivity, lower intensity of proprioceptive and reflex responses, and muscle weakness in the lower limbs, which impacts daily living activities and quality of life[3–7]. These factors also affect motor coordination of gait performance and, together with the loss of feet protective sensation, increase the risk of falling, plantar ulcers, and non-traumatic amputations[7,8].

Strict glycemic control and changes in lifestyle are the most effective approach to prevent DPN and its complications[9,10]. However, once developed, there is no appropriate

intervention to treat or reverse DPN[6]. Pharmacologic therapies for management of the neuropathic pain are limited due to frequent side effects such as urinary retention, fatigue, and drowsiness leading some patients to discontinue the treatment[1,2,6]. Therefore, it is recommended a multidisciplinary treatment for diabetic neuropathy, but the identification of safe and effective adjuvant interventions is still required[1].

Physical treatment modalities are options that have few contraindications, rare side effects and nearly no drug interactions[11]. Examples include electrical stimulation and exercise[12]. Such non-invasive approaches have shown benefits on the management of chronic complications related to DM and DPN, as neuropathic pain, with positive impact on quality of life[12,13].

Whole-body vibration (WBV) is an alternative intervention that allows to use vibration as physical stimuli. In this intervention, individuals usually remain in a standing position over a platform that generates vibrations at certain frequencies and amplitudes. WBV may be applied alone or combined with exercises. Moreover, exercises may be performed over the platform while the individual receives the vibratory stimulus or out of the platform[14]. A previous systematic review concluded that WBV in addition to exercises performed over or out of the platform improved the glycemic control of individuals with DM2 without DPN in an exposure-dependent way. However, large and well-designed clinical trials are still necessary to understand whether the effects were attributed to vibration, exercise or a combination of both[15].

Besides the glycemic control, the maintenance of feet protective sensation, neuropathic pain management, and fall prevention are patient-important outcomes for individuals with DPN. Most studies that previously investigated the effect of WBV in individuals with DPN exhibited methodological limitations due to lack of control group, randomization process, and small sample size[16–22]. In order to determine the current quality of evidence about the effects of WBV in in patients with DPN and whether patient-important outcomes were investigated, this

systematic review aimed to summarize the effects of WBV on glycemic profile, neuropathic pain in the lower limbs, plantar tactile sensitivity, or balance in patients with DPN investigated trough interventional studies.

2. METHODS

2.1 Protocol and registration

This systematic review was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. The protocol of this systematic review was registered at the International prospective register of systematic reviews, PROSPERO, under the identification CRD42016049585[23] and can be integrally assessed online.

2.2 Eligibility criteria

Inclusion criteria were prospective interventional studies randomized or not, controlled or uncontrolled, that assessed the effects of WBV in patients with DPN, independently of type 1 or 2 diabetes (DM1 or DM2), in at least one of the following outcomes: glycemic profile, neuropathic pain in the lower limbs, plantar tactile sensitivity, or balance. The exclusion criteria were case studies, studies with follow-up fewer than one-week or/and no peer-reviewed publication.

2.3 Search strategy

Literature searches were conducted in the following electronic databases (from inception to July 2017): MEDLINE (accessed by PubMed), PEDro, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane CENTRAL) and Google Scholar. The search terms used individually or combined included ‘diabetic neuropathies’ (mesh term and entry terms) and

‘whole body vibration’ (and synonyms). To enhance the sensibility of our search, we did not include words related to the outcomes of interest or type of study. There were no restrictions regarding language. The references included in the published articles identified in these searches were used as an additional source to identify other studies. The full search strategy used for the PubMed database is available online (www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/49585_STRATEGY_20160916.pdf)[23]. Terms were adjusted to fit the requirements of each electronic database.

2.4 Study selection and data extraction

Two reviewers (CCR, RPGB) separately and independently screened the titles and abstracts of studies identified from initial searches. A standard screening checklist based on the eligibility criteria was employed for each study. Studies that did not meet the criteria according to titles or abstracts were excluded. Full-text versions of the remaining studies were retrieved for a second independent review by the two reviewers to assure the eligibility. There were no disagreements regarding the study eligibility between authors. Studies with more than one publication reporting results from the same population were excluded and the publication with the largest sample size was chosen.

The following data were extracted from the included studies: methodological design, number of participants, type of diabetes, comparison groups, intervention protocol and outcome results. Primary outcome was glycemic profile, assessed by 12-hours fasting blood glucose (12-h FBG) or glycated hemoglobin (HbA1c). Secondary outcomes were: neuropathic pain in the lower limbs assessed by pain scales; plantar tactile sensitivity, assessed by tactile sensitivity to Semmes-Weinstein monofilament; balance, assessed by dynamic or/and static balance tests.

The review authors (CCR, RPGB) separately and independently extracted the data from the eligible studies. There were no disagreements regarding the data extraction between authors.

When data were missing for synthesis or assessment of study quality, we contacted the study authors at least twice. The study was excluded if there were still insufficient data following this process.

2.5 Risk of bias and quality assessment

Risk of bias was independently assessed considering the study design by the two authors. Randomized-controlled trial (RCT) studies were assessed by using the Cochrane Risk of Bias Tool[24]. Other interventional study designs were considered as high risk of bias. Furthermore, the quality of each article was evaluated based on the recommendation of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions (ISMNI)[25] for reporting WBV intervention studies, which suggests 13 minimal items reporting about WBV parameters and participant positioning. The instruments were independently applied by the two reviewers and no disagreements were observed.

2.6 Data analysis

After data extraction, a descriptive synthesis was performed considering study characteristics and outcomes assessed. No pooling data was performed due to a small number of included studies, high variability in the interventions and outcome measurements. The Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system[26] was used to evaluate the quality of evidence.

3. RESULTS

3.1 Description of studies

The search strategy yielded 22 articles, seven[16–22] of them were considered potentially relevant and retrieved for detailed analysis. After full-text reading, four articles were excluded: two case studies[16,17], one study did not assess the stated outcomes[20], one study with less than

one-week follow-up[21]. Finally, three studies[18,19,22] were included in this systematic review. Figure 1 shows the flow diagram of studies included.

Table 1 summarizes the characteristics of these studies. The year of publication of the included studies ranged from 2013 to 2015. Studies assessed individuals with DM1 or DM2, totalizing 83 participants with DPN. Age ranged from 57 to 76 years and participants of both genders were assessed. RCT[19], uncontrolled[18] and controlled[22] prospective interventional studies were the study designs. Follow-up ranged from 4 to 6 weeks. Regarding WBV intervention, all studies applied intermittent vibratory protocols with total time exposure fewer than 15 minutes. Frequencies ranged from 15 to 30 Hz, peak-to-peak amplitude ranged from 1 to 5 mm. Table 2 shows the quality of each study based on the recommendation of the ISMNI[25] for reporting WBV intervention studies. Regarding risk of bias, two studies presented overall high risk of bias and one study, a RCT, presented overall low risk of bias.

3.2 Glycemic profile

HbA1C was assessed in only one RCT[19]. In that study, WBV in addition to balance exercises (WBV+BE) performed out of the platform were compared with BE alone and a control group without intervention. After six weeks of intervention, HbA1c levels showed a statistically significant within-group decrease only for the WBV+BE group. Between-group comparison showed no statistically significant difference across groups[19]. Quality of evidence regarding this outcome is low, as described in table 3.

3.3 Neuropathic pain

Neuropathic pain was investigated by only one uncontrolled interventional prospective study in which eight patients with DPN performed WBV sessions three times a week for four weeks[18]. Changes in pain were assessed using a 0 to 10 Visual Analogue Scale (VAS) of and

the Neuropathic Pain Scale (NPS). After four weeks, WBV showed 50% reduction in self-reported VAS. It also showed a statistically significant reduction in the following NPS variables: intensity (78% reduction), sharpness (100% reduction), unpleasantness (81% reduction) and deep pain (100% reduction). Evidence of WBV in neuropathic pain improvement is very low (table 1).

3.4 Plantar sensitivity

None of the included studies assessed plantar sensitivity.

3.5 Balance

Two studies investigated WBV effects on balance[19,22]. Balance was assessed with several different methods such as postural sway measured trough force plate, or validated balance tests as Timed up and go (TUG), One Leg Stance Test (OLST) or Unilateral Stance Test (UST), Berg Balance Scale (BBS), Functional Reach Test (FRT) and Five-Time-Sit-to-Stand (FTST). TUG was the only balance measurement that improved in both studies in the groups receiving WBV[19,22]. One study[19] showed between-group statistically significant improvement on postural sway, BBS and FTSTS in the WBV+BE and BE groups. As the only consistent test among studies was the TUG test, quality of the evidence for balance was evaluated considering this measure (table 1).

4. DISCUSSION

Our systematic review showed that among the stated important outcomes for individuals with DPN, glycemic profile[19], neuropathic pain[18] and balance were assessed in primary studies[19,22]. None of the included studies assessed plantar sensitivity, which is a safety-related outcome. Despite the potential benefits of WBV in this population, current quality of evidence

is low or very low depending on the outcome, most of the studies were methodologically weak regarding its design and, with a small number of patients assessed.

The effect of WBV on the glycemic profile was investigated through HbA1c measurement in one RCT[19]. Despite a decrease in HbA1c in the group performing WBV was reported, it did not reach the 1% reduction considered as clinically relevant[27]. HbA1c is usually utilized as a predictor for the progression of diabetes and its complications in DPN and must be a mandatory outcome in interventional studies with individuals with diabetes[28]. A previous meta-analysis concluded that WBV in addition to exercises improved blood glucose in patients with DM2 without DPN or other complications[15]. Considering this indirect evidence and that results of glycemic profile in individuals with DPN were provided from one RCT[19], it is possible to affirm that WBV have a slight but not clinical effect on the glycemic profile of individuals with DPN, although quality of the evidence is low.

Neuropathic pain is the most disabling symptom in patients with DPN, related to impairment of quality of life[1]. In addition, neuropathic pain has a difficult management as patients often fail to adhere to typical drug treatments[1]. In fact, participants included in the study that investigated the effect of WBV in neuropathic pain were taking gabapentin, opiate analgesics and/or non-steroids anti-inflammatory to control their pain symptoms, but no participants reported satisfaction from these treatments[18]. In this primary study, WBV reduced both acute and long-term pain in patients with DPN reaching the minimal clinically important difference[29,30]. It is supposed that vibration reduces pain through the gate control theory[31] and diffuse central noxious inhibitory control[32]. Unfortunately, it is not possible to affirm that WBV decreases neuropathic pain as quality of the evidence is very low and placebo effects cannot be completely excluded.

Previous studies assessing healthy individuals have shown that continuous vibration protocols reduced the plantar tactile sensitivity in a short-term follow-up[33,34]. All studies

assessing individuals with DPN used intermittent vibration protocols but none of the studies investigated the effects on plantar tactile sensitivity[16–22]. Furthermore, there is no previous direct or indirect information about the impact of intermittent vibration protocol on this outcome. Since plantar tactile sensitivity is a predictor for foot ulceration and amputation in individuals with DPN[35], further studies should assess this outcome to assure the safety of this intervention.

Direct and indirect measurements were used to determine improvement in balance. Postural sway, which is a direct measurement, presented inconsistent results across the studies included in this review. It is supposed that direct measurements of balance were only improved when a specific balance intervention was addressed[19] rather than only WBV[22]. TUG was the most utilized indirect tool for assessing balance and it showed statistically significant improvement after WBV intervention despite the study design[19,22]. Balance improvement can be attributable to postural control strategy that is adopted during WBV and improvement in muscle function[36]. There is strong evidence that WBV improves balance in frail populations, for instance, elderly individuals[36,37]. Given this indirect evidence and the results provided by an RCT, it is advocated that WBV should be extensively investigated as a potential intervention for balance improvement in individuals with DPN. Additionally, further studies are needed to determine whether balance improvement is enough to prevent falls in that population.

Studies were consistent regarding WBV parameters. All the protocols were intermittent with at least 30 seconds of rest between vibration expositions[18,19,22]. Regarding type of vibration, only one study reported this information[22]. Furthermore, studies failed in reporting minimal technical parameters required for interventions with WBV[25]. Few outcomes have shown improvement associated with the type of vibration: oscillatory or synchronous. For example, previous studies have shown that oscillatory platform have better effects on balance[36,37]. In fact, vibration from oscillatory platforms is generated from a side-alternated

movement like a teeter-totter with larger amplitudes that requires wider lower-limbs ranges of motion when compared to synchronous platforms[38].

This is the first systematic review aiming to summarize the current evidence regarding effects of WBV in patients with DPN. We performed an extensive database source without limitation of language and time of publication. In addition, we incorporated a comprehensive assessment of quality of evidence for each outcome using GRADE and performed an evaluation considering the minimal items reporting for studies utilizing WBV as intervention. Such information will allow quality improvement of future studies. Although we followed methodological standards, we did not use specific gray literature databases to search studies beyond Google Scholar, that may have affected the inclusion of all existent studies available.

4.1 Conclusion

WBV was associated with a slight improvement of the glycemic profile but quality of the evidence is low. Neuropathic pain and balance seems to improve in patients with DPN after WBV intervention, but evidence for theses outcomes is very low. Further studies are likely to change the estimated effect, not supporting the current use of WBV in patients with DPN for relieving neuropathic pain, improving balance, and plantar tactile sensitivity. Randomized controlled trials investigating the effects of WBV in glycemic profile, neuropathic pain, plantar sensitivity and balance are still required to improve quality of evidence and understand limitations of the potential benefits of this intervention in patients with DPN.

5. REFERENCES

1. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2456-2465. doi:10.2337/dc12-1964.

2. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458-1486.

3. Cavanagh PR, Derr JA, Ulbrecht JS, Maser RE, Orchard TJ. Problems with gait and posture in neuropathic patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1992;9(5):469-474.

4. Payne C, Turner D, Miller K. Determinants of plantar pressures in the diabetic foot. *J Diabetes Complications*. 2002;16(4):277-283.

5. Petrofsky J, Macnider BS, Navarro BS, Lee S. Motor Control and Gait Characteristics in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes without Sensory Impairment in the Foot. 2005;15(2):75-86.

6. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-962.

7. Rao S, Saltzman CL, Yack HJ. Relationships between segmental foot mobility and plantar loading in individuals with and without diabetes and neuropathy. *Gait Posture*. 2010;31(2):251-255. doi:10.1016/j.gaitpost.2009.10.016.

8. Allet L, Armand S, Golay A, Monnin D, de Bie RA, de Bruin ED. Gait characteristics of diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(3):173-191. doi:10.1002/dmrr.809.

9. Loprinzi PD, Hager KK, Ramulu PY. Physical activity, glycemic control, and diabetic peripheral neuropathy: a national sample. *J Diabetes Complications*. 2014;28(1):17-21. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.08.008.

10. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1543-1548.

11. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2003;4(3):109-121.

12. Dornelas de Andrade A, Dean E. Aligning Physical Therapy practice with Brazil's leading Health priorities: a "call to action" in the 21st century. *Braz J Phys Ther*. 2008;12(4):260-267. doi:10.1590/S1413-35552008000400003.

13. Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(3):349-360. doi:10.1016/j.diabres.2012.10.004.

14. Cochrane DJ. Vibration exercise: the potential benefits. *Int J Sports Med*. 2011;32(2):75-99. doi:10.1055/s-0030-1268010.

15. Robinson CC, Barreto RPG, Sbruzzi G, Plentz RDM. The effects of whole body vibration in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Phys Ther*. 2016;20(1):4-14. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0133.

16. Hong J. Whole body vibration therapy for diabetic peripheral neuropathic pain: a case report. *Health Sci J*. 2011;5(1). http://www.hsj.gr/abstract/whole-body-vibration-therapy-for-diabetic-peripheral-neuropathic-pain-a-case-report-3472.html. Accessed December 18, 2017.

17. Hong J, Barnes M, Kessler N. Case study: use of vibration therapy in the treatment of diabetic peripheral small fiber neuropathy. *J Bodyw Mov Ther*. 2013;17(2):235-238. doi:10.1016/j.jbmt.2012.08.007.

18. Kessler NJ, Hong J. Whole body vibration therapy for painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *J Bodyw Mov Ther*. 2013;17(4):518-522. doi:10.1016/j.jbmt.2013.03.001.

19. Lee K, Lee S, Song C. Whole-body vibration training improves balance, muscle strength and glycosylated hemoglobin in elderly patients with diabetic neuropathy. *Tohoku J Exp Med*. 2013;231(4):305-314.

20. Johnson PK, Feland JB, Johnson AW, Mack GW, Mitchell UH. Effect of whole body vibration on skin blood flow and nitric oxide production. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(4):889-894. doi:10.1177/1932296814536289.

21. Kordi Yoosefinejad A, Shadmehr A, Olyaei G, Talebian S, Bagheri H. The effectiveness of a single session of Whole-Body Vibration in improving the balance and the strength in type 2 diabetic patients with mild to moderate degree of peripheral neuropathy: a pilot study. *J Bodyw Mov Ther*. 2014;18(1):82-86. doi:10.1016/j.jbmt.2013.10.007.

22. Kordi Yoosefinejad A, Shadmehr A, Olyaei G, Talebian S, Bagheri H, Mohajeri-Tehrani MR. Short-term effects of the whole-body vibration on the balance and muscle strength of type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy: a quasi-randomized-controlled trial study. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:45. doi:10.1186/s40200-015-0173-y.

23. Robinson CC, Barreto RPG, Sbruzzi G, Plentz RDM. Effects of whole body vibration in patients with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. Centre for Reviews and Dissemination, University of York. PROSPERO. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016049585. Accessed December 18, 2017.

24. Higgins J, Sally G. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training. http://training.cochrane.org/handbook. Accessed December 18, 2017.

25. Rauch F, Sievanen H, Boonen S, et al. Reporting whole-body vibration intervention studies: recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(3):193-198.

26. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.

27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.

28. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1761-1773.

29. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2008;9(2):105-121. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.005.

30. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14-27. doi:10.1016/j.pain.2010.07.031.

31. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-979.

32. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, et al. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1994;14(7):4095-4108.

33. Schlee G, Reckmann D, Milani TL. Whole body vibration training reduces plantar foot sensitivity but improves balance control of healthy subjects. *Neurosci Lett*. 2012;506(1):70-73. doi:10.1016/j.neulet.2011.10.051.

34. Sonza A, Robinson CC, Achaval M, Zaro MA. Whole Body Vibration at Different Exposure Frequencies: Infrared Thermography and Physiological Effects. *Sci World J*. 2015;(ID 452657):1-10. doi:10.1155/2015/452657.

35. Dyck PJ, Herrmann DN, Staff NP, Dyck PJB. Assessing decreased sensation and increased sensory phenomena in diabetic polyneuropathies. *Diabetes*. 2013;62(11):3677-3686. doi:10.2337/db13-0352.

36. Orr R. The effect of whole body vibration exposure on balance and functional mobility in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2015;80(4):342-358. doi:10.1016/j.maturitas.2014.12.020.

37. Lam FMH, Lau RWK, Chung RCK, Pang MYC. The effect of whole body vibration on balance, mobility and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2012;72(3):206-213. doi:10.1016/j.maturitas.2012.04.009.

38. Abercromby AFJ, Amonette WE, Layne CS, McFarlin BK, Hinman MR, Paloski WH. Vibration exposure and biodynamic responses during whole-body vibration training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(10):1794-1800. doi:10.1249/mss.0b013e3181238a0f.

Table 1. Characteristics of the included studies.

Author, year	Study design	Participants	Age	Gender (male/female)	Intervention	Comparison	Outcomes	Follow-up	Conclusion
Kessler and Hong, 2013	Uncontrolled prospective interventional	DM 1 and 2, with DPN	56.12 (6.78)	6/2	**WBV:** 4 bouts of 3-min WBV (25 Hz; 5 mm); 30-s of rest between bouts; three times a week.	Not applicable	Pain intensity: NPS each week and VAS each pre- and post-session and duration (in hours).	4 weeks	A 4-weeks WBV intervention reduced acute and long-term neuropathic pain
Lee, Lee, Song 2013	RCT	DM 2, with DPN ≥ 65 years, either two or more falls during the previous 12 months or one fall plus a TUG test > 15 sec or recurrent unexplained falls.	**WBV+BE:** 76.31 (4.78) **BE:** 74.05 (5.42) **CG:** 75.77 (5.69)	**WBV+BE:** 9/10 **BE:** 7/11 **CG:** 8/10	**WBV+BE:** BE (as the comparison group) and WBV: 3 bouts of 3-min with 1-min of rest between bouts; three times a week. - 1st week: 15 Hz and 2 mm, - 2nd and 3rd weeks: 20 Hz and 1mm, - 4th and 5th weeks: 25 Hz and 2 mm, - 6th week. 30 Hz and 3 mm	**CG:** without intervention **BE:** 60-min balance exercise twice a week, which progressive strength, balance, and functional mobility training, for 6 weeks.	Glycemic profile: HbA1C Balance: Postural stability (CoP sway and velocity moment at force plate). Dynamic stability: OLST, BBS, FRT, and TUG.	6 weeks	A 6-week WBV+BE significantly improved HbA1c levels and balance, in comparison with CG and BE groups.
Yoosefinejad et al., 2015	Controlled prospective interventional	DM 1 or 2 with DPN; HbA1C < 8.5 %; BMI between 25; age between 50 and 70 years	**WBV:** 57 (1.8) **CG:** 57 (1.5)	**WBV:** 6/4 **CG:** 6/4	**WBV:** synchronous plate, two times a week (30 Hz, 2 mm). Application time increased every 2 weeks: 30-s/ 45-s/ 1- min.	**CG:** without intervention	Balance: OLST, TUG, eight different positions to perform on the force plate.	6 weeks	A 6-weeks WBV intervention significantly improved TUG time in comparison with CG.

RCT: randomized controlled trial. DM: diabetes. DPN: diabetic peripheral neuropathy. TUG: timed up and go. BMI: body-mass index; WBV: whole-body vibration. BE: balance exercises. CG: control group. VAS: visual analogue scale. NPS: neuropathic pain scale. CoP: center of pressure. OLST: one leg stance test. BBS: Berg balance scale. FRT: Functional reach test.

Table 2. Assessment of minimum items reported for whole-body vibration interventions.

Author	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	TOTAL
Kessler and Hong, 2013	-	-	**25 Hz**	**5 mm**	-	-	-	**Parameters did not change**	-	-	-	**Stood on the platform (knees bent at 20°)**	**Maintaining posture: 4 bouts of 3-min WBV with 30-s of rest between bout; thrice per week**	**5/13**
Lee, Lee, Song 2013	**Galileo 2000, Novotec Medical GmBH, Germany**	-	**15 to 30 Hz**	**1 to 3 mm**	-	-	-	**Frequency and amplitude increased every two weeks**	**To reproduce Von Stengel et al. 2011 results**	**Handrail for support if required**	**Normal footwear**	**Stood on the platform (in a 110° squatting position)**	**Maintaining posture: 3 bouts of 3-min WBV with 1-min of rest between bouts; thrice per week**	**9/13**
Yoosefinejad et al., 2015	**Power-Plate, Next Generation, USA**	**Sync.**	**30 Hz**	**2 mm**	**3,61 g**	-	**Assessed during intervention**	**Time increased every two weeks**	-	**No support was allowed**	-	**Stood on the platform (knees bent at 30°)**	**Maintaining posture: 30-s/ 45-s / 1-min of WBV; twice per week**	**10/13**

Sync: synchronous. WBV: whole-body vibration.

1, Brand name of the vibration platform; 2, Type of vibration; 3, Vibration frequency; 4, Vibration amplitude; 5, Peak acceleration; 6, Accuracy of the vibration parameter; 7, Evaluation of skidding of the feet; 8, Changes of vibration parameters; 9, Rationale for choosing vibration parameters; 10, Supported devices during vibration exposure; 11, Type of footwear; 12, Body position; 13, Description of exercise.

Table 3. Quality of the evidence.

Quality assessment						№ of patients		Effect	Quality	Comment
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**WBV**	**control**			
Glycemic profile (follow-up range: 6 weeks; assessed with HbA1c)										
1	RCT	Not serious[1]	Serious[3]	Not serious	Serious[4]	19	36	-0.8% (p>0.005)	⊕⊕◯◯ LOW	Effect found after 6 weeks intervention in comparison whit both the active and inactive control group.
Neuropathic pain (follow-up range: 4 weeks; assessed with: VAS scale)										
1	Uncontrolled pre-test, post-test	Serious[2]	Serious[3]	Not serious	Serious[4]	9	0	-50% (p>0.005)	⊕◯◯◯ VERY LOW	Effect found after 4 weeks intervention.
Balance (follow-up range: 4 weeks to 6 weeks; assessed with: TUG test)										
2	RCT / Controlled pre-test, post- test	Serious[2]	Serious[3]	Not serious	Serious[4]	29	46	-7% (p>0.005) -0.83 (p=0.002) seconds	⊕◯◯◯ VERY LOW	We considered only TUG test as measure of balance.

WBV: whole-body vibration. RCT: randomized controlled trail. VAS: visual analogue scale. TUG: timed up and go.

[1]: Quality of the evidence was not downgraded for risk of bias since most of studies were blinded and no major problems with randomization were detected; concerns about length of follow-up and method of the measurement were considered in other domains. [2]: Quality of the evidence was downgraded for risk of bias since most of studies were no randomized controlled trials; concerns about length of follow-up and method of the measurement were considered in other domains. [4]: Few studies and few assessed patients to evaluate real heterogeneity. [8]: Few patients were evaluated.

5. CONCLUSÃO

A partir das revisões e meta-análises realizadas, foi possível alcançar conclusões que possibilitarão a tomada de decisão em relação ao uso das intervenções físicas investigadas em indivíduos com DM ou NPD.

É possível afirmar que a VCI, em combinação ao exercício, pode ser utilizada de forma complementar para auxiliar no controle glicêmico de indivíduos com DM2 e indivíduos com NDP. Ainda assim, a evidência necessita ser qualificada com mais ECRs, para entender se esses efeitos são atribuídos à vibração, ao exercício ou à combinação de ambos, quais pacientes se beneficiam da intervenção e por quanto tempo.

Já em relação ao uso da VCI para melhora da dor neuropática e equilíbrio, em indivíduos com NDP, a evidência atual não é suficiente para que seu uso seja estabelecido. Mesmo com resultados positivos, as evidências disponíveis são de baixa qualidade, comprometendo a confiança nos resultados. Além disso, o efeito dessa intervenção na sensibilidade plantar protetora desses indivíduos ainda necessita ser investigado, tornando as informações sobre a segurança da VCI mais completas para essa população.

Em relação à fotoestimulação com LED infravermelho, apesar dos efeitos positivos na melhora da sensibilidade plantar protetora de indivíduos com NDP, esses efeitos são sustentados por pouco tempo. Em relação à dor neuropática, a intervenção não resulta em melhoras significativas desse desfecho. Como a evidência atual que ampara esses resultados apresenta ainda um nível baixo em relação à qualidade, estudos futuros são necessários e podem modificar tanto o tamanho quanto a direção do efeito. Isso significa que a evidência disponível não sustenta o uso dessa intervenção para melhora da sensibilidade plantar protetora e alívio da dor neuropática nesses indivíduos.

ANEXO 1

ANEXO 2