

# NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA E SUAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

## PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY AND ITS THERAPEUTIC INTERVENTIONS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

LAYLA ALVARENGA BRITO<sup>1</sup>, LUCAS BARROS XAVIER AUGUSTO<sup>1\*</sup>, LUIZA THOMOPOULOS MARIANTE<sup>1</sup>, MARCOS SALOMÃO STAUT AVELAR<sup>1</sup>, MARIA LUIZA ANTUNES DIAS FERES<sup>1</sup>, LAMARA LAGUARDIA VALENTE ROCHA<sup>2</sup>

1. Acadêmicos do 3º período do curso de medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG; 2. Graduada em Ciências Biológicas pela UFMG; Mestre em Biologia Celular pela UFMG; Doutora em Biologia Celular e Estrutural pela UFV; Docente titular da Faculdade de Medicina Ciências Médicas de Minas Gerais, MG.

\* Rua Raimundo Vaz de Melo, 144, Dona Clara, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP 31260-120. [1192.000289@cienciasmedicasmg.edu.br](mailto:1192.000289@cienciasmedicasmg.edu.br)

Recebido em 06/08/2020. Aceito para publicação em 11/09/2020

### RESUMO

**Objetivo:** O foco desta revisão é explicitar os diferentes métodos terapêuticos utilizados para tratar os pacientes acometidos pela NDP. Associado a isso, explica-se a fisiopatologia da Neuropatia Diabética Periférica, de forma a justificar os tratamentos adotados. **Método:** Foi realizado um levantamento nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar. Usaram-se descritores relacionados a terapias e tratamentos da neuropatia periférica, em português e inglês. **Resultados:** Os objetivos e resultados foram organizados e apresentados em uma tabela. Portanto, é importante tratar primeiramente a causa da NDP, a diabetes mellitus, a fim de prevenir o aparecimento dessa disfunção nervosa. Os tratamentos multidisciplinares visam diminuir as consequências da patologia e promover aos pacientes uma melhor qualidade de vida, uma vez que reduzem a ocorrência de consequências graves.

**PALAVRAS-CHAVE:** Intervenções Terapêuticas, Neuropatia, Periférica, Diabetes, Pé diabético.

### ABSTRACT

**Objective:** The goal of this review is to explain the different therapeutic methods used to treat patients affected by NDP. Associated with this, the pathophysiology of Peripheral Diabetic Neuropathy is explained, in order to justify the treatments adopted. **Methods:** The PubMed, SciELO and Google Scholar databases were accessed. Descriptors related to the peripheral neuropathy and therapies were used in Portuguese and English. **Results:** The objectives and results were organized and presented in a table. Therefore, it is important to first treat the cause of NDP, diabetes mellitus, in order to prevent the appearance of this nervous disorder. Multidisciplinary treatments aim to reduce the consequences of pathology and promote better quality of life for patients, since they reduce the occurrence of serious consequences.

**KEYWORDS:** Therapeutic Interventions, Neuropathy, Peripheral, Diabetes, Diabetic foot.

### 1. INTRODUÇÃO

A Neuropatia diabética constitui um grupo heterogêneo de manifestações clínicas que acometem o sistema nervoso periférico como complicação da diabetes mellitus (DM). Existem quatro diferentes tipos de neuropatias, são elas a neuropatia autonômica, mononeuropatia, neuropatia proximal e a neuropatia periférica que será o alvo de análise deste artigo<sup>1</sup>.

A *diabetes mellitus* foi reconhecida como causa da neuropatia periférica em 1864, a qual consiste em um processo patológico insidioso e progressivo. Nessa doença, a severidade não está diretamente representada nos sinais e sintomas desenvolvidos pelos pacientes. Esse tipo de neuropatia está relacionado a uma disfunção nervosa, principalmente nos membros inferiores, o que é facilmente percebido pela perda de reflexos tendinosos, como o reflexo calcâneo e patelar<sup>2</sup>.

Em 1930 com o advento da insulina humana sintética houve um grande incremento da expectativa de vida de indivíduos diabéticos. Com isso, houve um aumento da prevalência e incidência da neuropatia periférica diabética, uma vez que pelo menos metade dos diabéticos com 25 anos ou mais de doença desenvolvem essa disfunção nervosa<sup>3</sup>.

A fisiopatologia da neuropatia diabética envolve diversas vias bioquímicas e não bioquímicas. Entre as vias bioquímicas se encontram a via do sorbitol, que em diabéticos se encontra desregulada, o que resulta em um acúmulo de sorbitol e frutose ao redor dos nervos periféricos, promovendo sua desmielinização e a redução do myo-inositol, ambos fatores de grande importância na neuropatia periférica. Além dessa via, tem-se que a glicação não enzimática, marcada pela produção dos produtos de glicação avançada (AGE's) que estão relacionadas ao surgimento de uma série de patologias, como a microangiopatia, a disfunção do processo cicatricial e a neuropatia diabética periférica, alvo deste estudo<sup>3,4</sup>.

Além dessas vias, ocorre também a redução da produção da proteína Na/k ATPase, a formação de radicais livres, um aumento na produção de óxido nítrico, a via da hexosamina e outras desordens neurotróficas, que são extremamente influentes no surgimento dessa disfunção nervosa periférica. Dentre as vias não bioquímicas, a oclusão de vasos que nutrem os nervos (*vasa nervorum*) é o principal fator que culmina em uma redução da cadeia nervosa periférica<sup>3,4</sup>.

Tendo em vista os mecanismos fisiopatológicos da neuropatia diabética periférica, percebe-se que essa disfunção nervosa tem graves consequências sobre a qualidade de vida do indivíduo, sendo responsável por uma grande quantidade de amputações em todo o mundo. Sendo assim, uma série de tratamentos visando a redução dos danos causados pela neuropatia periférica diabética são adotados, garantindo uma melhora na qualidade de vida de seus portadores.

A neuropatia diabética periférica apresenta uma série de fatores de risco, como idade, duração do diabetes, consumo de álcool e tabaco, albuminúria, hemoglobina glicada (HbA1c) maior que 7%, gênero masculino, história de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, história de doença arterial oclusiva periférica e história de outras complicações relacionadas ao diabetes mellitus, tais quais retinopatia e nefropatia<sup>1,4,5</sup>.

A sintomatologia da neuropatia diabética periférica consiste em perda ou redução de reflexos, principalmente do reflexo patelar e calcâneo, da perda de sensibilidade vibracional e cutânea nos membros afetados. Quando há a manifestação de dor, ela se apresenta na forma de queimação, laceração, formigamento e dor aguda, de forma que podem levar à depressão, ansiedade e redução da qualidade de vida. Essas manifestações dolorosas são normalmente acentuadas a noite, o que pode resultar em um elevado prejuízo ao sono do indivíduo<sup>3,4,6</sup>.

O diagnóstico dessa disfunção nervosa é obtido através da análise dos sintomas, associada a uma análise da lesão, que se localiza na maioria dos casos em locais de elevada pressão, como calcanhar. Ademais, esse ferimento apresenta formato circular, com uma borda repleta de tecido conjuntivo. Como exame complementar utiliza-se a eletromiografia como forma de detectar alterações na composição muscular no membro afetado, uma vez que a neuropatia afeta a organização e o desenvolvimento da musculatura.

A neuropatia diabética periférica tem graves consequências para a qualidade de vida do indivíduo, afetando o sono, a mobilidade, a sensibilidade e principalmente a integralidade física do paciente. Isso se deve ao fato dessa disfunção nervosa oriunda da diabetes mellitus ser responsável por grande parte das amputações em diabéticos, representando mais de 65% das amputações no Canadá. Além disso, 43% a 55% dos pacientes com neuropatia diabética periférica morrem após 5 anos com a doença, sendo que 73% deles foram submetidos a um ou mais processos de

amputações. Sendo assim, diversos tratamentos são implementados, visando evitar esses danos ao paciente<sup>7</sup>.

O tratamento da neuropatia diabética periférica consiste primordialmente da prevenção dessa doença, por meio do controle glicêmico rigoroso, de forma a evitar uma descompensação da diabetes. Nos casos onde a disfunção nervosa já está presente, uma abordagem multidisciplinar, com a atuação de médicos, fisioterapeutas, enfermeira, nutricionistas e outros profissionais é essencial para o manejo e melhora do paciente. Essa abordagem reduz de 49% a 85% das complicações graves, como amputações, sendo, então, essencial para garantir a qualidade de vida desse indivíduo. Além desse tratamento, existem diversas outras terapias que visam minimizar os danos provocados por essa patologia, como o tratamento medicamentoso, em que são utilizados antiagregantes plaquetários, tratamento intervencionista, para pacientes com isquemia crítica do membro inferior e a estimulação elétrica subcutânea, que visa controlar o tamanho da lesão<sup>7,8</sup>.

Constata-se importante conhecer a neuropatia diabética periférica, suas causas e consequências para seus portadores, e principalmente quais intervenções terapêuticas para melhorar a qualidade de vida do paciente, e minimizar os efeitos dessa patologia. Com isso, esse trabalho de revisão integrativa tem como objetivo, promover uma revisão da literatura disponível acerca da temática abordada, analisando os diferentes tipos de tratamento que podem ser disponibilizados para indivíduos acometidos pela Neuropatia Diabética Periférica.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Revisões sistemáticas são criadas para serem explícitas, metódicas e passíveis de reprodução. Para se iniciar uma revisão integrativa deve-se estabelecer uma pergunta norteadora simples e clara que irá indicar os rumos de investigações e estratégias de busca, estabelecendo uma análise criteriosa para construção do artigo como a inclusão e exclusão de artigos bases. Salienta-se ainda que uma revisão integrativa de literatura, visa reunir e sintetizar os estudos mais recentes sobre um tema específico, facilitando a leitura e aplicabilidade do conhecimento científico pelos profissionais.

O processo de desenvolvimento desse tipo de estudo deve ser dividido e desenvolvido em seis etapas. Na 1ª etapa deve ser feito a identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa, definiu-se que o tema do estudo seria Neuropatia Diabética Periférica, objetivando o agrupamento de informações sobre as diversas possibilidades terapêuticas. Ademais, na 2ª etapa, estabelece critérios para inclusão e exclusão de estudos. Na terceira fase é feita a busca na literatura, em seguida na quarta etapa é realizada a avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa, na quinta fase é produzida a interpretação dos resultados e na última

fase é elaborada a apresentação da síntese do conhecimento.

O artigo de revisão integrativa foi feito em cima da seguinte pergunta norteadora: Quais são os tratamentos usados em casos de pacientes diabéticos com neuropatia periférica?

Como critérios de inclusão para seleção dos artigos foram determinados os estudos disponíveis online na íntegra (free full) e com a data de publicação entre 1995 e 2020, que abordam a pergunta norteadora de forma satisfatória. Como critério de exclusão textos não disponíveis na íntegra, artigos na forma de informes técnicos institucionais e que apenas ocorra a citação da patologia, mas que não aborda a doença e intervenções terapêuticas de forma detalhada

Para seleção dos artigos foram utilizadas as bases de dados: Scielo, Pubmed e o buscador acadêmico (Google Scholar). Foram utilizados os descritores em português e inglês: “Neuropatia diabética”, “Diabetes Mellitus”, “Pé diabético” e outras palavras como “Tratamentos” e “Intervenções Terapêuticas”. O principal operador booleano foi: “and”, seguido pelo “or”.

A pesquisa feita em maio de 2020, foi iniciada pela seleção de artigos pela leitura dos resumos, buscando a exclusão dos que não respondiam ao objetivo da revisão integrativa. Inicialmente, foi realizada uma busca na base de dados utilizando o descritor “Neuropatia diabética”. Foram identificadas 4174 referências, sendo 141 na sciELO, 73 na PubMed e 3.960 no buscador acadêmico Google Scholar. Após isso, limitou-se a busca ao adicionar o descritor “Pé diabético”, mediante uso do operador booleano “and”, obtendo-se 1890 trabalhos, sendo 10 da sciELO, 1880 no Google Scholar e nenhum artigo na PubMed. Seguidamente, pesquisou-se o descritor “Pé diabético” e o termo tratamento. Foram encontradas 2538 referências, sendo 1 na PubMed, 37 na sciELO e 2500 no Google scholar. Os artigos encontrados que atenderam aos critérios de inclusão tiveram seus títulos e resumos lidos de forma a selecionar aqueles que melhor respondiam à pergunta norteadora. Com isso, elegeu-se 8 artigos originais e 4 artigos de revisão bibliográfica, que após serem lidos integralmente e analisados foram utilizados como amostra para este estudo.

O principal idioma dos artigos é o inglês, seguido pelo português. Ademais, é possível perceber que dentre os 13 artigos selecionados para uso 5 são revisões (38,5%), 3 relatos de caso (23%), 2 ensaios clínicos randomizados (15,4%), 1 simpósio (7,7%), 1 estudo descritivo quantitativo (7,7%) e 1 análise de projeto piloto (7,7%).

Os artigos analisados nesta revisão integrativa foram classificados quanto ao seu nível de evidência segundo o modelo de Melnyk & Fineoutoverholt (2005)<sup>9</sup>. Esses níveis são retratados da forma a seguir: nível 1: evidências provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados controlados relevantes ou oriundas de

diretrizes clínicas baseadas em clínico randomizado. nível 2: evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado, nível 3: evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização, nível 4: evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados, nível 5: evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos, nível 6: evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo, nível 7: evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas. A partir desta classificação, determina-se que artigos classificados como nível de evidência 1 tem maior aplicabilidade prática quando comparado a trabalhos com nível de evidência 7<sup>9</sup>.

Os principais pontos refletidos pelos artigos escolhidos e seus principais resultados vão ser expostos em seguida separados em duas categorias: resultados em forma de tabela e discussão.

A tabela a seguir expõe os principais objetivos e resultados dos 8 artigos originais analisados para o desenvolvimento dessa de revisão integrativa acerca do tema proposto.

**Tabela 1.** resultados dos artigos selecionados

| Título do artigo:   | Autores e ano de publicação                             | Objetivo do artigo  | Principais resultados   |
|---|---|---|---|
| Multidisciplinary Management of Diabetic Foot Ulcers in Primary Care in Quebec: Can We Do Better? | BROUSSEA U-FOLEY, Magali; BLANCHETTE, Virginie-2020     | Avaliar um tratamento multidisciplinar realizado por parte dos hospitais canadenses, localizados em sua maioria no Quebec.  | Essa abordagem multidisciplinar apresentou resultados extremamente satisfatórios promovendo uma redução de 49%-85% nas complicações graves da neuropatia diabética periférica, principalmente nas amputações.   |
| Neuropatia diabética: diagnóstico e tratamento. Relato de caso.                                   | KRAYCHET E, Durval Campos; SAKATA, Rioko Kimiko. - 2010 | O objetivo do artigo é discutir as alternativas para o diagnóstico, a fisiopatologia e o tratamento da neuropatia diabética a partir da análise de um relato de caso. | Esse artigo, aborda a fisiopatologia da neuropatia diabética periférica, abrangeu e explicitou diferentes mecanismos para o diagnóstico dessa disfunção nervosa e apresentou diferentes formas de tratamento da dor em casos onde há uma manifestação dolorosa. |
| Neuropatia diabética periférica.  | GAGLIARDI, Antonio RT-2003                              | O artigo expõe um simpósio, que aborda todo processo patológico da  | Com base em discussões de outros autores, é concluído que nos últimos anos houve um   |

|  |                                    |   |   |  |  |  |
|--|------------------------------------|---|---|--|--|--|
|  |                                    | neuropatia diabética. Principalment e o diagnóstico, os fatores de risco, a conduta das neuropatias e os tratamentos.   | considerável progresso no desenvolvimento de novas opções terapêuticas, principalmente dirigidas à sintomatologia da ND dolorosa. Porém, o controle metabólico restrito ainda é, sem dúvida, a melhor opção na prevenção e tratamento da patologia                              |  |  | latência de retirada da cauda de animais diabéticos, e a hiperalgesia mecânica foi significativamente aliviada após o tratamento com diosgenina. Micrografias histopatológicas dos nervos ciáticos corados com HE mostraram melhora após o tratamento com diosgenina.  |
| Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: consenso brasileiro                                  | GROSS, Jorge Luiz. - 1999          | O artigo tem como objetivo explorar a implantação e implementação de métodos para rastreamento da nefropatia e retinopatia diabéticas e do pé com risco de úlceras, incluindo o tratamento para complicações. | O artigo utiliza de um projeto, a fim de reduzir o impacto das complicações na qualidade de vida dos pacientes diabéticos e prolongando sua perspectiva de vida. Conclui-se que a conscientização da população é o melhor método para diminuir suas consequências na população. | Avaliação dos fatores interferentes na adesão ao tratamento do cliente portador de pé diabético. | MELO, Elizabeth Mesquita et al. - 2011 | O objetivo deste artigo é avaliar a adesão do portador de pé diabético ao tratamento. O trabalho conclui que os principais fatores que interferem na adesão ao tratamento incluem: a baixa escolaridade, o nível socioeconômico, o déficit de conhecimento acerca da doença e a dificuldade de acesso ao serviço de saúde. Ademais, a maioria dos clientes utilizava produtos caseiros para a cura da lesão, demonstrando crença em experiências anteriores. |
| Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant $\alpha$ -lipoic acid.                      | ZIEGLER, D. et al - 1995           | Pesquisar os efeitos do ácido $\alpha$ -lipoico antioxidante (ácido tiótico). Foi estudado em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com duração de três semanas.         | O tratamento anti-oxidante demonstrou prevenir disfunção nervosa no diabetes experimental mellitus, proporcionando assim um potencial valor terapêutico para pacientes diabéticos.  |  |  |  |
| Topical delivery of muscarinic receptor antagonists prevents and reverses peripheral neuropathy in female diabetic mice. | JOLIVALT, Corinne G. et al. - 2020 | O artigo visa avaliar se os antagonistas de receptores muscarínicos são capazes de prevenir e/ou reverter quadros de neuropatia diabética   | O estudo conclui que a administração tópica de antagonistas muscarínicos serve como uma abordagem terapêutica para o tratamento da neuropatia diabética.  |  |  |  |
| Neuroprotective effect of diosgenin in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy involves the Nrf2/HO-1 pathway.   | LENG, Jinhong et al.- 2020         | O objetivo do estudo é avaliar a o efeito antioxidante da diosgenina em camundongos diabéticos.   | A diosgenina diminuiu os níveis de glicose no sangue e aumentou o peso corporal de camundongos diabéticos. Houve um aumento significativo na  |  |  |  |

Após a análise dos artigos que compõem a amostra desta revisão integrativa, observou-se que 6 trabalhos (42,85%) foram categorizados como nível 6 de evidência, cinco artigos (38,5%) como nível 5 e duas referências (14,28%) foram classificadas como nível 2 de evidência. Sendo assim, conclui-se que este estudo foi capaz de realizar uma revisão satisfatória da literatura disponível, visto que abrangeu tanto estudos descritivos ou qualitativos quanto revisões sistemáticas da literatura e ensaios clínicos randomizados.

### 3. DISCUSSÃO

Em relação aos casos de intervenção e seus resultados, pode-se inferir que, a Neuropatia Diabética Periférica (NDP), se trata de uma série de disfunções nervosas, que decorrem primariamente de uma descompensação da diabetes mellitus e, portanto, pode ser tratada. Existem múltiplas intervenções que tem o objetivo de minimizar as consequências da patologia e garantir melhor qualidade de vida para seus portadores. De modo geral, a literatura estudada expõe como principal controle da patologia da NDP o controle glicêmico. Além disso, as terapias mais citadas são: o



tratamento multidisciplinar, medicamentoso, intervencionista e por estimulação elétrica subcutânea.

Em um relato de caso por Krayachete e Sakata (2010)<sup>10</sup> foi investigado um paciente do sexo masculino de 65 anos, com dores nos pés há três anos, em queimação, agulhadas, picadas e choque. No exame físico foi detectado uma redução na sensibilidade nos dois pés e diminuição no reflexo aquileo. A hipótese de diagnóstico foi de polineuropatia periférica diabética dolorosa, assim foi indicada a intervenção terapêutica para amenizar as dores.

De acordo com os pesquisadores Krayachete e Sakata (2010, p. 264)<sup>10</sup> o tratamento das dores neuropáticas exige emprego de fármacos que reduzam a hiperexcitabilidade neuronal. Com isso, a intervenção foi feita por medicamentos: gabapentina de 300 mg ao dia, tramadol a cada 6 horas e 10 mg de nortriptilina. A gabapentina e a pregabalina tem sido utilizado na neuropatia diabética, e são considerados agentes fundamentais para tratar a dor neuropática. Como desfecho do tratamento, houve alívio da dor em 60% e discreto edema dos pés que não interferiu nas atividades diárias do paciente.

No artigo de Gagliardi (2003)<sup>5</sup> produzido a partir de um simpósio sobre a Neuropatia Diabética Periférica, expõe as condutas necessárias para minimizar os impactos da patologia para os seus portadores. De acordo com o autor, as fibras desmielinizadas do tipo C são responsáveis pela sensação térmica e de dor. Com a lesão dessas fibras, o paciente no início, apresenta dores e pode ter aneurismas arteriovenosos nos pés, que cria um ambiente favorável para entrada de microorganismos. Além disso, há uma redução da perfusão sanguínea e por isso diminui os mecanismos de defesa do portador.

Dessa maneira, Gagliardi (2003)<sup>5</sup> evidencia que o desaparecimento da sensação de dor, pode levar a perda definitiva das terminações nervosas, assim são necessárias medidas para evitar úlceras e a evolução para amputação. Entre as que são preventivas citadas pelo pesquisador estão: a proteção dos pés, exame regular dos membros periféricos, cuidado extremo com calor e uso de cremes hidratantes. Por outro lado, em pacientes com as fibras C já comprometidas, pode ser usado de início a capsaicina que é extraída da pimenta caiena e pode ser adicionada ao pote de vaselina aplicando nas regiões afetadas. Ademais, o nitrato de isossorbida é citado pelo autor como benéfico para reduzir a dor da enfermidade neuropática.

No artigo de Brousseau-foley *et al* (2020)<sup>7</sup>, foi feito um estudo analisando os registros médicos de 27 pacientes diabéticos em diferentes instituições de saúde em Quebec, no Canadá, que foram tratados com medicamento oral ou terapia insulínica, com úlcera diabética no pé como um dos principais diagnósticos. Dados demográficos como idade e sexo foram utilizados para análise, assim como a história patológica pregressa e comorbidades relacionadas à úlcera diabética, tal qual retinopatia e doenças vasculares. A falta concomitante de prevenção, a

detecção precoce insuficiente e o manejo muitas vezes inadequado geralmente levam a condições cutâneas descomplicadas que acabam evoluindo para uma DFU crônica. Conclui-se que o artigo indica como melhor forma de tratamento uma ação multidisciplinar, para evitar, principalmente, consequências como infecções graves que podem levar a amputação.

De acordo com o artigo Ziegler, D. *et al* (1995)<sup>11</sup>, é um estudo randomizado de três semanas, foi utilizado 328 pacientes não insulino dependentes que possuem neuropatia diabética periférica, estes foram aleatoriamente tratados com infusão intravenosa em três doses de ácido alfa-lipóico, um antioxidante, ou um placebo. Desta forma, foi possível observar diminuição dos sintomas, como a dor, parestesia e dormência, nos pacientes que foram precocemente tratados com o ácido alfa-lipóico. Além disso, em pacientes diabéticos com estágios avançados de neuropatia periférica, períodos relativamente longos de controle relativamente normal da glicemia por vários meses ou até anos podem ser necessários para retardar a progressão da disfunção nervosa. Portanto, na neuropatia diabética sintomática, o tratamento farmacológico adicional de sintomas neuropáticos dolorosos é frequentemente necessário para manter a qualidade de vida. O artigo determina então, que a administração de anti-oxidantes fisiológicos como o ácido alfa-lipóico, um potente purificador de radicais livres lipofílicos, resultou na prevenção de anormalidades neurovasculares associadas à neuropatia periférica, fornecendo um alto valor terapêutico em pacientes diabéticos.

Segundo Gross (1999)<sup>12</sup> os fatores de risco mais importantes para o aparecimento de úlceras nos pés são: a neuropatia diabética, ausência de informações sobre os cuidados com os pés e presença de pontos de pressão que levam a formação de calosidades, deformidades e dermatoses. Em relação a avaliação clínica, o autor revela que pode ser feita por exame físico pela inspeção, palpação da pele dos pés e pulsos arteriais. Assim, o distúrbio do pé diabético é certificado pela diminuição da sensibilidade e a presença de úlceras. Por fim, pacientes que possuem risco para úlceras devem receber materiais informativos de educação, ser avaliados frequentemente, receber cuidados de profissionais especializados e adotar alguns cuidados gerais para com os cuidados gerais dos pés. Entre esses cuidados pode-se citar: examinar os pés cotidianamente, lavar os pés diariamente com água morna e sabão (evitar água quente), utilizar hidratante a base de lanolina, mas sem aplicar entre os dedos e não remover calos ou unhas encravadas, para isso deve-se procurar profissionais da área.

O estudo descritivo-quantitativo feito por Melo (2011)<sup>13</sup> visou avaliar a adesão do paciente portador do pé diabético ao tratamento. Foi realizado em Fortaleza, Ceará, em uma instituição especializada, com 45 pacientes. Dentre os participantes do estudo, a maioria possuía de 50 a 79 anos, sendo do sexo masculino, casados e com renda média de 1 a 2 salários mínimos. O acompanhamento deste grupo foi feito por um

período de 5 a 15 anos, sendo que todos do grupo permaneceram no estudo por pelo menos 6 meses. O estudo apresentou também uma série de tratamentos caseiros utilizados pelos pacientes para o tratamento da neuropatia sendo os mais marcantes estão a aroeira, babosa, água de ameixa, açúcar e casca de cajueiro. O artigo conclui que dentre os fatores que afastam o paciente do tratamento especializado estão a baixa escolaridade, o baixo nível econômico, déficit de conhecimento sobre a doença, além da grande dificuldade de acesso a centros de saúde, o que resulta em uma maior utilização de tratamentos não convencionais, como crenças populares e tratamentos caseiros, o que dificulta a cura da lesão.

A diosgenina conforme Leng *et al* (2020)<sup>14</sup> é um esteróide natural com uma variedade de efeitos benéficos, incluindo efeitos antidiabéticos. No seu estudo o autor aborda o efeito antioxidante da diosgenina em camundongos diabéticos. A pesquisa foi realizada com camundongos machos que foram alimentados por uma dieta calórica por 8 semanas e injetados por via intraperitoneal com estreptozotocina na dose de 100 mg/kg durante dois dias consecutivos. Como resultado a pesquisa conseguiu comprovar que a diosgenina reduz a quantidade de glicose sanguínea e aumenta o peso corporal dos ratos diabéticos. Além disso, a sensibilidade a dores foi aumentada significativamente e a micrografia histológica dos nervos ciáticos exibiram melhora após o tratamento com diosgenina. Os resultados do artigo, demonstram que a diosgenina aumentam a expressão da Nrf2 / HO-1 que estão envolvidas com efeitos neuroprotetores. Assim, a diosgenina pode melhorar as alterações morfológicas da neuropatia diabética periférica e reduzir o estresse oxidativo.

O artigo “Topical delivery of muscarinic receptor antagonists prevents and reverses peripheral neuropathy in female diabetic mice.”, escrito por Jolivalt *et al.* (2020)<sup>15</sup>, consiste em um estudo experimental, no qual camundongos do sexo feminino foram induzidos, via injeções intraperitoneais de estreptozotocina, a uma diabetes insulino dependente, uma vez que essa substância degrada as células beta pancreáticas. Após induzida a diabetes, os camundongos foram submetidos à aplicação de dicloridrato de pirenzepina, substância antimuscarínica, na pata direita, por um período de 8 semanas e a pata esquerda não foi submetida a nenhuma forma de tratamento, de maneira a se comparar a integridade destas após o período estipulado. Como resultado, percebeu-se que tanto na pata direita, quanto na pata esquerda, houve um efeito protetor das propriedades neuronais, mesmo que os antimuscarínicos tenham sido aplicados apenas na pata direita. Portanto, após a análise dos resultados desse artigo, conclui-se que essas substâncias podem ser uma terapêutica eficaz no tratamento da neuropatia diabética periférica.

A partir da revisão literária, notou-se que o campo das terapias convencionais tem muito a investigar sobre

a neuropatia diabética periférica e as necessidades dos seus portadores. São precisos mais testes para avaliar a progressão da doença na clínica médica, além de planejamentos e os diversos tratamentos para melhorar a qualidade de vida de acordo com a evolução de cada paciente.

Portanto, pode-se concluir que os artigos utilizados relatam de maneira geral a fisiopatologia da neuropatia diabética periférica. Além disso, trata das causas, consequências e principalmente os tratamentos utilizados para essa patologia. Para essa doença, é indicado um tratamento multidisciplinar. Ademais, apesar das discordâncias, o mais citado entre os artigos foi o controle da causa primária, a diabetes, por meio de tratamento insulínico e do controle glicêmico para prevenir a enfermidade. Entretanto, para as complicações da diabetes, há tratamentos variados, dependendo consequências apresentadas, sendo os mais citados o uso de medicamentos e fisioterapia, a fim de aumentar a qualidade de vida dos portadores.

#### 4. CONCLUSÃO

Ao longo desta revisão, foi demonstrado que existem diversas terapias relacionadas ao manejo dos sintomas do paciente acometido pela neuropatia diabética periférica, tais quais o tratamento medicamentoso, a terapia intervencionista, a estimulação elétrica subcutânea e diversos outros. No entanto, a principal forma de combate a essa disfunção neuronal é a prevenção da descompensação do diabetes mellitus, uma vez que esse desbalanço glicêmico é a causa primária do surgimento da patologia em questão.

Dessa forma, além de um controle glicêmico frequente, os artigos utilizados nesta revisão também concordam quanto a outros métodos de prevenção como uma inspeção diária dos pés, avaliando sua integridade e sensibilidade e o uso de calçados que não pressionem os membros inferiores, visando evitar o aparecimento de lesões neles. Além disso, os artigos analisados colocam como essencial a realização de exames periódicos dos membros periféricos por especialistas, a fim de detectar com antecedência as úlceras relacionadas a neuropatia diabética periférica. Essa detecção precoce, possibilita um tratamento das feridas em seu momento inicial, o que reduz de forma importante as consequências graves dessa disfunção nervosa, tais quais as amputações.

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

#### 5. REFERÊNCIAS

- [1] Nascimento Osvaldo José Moreira do, Pupe Camila Castelo Branco, Cavalcanti Eduardo Boiteux Uchôa. Neuropatia diabética. Revista Dor [Internet]. 2016 [acesso em 22 jun. 2020]; 17(1): 46-51. Disponível em:

- < <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160047>.
- [2] Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2014 [acesso em 22 jun. 2020];18(1):1-14. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24634591/>>
- [3] Wunderlich RP, Peters EJ, Bosma J, Armstrong DG. Pathophysiology and treatment of painful diabetic neuropathy of the lower extremity. *South Med J* [Internet]. 1998 [acesso em 22 jun. 2020]; 91(10):894-8. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00007611-199810000-00001>>
- [4] Volmer-Thole, M., & Lobmann, R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2016 [acesso em 22 jun. 2020];17(6):917. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms17060917>>
- [5] Gagliardi ART. Neuropatia diabética periférica. *Jornal vascular brasileiro* [Internet]. 2003 [acesso em 22 jun. 2020];2(1):67-74. Disponível em: <[https://studioinictus.com.br/wp-content/uploads/2017/10/diabetes\\_neuropatia.pdf](https://studioinictus.com.br/wp-content/uploads/2017/10/diabetes_neuropatia.pdf)>
- [6] Cohen, K., Shinkazh, N., Frank, J., Israel, I., & Fellner, C. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* [Internet]. 2015 [acesso em 22 jun. 2020];40(6):372-388. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450668/>>
- [7] Brousseau-Foley, M., & Blanchette, V. Multidisciplinary Management of Diabetic Foot Ulcers in Primary Cares in Quebec: Can We Do Better?. *Journal of multidisciplinary healthcare* [Internet]. 2020 [acesso em 22 jun. 2020];13: 381-385. Disponível em: <<https://doi.org/10.2147/JMDH.S251236>>
- [8] Caiafa Jackson Silveira, Castro Aldemar Araujo, Fidelis Cícero, Santos Vanessa Prado, Silva Erasmo Simão da, Sitrângulo Jr. Cid J.. Atenção integral ao portador de pé diabético. *J. vasc. bras.* [Internet]. 2011 [acesso em 22 jun. 2020] ; 10( 2 ): 1-32. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1677-54492011000600001>>
- [9] Melnyk BM., Fineout-Overholt E. Evidence-based Practice in Nursing & Healthcare: A Guide to Best Practice. 18th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- [10] Krachete Durval Campos, Sakata Rioko Kimiko. Neuropatias periféricas dolorosas. *Rev. Bras. Anestesiol.* [Internet]. 2011 [acesso em 22 jun. 2020] ; 61( 5 ): 649-658. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942011000500014>.>
- [11] Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* [Internet]. 1995 [acesso em 22 jun. 2020]; 38(12):1425-33. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF00400603>>
- [12] Gross Jorge Luiz. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 [acesso em 22 jun. 2020] ; 43( 1 ): 07-13. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27301999000100004>.>
- [13] Melo Elizabeth Mesquita, Teles Mariana Silva, Teles Rafaela Silva, Barbosa Islene Victor, Studart Rita Mônica Borges, Oliveira Margarida Mota de. Avaliação dos fatores interferentes na adesão ao tratamento do cliente portador de pé diabético. *Rev. Enf. Ref.* [Internet]. 2011 [acesso em 22 jun. 2020] ; serIII( 5 ): 37-44. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.12707/RIII1107>.>
- [14] Leng, J., Li, X., Tian, H., Liu, C., Guo, Y., Zhang, S., Chu, Y., Li, J., Wang, Y., & Zhang, L. Neuroprotective effect of diosgenin in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy involves the Nrf2/HO-1 pathway. *BMC complementary medicine and therapies* [Internet]. 2020 [acesso em 22 jun. 2020];20(1):126. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12906-020-02930-7>>
- [15] Corinne G. Jolival, Katie E. Frizzi, May Madi Han, Andre J. Mota, Lucie S. Guernsey, Lakshmi P. Kotra, Paul Fernyhough and Nigel A. Calcutt. Topical delivery of muscarinic receptor antagonists prevents and reverses peripheral neuropathy in female diabetic mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. 2020 [acesso em 22 jun. 2020];374 (1) 44-51. Disponível em: <<https://doi.org/10.1124/jpet.120.265447>>
- [16] Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research Clinical Practice* [Internet]. 2005 [acesso em 22 jun. 2020]; 67(1):3-21. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.09.004>>
- [17] Barbosa Júnia H. P., Oliveira Suzana L., Seara Luci Tojal e. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [acesso em 22 jun. 2020]; 52(6): 940-950. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000600005>.>
- [18] Barbosa, Júnia H. Porto, Souza, Isis T., Santana, Antônio E. G., & Goulart, Marília O. F. A Determinação dos Produtos Avançados de Glicação (AGES) e de Lipoxidação (ALES) em Alimentos e em Sistemas Biológicos: Avanços, Desafios e Perspectivas. *Quim. Nova* [Internet]. 2010 [acesso em 22 jun. 2020]; 39(5): 608-620. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0100-4042.20160048>>
- [19] Barbosa Kiriaque Barra Ferreira, Costa Neuza Maria Brunoro, Alfenas Rita de Cássia Gonçalves, De Paula Sérgio Oliveira, Minim Valéria Paula Rodrigues, Bressan Josefina. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição* [Internet]. 2010 [acesso em 22 jun.2020]; 23( 4 ): 629-643. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>.>
- [20] Barbosa Júnia H. P., Oliveira Suzana L., Seara Luci Tojal e. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [acesso em 22 jun. 2020]; 52( 6 ): 940-950. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000600005>.>