

Acupuntura como tratamento adjuvante da neuropatia diabética: revisão de literatura sistemática

Acupuncture as an adjuvant treatment for diabetic neuropathy: a systematic literature review

La acupuntura como tratamiento adyuvante para la neuropatía diabética: una revisión sistemática de la literatura

Recebido: 01/11/2022 | Revisado: 11/11/2022 | Aceitado: 12/11/2022 | Publicado: 19/11/2022

Graciane Santos Vitória

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5705-112X>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: vitoriogracione@gmail.com

Josevaldo Santos de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5863-1647>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: josevaldosantosdelima@gmail.com

Kaio Henrique Rodrigues Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1891-7074>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: khenrique78@gmail.com

Larissa Ferreira Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5222-4984>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: laryferreira8@outlook.com

Vinicius Mendes Souza Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6277-5157>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: vinicius.carneiro@unifacs.br

Resumo

A acupuntura é uma das terapias utilizadas como adjuvantes para o tratamento das neuropatias diabéticas, a qual é uma complicação da diabetes mellitus, tendo como objetivo analisar se a acupuntura pode ser utilizada como um tratamento adjuvante e não farmacológico para a neuropatia diabética. Este estudo trata-se de uma revisão de literatura sistemática utilizando o método PRISMA, no qual foram realizadas buscas nas bases de dados: PubMed, Medline, ClinicalTrials Em relação aos resultados, foram encontrados 145 artigos, que considerou os seguintes critérios de seleção: abordagem da acupuntura no tratamento adjuvante a pacientes com neuropatia diabética, textos nos idiomas inglês, espanhol e português, com publicações entre os anos de 2017 à setembro de 2022. Seguindo as orientações do método PRISMA, a pesquisa foi dividida em quatro fases: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão e utilizou-se 12 artigos para o desenvolvimento do presente trabalho. Sendo assim, conclui-se que estudos e ensaios clínicos com animais e humanos demonstraram melhoras satisfatórias nos sintomas, contribuindo para a diminuição dos riscos na neuropatia diabética.

Palavras-chave: Neuralgia; Diabetes mellitus; Medicina tradicional chinesa.

Abstract

Acupuncture is one of the therapies used as adjuncts for the treatment of diabetic neuropathies, which is a complication of diabetes mellitus, aiming to analyze whether acupuncture can be used as an adjuvant and non-pharmacological treatment for diabetic neuropathy. This study is a systematic literature review using the PRISMA method, in which searches were performed in the following databases: PubMed, Medline, ClinicalTrials Regarding the results, 145 articles were found, which considered the following selection criteria: approach of acupuncture in the adjuvant treatment of patients with diabetic neuropathy, texts in English, Spanish and Portuguese, with publications between the years 2017 to September 2022. Following the guidelines of the PRISMA method, the research was divided into four phases: identification, screening, eligibility and inclusion and 12 articles were used for the development of this work. Therefore, it is concluded that studies and clinical trials with animals and humans have demonstrated satisfactory improvements in symptoms, contributing to the reduction of risks in diabetic neuropathy.

Keywords: Neuralgia; Diabetes mellitus; Medicine chinese traditional.

Resumen

La acupuntura es una de las terapias utilizadas como coadyuvante en el tratamiento de las neuropatías diabéticas, que es una complicación de la diabetes mellitus, con el objetivo de analizar si la acupuntura puede ser utilizada como coadyuvante y tratamiento no farmacológico de la neuropatía diabética. Este estudio es una revisión sistemática de la literatura utilizando el método PRISMA, en el que se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: PubMed, Medline, ClinicalTrials. En cuanto a los resultados, se encontraron 145 artículos, que consideraron los siguientes criterios de selección: abordaje de la acupuntura en el tratamiento adyuvante de pacientes con neuropatía diabética, textos en inglés, español y portugués, con publicaciones entre los años 2017 a septiembre de 2022. Siguiendo los lineamientos del método PRISMA, la investigación se dividió en cuatro fases: identificación, tamizaje, elegibilidad e inclusión y 12 artículos fueron utilizados para el desarrollo de este trabajo. Por lo tanto, se concluye que los estudios y ensayos clínicos con animales y humanos han demostrado mejoras satisfactorias en los síntomas, contribuyendo a la reducción de riesgos en la neuropatía diabética.

Palabras clave: Neuralgia; Diabetes mellitus; Medicina tradicional China.

1. Introdução

As Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) são recursos terapêuticos que buscam a prevenção de doenças e a recuperação da saúde, com ênfase na escuta acolhedora, no desenvolvimento do vínculo terapêutico e na integração do ser humano com o meio ambiente e a sociedade. Na atualidade o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece 29 Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) de forma gratuita e integral (Brasil, 2020).

A Acupuntura é uma ciência de intervenção em saúde, criada há mais de dois milênios, no qual faz parte dos recursos terapêuticos da Medicina Tradicional China (MTC) e estimula os pontos dispersos por todo o corpo, ao longo dos meridianos, por intermédio da inserção de finas agulhas filiformes metálicas, objetivando à promoção, manutenção e recuperação da saúde, assim como a prevenção de agravos e doenças. A Acupuntura é um dos mais antigos tratamentos do mundo no qual pode ser isolado ou integrado com outros processos terapêuticos da MTC ou com outras formas de cuidados.

A acupuntura é uma das terapias utilizadas como adjuvantes para o tratamento das neuropatias diabéticas (ND), a qual é uma complicação da diabetes mellitus, entende-se que a Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica que ocorre devido a deficiência na secreção ou na ação da insulina, um hormônio produzido pelas células beta no pâncreas. Esse hormônio favorece a entrada de glicose para as células do organismo, permitindo que essa molécula seja catabolizada e favoreça a geração de energia para as diversas atividades celulares. Conforme os dados da Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, a neuropatia periférica diabética (NPD) é predominante em 49% da população geral, com a variável em torno de 12% nos indivíduos pré-DM, até 90% nas pessoas com diabetes mellitus (DM), candidatas a transplante renal. Reverenciase que, até 25% das pessoas com diabetes mellitus (DM) sofram com neuropatia periférica diabética dolorosa (NPDD).

Os nervos periféricos são responsáveis em carregar as informações que saem e chegam ao cérebro, além de sinais da medula espinhal para todo o corpo. A perniciosidade a esses nervos, conseqüentemente faz com que o mecanismo de transmissão não funcione corretamente, esta é a complicação mais comum e incapacitante do diabetes sendo causa de dois terços (2/3) das amputações não-traumáticas.

Seu tratamento tem em vista três princípios, tratamento de base: controle glicêmico; tratamento rastreador: fisioterapia, ácido alfa-lipóico, reposição de vitamina D e B-12 quando necessário; tratamento sintomático: que pode ser farmacológico para controle da dor com adesão de drogas de primeira linha com eficácia pactuada e bom equilíbrio entre risco-benefício, drogas de segunda linha com eficácia, mas no entanto com desconformidade entre risco e custo benefício, e terapias de terceira linha com eficácia possível ou provável para o tratamento da neuropatia periférica diabética dolorosa (NPDD), sendo elas estimulação da medula espinhal (EME), acupuntura (ou eletroacupuntura) e a terapia tópica.

Esse estudo busca analisar se a acupuntura pode ser utilizada como um tratamento adjuvante e não farmacológico para os pacientes acometidos por neuropatia diabética usando essa técnica que é um ramo da Medicina Tradicional China.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura sistemática qualitativa, na qual é uma pesquisa secundária utilizada na avaliação de um conjunto de dados provenientes de diferentes estudos buscando coletar toda a evidência empírica que se encaixa em critérios de elegibilidade pré-definidos, com o objetivo de responder uma questão específica (Falavigna, 2022).

Portanto, a presente revisão foi realizada por meio da pergunta de investigação “A acupuntura pode ser utilizada como um tratamento adjuvante e não farmacológico para os pacientes acometidos por neuropatia diabética?”, sendo que a pergunta foi estruturada conforme os parâmetros do acrônimo PICO. P – Pacientes acometidos por neuropatia diabética; I – Tratamento com acupuntura; C - Não fazer tratamento o tratamento; O – Melhora no tratamento dos pacientes acometidos por neuropatia diabética.

Utilizou-se o método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). Segundo Moher, et al. (2015), as recomendações PRISMA incluem uma lista de verificação contendo 27 itens devidamente descritos e exemplificados, e um diagrama de fluxo dividido em quatro fases.

A princípio foram realizadas buscas com essas formações de descritores: Diabetic Neuropathies AND Acupuncture AND Diabetes Mellitus; Diabetic Neuropathies AND Acupuncture AND Therapy; Neuropátia diabética AND Acupuntura, nas bases de dados: U.S. National Library of Medicine (PUBMED), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), ClinicalTrials.gov/ United States National Library of Medicine (NLM) usando os critérios de inclusão : abordagem da acupuntura no tratamento adjuvante a pacientes com neuropatia diabética, textos nos idiomas inglês, espanhol e português, com publicações entre os anos de 2017 à setembro de 2022. Após a leitura do título e resumo, ficaram excluídos os artigos em duplicidade ou incompletos, que fugiram do tema abordado, outras revisões de artigos, e publicações antes de 2017 e após setembro de 2022.

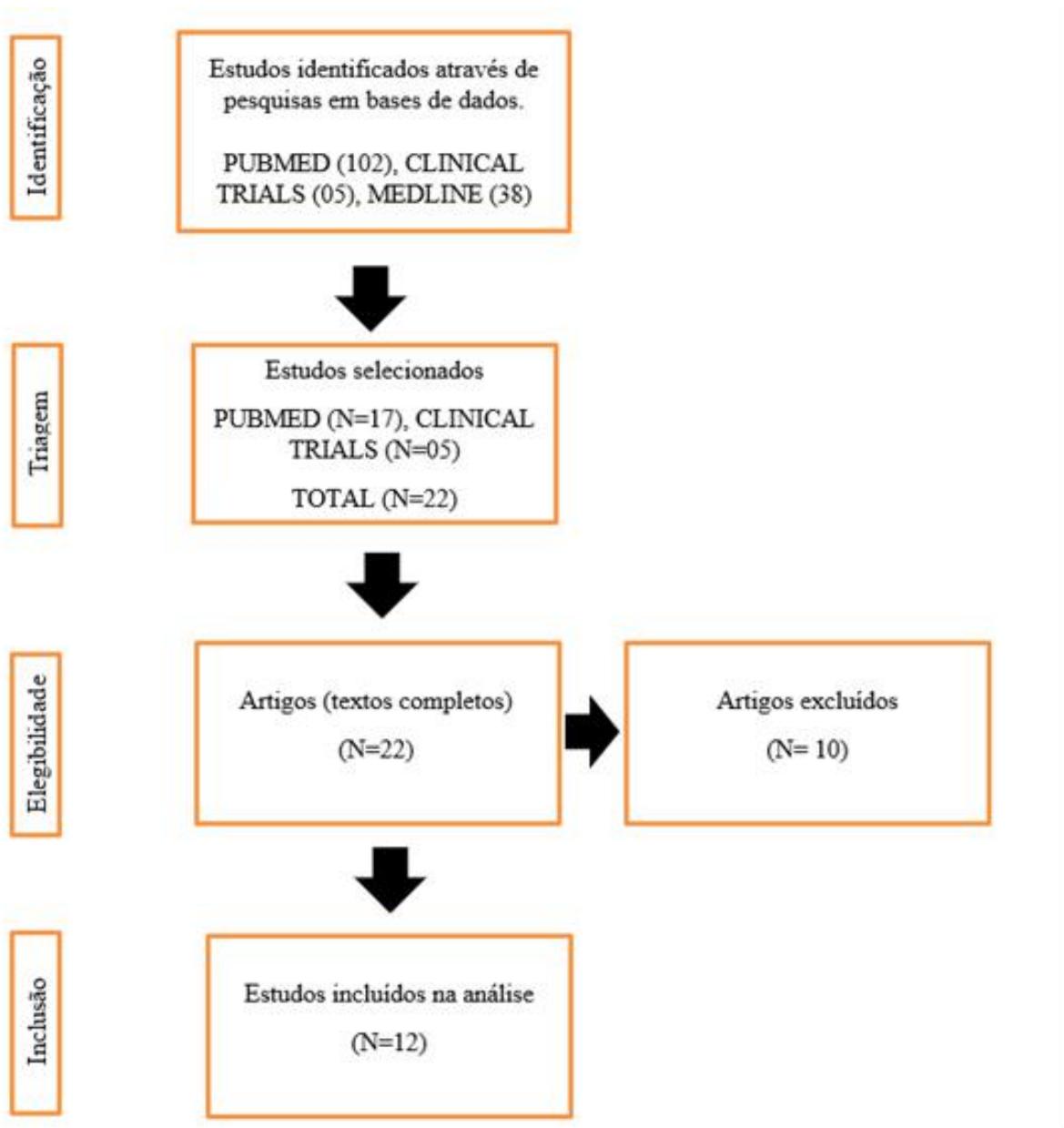
Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados inicialmente 145 artigos: PUBMED(102), CLINICAL TRIALS (5), MEDLINE (38), entretanto com uma leitura minuciosa do artigo integral, observou-se que 12 artigos se enquadravam nos critérios propostos, sendo esses abordados no trabalho. Posteriormente, seguindo as orientações do método PRISMA, a pesquisa foi dividida em quatro fases: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão.

Por fim, a análise dos dados dos artigos selecionados foi realizada por meio da análise de conteúdo proposta por de Bardin (2016, p. 15) que é “um conjunto de instrumentos de cunho metodológico em constante aperfeiçoamento, que se aplica a discursos (conteúdos e continentes) extremamente diversificados”. Além disso, essa análise é dividida em três fases: pré-análise; exploração material; e tratamento dos resultados (Bardin, 2016).

3. Resultados e Discussão

O presente fluxograma tem como embasamento a metodologia deste estudo, no qual foram usados os seguintes descritores: Diabetic Neuropathies AND Acupuncture AND Diabetes Mellitus; Diabetic Neuropathies AND Acupuncture AND Therapy; Neuropátia diabética AND Acupuntura, em algumas bases de dados, seguindo os critérios já estabelecidos, observe na figura 1 o processo para encontrar os artigos selecionados.

Figura 1 - Fluxograma das pesquisas realizadas entre 2017 e setembro de 2022.



Fonte: Autoria própria (2022).

Para melhor organização dos dados, foi realizado um instrumento, contendo código dos artigos, autores, título, ano de publicação e principais resultados sobre experimento com seres humanos e ratos, com a finalidade de compilar as informações dos estudos e analisar a eficácia da acupuntura na neuropatia diabética, conforme apresentado a seguir no Quadro 1.

Quadro 1 - Instrumento utilizado para apresentar as informações dos artigos selecionados.

Código	Autores	Título	Ano de Publicação	Resultados Principais
A01	Zhai, et al.	Diffusion Tensor Imaging Evaluates Effects of Acupoint Injection at Zusanli (ST36) for Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy	2022	Os escores de neuropatia de ambos os grupos diminuíram desde a linha de base, até após o tratamento de 2 semanas. As diferenças não foram significativas.
A02	Yang, et al..	Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy	2022	A eletroacupuntura tem demonstrado exercer efeitos anti-inflamatórios várias complicações do diabetes e, em grande medida, pode reduzir a dor em pacientes com diabetes.
A03	Chao, et al.	A Randomized Clinical Trial of Group Acupuncture for Painful Diabetic Neuropathy Among Diverse Safety Net Patients	2019	Não obteve resultados satisfatórios entre 01 e 02 semanas de acupuntura, no entanto houve diminuição da dor no período de 12 semanas.
A04	Deng, et al.	Acupuncture for diabetic peripheral neuropathy: study protocol for a randomized, placebo-controlled trial	2020	Não houve randomização apropriadamente projetada ensaio controlado para fornecer evidências claras sobre a eficácia do tratamento de acupuntura para DPN em casa e no estrangeiro.
A05	Meyer-Hamme, et al.	Electrophysiologically verified effects of acupuncture on diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: The randomized, partially double-blinded, controlled ACUDIN trial	2020	O uso de acupuntura com agulha mostrou início de ação mais precoce do que a acupuntura a laser.
A06	Meyer-Hamme, et al.	ACUDIN – Acupuncture and laser acupuncture for treatment of Diabetic peripheral Neuropathy: a randomized, placebo-controlled, partially double-blinded trial	2018	O tratamento com acupuntura pode oferecer um custo-benefício opção de tratamento em comparação com a medicina convencional.
A07	Dietzel, et al.	Acupuncture in diabetic peripheral neuropathy—protocol for the randomized, multicenter ACUDPN trial	2021	Em evidencias os resultados deste estudo ajudarão a esclarecer se a acupuntura pode ser considerada eficaz para o tratamento da NPD no que diz respeito às subdimensões do quadro clínico neuropático.
A08	Lee, et al.	Evaluation of an Effectiveness and Safety of the Electroacupuncture in the Management of Intractable Neuropathic Pain	2022	Segundo os pesquisadores houve melhora nos pacientes que participaram do estudo por um período de 2 meses, 46,7% melhoraram a dor.
A09	Wang, et al.	Electroacupuncture Alleviates Diabetic Peripheral Neuropathy by Regulating Glycolipid-Related GLO/AGEs/RAGE Axis	2021	O tratamento com EA diminuiu glicemia, peso corporal e níveis de ingestão de alimentos significativamente comparado ao grupo modelo. Tomados em conjunto, hiperglicemia e dislipidemia melhoraram no grupo EA, sugerindo o efeito terapêutico da EA no DM2.
A10	Tang, et al.	Acupuncture attenuates the development of diabetic peripheral neuralgia by regulating P2X4 expression and inflammation in rat spinal microglia	2020	De modo geral os resultados revelaram um efeito significativo do tratamento com acupuntura na redução infamação em ratos com neuropatia diabética.
A11	Fei, et al.	Electroacupuncture alleviates diabetic neuropathic pain in rats by suppressing P2X3 receptor expression in dorsal root ganglia	2020	Para avaliar o envolvimento do P2X3R na modulação da dor, os animais foram tratados com A317491, antagonista específico de P2X3R, ou α β -me ATP, um agonista de P2X3R. O A317491 alivia a hiperalgesia, enquanto o α β -me ATP bloqueia os efeitos analgésicos do EA. Nossos achados indicaram que 2 Hz EA alivia DNP, possivelmente suprimindo Regulação positiva de P2X3R em DRG.
A12	Yu, et al.	Proteomics Analysis of the Spinal Dorsal Horn in Diabetic Painful Neuropathy Rats with Electroacupuncture Treatment	2021	O limiar de dor foi significativamente reduzido durante o jejum de sangue a glicose foi dramaticamente aumentada em 2 semanas após STZ injeção. No entanto, em comparação com o grupo modelo DPN, o limiar de dor mecânica foi obviamente melhorado, enquanto a glicemia de jejum foi suavemente rebaixada após quatro semanas de tratamento com EA.

Fonte: Autoria própria (2022).

A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) instituída por meio da Portaria GM/MS nº 971, de 3 de maio de 2006, contemplou inicialmente diretrizes e responsabilidades institucionais para oferta de serviços e

produtos da homeopatia, da medicina tradicional chinesa/acupuntura, de plantas medicinais e fitoterapia, além de medicina antroposófica e termalismo social/crenoterapia (Brasil, 2006).

Segundo os estudos feitos por Zhai, et al. (2022), quarenta pacientes com neuropatia periférica diabética (DPN) foram divididos aleatoriamente em um grupo de injeção de acuponto (AI; n = 20) e um grupo de injeção intramuscular (MI; n = 20). O grupo AI recebeu uma injeção de mecobalamina no acuponto Zusanli (S36); o grupo MI recebeu injeção intramuscular de mecobalamina. O efeito curativo foi avaliado pelo Toronto Clinical Neuropathy Score e imagem por tensor de difusão (DTI).

Os escores de neuropatia de ambos os grupos diminuíram desde a linha de base (AI $9,31 \pm 2,36$; MI $9,34 \pm 2,54$) até após o tratamento de duas semanas (AI $7,12 \pm 1,87$; MI $7,86 \pm 2,11$); as diferenças não foram significativas. Da mesma forma, os valores do coeficiente de difusão aparente (ADC) entre os grupos mostraram diferenças significativas para o nervo fibular comum. A injeção de mecobalamina em pontos de acupuntura pode tratar DPN e reparar os nervos danificados, o que foi demonstrado por FA elevado e ADC reduzido (Zhai, et al., 2022). Segundo os resultados apresentados pelos autores, percebeu-se uma melhora nos pacientes que fizeram a associação da injeção de mecobalamina com acupontos, para reforçar os resultados foram feitos exames de imagem que puderam comprovar a melhora dos pacientes no alívio da dor.

Entretanto os estudos relataram que a patogênese da DPN ainda não foi totalmente compreendida. Assim, a experiência clínica sugere que a DPN pode interagir com distúrbios neurológicos e de suprimento sanguíneo, toxicidade da hiperglicemia e doenças autoimunes. O mecanismo de ocorrência da dor mostra que a anormalidade da excitabilidade nervosa causada pela liberação de fatores inflamatórios é inseparável da ocorrência de evidência de dor. Portanto, o estudo da Medicina Tradicional Chinesa anti-inflamatória e analgésica constitui uma parte importante da pesquisa neuropatológica da dor. Alguns casos de neuropatia periférica diabética foram tratados com acupuntura, moxabustão, massagem com pontos de acupuntura e injeção de pontos de acupuntura, além da Medicina Tradicional Chinesa (MTC). Nos últimos anos, a MTC tem desempenhado um papel significativo na prevenção e tratamento de doenças crônicas graves (Yang, et al., 2022).

A Eletroacupuntura demonstrou exercer efeitos anti-inflamatórios em várias complicações do diabetes, e em grande medida pode reduzir a dor em pacientes com diabetes. Wang, et al. (2021) estabeleceram um modelo de diabetes tipo 2. Eles descobriram que a eletroacupuntura pode melhorar a hiperalgesia neural, reduzir as citocinas pró-inflamatórias e afetar o tratamento da DPN causada pelo diabetes tipo 2 (Yang, et al., 2022).

Percebe-se que ambos os autores, Zhai, et al. (2022) e Yang, et al. (2022), demonstram que na fase inicial da DPN consegue uma melhora mais acentuada em relação a fase mais tardia, entretanto deve-se associar a acupuntura com outras formas de tratamento para uma melhora na dor e uma melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Cerca de 40 pacientes com PDN (dor inicial = 5,3), dos quais foram randomizados para acupuntura, 92% participaram de pelo menos um tratamento (média de tratamentos = 10,1). No entanto, não observaram diferenças significativas entre acupuntura uma vez versus duas vezes por semana e combinamos esses grupos para as principais análises. Em comparação com os cuidados usuais, os participantes randomizados para acupuntura experimentaram maiores diminuições na dor durante o período de intervenção de 12 semanas (diferenças entre os grupos da linha de base = $-2,06$, intervalo de confiança de 95% [IC] = $-3,01$ a $-1,10$), mas os benefícios não foram mantidos após o término da acupuntura (linha de base até a semana 18 = $-0,61$, IC 95% = $-1,46$ a $0,24$). A qualidade de vida melhorou para os participantes da acupuntura (diferença da linha de base até a semana 12 = $11,79$, IC 95% = $1,92$ a $21,66$), mas as diferenças entre os grupos não foram significativas em comparação com os cuidados usuais ($25,58$, IC 95% = -3) (Chao, et al., 2019)

No estudo feito por Chao, et al. (2019), os participantes da pesquisa não obtiveram um efeito satisfatório nas primeiras semanas, entretanto nas semanas seguintes com a terapia houve uma melhora da dor, embora os benefícios não foram mantidos após cessar o tratamento.

Os colaboradores Deng, et al. (2020), realizaram um estudo randomizado que teve como objetivo verificar a eficácia da acupuntura manual (MA) e acupuntura simulada (SA) para DPN (Neuropatia Periférica Diabética), 118 pacientes foram submetidos ao estudo clínico distribuído aleatoriamente numa proporção 1:1, no período de 12 semanas sendo 24 sessões para cada paciente. Usaram alguns parâmetros para essa avaliação, o desfecho primário é a velocidade de condução do nervo motor peroneal (MNCV peroneal) na semana 12 em comparação com a linha de base. Os desfechos secundários incluem amplitude do potencial de ação do nervo motor peroneal (MNAP peroneal) e período latente (MNLP peroneal), velocidade de condução do nervo sensorial sural (SNCV sural), amplitude do potencial de ação (SNAP sural) e período latente (SNLP sural), glicemia de jejum (FPG), glicemia pós-prandial de 2 h (2hPG), hemoglobina glicada (HbA1c) na semana 12 em comparação com a linha de base.

Os pontos de acupuntura manual obrigatórios incluem Zhongwan (CV12), Weiwanshiu bilateral (EX-B3), Ganshu bilateral (BL18), Pishu bilateral (BL20), Shenshu bilateral (BL23), Zusanli bilateral (ST36), Yanglingquan bilateral (GB34), Sanyinjiao bilateral (SP6), Taixi bilateral (KI3) e Bafeng (EX-LE10). Pontos de acupuntura adicionais baixa (EX-UE9) serão adicionados quando os sintomas dos pacientes aparecem não apenas nos membros inferiores, mas também nos membros superiores. Todos os pacientes tinham que adivinhar o tipo de tratamento que receberam. Porém neste estudo não tiveram os resultados divulgados (Deng, et al., 2020).

Outro estudo foi realizado por Hamme, et al. (2020), um ensaio clínico randomizado controlado por placebo duplo cego para avaliar o efeito da acupuntura com agulha, acupuntura a laser e a acupuntura a laser por placebo (técnica na qual ocorre a introdução da agulha sem radiação). Foram selecionados 180 participantes, porém 172 completaram o estudo. Os pacientes receberam 10 sessões de tratamento aleatórios semanalmente durante 10 semanas. Observou-se que na semana, 15 acupunturas com agulha tiveram maior eficácia do que a acupuntura a laser. Enquanto a acupuntura a laser com placebo foi menos eficaz.

Apesar do destaque da acupuntura a laser, nesse estudo conforme as comparações realizadas na 15 semana de tratamento entre a eficácia do tipo das acupunturas, a acupuntura com agulha demonstrou efeitos significativos na fase primária, porém a acupuntura a laser teve seus efeitos tardios, tornando menos eficaz que a acupuntura com agulha, mesmo sendo um método inovador e a acupuntura placebo não tiveram muita eficácia.

Os autores Dietzel, et al. (2021) tiveram como estudo a investigação se a acupuntura é eficaz para o tratamento dos sintomas da neuropatia periférica diabética (NPD), utilizando o método de estudo multicêntrico de dois braços, randomizado, controlado, de grupo paralelo, aberto, confirmatório, no período de 8 semanas de intervenção mais 16 semanas de acompanhamento. Médicos em unidades ambulatoriais na Alemanha, especializados em acupuntura, tratarão 110 pacientes com diabetes mellitus II com sintomas clínicos de neuropatia periférica nos pés e pernas. Os pacientes serão randomizados para um dos dois grupos a seguir: acupuntura semipadronizada mais cuidados de rotina ou apenas cuidados de rotina em uma proporção de 1:1.

De acordo Dietzel, et al. (2021) as acupunturas serão administradas em 12 tratamentos por paciente ao longo de 8 semanas. Os resultados primários serão as queixas gerais relacionadas à DPN nas extremidades após 8 semanas, conforme medido pela Escala Visual Analógica (VAS). Outras medidas de resultado incluirão dor relacionada à neuropatia periférica diabética (DPN). No primeiro grupo que é definido por acupuntura semipadronizada juntamente com cuidados de rotina ao qual se trata dos cuidados farmacológico, utilizou-se 12 sessões de acupuntura como tratamento nos pontos básicos obrigatórios de acupuntura, ou seja, bilateralmente E34, E40, SP6, Ki 3 e LV3, e bilateralmente nos pontos EX-LE-10 Bafeng, que somam 18 agulhas por sessão, ao longo de 8 semanas, mais cuidados farmacológicos de rotina (antidepressivos, anticonvulsivantes, opioides, anti-inflamatórios não esteroides). O inventário de sintomas de dor neuropática (NPSI) no período das últimas 24h na linha de base, 8, 16 e 24 semanas, as subdimensões da dor neuropática são avaliadas em 10 de 11

escalas numéricas de classificação de pontos (NRS). Já o segundo grupo é definido por cuidados de rotina ao qual se trata dos cuidados farmacológicos utilizando as mesmas drogas do primeiro grupo, o qual não receberão tratamento com a acupuntura no período de 16 semanas após a randomização.

De acordo Dietzel, et al. (2021), em conclusão, os resultados do estudo ACUDPN terão impacto na decisão de se a acupuntura pode ser considerada uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento da DPN e se a acupuntura pode exercer efeitos neuroregeneradores.

Nascimento, et al. (2015), supõem que o controle metabólico rigoroso é de extrema importância como prevenção e tratamento da neuropatia. A utilização de drogas como antidepressivos, anticonvulsivantes, opioides, anti-inflamatórios não esteroides, podem ser utilizadas como única terapia na fase inicial ou terapia combinada após obtenção de resultados insatisfatórios. Deve ser levado em consideração que o uso contínuo e excessivo de analgésicos e opioides, podem trazer efeitos indesejáveis, ocasionando assim problemas a dependência química e a necessidade do aumento de doses para alívio da dor.

Estudos relacionados a acupuntura apontam que este tratamento associado com cuidados farmacológicos ou somente a acupuntura se torna mais eficaz que apenas cuidados de rotina medicamentosa, no qual pode ser um tratamento adjuvante benéfico ou uma alternativa complementar a terapia medicamentosa.

De acordo Lee, et al. (2020) tiveram como método de estudo intervencionista um estudo piloto exploratório, de braço único, aberto eletroacupuntura por 2 meses no qual 22 participantes foram inscritos, e apenas 19 deles terminaram o tratamento. Nele objetivou-se avaliar a eficácia do tratamento com acupuntura nos pacientes com síndrome relacionada a dor neuropática, os pacientes resistentes que não respondem ao tratamento conservador por 3 meses devem ser incluídos. O tratamento por acupuntura é mantido por 2 meses em hospital de medicina oriental, ao qual seu efeito é avaliado através da pontuação numérica e do questionário validado.

Em 4 semanas as sessões de eletroacupuntura reduziu a intensidade da dor em 46,7%, uma redução de $6,0 \pm 1,6$ no início para $3,2 \pm 0,9$. Já em 8 semanas as incidências de queimação intensa, dor tipo choque elétrico e hiperalgia mecânica reduziram [36%–16% ($p = 0,04$), 53%–21% ($p = 0,009$) e 53%–26% ($p = 0,03$). Um maior número de pacientes (68%) respondeu que sua dor estava “muito ou um pouco melhorada”. No geral, 84,2% expressaram “satisfação” com sua gestão multidisciplinar.

De acordo com Wang, et al. (2021), o estudo realizado por eles, tiveram como objetivo avaliar os efeitos da eletroacupuntura como um tratamento adjuvante para alívio da neuropatia periférica diabética, o estudo foi realizado em ratos machos Sprague-Dawley com oito semanas de idade pesando aproximadamente de 200 a 220 gramas. Os ratos foram divididos em três grupos (controle, modelo e EA) e foram colocados em dieta básica nas duas primeiras semanas. Duas semanas depois, um desses grupos foi designado para ser o grupo controle e mantido em uma dieta básica, enquanto os outros dois grupos foram colocados em uma dieta rica em gordura (30% de gordura) e designados como grupos de diabetes tipo 2. Outras duas semanas depois, a hiperglicemia foi induzida por injeção intraperitoneal de STZ (35mg/kg, tampão de ácido cítrico 0,1 M, pH 4,5) nos dois grupos alimentados com alto teor de gordura, e o grupo controle foi tratado com veículo.

Segundo Wang, et al. (2021), o AGE se liga ao seu receptor RAGE, promove a expressão de sinais inflamatórios e danifica ainda mais as fibras nervosas. Para investigar o efeito do EA na expressão de AGEs e seu principal receptor (RAGE), medimos a expressão de AGEs e RAGE na pele da pata e no nervo ciático. Os níveis de AGEs e RAGE da pele da pata no grupo modelo foram significativamente aumentados em comparação com o grupo controle e o tratamento com eletroacupuntura reduziu sua expressão.

A eletroacupuntura medeia a recuperação da bainha de mielina e a regeneração axonal em parte através da promoção da proliferação mitocondrial axoplasmática, o tratamento com eletroacupuntura também aumenta a neurotrofina do enxerto e

melhora a remielinização e a recuperação funcional. A coloração hematoxilina-eosina (H&E) mostrou que o tratamento com a eletroacupuntura protege parcialmente o nervo da desmielinização. O arranjo esparsa e desordenado das fibras do nervo ciático e o aumento da fenda da lâmina de mielina foram melhorados após o tratamento com eletroacupuntura. O dano induzido pela hiperglicemia ao sistema microvascular que supre as fibras nervosas leva a uma diminuição significativa na perfusão sanguínea da microcirculação e, portanto, à lesão da bainha de mielina.

A eletroacupuntura se mostrou eficaz e satisfatória na grande maioria dos participantes, é uma técnica pouco invasiva ao qual utiliza agulhas para puncionar os acupontos através de estimulações manual ou elétrica, estudos mostram que essa técnica produz efeito analgésico por mais tempo, além de não produzir a sensação de dor aos pacientes. No entanto pesquisas realizadas em humanos e animais apontam que a eletroacupuntura proporciona a reinervação preferencial de neurônios motores e sensoriais.

De acordo com Tang, et al. (2020), foram constatados que o tratamento medicamentoso da DPN tem eficácia na melhora dos sintomas clínicos, porém também existem efeitos colaterais com a terapia farmacológica de longo prazo. Com isso, desenvolveu-se um novo procedimento não medicamentoso através das PICS (práticas integrativas complementares de saúde), dentre elas a acupuntura no tratamento não farmacológico da DPN.

Nesse sentido foram selecionados 48 ratos, divididos em dois grupos: controle e DPN, todo procedimento foi aprovado pelo comitê de ética animal, sendo que o primeiro grupo não recebeu a injeção de estreptozotocina (STZ) e o segundo além de receber a STZ, foram alimentados com uma dieta rica em açúcar e hipercalórica. Constatados que os animais estavam diabéticos após 14 dias da manipulação foi medido a cada 3 dias o peso dos camundongos, a latência de retirada térmica (TWL), limiar de retirada mecânica (MWT), indicadores bioquímicos (colesterol total, triglicérides, HDL-C, LDL-C, foram testadas a reação de cada animal com a indução da dor na DPN. Os ratos foram acomodados em gaiolas e aplicados nos pontos de acupuntura por 20 minutos uma vez por dia por 14 dias, obtendo-se um resultado considerável causando um efeito analgésico que diminuiu o TWL e o MWT, no entanto não eficaz sobre os pesos corporais e concentração da glicemia em jejum (Tang, et al., 2020).

Os autores do estudo estimularam o aumento dos níveis de glicose nos ratos para que pudessem realizar o experimento, portanto foram analisados também o aumento de outras taxas. Estes estudos realizados em animais são alternativas eficazes, pois a fisiologia dos ratos é semelhante aos dos humanos.

A micróglia são células importantes do sistema nervoso central que estão presentes na medula espinhal que ajudam diretamente na manutenção da DPN. As medulas dos animais foram extraídas e submetidas a várias análises bioquímicas e comportamentais como: ELISA, ENSAIO q-TR-PCR, WESTERN BLOT, DETECÇÃO DE IMUNOFLO-RESCENCIA. A acupuntura reduziu a inflamação, nos testes de ELISA diminuiu os níveis de GSP, TG, TC e LDL-C e aumentou o HDL-C em ratos DPN. Após 14 dias de tratamento o ensaio q-TR-PCR reduziu a expressão P2X4 e OX42 nos animais DPN. Descobriu-se que através da inibição da P2X4 na micróglia espinhal com o tratamento por acupuntura melhora os sintomas da DPN. No geral esse estudo defende a acupuntura como tratamento da neuropatia periférica diabética (Tang, et al., 2020).

Com base nos estudos feitos por Fei, et al. (2020), foram descobertos que existe 415 milhões de diabéticos em todo o mundo, cerca de 20% desses pacientes sofrem de neuropatia periférica diabética. A diabetes lesiona justamente células do sistema nervoso desses indivíduos causando a dor. Para aliviar esses sintomas a princípio foi utilizada a terapia medicamentosa, mas com o passar do tempo foi percebido que o medicamento tem efeitos colaterais e a partir disso profissionais vem aprimorando a capacidade de se aplicar a eletroacupuntura no tratamento da DPN.

A princípio os ratos foram selecionados em dois grupos: controle e DPN, no qual é aplicado um antibiótico estreptozotocina que destroem as células beta do pâncreas gerando vários modelos de animais diabéticos. A eletroacupuntura é aplicada no receptor purinérgico P2X3 em gânglios da raiz dorsal dos animais diminuindo a dor neuropática periférica

diabética. Após 14 dias de tratamento descobriu-se que a eletroacupuntura de 2hz elimina a dor e anula a expressão de P2X3R. E posteriormente foi descoberto que um antagonista próprio do P2X3R (A317491) suprimiu as hipersensibilidades dolorosas do DPN, enquanto a agonista do P2X3 reverte os efeitos analgésicos da eletroacupuntura. Esse foi mais um estudo que justifica a terapia clínica do DNP usando eletroacupuntura (Fei, et al., 2020).

Os altos níveis de glicose podem causar uma complicação dolorosa no indivíduo com diabetes. Atualmente 20% dos pacientes desenvolvem a DNP apresentando hiperalgesia, dor espontânea e alodinia. Com isso os especialistas perceberam que vários pacientes tinham danos na medula espinhal e passaram a utilizar animais para fazer experiências com a eletroacupuntura no corno dorsal desses animais para analisar os efeitos no tratamento da dor e na melhora da qualidade de vida desses indivíduos (Yu, et al., 2021).

Os ratos foram divididos em 3 grupos para serem avaliados: controle, DNP e EA, e para realizar os experimentos esses animais do grupo DNP e EA foram induzidos por uma injeção intraperitoneal de STZ (estreptozotocina), antibiótico que destroem as células do pâncreas causando a diabetes. No grupo da EA, os animais são presos num suporte de madeira por 14 dias após a aplicação da STZ e submetidos a eletroacupuntura em dois pontos com a estimulação de 10Hz mantida 30 minutos uma vez por dia por 4 semanas (Yu, et al., 2021).

A eletroacupuntura se mostrou eficaz diminuindo a sensibilidade excessiva mecânica, perda de peso e os níveis de glicose no sangue dos ratos. Um total de 5393 proteínas foram quantificadas, 25 foram reguladas positivamente e 93 foram reguladas negativamente durante o desenvolvimento da neuropatia periférica diabética. Essa terapia chinesa inibe a fosforilação oxidativa e a produção de ROS, ou seja, quando o receptor de ATP neuronal P2X7 é ativado, eleva a produção de ROS, e que reduz a produção de ATP, reduzindo a sensibilidade no corno dorsal espinhal e justamente a terapia da eletroacupuntura inibindo a fosforilação oxidativa. No geral esse foi mais um estudo que justifica os potenciais se biomarcadores aspirantes ao tratamento da neuropatia periférica diabética (Yu, et al., 2021).

Nesse estudo, observou-se diversas lesões na espinha dorsal dos animais com a DPN, com isso utilizou-se de um método inovador no tratamento de pacientes com dor neuropática, a eletroacupuntura faz com que um receptor neuronal reduza a produção de energia, aliviando as dores na espinha dorsal dos pacientes acometidos por esta doença.

Segundo pesquisas complementares para um melhor embasamento dos artigos citados a acima a pesquisadora Adachi, et al., (2017) cita que a dor neuropática é resultante da lesão do sistema nervoso central ou periférico. Os tratamentos farmacológicos disponíveis têm vários efeitos adversos, diminuindo a adesão e dificultando o tratamento. Por este motivo a autora foi buscar nas PICS (práticas integrativas complementares de saúde), em especial a acupuntura e eletroacupuntura a alternativa de um tratamento não farmacológico que apresentem resultados satisfatórios, apesar de não ser um procedimento totalmente esclarecido, mesmo com a sua analgesia reconhecida. O objetivo foi analisar os efeitos comportamentais e neuroquímicos dos animais sujeitos a um modelo de dor neuropática e fazer uma comparação dos efeitos da acupuntura e eletroacupuntura nas conclusões comportamentais, bioquímicas e histológicas (Adachi, et al., 2017).

Nesse estudo, 140 ratos foram selecionados para garantir a confiabilidade da pesquisa, que posteriormente foram mantidos em gaiolas e anestesiados com isoflurano, porque o objetivo do estudo era uma lesão no nervo ciático do animal. Utilizou-se nos camundongos duas agulhas que foram conectadas no aparelho de eletroestimulação na terceira vertebra lombar com frequência de 2Hz a 100Hz por 20 minutos. A análise do teste mostrou que o isoflurano diminui a atividade locomotora, por outro lado os testes mostram que AC e a EA estimulam o aumento na atividade locomotora, mas a anestesia foi capaz de reverter este efeito. No tratamento da acupuntura e eletroacupuntura o isoflurano potencializa o efeito analgésico. O uso das agulhas em ratos é um passo primordial para o tratamento, porém é importante observar que os animais ficam bastante agitado, a inserção de agulhas e a indução elétrica pode ser dolorosa e desconfortável o que pode interferir na resposta analgésica (Adachi, et al., 2017).

4. Considerações Finais

Considerando que a Neuropatia Diabética, causa grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, e que os tratamentos farmacológicos são paliativos no alívio da dor e parestesia, porém não eficientes para os demais sintomas, bem como, para a prevenção das complicações neuropáticas, há uma necessidade de outro tratamento complementar para manter o controle e agravos dessa patologia.

Tendo em vista esses aspectos, a acupuntura tem sido um tratamento adjuvante na neuropatia, apesar de sua eficácia ainda não ser bem esclarecida, vários estudos e ensaios clínicos com animais e pessoas demonstraram melhoras satisfatórias nos sintomas, contribuindo para diminuição dos riscos e evitando o uso excessivo de medicamentos, que além das reações adversas causam dependência, principalmente os psicotrópicos.

A acupuntura é ofertada pelo SUS (Sistema Único de Saúde) com o objetivo de atender as demandas dos usuários. Essa terapia pode ser realizada por vários profissionais de saúde, devidamente capacitados e inclusive pelo Farmacêutico conforme a Resolução Nº 732, de 25 de agosto DE 2022, que regulamenta a atuação do Farmacêutico em práticas integrativas e complementares em Saúde.

Conclui-se a necessidade de aprofundamento nas pesquisas científicas em relação a terapia por acupuntura, e sua associação com outros métodos ou medicamentos, para que possam esclarecer todas as suas contribuições para o paciente, e com isso proporcionando uma melhor qualidade de vida ao portador da Neuropatia Diabética, norteados possíveis trabalhos futuros.

Referências

- Adachi, L., (2017). *Avaliação dos Efeitos da Acupuntura e da Eletroacupuntura em Modelo Animal de Dor Neuropática: Parâmetros Comportamentais e Bioquímicos*. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.
- Bardin, L. (2016). *Análise de conteúdo*. Edições 70.
- Brasil. Portaria Nº 971, de 3 de maio de 2006. (2006). Brasília: Ministério da saúde. Acesso em 12 fev 2022. https://www.cff.org.br/userfiles/38%20-%20BRASIL_%20MINIST%20C3%89RIO%20DA%20SA%20C3%9ADE_%20Portaria%20n%C2%BA%20971,%20de%2003%20de%20maio%20de%202006_.pdf.
- Brasil. Ministério da Saúde (2020). *Práticas integrativas e complementares (PICS)*. Brasília: Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/praticas-integrativas-e-complementares-pics-1>
- Chao, M. T., Schillinger, D., Nguyen, U., Santana, T., Liu, R., Gregorich, S., & Hecht, F. M. (2019). A Randomized Clinical Trial of Group Acupuncture for Painful Diabetic Neuropathy Among Diverse Safety Net Patients. *Pain Med*, 20 (11), 2292-2302. 10.1093/pm/pnz117.
- Deng, H., Shu, Y., Lv, P., Zhao, L., Cheng, K., Zhang, T., Song, Y., Yang, H., Tang, H., Pei, J., & Shen, X. (2020). Acupuncture for diabetic peripheral neuropathy: study protocol for a randomized, placebo-controlled trial. *Trials*, 21 (1). 10.1186/s13063-020-04811-3.
- Dietzel, J., Hörder, S., Habermann, I. V., Meyer-Hamme, G., Hahn, K., Ortiz, M., Roll, S., Linde, K., Irnich, D., Hammes, M., Nögel, R., Wullinger, M., Wortman, V., Hummelsberger, J., Willich, S. N., Schröder, S., & Brinkhaus, B. (2021). Acupuncture in diabetic peripheral neuropathy—protocol for the randomized, multicenter ACUDPN trial. *Trials*, 22 (1),164. 10.1186/s13063-021-05110-1.
- Fei, X., He, X., Tai, Z., Wang, H., Qu, S., Chen, L., Hu, Q., Fang, J., & Jiang, Y. (2020). Electroacupuncture alleviates diabetic neuropathic pain in rats by suppressing P2X3 receptor expression in dorsal root ganglia. *Purinergic Signal*, 16 (4) 491-502. 10.1007/s11302-020-09728-9
- Falavigna, M. (2022) *O que são revisões sistemáticas?* Htanalyze. <https://www.htanalyze.com/blog/o-que-sao-revisoes-sistematicas/>
- Lee, S., Lee, C.-S., Moon, J. Y., Song, H.-G., Yoo, Y., Kim, J., Seo, H., & Lee, S. H. (2020). Electroacupuncture May Improve Burning and Electric Shock-Like Neuropathic Pain: A Prospective Exploratory Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 26 (12), 1136-1143. 10.1089/acm.2020.0307.
- Meyer-Hamme, G., Friedemann, T., Greten, J., Gerloff, C., & Schroeder, S. (2020). Electrophysiologically verified effects of acupuncture on diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: The randomized, partially double-blinded, controlled ACUDIN trial. *J Diabetes*, 13 (6), 469-481. 10.1111/1753-0407.13130.
- Meyer-Hamme, G., Friedemann, T., Greten, H. J., Plaetke, R., Gerloff, C., & Schroeder, S. (2018). ACUDIN – ACUpuncture and laser acupuncture for treatment of Diabetic peripheral Neuropathy: a randomized, placebo-controlled, partially double-blinded trial. *BMC Neurol*, 18 (1), 40. 10.1186/s12883-018-1037-0.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., & Stewart, L. A. (2015). Preferred Reporting Items for Systematic Review and meta-analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 Statement. *Syst Rev*, 4 (1). 10.1186/2046-4053-4-1

- Nascimento, R. T. L., Lopes, C. B., Cotta, D. D. S., Alencar, N. L. O. R. D., Valadão, A. F., & Motta, P. G. D. (2015). Neuropatia diabética dolorosa - aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. *Revista Uningá*, 43, 71-79.
- Rolim, L., Thyssen, P., Flumignan, R., andrade, D., Dib, S., & Bertoluci, M. (2022). Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 10.29327/557753.2022-14
- Tang, H., Wang, F., Ma, J., Wang, H., Shen, G., & Jiang, A. (2020). Acupuncture attenuates the development of diabetic peripheral neuralgia by regulating P2X4 expression and inflammation in rat spinal microglia. *J Physiol Sci*, 70 (45). 10.1186/s12576-020-00769-8
- Yang, K., Wang, Y., Li, Y.-W., Chen, Y.-G., Xing, N., Lin, H.-B., Zhou, P., & Yu, X.-P. (2022). Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother*, 148. 10.1016/j.biopha.2022.112717
- Yu, X., Chen, X., Liu, W., Jiang, M., Wang, Z., & Tao, J. (2021). Proteomics Analysis of the Spinal Dorsal Horn in Diabetic Painful Neuropathy Rats with Electroacupuncture Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12. 10.3389/fendo.2021.608183.
- Zhai, Y., Yu, W., & Shen, W. (2022). Diffusion Tensor Imaging Evaluates Effects of Acupoint Injection at Zusanli (ST36) for Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy. *Med Sci Monit*, 28. 10.12659/MSM.935979.
- Wang, X., Li, Q., Han, X., Gong, M., Yu, Z., & Xu, B. (2021). Electroacupuncture Alleviates Diabetic Peripheral Neuropathy by Regulating Glycolipid-Related GLO/AGEs/RAGE Axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12. 10.3389/fendo.2021.655591.