



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Renata Aparecida de Oliveira Lima

**Revisão Sistemática da Eficácia da Atividade Física
Pré-Programada e Supervisionada no Tratamento
Complementar da Polineuropatia Diabética Periférica**

Orientadora: Prof. Dr. Vania dos Santos Nunes Nogueira

**Botucatu
2017**

Renata Aparecida de Oliveira Lima

**REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DA ATIVIDADE
FÍSICA PRÉ-PROGRAMADA E SUPERVISIONADA NO
TRATAMENTO COMPLEMENTAR DA POLINEUROPATIA
DIABÉTICA PERIFÉRICA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título
de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. *Vânia dos Santos Nunes Nogueira*

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Lima, Renata Aparecida Oliveira.

Revisão sistemática da eficácia da atividade física pré-programada e supervisionada no tratamento complementar da polineuropatia diabética periférica / Renata Aparecida Oliveira Lima. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Vania dos Santos Nunes Nogueira
Capes: 40101002

1. Neuropatias diabéticas. 2. Equilíbrio postural.
3. Distúrbios da postura. 4. Postura humana. 5. Exercícios físicos. 6. Revisão. 7. Metanálise.

Palavras-chave: Equilíbrio postural; Exercício; Metanálise ; Neuropatias diabéticas; Revisão sistemática.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

Charles Chaplin

DEDICATÓRIA

JESUS CRISTO! Luz infinita no brilhar e no sentir, essência verdadeira, tocando cada pessoa, nos conduz a acreditar na fé, na vida.

Do desejo de se expressar e caminhar, nas bênçãos Divina de DEUS.

FAMÍLIA...

Não estamos juntos por acaso.

Quando nos questionamos ou buscamos saber o que viemos fazer nesta vida, parte da resposta está em nossos lares.

Nascemos no lugar certo e não houve parada ou entrega equivocada.

As maiores tarefas desta vida devem se dar com as pessoas com as quais dividimos o mesmo teto, compartilhando alegrias, tristezas, diferenças, experimentando as saudáveis concessões e o consequente aprendizado mútuo, buscando sempre a harmonia e respeitando as individualidades.

Aos meus pais CARLOS e NEUSA, mãe amada, irmãos CARLOS EDUARDO e LUIZ GUSTAVO, cunhadas MÁRCIA e MARLENE, sobrinhos LUCIANA, RODRIGO, MARINA e MARCELA.

PAI, quem amamos nunca morre, apenas parte antes de nós. O senhor foi um presente de Deus. Saudades suas, meu pai!

FILHOS, é o meio pelo qual Deus nos ensina o equilíbrio...Não dá pra saber onde eles acabam e nós começamos. Somos feitos da mesma matéria, um só ser selado pelo amor.

THIAGO e JÚLIA, ao longo das nossas vidas estive ausente muitas vezes. Mais uma vez ausente nesses quatro anos. Acredito que sempre entenderam, talvez tenha doído mais em mim do que em vocês, não sei. Espero que tenham compreendido a necessidade da ausência, e que levem para a vida inteira o exemplo de luta e persistência dessa mãe que ama. E continuar vivendo bons momentos, esperanças, sonhos, união e as brincadeiras que nos fazem rir muito no nosso dia a dia.

AMIGA...

Precisamos das outras pessoas não apenas para permanecer vivos, mas para nos sentirmos totalmente humanos: carinhosos, engraçados, brincalhões e generosos. Quão genuína será a minha capacidade de amar se eu não tiver com quem compartilhar uma risada, uma delicadeza ou mesmo meus sonhos?

Te amo, amiga/írmã GABRIELA ANDRADE PIEMONTE LOPES.

ANJOS...

A perfeição dos anjos não permite, no entanto, que eles penetrem nas nossas consciências; temos que manifestar-lhes as nossas necessidades, mas basta falar com eles mentalmente e eles nos entenderão. O fato dos anjos serem pessoas

(angélicas) nos faz ver que são capazes de relações de amizade e de fraternidade com as pessoas humanas.

Muito especialmente, desejo agradecer minha amiga/irmã D^a FRANCIS PACAGNELLI, você sabe o quanto te considero especial e tudo começou com seu incentivo, gratidão eterna. A D^a CÉLIA REGINA NOGUEIRA que confiou em mim já no primeiro contato, a minha orientadora D^a VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA, pela disponibilidade, atenção dispensada, paciência, dedicação e profissionalismo ... Muito Obrigada.

Aos amigos que me ajudaram de várias formas, fazendo com que a realização do doutorado se tornasse mais tranquila: Dr. CARLOS EDUARDO ASSUMPCÃO DE FREITAS, Da DEBORAH CRISTINA FERNANI, Me CLÁUDIO SPÍNOLA NAJAS, Ma ANA PAULA COELHO FIGUEIRA FREIRE, Ma MARIA TEREZA ARTERO, carinho enorme por vocês.

Aos funcionários da clínica de Fisioterapia da UNOESTE, CRISTIANO ALEX GONZAGA, BRUNA PAZ MESTRE PAZ, FABIANA DE ALMEIDA BATISTA E KELLY CRISTINA MONÇÃO TAMAIO que com competência, responsabilidade e carinho mantinham o bom funcionamento da clínica na minha ausência.

Não posso deixar de agradecer a LUCIANA DA SILVA CAVALCANTI, que cuida da minha casa com empenho e comprometimento, ajudando a me dedicar mais ao meu trabalho e a realização do doutorado.

A TODOS participantes da banca examinadora, tenho certeza que a contribuição de vocês só irá enriquecer esse trabalho, muito obrigada. “Antes do interesse pela escrita, há um outro: o interesse pela leitura. E mal vão as coisas quando só se pensa no primeiro, se antes não se consolidou o gosto pelo segundo. Sem ler ninguém escreve.” (José Saramago)

A TODOS que de forma direta ou indireta participaram dessa conquista, muito obrigada.

Para mim. “Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)

SUMÁRIO

Resumo	1
Abstract	4
Introdução	7
Hipótese	15
Objetivo	17
Metodologia	19
Critério de Elegibilidade	20
Estratégia de Busca	21
Seleção dos Estudos	22
Extração de dados, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.....	22
Síntese e análise de dados – Metanálise.....	23
Resultados	24
Seleção de Estudos.....	25
Estudos Incluídos	25
Risco de viés dos estudos incluídos.....	32
Metanálise dos Desfechos Homogêneos	34
Avaliação da Qualidade de Evidência de acordo com o Grade	37
Discussão	39
Conclusão	44
Referências	46
Anexos	56

RESUMO

Além das complicações agudas relacionadas à hiperglicemia, os pacientes com Diabetes Mellitus terão ao decorrer da vida várias complicações crônicas que juntas contribuirão para uma maior morbidade e mortalidade nesses indivíduos. A Polineuropatia Diabética Periférica (PND) é uma dessas complicações, que além dos sintomas de parestesia e hiperestesia, bem como vários tipos de dor espontânea, pode levar a diminuição do equilíbrio postural e aumento do risco de quedas. Objetivo: realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia do exercício físico pré-programado e supervisionado no tratamento complementar da PND. Métodos: foram criadas estratégias de busca gerais e adaptáveis às bases de dados eletrônicas na área da saúde EMBASE, MEDLINE, CENTRAL (Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane), LILACS e PEDro. Nós incluímos estudos randomizados, nos quais os pacientes com PND foram alocados a participar ou não de um programa pré-determinado e supervisionado de atividade física. Os desfechos primários foram: número de quedas, melhora do risco de cair (aferida pelo Teste de Alcance Funcional (TAF), Teste Get Up and Go (TUG), Escala de Equilíbrio de Berg (EEB), estabilometria, apoio unipodal) e melhora do medo de cair (mensurada pelo Fall Efficacy Scale International - FES-I). Os desfechos homogêneos e com a mesma unidade de medida em pelo menos dois estudos foram plotados em uma metanálise, utilizando-se o software Review Manager 5.3. A qualidade da evidência foi gerada de acordo com o Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Resultados: foram identificadas 3.999 referências e dois revisores independentemente leram os títulos e resumos dos artigos. Dos oito estudos potencialmente elegíveis, apenas seis foram incluídos nessa revisão. Um total de 390 pacientes foi aleatoriamente designado para a intervenção ou grupo controle. Puderam ser plotados na metanálise o medo de cair pela FES e o risco de quedas pelo apoio unipodal, EEB, TAF e TUG. Favoreceram a intervenção o medo de cair e o teste do apoio unipodal com olhos abertos e fechados (MD -2,97, IC: -5.37, -0.57, I²=0%; MD 3.73 IC: 0.64, 6.83, p=0.02, I² = 0% e MD 1.23, IC: 0.31, 2.16, p=0.009, I²=0%, respectivamente). Não houve diferenças significativas entre os grupos para os demais desfechos analisados. Conclusão: a atividade física pré-programada e supervisionada em indivíduos com PND foi eficaz na melhora do equilíbrio estático e diminuiu o medo

de cair. A qualidade da evidência de acordo com GRADE para esses dois resultados foi moderada, o que significa dizer que há moderada confiança na estimativa de efeito e que o verdadeiro efeito está próximo ao estimado, porém, existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.

Descritores: Neuropatias Diabéticas, Exercício, Revisão Sistemática, Metanálise e Equilíbrio Postural

ABSTRACT

In addition to acute complications related to hyperglycemia, patients with Diabetes Mellitus develop several chronic complications throughout life that together contribute to greater morbidity and mortality in these individuals. Peripheral Diabetic Polyneuropathy (PND) is one of these complications, which, in addition to symptoms of paresthesia and hyperesthesia, and several types of spontaneous pain, can lead to a decrease in postural balance and an increased risk of falls. Objective: We performed a systematic review to evaluate the effectiveness of pre-programmed and supervised physical activity in the complementary treatment of PND. Methods: General and adaptive search strategies were created for electronic databases in the health area; Embase, Medline, CENTRAL-Cochrane, Lilacs, and PEDro. We included randomized trials in which patients with PND were allocated to participate or not in a pre-determined and supervised program of physical activity. The primary outcomes were: number of falls, improvement in the risk of falls (measured by the Functional Reach Test (FRT), Get Up and Go Test (TUG), Berg Balance Scale (BBS), stabilometry, and one leg stance test) and improvement in fear of falling (measured by the Fall Efficacy Scale International - FES-I). The homogeneous outcomes, with the same unit of measurement in at least two studies were plotted in a meta-analysis, using the software Review Manager 5.3. The quality of evidence was generated in accordance with the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Results: In total, 3,999 references were identified and two reviewers independently read the titles and abstracts of the articles. Of the eight potentially eligible studies, six were included in this review. A total of 390 patients were randomly assigned to intervention or control groups. The fear of falling through the FES and the risk of falls through the one leg stance test, BBS, FRT, and TUG were plotted in the meta-analysis. The intervention favored the fear of falling and the test of one leg stance test with eyes open and closed (MD -2.97, CI: -5.37, -0.57, I²=0%; MD 3.73 CI: 0.64, 6.83, p=0.02, I² = 0% and MD 1.23, CI: 0.31, 2.16, p=0.009, I²=0%, respectively). There were no significant differences between the groups for the other outcomes analyzed. Conclusion: Pre-programmed and supervised physical activity in individuals with PND was effective in improving static balance and decreasing fear of falling. The quality of the evidence according to the GRADE for these two results

was moderate, which means that there is moderate confidence in the estimated effect and that the true effect is close to the estimated; however there is a possibility of it being substantially different.

Key-words: Diabetic Neuropathies, Exercise, Systematic Review, Meta-Analysis, and Postural Balance

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) em especial o tipo 2 (DM2) é atualmente uma das doenças com maior ameaça para a saúde do homem no século 21 (1,2). Estimativas recentes sugerem que a prevalência de DM está crescendo globalmente, particularmente nos países em desenvolvimento e em grupos populacionais que tem adotado um estilo de vida inadequado (3,4).

Além das complicações agudas relacionadas à hiperglicemia, uma grande parte dos diabéticos terão ao decorrer da vida várias complicações crônicas que juntas contribuirão para uma maior morbidade e mortalidade nesses indivíduos (5).

Dentre essas complicações crônicas, temos a neuropatia diabética (ND) que ocorre em todos os tipos de diabetes e embora na maioria das vezes seja sub-diagnosticada é a principal causa de amputação não traumática de membros inferiores em adultos (6, 7, 8). Aproximadamente 20% dos pacientes diabéticos irão desenvolver algum grau de neuropatia clinicamente significativa no prazo de dez anos de DM, e esta proporção pode aumentar para 50% após 10 ou 15 anos de doença (9,10).

A hiperglicemia tem um papel importante na patogênese dessa complicação, pois dentre vários efeitos tóxicos, a mesma ocasiona lesão oxidativa, disfunção mitocondrial, e a interrupção do transporte axonal de produtos finais de glicação avançada (11-13).

As conclusões do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e o estudo *Prospective Diabetes UK* (UKPDS) confirmaram que o dano hiperglicêmico é o principal fator causal para essa lesão microvascular (14,15). Porém, além do controle glicêmico insatisfatório, outros fatores de risco para o seu desenvolvimento têm sido apontados, tais como dislipidemia, tabagismo, hipertensão, sexo masculino e idade avançada (16,17).

Por conta disso, a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda que todos os pacientes com diabetes devesse ser rastreados para ND. Os indivíduos com DM2 deveriam ser rastreados no momento do diagnóstico, e os pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), cinco anos após o diagnóstico. A partir de então, todos deveriam ser rastreados anualmente para essa complicação (18).

As NDs têm sido definidas internacionalmente conforme a conferência de *San Antonio*: descreve uma alteração demonstrável, tanto clínica como sub-clinicamente, que ocorre na presença de DM, tendo sido descartadas outras causas para essa neuropatia. Estas alterações incluem manifestações do sistema nervoso somático e/ou autonômico(19).

Quanto à classificação da ND, a mais utilizada é a de Thomas (20) adaptada para Andrew Boulton, que compreende as neuropatias rapidamente reversíveis, as polineuropatias simétricas generalizadas (autonômica, sensitiva aguda, sensitiva-motora-crônica), neuropatias focais e multifocais e a neuropatia inflamatória crônica desmielinizante superposta (21).

A polineuropatia sensitiva-motora-crônica, mais conhecida como polineuropatia simétrica distal ou polineuropatia diabética periférica (PND), é a forma mais comum, tem início insidioso, está relacionada à descompensação metabólica e quase invariavelmente é acompanhada de disfunção autonômica e de sequelas tardias como úlceras podais e a neuroartropatia de Charcot (22). A PND inicia-se nas porções mais distais do sistema nervoso periférico (geralmente nos pés) e estende-se proximalmente a ambas as extremidades, inferiores e superiores, mas predominantemente às inferiores. Os sinais e sintomas variam de acordo com as fibras nervosas acometidas. Geralmente ambas as fibras, grossas e finas, estão envolvidas na PND. O dano as primeiras produz diminuída sensação ao toque leve e posicional, enquanto o dano as segundas produz sensação diminuída da dor e de percepção da temperatura. Se existe predominância de comprometimento das fibras grossas, os pacientes apresentam diminuída propriocepção e senso de posição, além da sensação de vibração ficar ausente ou diminuída. A lesão de fibras finas pode causar sintomas de amortecimento ou sensação de pés frios, bem como vários tipos de dor espontânea. Mais frequentemente, os pacientes apresentam parestesia ou hiperestesia(23).

Na avaliação diagnóstica da PND é necessário excluir outras causas secundárias de polineuropatia, como o alcoolismo, hipotireoidismo descompensado, disproteinemias, anemia, uso de drogas potencialmente neurotóxicas e sinais de compressão medular. Dentre os exames de comprovação diagnóstica da PND tem-se além do escore dos sintomas dos membros inferiores, o

estudo neurofisiológico por meio da eletromiografia, o teste da sensibilidade vibratória, teste da sensibilidade tátil (que pode ser avaliada pelo monofilamento) e o teste da capacidade de discriminação térmica. Os critérios mínimos para o diagnóstico são duas ou mais anormalidades em um destes itens(22,23).

Uma das repercussões mais importantes da perda de sensações associadas à PND é a diminuição do equilíbrio postural, o que aumenta o risco de quedas(24,25).

Aferição do risco e medo de quedas

Antes de aprofundarmos nessa associação entre PND e risco de queda foi necessária uma revisão na literatura de como esse desfecho é avaliado.

O episódio queda pode ser aferido pelo número de vezes que esse evento ocorre ao decorrer de um determinado tempo. Porém, na maioria das vezes ele é mensurado por testes de equilíbrio que têm como objetivo principal identificar os indivíduos com propensão a cair. Figueiredo et al realizaram em 2007 um levantamento bibliográfico, e as ferramentas mais comumente utilizadas para essa finalidade são: o Teste de Alcance Funcional (TAF), *Teste Get Up and Go* (TUG), Escala de Equilíbrio de Berg (EEB) e Avaliação da Marcha e Equilíbrio Orientada pelo Desempenho (POMA), também conhecida como Escala de Tinetti (26,27). No TAF, uma fita métrica é presa à parede, paralela ao chão, e posicionada na altura do acrômio do voluntário. O indivíduo descalço é posicionado com os pés confortáveis e paralelos entre si, perpendicularmente em relação à parede e próximo ao início da fita métrica. Com punhos em posição neutra, cotovelos estendidos e ombro com flexão de 90°, o voluntário é instruído a realizar a inclinação para frente sem tocar na fita e, em seguida, deve-se verificar o deslocamento sobre ela. O resultado do teste é representado pela média, após três tentativas, da diferença entre a medida na posição inicial e a final registrada na régua. Deslocamentos menores que 15 cm indicam fragilidade do paciente e risco de quedas (28,29).

O TUG quantifica em segundos a mobilidade funcional por meio do tempo que o indivíduo realiza a tarefa de levantar de uma cadeira (apoio de

aproximadamente 46 cm de altura e braços de 65 cm de altura), caminhar 3 metros, virar, voltar rumo à cadeira e sentar novamente (30). A cronometragem é iniciada após o sinal de partida e parada somente quando o indivíduo se colocar novamente na posição inicial, sentado com as costas apoiadas na cadeira. A realização do teste em até 10 segundos é o tempo considerado normal para adultos saudáveis, independentes e sem risco de quedas; valores entre 11-20 segundos sugere deficiência, com independência parcial, mas baixo risco de quedas; acima de 20 segundos apresenta déficit importante da mobilidade física e risco de quedas (31).

A EEB avalia o equilíbrio em 14 itens comuns à vida diária. Cada item possui uma escala ordinal de cinco alternativas que variam de 0 a 4 pontos, sendo a pontuação máxima de 56. Os pontos são baseados no tempo em que uma posição pode ser mantida, na distância que o membro superior é capaz de alcançar à frente do corpo e no tempo para completar a tarefa (32, 33, 34).

Escala de Tinetti é dividida em duas partes, uma avalia o equilíbrio, e a outra, a marcha. Consiste em uma escala de 22 tarefas, sendo que 13 delas fazem parte da escala de equilíbrio, e as outras nove, da parte de avaliação da marcha; tarefas representativas das atividades de vida diária (AVD), as quais são avaliadas por meio da observação do examinador. A primeira pode ser classificada em três categorias: normal, adaptativa e anormal, sendo as pontuações correspondentes a 3, 2 e 1, respectivamente. A segunda pode ser classificada em normal e anormal, correspondendo a pontuações 2 e 1, respectivamente, as duas escalas juntas totalizam no máximo 57 pontos(35).

Em relação ao equilíbrio ortostático, existem pelo menos dois testes que avaliam a oscilação corporal dos indivíduos, e quando alterados podem aumentar o risco de quedas: a estabilometria e o apoio unipodal (36, 37). O primeiro consiste em monitorar as oscilações do corpo, enquanto o indivíduo permanece de pé, sobre uma plataforma, durante um tempo determinado. A medida computadorizada é reconhecida como uma abordagem confiável e não invasiva, e registra a oscilação contínua do corpo humano através da velocidade de deslocamento e deslocamento radial; avaliando quantitativamente a oscilação corporal (38,39). No apoio unipodal o paciente é instruído a permanecer em apoio

unipodal, e o tempo é cronometrado. O teste acaba quando o indivíduo encostar o pé contralateral no chão (40). O teste também está incluído na EEB, que considera como tempo normal uma realização maior que 10 segundos com segurança.

Existe também a avaliação do medo de cair. O FES-I (*Fall Efficacy Scale International*) é um questionário de auto relato que fornece informações sobre o nível de preocupação com quedas para uma série de atividades da vida diária. O questionário original contém 16 itens classificados em uma escala de quatro pontos (1 = nada preocupado com 4 = muito preocupado) (41), e existe uma versão abreviada que contém apenas sete itens (42). O “Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale” (escala ABC) também avalia o equilíbrio num conjunto de AVD, mas associado a um largo espectro de dificuldade (43). Ele incluiu questões previamente apresentadas na FES-I, mas com melhor caracterização e diversificação das situações. Ao contrário da FES-I, que visa caracterizar o desempenho de uma AVD “sem cair”, a escala ABC procura ser mais abrangente, caracterizando o desempenho de uma AVD “sem perder o equilíbrio ou ficar instável” (44). A confiança para cada atividade diária é medida escolhendo um dos pontos de percentagem na escala, entre 0% (sem confiança) a 100% (confiança completa), possibilitando um resultado total entre 0 (mínimo) e 1600 (máximo).

Polineuropatia Diabética Periférica e Risco de Quedas

Timar et al avaliaram num estudo transversal a associação entre a presença e a gravidade da PND com o comprometimento do equilíbrio e o risco de quedas em pacientes com DM2(45). A presença da PND foi associada a diminuições significativas no escore da EEB (40,5 vs.43,7 pontos; $P < 0,001$) e no tempo do apoio unipodal (9,3 vs. 10,3 segundos, $p = 0,003$), e aumento no tempo do TUG (8,9 vs 7,6 segundos, $p = 0,002$) e no escore do FES-I (38 vs 33 pontos, $p = 0,034$). Os autores concluíram que a presença da PND em pacientes com DM está associada ao comprometimento do equilíbrio e com aumento consecutivo do risco de quedas.

Partindo desse pré suposto, se as medidas de equilíbrio nos pacientes com PND são melhoradas, a incidência de quedas e lesões traumáticas pode ser reduzida.

Por conta disso, tem feito parte do manejo não farmacológico da PND o incentivo a exercícios físicos de equilíbrio e fortalecimento de membros inferiores. Nos estudos controlados, a atividade física tem proporcionado significativa melhora no equilíbrio estático e dinâmico, e na propriocepção de tronco(46).

Em Richardson et al, dez indivíduos com PND foram submetidos a três semanas de um programa de exercícios, projetados para aumentar a força distal e equilíbrio. Outros dez controles realizaram um programa de exercícios na posição sentada. Os sujeitos de intervenção mostraram uma melhora significativa em todas as três medidas clínicas de equilíbrio (postura de pé com um pé a frente do outro, alcance funcional e apoio unipodal) comparado aos indivíduos do controle(47).

Sadat et al avaliaram a eficácia do programa de treino de equilíbrio na estabilidade postural de pacientes com PND. O grupo experimental foi submetido a um programa de treinamento de equilíbrio usando a Balance System Biodex (BBS) por 10 sessões. Foi medido antes e após o treinamento o TUG e a EEB. Não houve diferença significativa entre os grupos antes do treino; no entanto, em comparação com o grupo controle, o risco de queda foi significativamente menor após o treino no grupo experimental(48).

Ahn e Song avaliaram os efeitos do exercício Tai Chi sobre o controle da glicose, pontuação de neuropatia, equilíbrio e qualidade de vida em pacientes com DM2 e neuropatia. O efeito foi significativamente melhor para os participantes do grupo intervenção do que para o seu controle nos sintomas neuropáticos, equilíbrio e qualidade de vida(49).

Mueller et al realizaram um estudo em portadores de PND para determinar os efeitos de exercícios de equilíbrio, flexibilidade e fortalecimento. Um grupo realizava sentado ou deitado (sem suporte do peso) e o outro em pé e andando (com suporte do peso), três vezes por semana durante 12 semanas. Na avaliação incluíram a caminhada de 6 minutos (distância) e contagens diárias de passos. O grupo que realizou as atividades com suporte do peso mostrou uma distância de caminhada e quantidades de passos diários maiores que o grupo controle(50).

Dixit et al avaliaram o efeito de exercícios de moderada intensidade na esteira de acordo com a *American Heart Association* (AHA) em indivíduos com PND. Houve uma melhora significativa no grupo intervenção nos escores de dor, sintomas sensoriais, atividades restritas da vida diária, perturbações nas relações sociais, e qualidade de vida geral (51).

Por outro lado, Kruse et al. compararam a efetividade dos exercícios supervisionados para fortalecer as pernas e promover o equilíbrio em pacientes com PND, e comparado ao grupo controle não houve diferença significativa em quase todos os desfechos relacionados ao equilíbrio, força muscular e queda (52).

Morrison et al também não observaram diminuição no risco de quedas em pacientes idosos com PND que foram submetidos à atividade física supervisionada, com a finalidade de melhorar a marcha e a estabilidade postural (53).

Diante dessas divergências na literatura, propusemo-nos fazer uma revisão sistemática para responder a seguinte pergunta: o exercício físico pré-programado e supervisionado em indivíduos com PND influencia na frequência de queda, no risco e medo de cair?

HIPÓTESE

A nossa hipótese é que o exercício físico pré-programado e supervisionado em indivíduos com PND promove melhora do equilíbrio, e com isso menos episódios de queda e diminuição do risco e medo de cair.

OBJETIVO

O objetivo desta pesquisa foi avaliar por meio de uma revisão sistemática da literatura a eficácia do exercício físico pré-programado e supervisionado como tratamento complementar da Polineuropatia Diabética Periférica.

METODOLOGIA

Esta Revisão Sistemática foi elaborada de acordo com a metodologia da colaboração Cochrane para estudos randomizados (54), e reportada de acordo com o *PRISMA Statement* (55) que se trata de um tutorial com vários itens de como relatar uma revisão sistemática.

Critério de Elegibilidade

Foram incluídos estudos randomizados, nos quais os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: intervenção ou grupo comparação. Os estudos incluídos tiveram que seguir o acrónimo “PICO” abaixo:

Pacientes

Homens ou mulheres adultos (>18 anos), com critérios laboratoriais para o diagnóstico de DM e comprovação diagnóstica da PND por pelo menos um dos seguintes itens: escore dos sintomas dos membros inferiores, estudo neurofisiológico por meio da eletromiografia, teste da sensibilidade vibratória utilizando-se um diapasão de 128 Hz, teste da sensibilidade tátil (que pode ser avaliada pelo monofilamento de 5.07 de *Semmes-Weinstein*) e o teste da capacidade de discriminação térmica. Foram excluídos os estudos nos quais não foram afastadas outras causas de polineuropatia, como o alcoolismo, hipotireoidismo descompensado, disproteinemias, anemia, o uso de drogas potencialmente neurotóxicas e sinais de compressão medular.

Intervenção

O grupo intervenção foi aquele em que os indivíduos foram submetidos a um programa pré-determinado e supervisionado de exercício físico. Entende-se como um programa pré-determinado de atividade física uma recomendação específica em relação a objetivos, tempo, intensidade, frequência e duração. Foram incluídos todos os tipos de exercícios; de resistência e aeróbicos.

Comparação

O grupo controle foi formado pelos pacientes que não realizaram um programa pré-determinado de atividade física e/ou não supervisionado, ou não participaram de nenhum tipo de atividade física.

Outcomes (Desfechos)

Os desfechos primários a serem avaliados foram: número de quedas, melhora do risco de cair (aferido por algum teste de equilíbrio; TAF, TUG, EEB, POMA, estabilometria e apoio unipodal) melhora do medo de cair (mensurado pelos questionários FES ou ABC), qualidade de vida.

Os desfechos secundários foram: diminuição dos sintomas neuropáticos dos membros inferiores, algum grau de recuperação neurológica comprovada pelo estudo neurofisiológico e/ou por meio da eletromiografia e/ou teste da sensibilidade vibratória e/ou teste da sensibilidade tátil e/ou teste da capacidade de discriminação térmica, perda ponderal, diminuição do índice de massa corpórea, redução da cintura abdominal e/ou relação cintura quadril, controle glicêmico (diminuição da glicemia de jejum e hemoglobina glicada), avaliação dos níveis pressóricos arteriais, eventos adversos (hipoglicemia ou qualquer outro evento negativo proporcionado pela atividade física).

Estratégia de Busca

Foram criadas três estratégias de busca gerais e adaptáveis às bases de dados eletrônicas na área da saúde: EMBASE (Elsevier, 1989-23 de setembro de 2014), MEDLINE (via PUBMED, 1968- 08 de abril 2014), CENTRAL (Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane) e LILACS, os dois últimos via Biblioteca Virtual da Saúde (1982- 03 de fevereiro de 2015). Buscamos também trabalhos elegíveis na base de dados PEDro, bem como estudos em andamento e não publicados junto ao *Clinical Trials*. Não houve restrição do idioma e nem de ano. Para a construção da estratégia, foram utilizados os seguintes descritores e

com seus respectivos sinônimos: Neuropatia Diabética, Doença do Sistema Nervoso Periférico, Exercício e Estudo Clínico Randomizado (Anexo 1).

Seleção dos Estudos

Dois revisores (RAOL e VSNN) avaliaram independentemente os títulos e os resumos identificados pela pesquisa bibliográfica, e os estudos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão foram selecionados para leitura na íntegra, e posteriormente foram avaliados se estavam de acordo com o PICO dessa revisão. Em caso de discordância nesse processo de seleção, houve uma reunião de consenso.

Extração de dados, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

Dos estudos selecionados para inclusão, ambos os revisores utilizaram uma ficha de extração, afim de que todas as informações referentes aos critérios de elegibilidade, qualidade metodológica e principais desfechos de cada estudo incluído fossem registradas (Anexo 2). Para cada ensaio clínico selecionado o risco de viés foi avaliado de acordo com os critérios descritos no Manual dos Revisores Cochrane (54), que leva em consideração sete domínios: o processo de randomização (1), sigilo da alocação (2), cegamento dos participantes e investigadores (3), cegamento dos avaliadores de desfechos (4), se as perdas foram incluídas na análise final (5), relato seletivo de desfecho (6) e outros (7). Cada um desses itens foi classificados pelos dois revisores como baixo risco de viés, alto risco de viés ou indeterminado.

A qualidade da evidência da estimativa de efeito da intervenção para os desfechos que puderam ser plotados na metanálise foi gerada de acordo com o *GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) Working Group* (56, 57).

O GRADE avalia a qualidade da totalidade da evidência de determinada tecnologia em saúde sobre um desfecho, em especial os desfechos mais importantes do ponto vista do paciente. Em relação aos estudos randomizados, eles têm a melhor qualidade da evidência, porém a qualidade diminui se os mesmos têm

grandes limitações que podem interferir nas estimativas do efeito do tratamento. Estas limitações incluem o risco de viés citado acima, a presença de inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação do resultado de cada desfecho analisado. A primeira está relacionada à variabilidade entre os resultados dos estudos incluídos na metanálise; a segunda analisa se os estudos incluídos compararam a intervenção de interesse, na população de interesse, cujos resultados são também sobre desfechos de interesse; o terceiro julga a precisão da estimativa de efeito pela amplitude do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e o último refere-se à redução da qualidade de evidência quando se suspeita que não foram publicados os “estudos negativos”, normalmente aqueles que mostram nenhum efeito significativo da intervenção (56,57).

Síntese e análise de dados – Metanálise

Os desfechos similares e em pelo menos dois estudos foram plotados em uma metanálise, utilizando-se o software *Review Manager 5.3*. Os dados contínuos foram expressos como médias e desvio-padrão, sendo que a diferença entre as médias com IC 95% foi usada como estimativa de efeito da intervenção. Nós escolhemos o modelo de efeito randômico como modelo de análise da metanálise. O método do inverso da variância foi o método estatístico utilizado para ponderar as estimativas de efeito entre os estudos incluídos. A inconsistência da variância entre os resultados dos estudos incluídos foi averiguada pela inspeção visual do gráfico de floresta (ausência de sobreposição dos IC em torno das estimativas de efeito dos estudos individuais) e também pelo teste de inconsistência de Higgins ou I^2 , no qual $I^2 > 50\%$ indica moderada probabilidade de heterogeneidade.

As causas potenciais da heterogeneidade entre os estudos também foram planejadas e avaliadas, (análise de subgrupo ou por análise de sensibilidade excluindo ensaios clínicos de baixa qualidade metodológica).

RESULTADOS

Seleção de Estudos

Depois de rodadas as estratégias de busca nas bases eletrônicas citadas e da busca manual foram identificadas 3999 referências (Fig. 1).

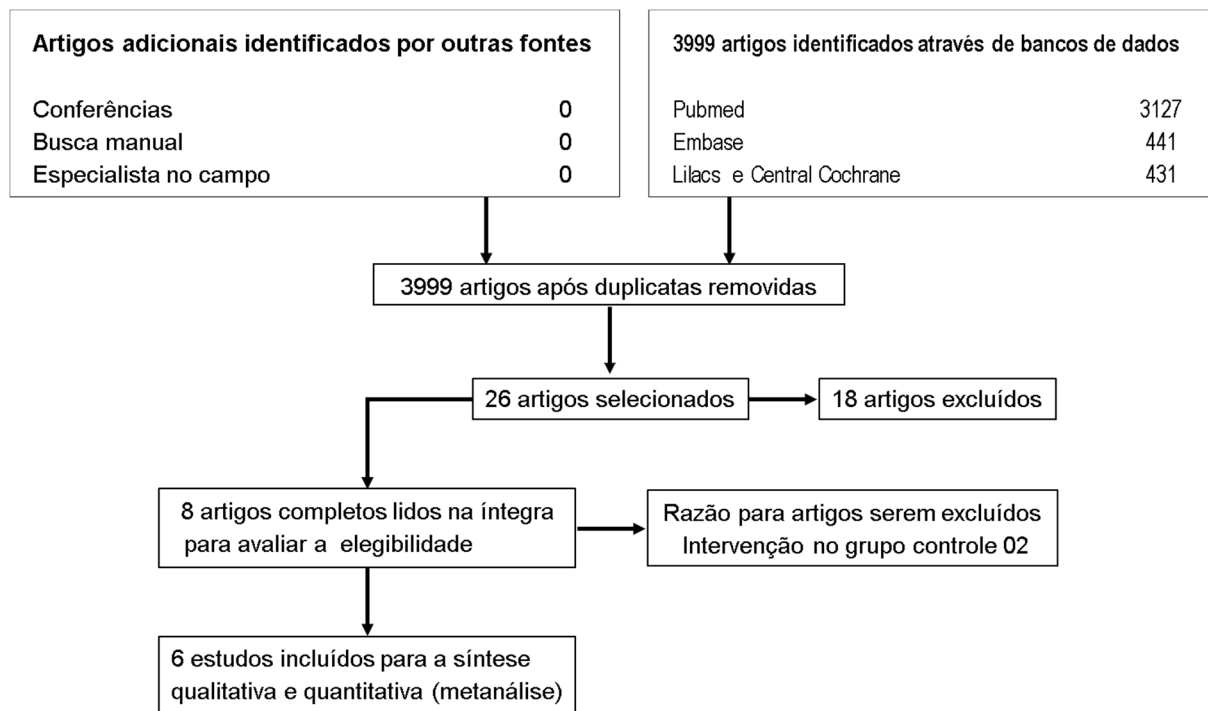


Figura 1. Fluxograma para identificar os estudos elegíveis

Oito artigos eram potencialmente elegíveis para inclusão na revisão, e por isso foram selecionados para leitura na íntegra. Porém, apenas seis estudos foram incluídos para essa revisão (46) (52) (58)(59) (60) (61). Dois estudos foram excluídos porque o grupo controle também foi submetido a um programa de exercícios físicos (50) (62).

Estudos incluídos

Os seis estudos incluídos envolveram um total de 390 participantes, todos com DM e PND. Esses indivíduos foram randomizados a realizarem atividade física pré-programada e supervisionada (grupo intervenção) ou não (grupo controle).

Song *et al.*(46) realizaram o estudo em um centro único na Coreia do Sul; Kruse *et al.*(52) realizaram o estudo em uma central na Universidade do Missouri; Allet *et al.*(58) realizaram o estudo no Hospital Universidade de Genebra, Suíça; Sartor *et al.*(59) realizaram o estudo no Departamento de Fisioterapia da Universidade de São Paulo, Brasil; Dixit *et al.*(60) realizaram o estudo em um hospital terciário na Índia; Lee *et al.*(61) realizaram o estudo em um centro de saúde na Coreia do Sul. Em todos os estudos um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo nas diferenças entre os grupos. As principais características dos pacientes incluídos em cada estudo e os estudos incluídos são apresentados na Tabela 1 e Tabela 2, respectivamente.

Tabela 1. Características dos pacientes do grupo intervenção e grupo controle dos estudos incluídos.

<i>Estudo</i>	<i>Nº de Pacientes Randomizados</i>	<i>No de homens/mulheres</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Tempo do Diabetes</i>	<i>IMC</i>	<i>Glicemia de Jejum</i>	<i>HbA1c</i>
<i>Song, 2011</i>	G1 = 19 G2 = 19	G1 = 7/12 G2 = 8/11	G1 = 72,9±5,6 G2 = 73,2±5,4	G1 = 11,8 anos G2 = 13,2 anos	— —	—	—
<i>Kruse, 2010</i>	G1 = 41 G2 = 38	G1 = 21/20 G2 = 18/20	G1 = 66,3 ±10,6 G2 = 64,8 ±9,4	—	G1 = 36(8,2) G2 = 37,3(8,0)	—	—
<i>Allet, 2010</i>	G1 = 35 G2 = 36	G1 = NI G2 = NI	G1 = 41 ±10 G2 = 46 ±09	—	G1 = 30,46(6,03) G2 = 31,46(5,25)	—	—
<i>Sartor, 2014</i>	G1 = 26 G2 = 29	G1 = 15/11 G2 = 14/15	G1 = 59 ±4 G2 = 60 ±12	G1 = 17(10)anos G2 = 18(11)anos	G1 = 28(4)Kg/m ² G2 = 29(4)Kg/m ²	G1 = 157,6(89,8)mg/dl G2 = 166,7(98,6)mg/dl	—
<i>Dixit, 2014</i>	G1 = 40 G2 = 47	G1 = 23/17 G2 = 30/17	G1 = 54,40 ±1,24 G2 = 59,45 ±1,16	G1 = 49,77(4,72)meses G2 = 83,71(3,21)meses	G1 = 26,38(3,77) G2 = 25,95(5,68)	G1 = 145,42(48,51) G2 = 137,17(41,14)	—
<i>Lee, 2013</i>	G1a = 20/19 G1b = 20/18 G2 = 20/18	G1a = 9/10 G1b = 7/11 G2 = 8/10	G1a = 76,31±4,78 G1a = BE = 74,05±5,42 G2 = 75,77±5,69	G1a = 13,24±4,32 G1b = 12,29±4,98 G2 = 11,27±5,78	—	—	G1a = 7,08±1,18 G1b = 6,99±1,05 G2 = 6,93±1,13

*G1 = grupo intervenção/G2 = grupo controle. — = não informado

Em Song *et al.* (46) 38 idosos com PND foram randomizados a realizar duas vezes por semana, por 60 minutos, um programa de exercícios para equilíbrio e propriocepção do tronco, adicionado a educação em saúde para DM ou a receber apenas o último. O tempo de seguimento foi de oito semanas. Os desfechos analisados foram: equilíbrio estático e dinâmico, e propriocepção do tronco. O primeiro foi avaliado pela estabilometria (olhos fechados e abertos) e o tempo de apoio unipodal (olhos fechados e abertos). O equilíbrio dinâmico foi avaliado pela EEB, TAF, TUG e pelo teste da velocidade de caminhada de 10 metros. As mudanças na propriocepção do tronco foram avaliadas pelo teste de erros no posicionamento do tronco (*Trunk Repositioning Errors*), que avalia a propriocepção de tronco em três condições: olhos abertos em superfície estável, olhos fechados em superfície estável e olhos abertos em espuma (superfície instável). Previamente ao estudo, os pacientes do grupo intervenção e controle eram homogêneos em relação à idade, tempo do DM, glicemia de jejum, peso, altura, número de quedas, frequência de exercícios e também em relação à avaliação dos testes de equilíbrio e propriocepção do tronco citados acima. Comparando todos esses desfechos dentro de cada grupo antes e depois do estudo, o grupo intervenção significativamente apresentou melhora em quase todos estes itens, o que não aconteceu com o grupo controle. Avaliando os resultados finais entre os grupos, observa-se uma nítida melhora na performance no grupo intervenção, embora os autores não apresentaram o valor do *p* nessa comparação.

Em Kruse *et al.* (52) a intervenção ocorreu em duas partes; durante os meses de 1 a 3 (parte 1), os participantes foram a oito sessões individuais com um fisioterapeuta, com foco em exercícios para fortalecer progressivamente as pernas e promover o equilíbrio, eles foram convidados a realizar os exercícios progressivamente mais difíceis durante três sessões de uma hora semanais adicionais em casa. Posteriormente, os mesmos foram encorajados a aumentar a atividade física lentamente, no mínimo adicionando 100 passos para suas atividades diárias a cada duas semanas. Durante os meses de 4 a 12 (parte 2), foram utilizados telefonemas motivacionais por enfermeiras para que os indivíduos continuassem a realizar os exercícios de fortalecimento nas pernas, equilíbrio e caminhada. O grupo controle recebeu apenas instrução de auto-cuidado do DM. Os

desfechos avaliados foram: equilíbrio estático pelo apoio unipodal (olhos fechados e abertos); equilíbrio dinâmico por meio da EEB e pelo TUG; força motora avaliada por um dinamômetro de mão, medo de cair pelo preenchimento da FES e do *Foot Function Disability Index Scale*, incidência de quedas. Todos esses desfechos foram avaliados na visita do *baseline*, 6 e 12 meses depois. No início do estudo não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos dados demográficos, condições de saúde e na avaliação da força muscular, equilíbrio e quedas. Comparando os dois grupos, não houve diferença significativa em quase todos os desfechos relacionados ao equilíbrio e força muscular, e a incidência de quedas foi a mesma entre os grupos.

Allet *et al.* (58) alocaram 35 pacientes a receber duas vezes por semana durante 60 minutos, exercícios de aquecimento, marcha e de equilíbrio, jogos interativos e um *feedback* com sugestões de exercícios domiciliares. Trinta e seis indivíduos foram autorizados a continuar as suas atividades de lazer habituais, mas não receberam nenhuma orientação específica. Os desfechos avaliados foram: equilíbrio estático, avaliado pelo controle de postura sob a plataforma *Biodex Balance System, New York, USA*; equilíbrio dinâmico, avaliado pelo teste de equilíbrio de Tinetti por caminhadas o mais rápido possível num feixe de 5 metros (15 cm de altura, 15 cm de largura); marcha, avaliada pela POMA e pela caminhada ao ar livre (analisada pelo Physilog; BioAGM, Lausanne, Switzerland); medo de queda pelo FES-I; flexão e extensão das articulações do quadril, joelhos e tornozelos por um goniômetro. A maioria dos resultados significativamente favoreceu o grupo intervenção.

Em Sartor *et al.* (59) o grupo intervenção recebeu duas vezes por semana, durante 12 semanas, 40 à 60 minutos por sessão, exercícios para ampliar os movimentos e fortalecer os músculos dos pés e tornozelos, melhorar a habilidade de caminhar e o *foot rollover training*. O grupo controle não recebeu nenhuma orientação quanto à atividade física, mas manteve os cuidados médicos. Os desfechos avaliados foram: pressão de pico sobre a superfície plantar; pico de pressão sob o ante pé lateral, *foot rollover*, variáveis cinemáticas e cinéticas da articulação do tornozelo; variáveis clínicas (exame físico dos pés, *Michigan Neuropathy Screening Instrument*). No *baseline* os grupos não diferiram em

relação aos dados demográficos, DM e os valores da pressão nos pés. Os autores concluíram que a intervenção discretamente mudou o rolamento do pé para um processo mais fisiológico, apoiado por uma melhoria da distribuição da pressão plantar e melhor condição funcional do complexo pé - tornozelo.

Dixit *et al.*(60) alocaram 40 pacientes para realização de atividade física de acordo com as recomendações da AHA. A intensidade do exercício foi calculada usando a fórmula de Karvonen para a frequência cardíaca alvo. A frequência de cada sessão de exercício era de 3-6 dias da semana com exercícios na esteira de moderada intensidade, acumulando um mínimo de 150 min/semana para um máximo de 360 minutos/semana de trabalho fora. O treinamento físico foi concluído em no mínimo três dias por semana, com um intervalo de não mais de dois dias consecutivos. Os desfechos foram: avaliação eletrofisiológica da condução nervosa dos nervos motor peroneal e sensitivo sural, e pontuação no *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS). Os grupos eram homogêneos em relação ao tempo do DM, tabagismo, uso de bebida alcoólica, tempo de uso de insulina e antidiabético oral. Após oito semanas de estudo a velocidade de condução dos dois nervos acima foi significativamente maior no grupo experimental, e o escore MDNS foi significativamente menor no grupo experimental.

Lee *et al.*(61) dividiram aleatoriamente 95 pacientes idosos em três grupos: grupo WBV/BE (*whole-bodyvibration/balance exercise*): exercícios de equilíbrio e um treino sobre uma plataforma vibratória; grupo BE: exercícios de equilíbrio; controle: os participantes não receberam nenhum treinamento físico. Os desfechos avaliados foram: equilíbrio estático, aferido pela estabilometria (olhos fechados e abertos) e pelo apoio unipodal (olhos fechados e abertos); equilíbrio dinâmico, avaliado pela EEB, TAF, TUG; força muscular dos membros inferiores avaliada pelo *thefive-times-sit-to stand* (FTSTS); HbA1c.No final do estudo, o grupo WBV/BE quando comparado aos outros dois grupos, apresentou uma significativa melhora em todos os desfechos citados.

Risco de viés dos estudos incluídos (Figuras 2 e 3)

No que se refere ao processo de randomização: Song *et al.*(46) não forneceram essa informação por isso foi classificado como indeterminado o risco de viés; Kruse *et al.*(52) e Sartor *et al.*(59) geraram os grupos por blocos de vários tamanhos; Allet *et al.*(58) realizaram por meio de uma lista gerada eletronicamente; Dixit *et al.*(60) e Lee *et al.*(61) usaram um software de distribuição aleatória, todos esses foram considerados como baixo o risco de viés.

Em relação ao sigilo de alocação, o mesmo foi adequado (baixo risco de viés) nos estudos de Kruse (52), Allet (58) e Sartor(59), foram utilizados para essa finalidade, respectivamente: envelopes opacos, central de alocação, pesquisador externo que desconhecia a que grupo cada código correspondia. Os demais estudos(46,60,61) não informaram como a alocação foi gerada, por isso o risco de viés foi considerado indeterminado.

Quanto à análise cega dos desfechos, Allet *et al* (58) mencionaram que eles fizeram o máximo que puderam para que isso acontecesse, porém a fisioterapeuta incumbida dessa tarefa viu alguns pacientes chegando para as sessões de treinamento, por isso consideramos como risco indeterminado de viés. Nos estudos de Dixit, Lee, Sartor e Kruse (52, 59,60) essa análise foi cega (baixo risco de viés). Song *et al* (46) não reportaram nenhuma informação a respeito (risco indeterminado).

Em relação às perdas, as mesmas foram justificadas e analisadas por intenção de tratar apenas em três estudos (52, 58, 59), consideramos baixo risco de viés. Dixit *et al* (60) tiveram mais de 20% de perdas, as mesmas não foram incluídas na análise final, porém elas foram homogêneas entre os grupos; consideramos um risco indeterminado. Song e Lee (46,61) não incluíram as perdas na análise final, porém as mesmas foram pequenas, justificadas e iguais entre os grupos, por isso classificamos como baixo risco de viés.

Quanto ao relato seletivo de desfecho, apesar de apenas Sartor ter publicado o protocolo do estudo (59), e Kruse e Allet (52,58) terem registrado os estudos no *clinicaltrials.gov.*, consideramos em todos eles baixo risco de viés para os seis estudos incluídos. Para os estudos com protocolo publicado, os desfechos

analisados foram os mesmos propostos no início do trabalho, para os demais não foi suspeitada nenhuma omissão do resultado de algum desfecho analisado.

Não foram identificados outros possíveis vieses.

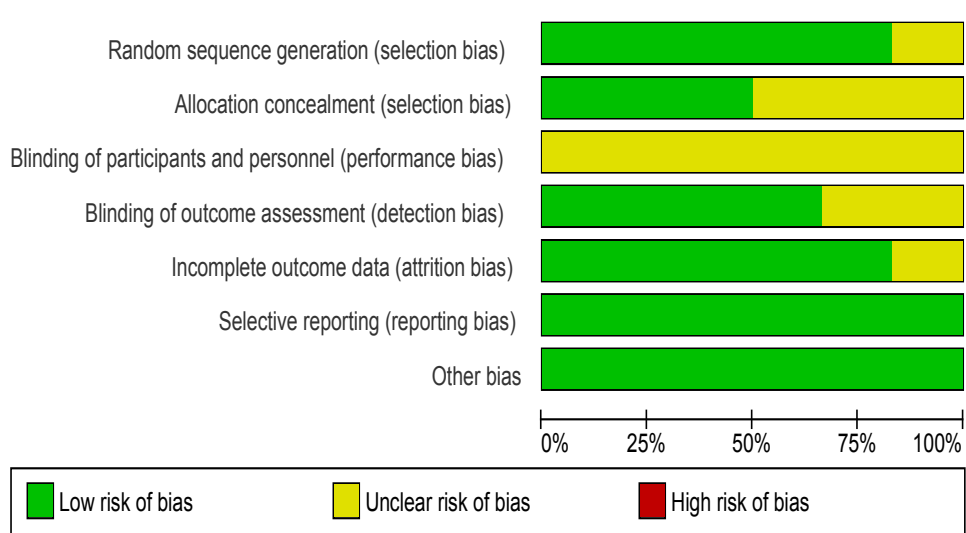


Figura 2. Resultado apresentado em porcentagem sobre o julgamento dos revisores para cada item do risco de viés dos estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Allet 2010	+	+	?	?	+	+	+
Dixit 2014	+	?	?	+	?	+	+
Kruse 2010	+	+	?	+	+	+	+
Lee 2013	+	?	?	+	+	+	+
Sartor 2014	+	+	?	+	+	+	+
Song 2011	?	?	?	?	+	+	+

Figura 3. Sumário da avaliação do risco de viés para cada estudo incluído.

Metanálise dos Desfechos Semelhantes entre os Estudos Incluídos.

Os desfechos que puderam ser plotados na metanálise foram o medo de cair pela *FES* e o risco de cair pelas medidas do equilíbrio estático e dinâmico.

Kruse (52) e Allet (58) avaliaram o medo de cair pela *FES*, o primeiro usou a versão internacional (*FES-I*) que contem os 16 itens, e o segundo usou a versão mais antiga dessa escala que contem apenas 10 itens (*FES*). Ambas as versões estão relacionadas às atividades diárias; escores menores estão associados a mais confiança em determinada atividade diária, ou seja, menos medo de cair. A

metanálise desse desfecho avaliado após seis meses dos estudos favoreceu a intervenção (MD -2,97; CI: -5.37, -0.57, $I^2=0\%$), figura 4.

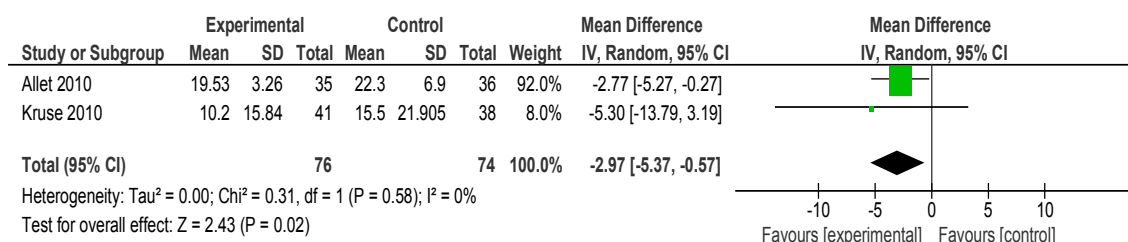


Figura 4. Metanálise do medo de cair aferido pela *Falls Efficacy Scale (FES)*

O equilíbrio estático foi aferido pelo tempo dos indivíduos no teste apoio unipodal, cuja metanálise incluiu três estudos(46) (52) (61), e o resultado favoreceu o grupo intervenção tanto com os olhos abertos como fechados (MD 3.73 (0.64, 6.83) $p=0.02$, $I^2 = 0\%$ e MD 1.23(0.31, 2.16), $p=0.009$, $I^2=0\%$, respectivamente), figuras 5 e 6.

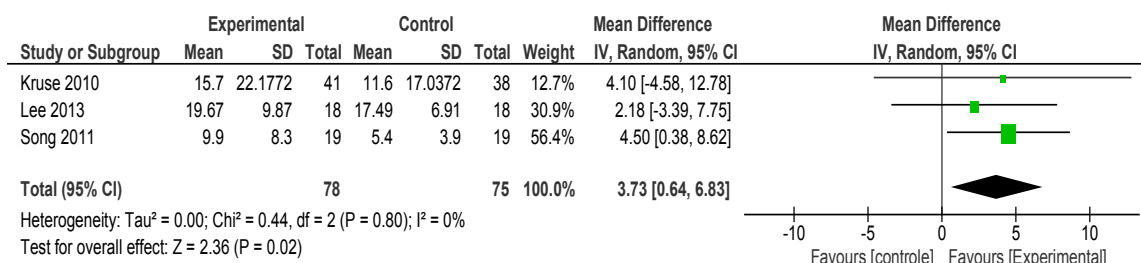


Figura 5. Metanálise do tempo (") no teste apoio unipodal (perna esquerda-olhos abertos)

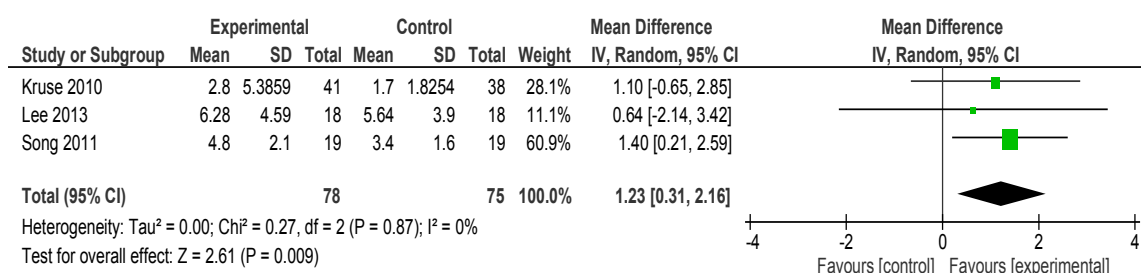


Figura 6. Metanálise do tempo (") no teste apoio unipodal (perna esquerda-olhos fechados)

O equilíbrio dinâmico foi aferido pela EEB, TUG e TAF. No primeiro e segundo a metanálise incluiu três estudos (46) (52) (61), e o resultado de ambos não mostrou diferença significativa entre os grupos (MD -0.56(-1.60, 0.48) $p=0.29$, $I^2=0\%$ e MD -0.19(-0.96, 0.58) $p=0.63$, $I^2=0\%$, respectivamente), figuras 7 e 8. O TAF foi avaliado em dois estudos(46) (61), a metanálise também não mostrou diferença entre os grupos, porém com heterogeneidade entre os resultados (MD 1,70(-1.29, 4.70) $p=0,26$, $I^2=52\%$), figura 9.

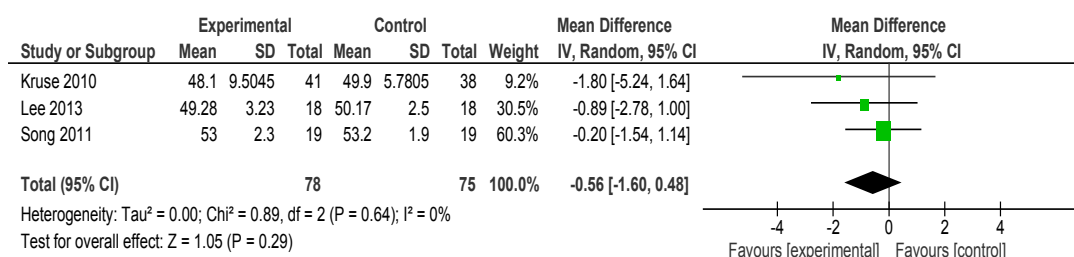


Figura 7. Metanálise do equilíbrio dinâmico avaliado pela escala de equilíbrio de Berg

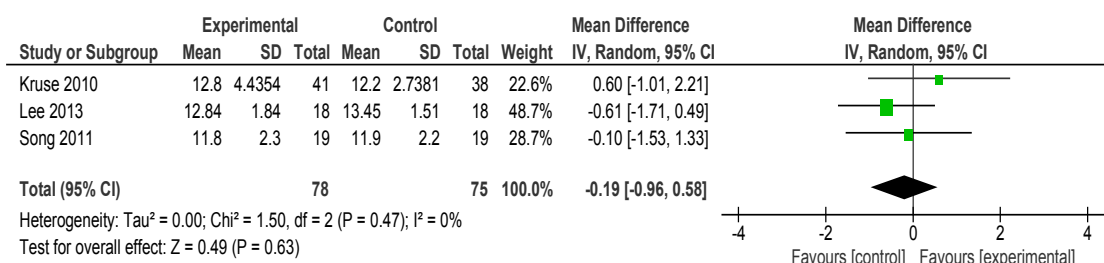


Figura 8. Metanálise do equilíbrio dinâmico avaliado pelo TUG teste

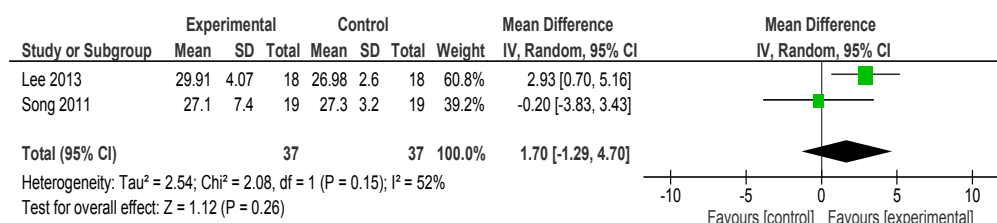


Figura 9. Metanálise do equilíbrio dinâmico avaliado pelo Teste de Alcance Funcional

Apenas o estudo de Kruse avaliou a incidência de quedas, e o resultado foi o mesmo entre os grupos intervenção e controle (52). Nenhum estudo avaliou a qualidade de vida e os eventos adversos.

Avaliação da Qualidade de Evidência de acordo com o Grade

A avaliação da qualidade da evidência das estimativas da intervenção nos desfechos primários de acordo com o GRADE foi moderada para o medo de queda e risco de cair (Tabela 3). Não julgamos ser necessário abaixar o nível da qualidade da evidência para o risco de viés, avaliação indireta, inconsistência e viés de publicação. Abaixamos apenas um nível no quesito imprecisão, pois apesar da significância das diferenças entre os grupos, o número de indivíduos estudados foi pequeno.

Tabela 3. Apresentação da qualidade da evidência pelo GRADE dos três principais desfechos estudados.

<i>Desfechos</i>	<i>Risco de Vies</i>	<i>Inconsistência</i>	<i>Evidência Indireta</i>	<i>Imprecisão</i>	<i>Viés de Publicação</i>	<i>Efeito Relativo da Intervenção (MD/CI)</i>	<i>Número de Estudos/ Participantes</i>	<i>Qualidade da Evidência</i>
<i>Medo de Queda (FES)</i>	Baixo	Não	Não	Sim (-1)	Improvável	-2.97/ -5.37, -0.57	2/150	++ + Moderada
<i>Risco de Queda (Teste Apoio Unipodal)*</i>	Baixo	Não	Não	Sim (-1)	Improvável	3.73 /0.64, 6.83	3/153	+++ Moderada
<i>Risco de Queda (EEB)</i>	Baixo	Não	Não	Sim (-1)	Improvável	-0.56/-1.60, 0.48	3/153	+++ Moderada

FES: Escala de Eficácia da Queda, EEB: Escala de Equilíbrio de Berg *Olhos abertos

MD/CI: Diferença de Média/Intervalo de Confiança

++ +Moderada Qualidade: Há moderada confiança na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito está próximo ao efeito estimado, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.

DISCUSSÃO

Dentre os vários efeitos deletérios do DM, temos a PND que é uma das complicações mais temidas entre os indivíduos acometidos, em especial pelo impacto negativo que essa afecção pode proporcionar: incapacidade funcional importante, dor crônica e depressão (63).

A prevalência da ND atinge níveis elevados com a evolução temporal da doença, chegando geralmente à frequência de 50%. No entanto, essa prevalência pode aumentar significativamente, chegando a valores próximos de 100% de acometimento, a depender do método diagnóstico utilizado (64).

A PND é uma afecção que compromete o sistema nervoso periférico, com acometimento geralmente simétrico e distal, que leva à insensibilidade plantar, fraqueza muscular (principalmente dos músculos intrínsecos dos pés) e diminuição de amplitude de movimento. Gerando com isso, prejuízo no sistema proprioceptivo e instabilidade postural(65).

A origem dessa instabilidade em pacientes com PND inclui a perda ou uma diminuição da informação sensorial periférica nos pés e a incapacidade do sistema nervoso central para integrar adequadamente as informações de controle posturais disponíveis(66,67). Isso desencadeia uma resposta neuromuscular inapropriada, o que faz aumentar a amplitude de oscilação corporal, colocando esses indivíduos em alto risco de quedas.

O equilíbrio corporal é definido como a manutenção de uma postura particular do corpo com um mínimo de oscilação (equilíbrio estático) ou a manutenção da postura durante o desempenho de uma habilidade motora que tenda a perturbar a orientação do corpo (equilíbrio dinâmico) (68).

Esse comprometimento do equilíbrio em pacientes com PND está predominantemente no plano medial-lateral e é maior durante a descida de escadas(24). Nesses indivíduos, as separações mediano-laterais do corpo são mais altas do que em pessoas não diabéticas, e exigirão demandas musculares maiores para controlar a postura ereta. Isso pode contribuir para explicar por que os pacientes com PND são mais propensos a cair; em especial maior risco de sofrer uma queda lateral(24).

A queda, principal consequência da instabilidade do equilíbrio, é definida como um evento acidental, não intencional que tem como resultado a

mudança de posição do indivíduo para um nível inferior, em relação a sua posição inicial, sem capacidade de correção em tempo hábil(69).

Alto risco de queda tem sido relatado na população diabética, com uma incidência global de 1,25 quedas / pessoa-ano (70). Os pacientes com PND têm cinco vezes mais risco de queda e as consequências incluem o declínio da mobilidade, medo de se movimentar, e com isso mais institucionalização e aumento da mortalidade (25).

Entendendo a importância de se diagnosticar o risco de quedas, é que foram desenvolvidos diversos instrumentos para avaliação do equilíbrio estático e dinâmico. São testes e escalas validadas e de grande confiabilidade que vem facilitar essa mensuração do equilíbrio corporal, e as consequências das alterações do controle postural sobre a funcionalidade do indivíduo acometido(71,72,73).

Não há dúvida de que o bom controle metabólico do DM reduz a frequência e a intensidade da lesão neurológica, conforme demonstraram os estudos prospectivos DCCT e UKPDS, porém vários trabalhos têm demonstrado que um programa de atividade física pode beneficiar os indivíduos com PND (14, 15).

Ao mesmo tempo em que sabemos dos efeitos do exercício físico na melhora da sensibilidade à insulina, no aumento da perfusão de órgãos-alvos e na redução da inflamação humoral(74), o seu benefício na NPD ainda não foi totalmente elucidado. Uma das hipóteses é que a atividade física altere os componentes microvasculares do DM, revertendo, por exemplo, a redução do óxido nítrico no endotélio vascular(75,76).

Balducci e colaboradores alocaram em 2006 pacientes com DM, mas sem ND, a um programa supervisionado de atividade física de quatro horas semanais, por um período de quatro anos. Ao decorrer do estudo, a incidência de neuropatia foi menor no grupo intervenção do que no grupo controle que não praticou os exercícios. Esses resultados sugerem que a atividade física programada pode mudar a história natural da PND (77).

Além disso, alguns estudos têm demonstrado que pacientes com PND respondem positivamente aos exercícios físicos destinados a melhorar a geração de

força muscular, equilíbrio, velocidade de caminhada, tempo de reação e medidas similares. (46)

A quantidade de exercício necessária para acumular esses benefícios ainda não foi determinada, mas apenas a redução de comportamentos sedentários já poderia ser suficiente. (74)

Sendo assim, uma vez que a PND pode impactar negativamente os indivíduos acometidos principalmente no desfecho queda, nós levantamos a hipótese de que o exercício físico pré-programado e supervisionado em indivíduos com PND promoveria melhora do equilíbrio, e com isso menos episódios de queda e diminuição do risco e medo de cair.

Para isso, propusemo-nos a realizar essa revisão sistemática, na qual seis estudos foram incluídos.

Infelizmente, apenas o estudo de Kruse avaliou a incidência de quedas, e o resultado foi o mesmo entre os grupos intervenção e controle(52). Porém pôde ser plotados na metanálise os desfechos medo e risco de quedas. O primeiro foi avaliado pela *FES* e o segundo pelos testes apoio unipodal (equilíbrio estático), *EEB*, *TUG* e *TAF* (equilíbrio dinâmico). Apenas no risco de cair e no equilíbrio estático o resultado favoreceu significativamente a intervenção. Nos demais desfechos estudados, não houve diferenças significativas entre os grupos.

Embora o teste apoio unipodal tenha sido utilizado como preditor de quedas em idosos por muitos profissionais da saúde, uma revisão sistemática publicada em 2009 objetivou avaliar a sua acurácia como marcador de fragilidade nessa população. Foram incluídos estudos observacionais e de intervenção. A relação desse teste com o evento queda foi muito inconsistente; dentre os 13 estudos incluídos houve tanto associação significativamente negativa e positiva, quanto não associação ao risco de cair (36). Por isso, apesar do significativo maior tempo no teste apoio unipodal entre os indivíduos submetidos a um programa de atividade física supervisionado, não podemos inferir com precisão a associação desse resultado com a diminuição futura de incidência de quedas nessa população.

Por outro lado, vários estudos têm demonstrado relevância clínica do medo de cair, em especial na saúde dos idosos(78,79). Pois esse medo pode gerar uma perda da independência por meio da restrição de diversas atividades, redução

da mobilidade, aumento da fragilidade e um declínio funcional importante. Isso pode gerar uma alteração do equilíbrio e do controle postural, fazendo com que esses indivíduos tenham mais risco de cair. Ocasionalmente assim um ciclo vicioso, que engloba o risco de cair, o déficit de equilíbrio e mobilidade, o medo de queda e o declínio funcional gerando mais medo ainda (80). Por isso, a importância de se avaliar esse desfecho.

Dos estudos incluídos apenas Kruse e Allet avaliaram o medo de cair (52,58) Para isso, eles utilizaram a FES, que é um instrumento altamente confiável para avaliar o medo de cair entre a população mais velha(41). Visto que a média de idade dos pacientes incluídos nesses dois estudos foi de 63 e 64.8 anos respectivamente, podemos inferir que esse instrumento foi adequado para avaliar esse desfecho nesses indivíduos com PND.

A metanálise mostrou uma menor preocupação em cair nos pacientes com PND submetidos a um programa de atividade física supervisionada, quando comparado aos indivíduos que não fizeram parte desse programa (MD -2,97; CI: -5.37, -0.57, $I^2=0\%$), figura 4). A qualidade da evidência de acordo com o GRADE para esse resultado foi moderada, o que significa dizer que há moderada confiança na estimativa de efeito e que o verdadeiro efeito está próximo ao estimado, porém, existe a possibilidade de ser substancialmente diferente (56).

CONCLUSÃO

Na presente revisão sistemática, o exercício físico pré-programado e supervisionado em indivíduos com PND foi eficaz na melhora do equilíbrio estático e diminuiu o medo de cair. A qualidade da evidência de acordo com GRADE para esses dois resultados foi moderada. Não tivemos dados para analisar a influência desse tipo de treinamento na frequência de quedas.

REFERÊNCIAS

1. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(December 2001):782-787.
2. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;356(3):213-5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp068177>.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Vol. 87, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010. p. 4-14.
4. Wild Sarah, Roglic Gojka, Green Anders, Sicree Richard, Hilary K. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
5. Fazan SVP, DE Vasconcelos CCA, Valença MM, Nessler R, Moore KC. Diabetic peripheral neuropathies: a morphometric overview. *Int. J. Morphol.* 2010; 28(1):51-64.
6. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 1995;333(2):89-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7777034>.
7. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002;19:377-84.
8. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikot TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: A controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(9):976-82.
9. Rathur HM, Boulton AJ. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Diabetic Neuropathy. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(12): 1605-10.
10. Picon AP, Ortega NRS, Watari R, Sartor C, Sacco ICN. Classification of the severity of diabetic neuropathy: a new approach taking uncertainties into account using fuzzy logic. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2012;67(2):151-6.

Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?Artid=3275123&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

11. Singleton JR, Smith AG. Therapy insight: neurological complications of prediabetes. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(5):276-82.
12. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* [Internet]. 2001;14(6865):813-20. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6865/pdf/414813a.pdf>
13. King RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol*. 2001;54(6):400-8.
14. Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: A “glycoxidation-centric” point of view. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013; 23 (10)913-9.
15. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1999;48(5):643-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594464> %5 Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2014359>.
16. Comi G, Corbo M. Metabolic neuropathies. *Curr. Opin. Neurol*. 1998; 11(5):523-9
17. Harati Y. Diabetic Neuropathies: Unanswered Questions. Vol. 25, *NeurologicClinics*. 2007. p. 303-17.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015;38(1):1-94.
19. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988; 11(7): 592-7.
20. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. In: *Diabetes*. 1997;Sep; 46 Suppl 2: S54-7.
21. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Vol. 27, *Diabetes Care*. 2004. p. 1458-86.

22. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* [Internet]. 1998;15(6):508-14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632127>
23. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. Vol. 28, *Diabetes Care*. 2005. p. 956-62.
24. Brown SJ, Handsaker JC, Bowling FL, Boulton AJ, Reeves ND. Diabetic peripheral neuropathy compromises balance during daily activities. *Diabetes Care*. 2015; 38(6): 1116-22. doi: 10.2337/dc14-1982 PMID: 25765355
25. Hewston P, Deshpande N. Falls and balance impairments in older adults with type 2 diabetes: Thinking beyond diabetic peripheral neuropathy. *Can J Diabetes*. 2015;40:6-9.
26. Figueiredo K, Lima K, Guerra R. Instrumentos De Avaliação Do Equilíbrio Corporal Em Idosos. *Rev Bras Cineantropometria Desempenho Hum* [Internet]. 2007;4:408-13. Available from: <http://pt.scribd.com/doc/214856127/metodos-avalicao-equilibrio-idosos-pdf#scribd>
27. Soares KV, Figueiredo KMOB, Caldas VVA, Guerra RO. Avaliação quanto à utilização e confiabilidade de instrumentos de medida do equilíbrio corporal em idosos. *Revista Publ I Ca*. 2005; 1(2): 78-85.
28. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI, Gayton D. Measuring balance in the elderly: Preliminary development of an instrument. *Physiother Canada*. 1989;41(6):304-11.
29. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol*. 1990;45(6):M192-7.
30. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1991; 39(2): 142-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991946>.
31. Bischoff HA, Stähelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: A comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing*. 2003; 32(3): 315-20.

32. Berg K, Norman KE. Functional assessment of balance and gait. *Clin Geriatr Med*. 1996;12(4):705-23.
33. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI, Gayton D. Measuring balance in the elderly: Preliminary development of an instrument. *Physiother Canada*. 1989;41(6):304-11.
34. Sahin F, Yilmaz F, Ozmaden A, Kotevolu N, Sahin T, Kuran B. Reliability and validity of the Turkish version of the Berg Balance Scale. *J Geriatr Phys Ther* [Internet]. 2008; 31(1): 32-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18489806>
35. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(2):119-26.
36. Michikawa T, Nishiwaki Y, Takebayashi T, Toyama Y. One-leg standing test for elderly populations. Vol. 14, *Journal of Orthopaedic Science*. 2009. p. 675-85.
37. Silva RB, Costa-Paiva L, Oshima MM, Morais SS, Pinto-Neto AM. Frequency of falls and association with stabilometric parameters of balance in postmenopausal women with and without osteoporosis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009 Oct;31(10):496-502.
38. Gutierrez HM, Helber MD, Dealva D, Ashton-Miller JA, Richardson JK. Mild diabetic neuropathy affects ankle motor function. *Clin Biomech*. 2001;16(6):522-8.
39. Nordahl SHG, Aasen T, Dyrkorn BM, Eidsvik S, Molvaer OI. Static stabilometry and repeated testing in a normal population. *Aviat Sp Environ Med*. 2000;71(9 I):889-93.
40. Woellner SS, Araujo AGS, Martins JS. Protocolos de equilíbrio e quedas em idosos. *Neurociências*. 2014; 10(2):104-117.
41. Yardley L, Beyer N, Hauer K, Kempen G, Piot-Ziegler C, Todd C. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age Ageing*. 2005; 34(6):614-9.
42. Kempen GIJM, Yardley L, Van Haastregt JCM, Zijlstra GAR, Beyer N, Hauer K, et al. The Short FES-I: A shortened version of the falls efficacy scale-international to assess fear of falling. *Age Ageing*. 2008;37(1):45-50.

43. Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995; 50A(1): M28-34.
44. Branco PS. Validação da Versão Portuguesa da “Activities-specific Balance Confidence Scale.” *Rev da Soc Port Med Física e Reabil*. 2010;19(2):20-5.
45. Timar B, Timar R, Gaiță L, Oancea C, Levai C, Lungeanu D. The Impact of Diabetic Neuropathy on Balance and on the Risk of Falls in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016; 27;11(4):e0154654
46. Song CH, Petrofsky JS, Lee SW, Lee KJ, Yim JE. Effects of an exercise program on balance and trunk proprioception in older adults with diabetic neuropathies. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13(8): 803-11.
47. Richardson JK, Sandman D, Vela S. A focused exercise regimen improves clinical measures of balance in patients with peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2001;82(2):205-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11239311>.
48. Eftekhari-Sadat B, Azizi R, Aliasgharzadeh A, Toopchizadeh V, Ghojzadeh M. Effect of balance training with Biodex Stability System on balance in diabetic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;6(5):233-40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4579417&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
49. Ahn S, Song R. Effects of tai chi exercise on glucose control, neuropathy scores, balance, and quality of life in patients with type 2 diabetes and neuropathy. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2012;18(12):1172-8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L366190396%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1089/acm.2011.0690>.
50. Mueller MJ, Tuttle LJ, Lemaster JW, Strube MJ, McGill JB, Hastings MK, et al. Weight-bearing versus non weight-bearing exercise for persons with diabetes and peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013; 94(5):829-38.
51. Dixit S, Maiya A, Shastri B. Effect of aerobic exercise on quality of life in population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A single

blind, randomized controlled trial. Qual Life Res [Internet]. 2014; 23(5):1629-40. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84903145957&partnerID=40&md5=7c66b94b02df416085a57ef740c412aa>.

52. Kruse RL, LeMaster JW, Madsen RW. Fall and balance outcomes after an intervention to promote leg strength, balance, and walking in people with diabetic peripheral neuropathy: “feet first” randomized controlled trial. Phys Ther [Internet]. 2010; 90(11):1568-79. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=2010892370&site=ehost-live&scope=site>
53. Morrison S, Colberg SR, Parson HK, Vinik AI. Exercise improves gait, reaction time and postural stability in older adults with type 2 diabetes and neuropathy. J Diabetes Complications [Internet]. 2014; 28(5):715-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.04.007S>.
54. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. In: The Cochrane Collaboration. 2011. p. Table 7.7.a: Formulae for combining groups.
55. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Ioannidis JP a, Clarke M, et al. Annals of Internal Medicine Academia and Clinic The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions : Ann Intern Med. 2009;151(4):W65-94.
56. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE: What is “Quality of evidence” and why is it important to clinicians? Vol. 9, Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2009. p. 133-7.
57. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-94.
58. Allet L, Armand S, Bie RA, Golay A, Monnin D, Aminian K, et al. The gait and balance of patients with diabetes can be improved: a randomised controlled trial. Vol. 53, Diabetologia. 2010. p. 458-66.
59. Sartor CD, Hasue RH, Cacciari LP, Butugan MK, Watari R, Pássaro AC, et al. Effects of strengthening, stretching and functional training on foot function

in patients with diabetic neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Musculo skelet Disord.* 2014; 15: 137.

60. Dixit S, Maiya AG, Shastry BA. Effect of aerobic exercise on peripheral nerve functions of population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a single blind, parallel group randomized controlled trial. *J Diabetes Complicat* [Internet]. 2014; 28(3):332-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24507164>.
61. 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).
62. Taveggia G, Villafañe JH, Vavassori F, Lecchi C, Borboni A, Negrini S. Multimodal treatment of distal sensorimotor polyneuropathy in diabetic patients: A randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther.* 2014;37(4):242-52.
63. Pérez FJ, Gómez J, Hernández S, Rull JA. Avances en el tratamiento de las manifestaciones sensitivas de la neuropatía diabética. *Rev. Endocrinol. Nutr.* 2002;10(2):77-83.
64. Oliveira JEP de, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. AC Farm LTDA. 2016; 1-348.
65. Pinheiro HA, Vilaça KHC, Carvalho, GA. Postural stability, risk of falls and fear of falling in elderly with diabetic neuropathy who do therapeutic exercises. *Fisioter. Pesqui.* [online]. 2014, vol.21, n.2, pp.127-132
66. Bonnet C, Carello C, Turvey MT. Diabetes and postural stability: Review and hypotheses. *J Mot Behav.* 2009; 41(2): 172-90.
67. Horak FB, Dickstein R, Peterka RJ. Diabetic neuropathy and surface sway-referencing disrupt somatosensory information for postural stability in stance. *Somatosens Mot Res.* 2002; 19(4): 316-26.
68. Silveira CRA, Prenuchi MRTP, Simões CS, Caeetano MJD, Golbi LTB. Validade de construção em testes de equilíbrio: ordenação cronológica na apresentação das tarefas. *Rev Bras CineantropomDesempenho Hum.* 2006; 8(3): 66-72.

69. Oliveira PP De, Fachin SM, Tozatti J, Ferreira MC, Marinheiro LPF. Análise comparativa do risco de quedas entre pacientes com e sem diabetes mellitus tipo 2. *Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58:234-9.
70. Wallace C, Reiber GE, LeMaster J, Smith DG, Sullivan K, Hayes S, Vath C. Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. *Diabetes Care.* 2002; 25(11): 1983-6
71. Hewston P, Deshpande N. Falls and balance impairments in older adults with type 2 diabetes: Thinking beyond diabetic peripheral neuropathy. *Can J diabetes* [Internet]. 2016;40(1):6-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26778679>
72. ResnickHE, Stansberry KB, Harris TB, Tirivedi M, Smith K, Morgan P, et al. Diabetes, peripheral neuropathy, and old age disability. *Muscle Nerve.* 2002; 25(1): 43-50.
73. Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(4): 748-50.
74. Singleton JR, Smith AG, Marcus RL. Exercise as Therapy for Diabetic and Prediabetic Neuropathy. *CurrDiab Rep.* 2015 Dec;15(12):120. doi: 10.1007/s11892-015-0682-6.
75. Yoo M, Sharma N, Pasnoor M, Kluding PM. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Presentations, Mechanisms, and Exercise Therapy. *J Diabetes Metab* [Internet]. 2013;Suppl 10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4211105&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
76. Wagenmakers AJM, van Riel NAW, Frenneaux MP, Stewart PM. Integration of the metabolic and cardiovascular effects of exercise. *Essays Biochem.* 2006;42:193-210.
77. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2006; 20(4): 216-23.
78. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontol.* 1990;45(6):239-43

79. Austin N, Devine A, Dick I, Prince R, Bruce D. Fear of falling in older women: a longitudinal study of incidence, persistence, and predictors. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(10):1598-603.
80. Gillespie SM, Friedman SM. Fear of Falling in New Long-Term Care Enrollees. *J Am Med Dir Assoc.* 2007; 8(5):307-13.

ANEXOS

ANEXO 1 – Estratégia de Busca

PUBMED

1 "Diabetic Neuropathies"[Mesh] OR (Diabetic Neuropathy) OR (Neuropathies, Diabetic) OR (Neuropathy, Diabetic) OR (Diabetic Polyneuropathy) OR (Diabetic Polyneuropathies) OR (Polyneuropathies, Diabetic) OR (Polyneuropathy, Diabetic) OR (Asymmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy) OR (Diabetic Asymmetric Polyneuropathy) OR (Asymmetric Polyneuropathies, Diabetic) OR (Asymmetric Polyneuropathy, Diabetic) OR (Diabetic Asymmetric Polyneuropathies) OR (Polyneuropathies, Diabetic Asymmetric) OR (Polyneuropathy, Diabetic Asymmetric) OR (Diabetic Autonomic Neuropathy) OR (Autonomic Neuropathies, Diabetic) OR (Autonomic Neuropathy, Diabetic) OR (Diabetic Autonomic Neuropathies) OR (Neuropathies, Diabetic Autonomic) OR (Neuropathy, Diabetic Autonomic) OR (Symmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy) OR (Diabetic Amyotrophy) OR (Amyotrophies, Diabetic) OR (Amyotrophy, Diabetic) OR (Diabetic Amyotrophies) OR (Diabetic Neuralgia) OR (Diabetic Neuralgias) OR (Neuralgias, Diabetic) OR (Diabetic Neuropathy, Painful) OR (Diabetic Neuropathies, Painful) OR (Neuropathies, Painful Diabetic) OR (Neuropathy, Painful Diabetic) OR (Painful Diabetic Neuropathies) OR (Painful Diabetic Neuropathy) OR (Neuralgia, Diabetic) OR (Diabetic Mononeuropathy) OR (Diabetic Mononeuropathies) OR (Mononeuropathies, Diabetic) OR (Mononeuropathy, Diabetic) OR (Diabetic Mononeuropathy Simplex) OR (Diabetic MononeuropathySimplice) OR (Mononeuropathy Simplex, Diabetic) OR (MononeuropathySimplice, Diabetic) OR (Simplex, Diabetic Mononeuropathy) OR (Simplice, Diabetic Mononeuropathy) OR (Peripheral Diabetic Neuropathy) OR (Peripheral Diabetic Neuropathies) OR (Diabetic Peripheral Neuropathy) OR (Diabetic Peripheral Neuropathies) OR (Proximal Diabetic Neuropathy) OR (Proximal Diabetic Neuropathy) OR "Diabetes Complications"[Mesh] OR (Diabetes Complications) OR (Diabetes-Related Complications) OR (Diabetes Related Complications) OR (Diabetes-Related Complication) OR (Diabetic Complications) OR (Diabetic Complication) OR (Complications of Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus Complication) OR (Diabetes Mellitus Complications) OR (Distal Symmetric Polyneuropathy) OR (Sensorimotor Distal Symmetric Polyneuropathy) OR (Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy)

2 "Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh] OR (Peripheral Nervous System Disease) OR (PNS Diseases) OR (PNS Disease) OR (Peripheral Neuropathies) OR (Neuropathy, Peripheral) OR (Peripheral Neuropathy) OR (PNS (Peripheral Nervous System) Diseases) OR (Peripheral Nerve Diseases) OR (Nerve Disease, Peripheral) OR (Nerve Diseases, Peripheral) OR (Peripheral Nerve Disease) OR (Peripheral Nervous System Disorders) OR (Distal Sensory Neuropathy) OR (Distal Sensory Neuropathies)

3 "Exercise"[Mesh] OR (Exercises) OR (Exercise, Physical) OR (Exercises, Physical) OR (Physical Exercise) OR (Physical Exercises) OR (Exercise, Isometric) OR (Exercises, Isometric) OR (Isometric Exercises) OR (Isometric Exercise) OR (Exercise, Aerobic) OR (Aerobic Exercises) OR (Exercises, Aerobic) OR (Aerobic Exercise) OR "Warm-Up Exercise"[Mesh] OR (Exercise, Warm-Up) OR (Exercises, Warm-Up) OR (Warm Up Exercise) OR (Warm-Up Exercises) OR (Warmup Exercise) OR (Exercise, Warmup) OR (Exercises, Warmup) OR (Warmup Exercises) OR (Warming-Up Exercise) OR (Exercise, Warming-Up) OR (Exercises, Warming-Up) OR (Warming Up Exercise) OR (Warming-Up Exercises) OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh] OR (Movement Techniques, Exercise) OR (Exercise Movement Techniques) OR (Pilates-Based Exercises) OR (Exercises, Pilates-Based) OR (Pilates Based Exercises) OR (Pilates Training) OR (Training, Pilates) OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR (Therapy, Exercise) OR (Exercise Therapies) OR (Therapies, Exercise) OR "Resistance Training"[Mesh] OR (Training, Resistance) OR (Strength Training) OR (Training, Strength) OR (Weight-Lifting Strengthening Program) OR (Strengthening Program, Weight-Lifting) OR

(Strengthening Programs, Weight-Lifting) OR (Weight Lifting Strengthening Program) OR (Weight-Lifting Strengthening Programs) OR (Weight-Lifting Exercise Program) OR (Exercise Program, Weight-Lifting) OR (Exercise Programs, Weight-Lifting) OR (Weight Lifting Exercise Program) OR (Weight-Lifting Exercise Programs) OR (Weight-Bearing Strengthening Program) OR (Strengthening Program, Weight-Bearing) OR (Strengthening Programs, Weight-Bearing) OR (Weight Bearing Strengthening Program) OR (Weight-Bearing Strengthening Programs) OR (Weight-Bearing Exercise Program) OR (Exercise Program, Weight-Bearing) OR (Exercise Programs, Weight-Bearing) OR (Weight Bearing Exercise Program) OR (Weight-Bearing Exercise Programs) OR "Muscle Stretching Exercises"[Mesh] OR (Exercise, Muscle Stretching) OR (Exercises, Muscle Stretching) OR (Muscle Stretching Exercise) OR (Dynamic Stretching) OR (Stretching, Dynamic) OR (Isometric Stretching) OR (Stretching, Isometric) OR (Active Stretching) OR (Stretching, Active) OR (Static-Active Stretching) OR (Static Active Stretching) OR (Stretching, Static-Active) OR (Static Stretching) OR (Stretching, Static) OR (Passive Stretching) OR (Stretching, Passive) OR (Relaxed Stretching) OR (Stretching, Relaxed) OR (Static-Passive Stretching) OR (Static Passive Stretching) OR (Stretching, Static-Passive) OR (Ballistic Stretching) OR (Stretching, Ballistic) OR (Proprioceptive Neuromuscular Facilitation (PNF) Stretching) OR "Physical Conditioning, Human"[Mesh] OR (Conditioning, Human Physical) OR (Conditionings, Human Physical) OR (Human Physical Conditioning) OR (Human Physical Conditionings) OR (Physical Conditionings, Human) OR "Swimming"[Mesh] OR "Walking"[Mesh] OR (Ambulation) OR "Motor Activity"[Mesh] OR (Activities, Motor) OR (Activity, Motor) OR (Motor Activities) OR (Physical Activity) OR (Activities, Physical) OR (Activity, Physical) OR (Physical Activities) OR (Locomotor Activity) OR (Activities, Locomotor) OR (Activity, Locomotor) OR (Locomotor Activities) OR "Gymnastics"[Mesh] OR (Gymnastic) OR (Calisthenics) OR (Calisthenic) OR "Physical Education and Training"[Mesh] OR (Physical Education, Training) OR (Physical Education) OR (Education, Physical) OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR (Modalities, Physical Therapy) OR (Modality, Physical Therapy) OR (Physical Therapy Modality) OR (Physiotherapy (Techniques)) OR (Physiotherapies (Techniques)) OR (Physical Therapy Techniques) OR (Physical Therapy Technique) OR (Techniques, Physical Therapy) OR "Physical Fitness"[Mesh] OR (Fitness, Physical) OR "Physical Therapy Specialty"[Mesh] OR (Specialty, Physical Therapy) OR (Therapy Specialty, Physical) OR (Physiotherapy Specialty) OR (Specialty, Physiotherapy)

#4(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])
 #1 AND #2 AND #3 AND #4 (Filtro Cochrane)= 2137

Filters activated: Humans, Adult: 19+ years = 3127

EMBASE

#1 'diabetic neuropathy'/exp OR 'diabetes neuropathy' OR 'diabetic neuritis' OR 'diabetic neuropathies' OR 'diabetic polyneuritis' OR 'diabetic polyneuropathy' OR 'neurpathy, diabetic'

#2 'aerobic exercise'/exp OR 'aerobic dance' OR 'aerobic dancing' OR 'aerobics' OR 'aerobics exercise' OR 'dancing, aerobic' OR 'exercise, aerobic' OR 'low impact aerobic exercise' OR 'low impact aerobics' OR 'step aerobics' OR 'anaerobic exercise'/exp OR 'anaerobic exercise work' OR 'anaerobic work' OR 'aquatic exercise'/exp OR 'exercise, aquatic' OR 'exercise'/exp OR 'biometric exercise' OR 'effort' OR 'exercise capacity' OR 'exercise performance' OR 'exercise training' OR 'exertion' OR 'fitness training' OR 'physical conditioning, human' OR 'physical effort' OR 'physical exercise' OR 'physical exertion' OR 'restraint, physical' OR 'dynamics exercise'/exp OR 'exercise, dynamic' OR 'endurance training'/exp OR 'endurance exercise' OR 'endurance exercise training' OR 'exercise intensity'/exp OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'exercise movement techniques' OR 'exercise therapy' OR 'exercise treatment' OR 'kinesitherapy' OR 'therapeutic exercise' OR 'therapy exercise' OR 'treatment, exercise' OR 'isometric exercise'/exp OR 'exercise, isometric' OR 'isometric endurance' OR 'isometric endurance test' OR 'isometric training' OR 'isotonic exercise'/exp OR 'muscle exercise'/exp OR 'muscle endurance' OR 'muscle exertion' OR 'muscular exercise' OR 'muscular exertion' OR 'static exercise'/exp OR 'exercise, static' OR 'stretching exercise'/exp OR 'muscle stretching exercises' OR 'stretching exercises' OR 'pilates' /exp OR 'pilates exercise' OR 'resistance training'/exp OR 'resistance exercise' OR 'resistance exercise training' OR 'strength training' OR 'weight bearing exercise' OR 'treadmill exercise'/exp OR 'exercise, treadmill' OR 'treadmill running' OR 'warm up'/exp OR 'warm-up exercise' OR 'warming up exercise' OR 'warmup'

#1 AND #2 = 441

LILACS / COCHRANE /IBECs/ MEDCARIBE / BBO / BDEF VIA PORTAL BVS EM FORMULÁRIO IAHX

#1 MH:"Neuropatias Diabéticas" OR (NeuropatíasDiabéticas) OR (DiabeticNeuropathies) OR (Acropatia Diabética Ulceromutilante) OR (Amiotrofia Diabética) OR (Neuropatia Autônoma Diabética) OR (Nevralgia Diabética) OR (Polineuropatia Diabética) OR MH:C10.668.829.300\$ OR MH:C19.246.099.937\$ OR MH:"Complicações do Diabetes" OR (Complicaciones de la Diabetes) OR (Diabetes Complications) OR (Complicações da Diabetes) OR (Complicações Diabéticas) OR MH: C19.246.099\$

#2 MH:"Exercício" OR (Ejercicio) OR (Exercise) OR (Exercício Aeróbico) OR (Exercício Isométrico) OR (Exercício Físico) OR MH:"Atividade Motora" OR (Actividad Motora) OR (Motor Activity) OR (Atividade Locomotora) OR (Atividade Física) OR MH:"Terapia por Exercício" OR (Terapia por Ejercicio) OR (ExerciseTherapy) OR MH:"Técnicas de Exercício e de Movimento" OR (Técnicas de EjercicioconMovimientos) OR (ExerciseMovementTechniques) OR (Técnicas de Movimentos do Exercício) OR MH:"Exercícios de Alongamento Muscular" OR (Ejercicios de Estiramiento Muscular) OR (MuscleStretchingExercises) OR (Exercícios de Estiramento Muscular) OR (Exercício de Alongamento Muscular) OR MH:G11.427.590.530.698.277\$ OR MH:I03.350\$ OR MH:F01.145.632\$ OR MH:G11.427.590.530.698\$ OR MH:E02.779.483\$ OR MH:E02.831.387\$ OR MH:E02.779.474\$ OR MH:E02.779.483.750\$ OR MH:E02.831.387.750\$ OR MH:G11.427.590.530.698.277.249\$ OR MH:I03.350.249\$

Total= 431

ANEXO 2 - Formulário para extração de dados

SobrenomePrimeiroAutor	Ano

Elegibilidade

EnsaioClínicoRando mizado	Participantesrelevan tes	Intervençãorelevant e	Desfechorelevante
Sim/Não/Incerto	Sim/Não/Incerto	Sim/Não/Incerto	Sim/Não/Incerto

Não prosseguir se alguma resposta for não. Estudo excluído e citar abaixo o motivo de exclusão

--

Participantes

Tamanho da amostra	
Idade(média, DP e faixa)	
Sexo(número e %)	

QualidadeMetodológica

Randomização	
Descrever abaixo	Classificação
	Adequado
	Inadequado
	Incerto
Cegamento da Alocação	
Descrever abaixo	Classificação
	Adequado
	Inadequado
	Incerto
Cegamento	
Pesquisador	Sim / Não / Incerto
Participante	Sim / Não / Incerto
Avaliador do desfecho	Sim / Não / Incerto
Perdas	
Sem perdas ou < 20% e balanceado entre grupos	Descrever:
> 20% ou não balanceado	Descrever:
Análise por ITT	Sim / Não / Incerto
Desfechoseletivo	
Incluidesfechoesperados	Sim / Não / Incerto
Descrevedesfechosprimários	Sim / Não / Incerto
Incerto	Sim / Não
Outros riscos de viés	

Características do estudo	
	Detalhes
Multicêntrico / centroúnico	
Países	
Critérios de inclusão de participantes e exclusão	
Número de participantes randomizados	
Perdas	
Número de participantes analisados	
Tempo de seguimento	

Desfechos Primários	
	Presente no artigo
diminuição do número de quedas,	Sim / Não
melhora da marcha e equilíbrio,	Sim / Não
diminuição dos sintomas neuropáticos dos membros inferiores,	Sim / Não
algum grau de recuperação neurológica comprovada pelo estudo neurofisiológico e/ou por meio da eletromiografia e/ou teste da sensibilidade vibratória e/ou teste da sensibilidade tátil e/ou teste da capacidade de discriminação térmica.	Sim / Não
Desfechos secundários	
perda ponderal,	Sim / Não
diminuição do índice de massa corpórea,	Sim / Não
redução da cintura abdominal e/ou relação cintura quadril,	Sim / Não
controle glicêmico (diminuição da glicemia de jejum e hemoglobina glicada),	Sim / Não
avaliação dos níveis pressóricos arteriais,	Sim / Não
eventos adversos (hipoglicemia),	Sim / Não
qualidade de vida.	Sim / Não

Extração de dados contínuos

Desfecho	Intervenção		Controle		Observação
	n	Média (DP)	N	Média (DP)	

Extração de dados dicotômicos

Desfecho	Intervenção: N=	Intervenção: N=