

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

**Estudo de Condução Nervosa dos Nervos Sural Dorsal e Plantar Medial no
Diagnóstico Precoce De Neuropatia Diabética**

Daniel Lima Varela

Passo Fundo

2016

Daniel Lima Varela

Estudo de Condução Nervosa dos Nervos Sural Dorsal e Plantar Medial no Diagnóstico
Precoce De Neuropatia Diabética

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação
Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo,
como requisito parcial para obtenção de título de Mestre
em Envelhecimento Humano.

Orientador:

Profa. Dra. Telma Elita Bertolin

Coorientador:

Prof. Dr. Pedro Schestatsky

Passo Fundo

2016

CIP – Catalogação na Publicação

V293p Varela, Daniel Lima
Estudo de condução nervosa dos nervos sural dorsal e
plantar medial no diagnóstico precoce de neuropatia
diabética/ Daniel Lima Varela. – 2016.
72 f. ; 30 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Telma Elita Bertolin.

Coorientador: Prof. Dr. Pedro Schestatsky.

Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) –
Universidade de Passo Fundo, 2016.

1. Diabetes. 2. Sistema nervoso - Doenças - Diagnóstico.
I. Bertolin, Telma Elita, orientadora. II. Schestatsky, Pedro,
coorientador. III. Título.

CDU: 616.379-008.64

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO



PPGEH

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação:

“Estudo de Condução Nervosa dos Nervos Sural Dorsal e Plantar Medial no Diagnóstico de Neuropatia Diabética”

Elaborada por

DANIEL LIMA VARELA

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
“Mestre em Envelhecimento Humano”

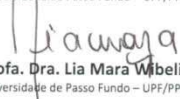
Aprovado em: 26/ 10 /2016
Pela Banca Examinadora




Profa. Dra. Têlma Elita Bertolin
Orientadora e Presidente da Banca Examinadora



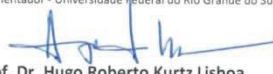
Profa. Dra. Marlene Doring
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH



Profa. Dra. Lia Mara Wibelinger
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH



Prof. Dr. Pedro Schestatsky
Coporientador - Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS



Prof. Dr. Hugo Roberto Kurtz Lisboa
Universidade de Passo Fundo – UPF/FM



Profa. Dra. Gláucia Sarturi Tres
Universidade de Passo Fundo – UPF/FM

DEDICATÓRIA

À minha esposa Ana Paula.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Vânia e Nivaldo, pela educação e ensinamentos que levarei por toda a vida, e por sempre acreditarem nos meus sonhos e serem os maiores incentivadores.

À minha esposa Ana Paula, amor maior da minha vida, simplesmente por existir e por compreender as minhas ausências e suportar os desafios impostos pela minha profissão.

Aos meus orientadores, professores Camila Pereira Leguisamo, Telma Elita Bertolin e Pedro Schestatsky, pela disponibilidade, pelas sugestões sempre preciosas e conselhos na condução deste trabalho.

Às colegas e amigas Luma Zanatta de Oliveira e Suzane Bavaresco, pela parceria e profissionalismo na execução de nosso grande projeto voltado ao paciente diabético.

Aos professores Gláucia Três e Hugo Lisboa, pelo apoio junto ao Ambulatório de Diabetes da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo.

À enfermeira Afeife de Moraes, pelo suporte junto aos prontuários do Ambulatório de Diabetes.

Ao Dr. Alexandre Tognon pelo suporte, sempre genial, na análise estatística.

A todos os voluntários que gentilmente participaram e colaboraram com a pesquisa.

Ao Serviço de Neurologia e Neurocirurgia e seus colaboradores, cuja estrutura de excelência propiciou um atendimento da mais alta qualidade junto aos participantes da pesquisa.

EPIGRAFE

“O que recebemos em troca dessa aventura é a pura felicidade. E felicidade, no final das contas, é o sentido da vida. Não vivemos para comer e ganhar dinheiro. Comemos e ganhamos dinheiro para poder aproveitar a vida. Isso é que significa viver, e para isso que a vida serve!”

George Herbert Leigh Mallory, falando sobre o Everest.

RESUMO

VARELA, Daniel Lima. Estudo de condução nervosa dos nervos sural dorsal e plantar medial no diagnóstico precoce de neuropatia diabética. 2016. 72 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2016.

O número de indivíduos com diabetes está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade e sedentarismo. A neuropatia diabética é a mais comum e perturbadora complicação do diabetes mellitus, envolvendo aproximadamente metade dos pacientes, levando a grande morbidade e mortalidade. A detecção e identificação precoce do processo neuropático poderiam reduzir morbidade e incapacidade. Na neuropatia diabética, as fibras sensitivas mais distais dos pés são frequentemente afetadas primeiro; entretanto, elas não são avaliadas na rotina do exame eletrofisiológico, que envolve o estudo de condução dos nervos sural, fibular superficial, tibial e fibular. Estima-se que os nervos sensitivos sural dorsal e plantar medial, mais distais, possam ser mais sensíveis na detecção precoce da neuropatia diabética mais prevalente. A eletroneuromiografia (estudo eletrofisiológico) mede a habilidade do nervo periférico em conduzir sinais elétricos, e é anormal quando mudanças patológicas estão presentes na mielina, nodos de Ranvier ou axônios. O objetivo do nosso estudo foi avaliar o uso do estudo eletrofisiológico com estudo dos nervos distais para o diagnóstico precoce da neuropatia diabética. O estudo é do tipo transversal em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e queixas sensitivas nos membros inferiores e em controles saudáveis. Os parâmetros essenciais avaliados através da eletroneuromiografia foram a latência, a amplitude e a velocidade das respostas elétricas. A amostra incluiu 64 indivíduos com 70 anos ou menos de idade, sendo que 37 tinham o diagnóstico de diabetes e 27 compuseram o grupo de não expostos. Os indivíduos diabéticos também foram submetidos às baterias de testes clínicos de Michigan e de Toronto e ao questionário de sintomas autonômicos. Para análise dos resultados foram realizadas análises de covariância e correlação ordinal de Spearman. Foram considerados como estatisticamente significativos testes com valor de probabilidade $< 0,05$. Nenhum caso de neuropatia foi identificado pelo escore de Michigan; seis (16,2%) foram classificados como positivos para neuropatia de acordo com a eletroneuromiografia com protocolo convencional, 18 (48,6%) casos de neuropatia identificados pelo escore de Toronto e 22 (59,5%) foram identificados pela eletroneuromiografia com protocolo específico para nervos distais. Concluímos que a eletroneuromiografia com estudo dos nervos distais plantares mediais e surais dorsais evidenciou alterações mais precoces de condução nervosa em sujeitos com diabetes tipo 2 e queixas sensitivas.

Palavras-chave: 1. Diabetes tipo 2. 2. Neuropatia diabética. 3. Diagnóstico precoce. 4. Eletroneuromiografia. 5. Nervos sensitivos distais.

ABSTRACT

VARELA, Daniel Lima. Study of nerve conduction of the dorsal sural and medial plantar in the early diagnosis of diabetic neuropathy. 2016. 72 f. Dissertation (Masters in Human Aging) – University of Passo Fundo, Passo Fundo, 2016.

The number of diabetic patients is increasing due to the growth and aging population, greater urbanization, the increasing prevalence of obesity and sedentary lifestyle. Diabetic neuropathy is the most common and troublesome complication of diabetes mellitus, involving about half of patients, leading to high morbidity and mortality. The early detection and identification of neuropathic process could reduce morbidity and disability. In diabetic neuropathy, the most distal sensory fibers of the feet are often affected first; however, they are not evaluated in routine electrophysiological examination, which involves conduction study of the nerves sural, superficial peroneal, tibial and fibular. It is estimated that the sensory nerves dorsal sural and medial plantar, more distal, may be more sensitive in the early detection of diabetic neuropathy more prevalent. Electromyography (electrophysiological study) measures the ability of peripheral nerve to conduct electrical signals, and is abnormal when pathological changes are present in the myelin, nodes of Ranvier or axons. The aim of our study was to evaluate the use of electrophysiological study with study of the distal nerves for early diagnosis of diabetic neuropathy. The study is cross-sectional in outpatients diagnosed with type 2 diabetes and sensory complaints in the lower limbs and in healthy controls. The essential parameters assessed by electromyography were latency, amplitude and speed of electrical responses. The sample included 64 subjects aged 70 years or younger, and 37 had been diagnosed with diabetes and 27 formed the group not exposed. Diabetics subjects also underwent clinical batteries of Michigan and Toronto and the questionnaire of autonomic symptoms. For analysis of the results was performed analysis of covariance and Spearman ordinal correlation. They were considered statistically significant tests with probability value <0.05 . No cases of neuropathy was identified by the score of Michigan; six (16.2%) were classified as positive for neuropathy according to electromyography with conventional protocol, 18 (48.6%) cases of neuropathy identified by the score of Toronto and 22 (59.5%) were identified by electromyography with specific protocol for distal nerves. We conclude that electromyography with study of distal nerves dorsal sural and medial plantar showed earlier alterations nerve conduction in subjects with type 2 diabetes and sensory complaints.

Key words: 1. Type 2 diabetes. 2. Diabetic neuropathy. 3. Early diagnosis. 4. Electromyography. 5. Distal sensory nerves.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estudo de condução nervosa do nervo plantar medial.....	48
Figura 2 - Estudo de condução nervosa do nervo sural dorsal	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da população em estudo (n=64).....	51
Tabela 2 - Características clínicas da população com diagnóstico de DM (n=37)	51
Tabela 3 - Parâmetros de condução nervosa ajustados para idade	52
Tabela 4 - Frequência de diagnóstico de neuropatia diabética conforme diferentes métodos considerados isoladamente	53
Tabela 5 - Correlação entre os Escores de Michigan e Toronto, número de sintomas autonômicos relatados e parâmetros de neurocondução nos estudos eletromiográficos convencional e específico nos indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Valores de referência normais para estudo eletrofisiológico em adultos..... 49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association)
AGES	Produtos finais avançados da glicação tardia
AGL	Ácidos graxos livres
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHEPs	Estimulador de potencial evocado pelo calor por contato
DATI	Coordenadoria de Atenção ao Idoso
DM	Diabetes Mellitus
DM 1	Diabetes tipo 1
DM 2	Diabetes tipo 2
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
ECN	Estudo de condução nervosa
ENMG	Eletroneuromiografia
g	Gramas
GJ	Glicose jejum
GJA	Glicemia de jejum alterada
HbA1c	Hemoglobina glicada
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM	Moléculas de adesão intracelular
IENFD	Densidade da fibra nervosa intraepidérmica
IENF	Fibra nervosa intraepidérmica
IMC	Índice de massa corporal
LEPs	Potenciais evocados por laser
m/s	Metros por segundo
ms	Milissegundo
mV	Milivolt
NAC	Neuropatia autonômica diabética cardiovascular
ND	Neuropatia Diabética
NDFP	Neuropatia diabética de fibra fina

NAC	Neuropatia autonômica diabética cardiovascular
NSD	Neuropatias sensitivas distais
Pré-DM	Pré-diabetes
PD	Polineuropatia diabética
PDD	Polineuropatia diabética dolorosa
PM	Plantar medial
PSD	Polineuropatia simétrica distal
QST	Teste sensitivo quantitativo
RLO	Radicais livres de oxigênio
SD	Sural dorsal
TGD	Tolerância à glicose diminuída
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
VCN	Velocidade de condução nervosa
UPF	Universidade de Passo Fundo
μV	Microvolt

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	<i>Diabetes mellitus</i>	19
2.2	<i>Epidemiologia</i>	19
2.3	<i>Critérios diagnósticos</i>	21
2.4	<i>Estados de intolerância à glicose</i>	23
2.5	<i>Alterações do metabolismo da glicose com a idade</i>	23
2.6	<i>A neuropatia diabética</i>	24
3	PRODUÇÃO CIENTÍFICA I: ESTUDO DE CONDUÇÃO NERVOSA DOS NERVOS SURAL DORSAL E PLANTAR MEDIAL NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE NEUROPATIA DIABÉTICA	43
3.1	<i>Resumo</i>	43
3.2	<i>Palavras chaves</i>	43
3.3	<i>Introdução</i>	44
3.4	<i>Metodologia</i>	46
3.5	<i>Resultados</i>	50
3.6	<i>Discussão</i>	56
3.7	<i>Conclusão</i>	59
3.8	<i>Referências</i>	60
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXOS	73
Anexo A.	<i>Ficha de avaliação clínica</i>	74
Anexo B.	<i>Instrumento de rastreamento de neuropatia de Michigan</i>	75
Anexo C.	<i>Escore clínico de Toronto</i>	76
Anexo D.	<i>Questionário de sintomas autonômicos</i>	76

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de diabetes mellitus (DM) com o envelhecer tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, sendo considerada prioridade nos programas de saúde pública no mundo inteiro. Estima-se que aproximadamente 8% da população mundial entre 30 e 69 anos tenha diabetes, devendo chegar aos 438 milhões de pessoas em 2030 (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2009; WILD, ROGLIC et al., 2004).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, estima-se que existam cerca de 11 milhões de portadores de diabetes - sendo que 7,5 milhões já sabem que tem a doença, existindo, portanto, um número expressivo de pessoas ainda não diagnosticadas. O diagnóstico aumenta com a idade e também é mais frequente entre pessoas com até oito anos de escolaridade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A duração e o nível de hiperglicemia são importantes determinantes das complicações microvasculares do diabetes, incluindo a neuropatia (CALLAGHAN et al., 2012; DYCK et al., 2011; ZOCHODNE, 2007; SINGLETON et al., 2003; SINGLETON et al., 2001).

Complicações micro e macrovasculares ocorrem em pacientes idosos, similarmente às pessoas mais jovens, embora o risco cardiovascular absoluto seja muito maior nos adultos mais velhos. O DM na população mais velha, contudo, é heterogênea e inclui indivíduos com início na vida adulta média (3ª, 4ª e 5ª décadas) e aqueles com início após os sessenta anos, sendo este grupo responsável por até um terço dos casos (KALYANI et al., 2013; DYCK et al., 2011; BOULTON, 1998).

A neuropatia diabética (ND) é a mais comum e perturbadora complicação do DM, envolvendo aproximadamente metade dos pacientes, levando a grande morbidade e mortalidade, e resultando em um grande impacto econômico nos gastos com cuidados crônicos e piora na qualidade de vida (VINIK et al., 2013).

A patogênese da ND inclui hiperglicemia persistente, insuficiência microvascular, estresse oxidativo, defeito no neurotropismo e disfunção nervosa autoimune (CALLAGHAN et al., 2012; ZOCHODNE, 2007).

A ND crônica associada ao DM consiste em um processo patológico insidioso e progressivo, no qual a intensidade não está diretamente representada nos sinais e sintomas desenvolvidos pelos pacientes. A ND, por si só, é suficiente para causar parestesia dolorosa (dor neuropática), ataxia sensorial e deformidade de Charcot. A detecção e identificação precoce do processo neuropático oferece uma oportunidade única para o paciente diabético no sentido de ativamente procurar o controle glicêmico ótimo e prevenir uma série de complicações com os pés, antes de a morbidade se tornar incapacitante (CALLAGHAN et al., 2012; ZOCHODNE, 2007; BOULTON, 1998).

A história clínica e exame físico em combinação com o estudo eletrofisiológico constituem o padrão ouro para o diagnóstico e mensuração da intensidade da neuropatia (TESFAYE et al., 2010; ENGLAND et al., 2005).

Recomendação recente da Associação Americana de Diabetes (ADA 2016) sugere métodos simples de rastreio para PD, focados primariamente no uso de monofilamentos (de Semmes-Weinstein). O uso do monofilamento é barato, facilmente realizado, rápido e reprodutível. Escores clínicos têm sido desenvolvidos para sumarizar um grande volume de informações, entre eles os pioneiros descritos por Dyck e colaboradores, de Michigan e de Toronto. Os escores levam em conta sintomas e sinais (dor nos pés, parestesia, paresia, ataxia e sintomas nos membros superiores), dos reflexos aquileus e patelares, além de testes de sensibilidade superficial e profunda.

Por fim, a eletroneuromiografia (ENMG), através do estudo de condução nervosa, mede a capacidade do nervo periférico em conduzir sinais elétricos, sendo anormal quando mudanças patológicas estão presentes na mielina, nodos de Ranvier e

axônios. A ND é tipicamente axonal, podendo a ENMG determinar a intensidade da mesma, excluir outras desordens, especialmente a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, cujo tratamento imunológico é disponível, além de detectar mononeuropatias compressivas em diversos locais com elevado grau de especificidade.

As fibras sensitivas mais distais dos pés são frequentemente afetadas primeiro na ND (SQUINTANI et al., 2014). Entretanto, elas não são avaliadas na rotina do exame neurofisiológico, que envolve o estudo de condução nervosa (ECN) dos nervos sural, fibular superficial, tibial e fibular. Estima-se que os nervos sensitivos sural dorsal e plantar medial, mais distais que o sural, possam ser mais sensíveis, sem perder em especificidade, na detecção da neuropatia diabética mais prevalente; alterações no ECN destes nervos sensitivos parecem ocorrer na fase precoce da ND (SQUINTANI et al., 2014; IM et al., 2012; ALTUN ET AL., 2011; DYCK et al. 2010; ULUC et al., 2008; YOUNG AN et al., 2008).

O objetivo geral do nosso estudo foi avaliar o uso do estudo eletromiográfico com protocolo específico para o diagnóstico precoce da neuropatia diabética em pacientes ambulatoriais portadores de DM2 com queixas sensitivas. Os objetivos específicos foram comparar os parâmetros de condução nervosa do estudo eletromiográfico com protocolo específico entre indivíduos saudáveis e com DM2, comparar os parâmetros de condução nervosa da ENMG convencional com a ENMG com protocolo específico, comparar a probabilidade de diagnóstico de neuropatia baseado na ENMG convencional com a ENMG com protocolo específico, avaliar a correlação dos parâmetros de condução nervosa na ENMG convencional e específica com os escores de Michigan e Toronto, avaliar a concordância do diagnóstico de neuropatia baseada nos escores de Michigan e Toronto com aquele baseado na ENMG convencional e com protocolo específico, e avaliar a associação dos sintomas identificados no questionário de sintomas autonômicos com os parâmetros de condução nervosa da ENMG específica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Diabetes Mellitus*

O DM é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e / ou, da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos metabólicos. Caracterizam-se por hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION – ADA, 2016).

Conforme a ADA (2016), a classificação do DM inclui quatro classes clínicas: diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), que ocorre por destruição das células β do pâncreas, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina; diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), que ocorre por resistência à insulina e deficiência da mesma; outros tipos específicos de diabetes (provenientes de outras causas tais como defeitos genéticos do funcionamento das células β pancreáticas ou da ação da insulina, doenças exógenas ou endógenas que danifiquem o pâncreas, indução do diabetes por drogas, substâncias químicas ou infecções); e DM gestacional (que ocorre apenas durante o período gestacional).

2.2 *Epidemiologia*

Uma epidemia de DM está em curso. Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035. Cerca de 80% desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade e há crescente proporção de pessoas acometidas em grupos etários mais jovens, as quais coexistem com o problema que as doenças infecciosas ainda representam (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2014).

O número de indivíduos com DM2 está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de

obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevivência de pacientes com DM2. Quantificar a prevalência atual de DM e estimar o número de pessoas com DM no futuro é importante, pois permite planejar e alocar recursos de forma racional (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS, 2002).

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de DM na população adulta em 7,6%, que incidia igualmente entre os sexos, mas que aumentava com a idade e a adiposidade corporal (MALERBI e FRANCO, 1992); dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, como 13,5% em São Carlos-SP (BOSI et al., 2009) e de 15% em Ribeirão Preto - SP (MORAES et al., 2010).

Estudo recente, realizado em seis capitais brasileiras, com servidores de universidades públicas, na faixa etária de 35 a 74 anos, porém com medidas laboratoriais mais abrangentes, encontrou uma prevalência de cerca de 20%, aproximadamente metade dos casos sem diagnóstico prévio (SCHMIDT et al., 2014). Em 2014, estimou-se que existiriam 11,9 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil, podendo alcançar 19,2 milhões em 2035 (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2014).

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) estimou que, no Brasil, 6,2% da população com 18 anos ou mais de idade referiram diagnóstico médico de diabetes, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens. Em relação à escolaridade, observou-se maior taxa de diagnóstico de diabetes (9,6%) entre os indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto. Em relação à idade, as taxas variaram de 0,6% para a faixa etária de 18 a 29 anos a 19,9% para a de 65 a 74 anos. Não foram verificados resultados estatisticamente distintos entre brancos, pretos e pardos (IBGE, 2014).

O controle do surto das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representa um grande desafio para as políticas de Saúde Pública no Brasil (BRASIL -

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Desse modo, implementar ações de educação e prevenção a fim de levar ao conhecimento da população em geral e portadores conhecimentos sobre a sua doença e suas potenciais complicações é de fundamental importância.

Ao lado do processo de envelhecimento, as doenças crônicas começaram a representar um aumento na demanda aos serviços de saúde, corroborando a necessidade de monitorar sua prevalência. A senilidade colabora com o aumento dos riscos para as DCNT; entre os 57 milhões de óbitos em 2008, 63% foram em decorrência das DCNT, principalmente doenças cardiovasculares e DM. Em 2007 no Brasil, a taxa de mortalidade por DCNT foi de 540 mortes por 100.000 habitantes, sendo hoje o foco de importantes políticas de prevenção (BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; SCHMIDT et al., 2011).

2.3 Critérios diagnósticos para o DM

O método de escolha para a aferição da glicemia é a mensuração plasmática.

Segundo a ADA (2014), o diagnóstico do DM pode ser confirmado através de quatro critérios diferentes:

- Hemoglobina glicada (HbA1c) \geq 6,5%. O teste precisa ser realizado em um laboratório que utilize um método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program e padronizado pelo ensaio clínico Diabetes Control and Complications Trials – método Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC).
Ou

- Dosagem da glicose plasmática \geq 126mg/dL. Deve ser realizado em jejum de pelo menos 8 horas. Ou

- TOTG \geq 200mg/dL, duas horas após a ingestão de 75g de glicose anidra diluída em água (realizado de acordo com a descrição da Organização Mundial de Saúde). Ou

- Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, um nível plasmático aleatório (realizado em qualquer momento do dia) de glicose \geq 200mg/dL.

Aplica-se o termo pré-diabetes (pré-DM) àqueles indivíduos com glicemia de jejum alterada (GJA) e/ou tolerância à glicose diminuída (TGD). Define-se GJA valores de glicemia em jejum mais elevados do que o valor de referência normal, porém inferiores aos níveis diagnósticos de DM: GJ entre 100 e 125 mg/dL. Embora a OMS ainda não tenha adotado esse critério, tanto a Sociedade Brasileira de Diabetes quanto a ADA já utilizam tal ponto de corte (GJ normal até 99 mg/dL). Já a TGD é caracterizada por uma alteração na regulação da glicose no estado pós-sobrecarga. Níveis glicêmicos 2 horas após o TOTG entre 140 e 199 mg/dL definem a TGD. Recentemente a ADA incluiu como critério de diagnóstico para pré-DM a HbA1c entre 5,7 e 6,4 % (ZAGURY, ZAGURY, OLIVEIRA, 2015).

Testes para detectar DM e pré-DM em pessoas assintomáticas devem ser considerados em adultos de qualquer idade que estão em sobrepeso ou obesos (IMC \geq 25kg/m²) e naqueles com um ou mais fatores de risco para DM. Naqueles sem fatores de risco, os testes devem começar aos 45 anos de idade. Se os testes iniciais forem normais, devem ser repetidos pelo menos a cada 3 anos (ADA 2014).

Para diagnosticar DM ou pré-DM, tanto HbA1c quanto glicose jejum ou TOTG com 75g são apropriados. Naqueles identificados com pré-DM, identificar e, se apropriado, tratar outros fatores de risco para doenças cardiovasculares (ADA 2014).

A duração e o nível de hiperglicemia são importantes determinantes das complicações microvasculares do diabetes, incluindo a neuropatia.

2.4 Estados de intolerância à glicose com a idade

A intolerância à glicose está relacionada com o envelhecimento (COWIE et al., 2009; ELAHI et al., 2000; SHIMOKATA et al., 1991). A idade tem sido associada com níveis elevados de glicose e insulina após o TOTG. Durante o TOTG, os níveis plasmáticos de glicose aumentam mais abruptamente. Como resultado, indivíduos mais velhos são mais comumente classificados como tendo intolerância a glicose comparados com os mais jovens (ADA, 2012). Alguns investigadores acreditam que o diagnóstico de diabetes poderia ser feito muitos anos antes usando o TOTG em detrimento do teste rápido isolado em pessoas idosas (MEIGS et al., 2003).

2.5 Alteração do metabolismo da glicose com a idade

A sensibilidade à insulina é demonstradamente reduzida no corpo inteiro em pessoas mais velhas. O comprometimento das taxas de oxidação intracelular da glicose na população mais velha também tem sido relatada. Explicações para a efetividade reduzida da insulina com a idade incluem: (1) aumento da massa gorda abdominal, (2) atividade física reduzida, (3) sarcopenia, (4) disfunção mitocondrial, (5) mudanças hormonais (isto é, redução do fator de crescimento insulínico tipo 1 e da dehidroepiandrosterona), e (6) aumento do estresse oxidativo e inflamação (KALYANI, 2013). Entretanto, observa-se que a sensibilidade à insulina decresce com a idade mesmo após ajustes para diferença na adiposidade, distribuição de gordura e atividade física (ELAHI et al., 1993).

A disfunção das células β pancreáticas com a idade também é um fator contribuinte significativo para o metabolismo anormal da glicose (TABÁK et al., 2009).

2.6 A neuropatia diabética

A definição de ND, através de um consenso internacional, é "a presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos periféricos em pessoas com DM, após a exclusão de outras causas" (BOULTON et al., 1998), que enfatiza ainda a história e exame clínicos e exclusão de outras causas para confirmar o DM como a causa da ND, pois 10% dos pacientes apresentam neuropatia de etiologia não diabética (DYCK et al., 1993).

A ND é a mais comum e perturbadora complicação do diabetes mellitus, envolvendo aproximadamente metade dos pacientes, levando a grande morbidade e mortalidade, e resultando em um grande impacto econômico nos gastos com cuidados crônicos e piora na qualidade de vida. Adultos com 60 ou mais anos têm uma prevalência de diabetes maior que duas vezes comparados com grupos mais jovens, e o número de pessoas idosas com diabetes continuará a crescer com o envelhecimento populacional.

A prevalência de neuropatia em pacientes com diabetes é cerca de 30%, e até 50% dos pacientes irão desenvolver neuropatia durante o curso de sua doença (CALLAGHAN et al., 2012; ABBOTT et al., 2011). O DM pode lesar o sistema nervoso periférico de várias formas, mas a apresentação mais comum é a polineuropatia simétrica distal (PSD), seguindo-se as autonômicas, sensitivo-agudas; e as focais e multifocais, menos frequentes. Outros padrões de injúria incluem neuropatia predominante de fibras finas, radiculoplexopatia, entre outras. Por ser o subtipo mais comum, a PSD acaba sendo a mais estudada (CALLAGHAN et al., 2012).

Atualmente, há evidências de que as sequelas neuropáticas são indicadores não apenas de risco de úlceras e amputação (TAPP et al., 2003; VAN BAAL et al., 2010), mas também de risco cardiovascular (VINIK et al., 2003; SPALLONE et al., 2011), causam impacto na qualidade de vida pelos sintomas dolorosos, depressão

(GONZALEZ et al. 2011) e quedas (CAVANAGH et al., 1993). As terapias disponíveis incluem o controle da glicemia e o tratamento da dor neuropática. A limitação dos estudos experimentais em traduzir para os pacientes com diabetes os mecanismos do dano e reparação neuronal explica as falhas dos estudos clínicos e a inexistência de um tratamento efetivo. Assim, no cenário atual, a identificação de fatores de risco possíveis de modificação é fundamental, como os componentes da síndrome metabólica (hipertrigliceridemia, obesidade visceral, hipertensão arterial, colesterol HDL baixo e glicemia alterada), cuja relação causal com o desenvolvimento de ND possibilitará o surgimento de novas terapias modificadoras da doença (TAVAKOLI et al., 2009; CALLAGHAN et al., 2012).

2.6.1 Fisiopatogênese da neuropatia diabética

A patogênese da ND inclui hiperglicemia persistente, insuficiência microvascular, estresse oxidativo, defeito no neurotropismo e disfunção nervosa autoimune.

A hiperglicemia tem um papel chave no desenvolvimento da ND, mas outras alterações também contribuem. Na DM 2, a dislipidemia parece apresentar um papel fundamental; mudanças na sinalização da insulina também são importantes; e a sensibilidade neuronal à insulina é reduzida (VINCENT et al., 2009; KIM, FELDMAN, 2012; CALLAGHAN et al., 2012).

- Hiperglicemia

O excesso intracelular de glicose é processado através do aumento no fluxo de uma ou mais vias do metabolismo da glicose, e a hiperglicemia prolongada pode levar ao dano celular de várias formas. Primeiro, a glicólise excessiva sobrecarrega a cadeia de transporte mitocondrial de elétrons e a geração de radicais livres de oxigênio (RLO). Segundo, o fluxo aumentado da via poliol aumenta a osmolaridade celular, reduz os níveis de NADPH e aumenta o estresse oxidativo. Finalmente, o fluxo aumentado da via

da hexosamina está associado à lesão inflamatória. O excesso de RLO induz alterações intracelulares no retículo endoplasmático e no DNA (TAVAKOLI et al., 2009; CALLAGHAN et al. 2012).

Outra consequência da hiperglicemia é a geração de produtos finais avançados da glicação tardia (AGES), que ativam monócitos, células endoteliais, aumentam citocinas, moléculas de adesão intracelular (ICAM) e fatores vasculares danificando a função biológica das proteínas, iniciando uma cascata de efeitos inflamatórios (TAVAKOLI et al., 2009; CALLAGHAN et al. 2012).

- Dislipidemia

A incidência de dislipidemia é alta nos pacientes com DM 2. Os ácidos graxos livres (AGL) podem causar dano direto às células de Schwann (PADILHA et al., 2011) e têm também efeitos sistêmicos com a liberação de citocinas inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos. Adicionalmente, o colesterol pode ser oxidado a oxisteróis que são capazes de causar apoptose em neurônios (VINCENT, HAYES, McLEAN, 2009; VINCENT, CALLAGHAN, SMITH, FELDMAN, 2011).

- A sinalização da insulina

Nos neurônios, a resistência à insulina resulta da inibição da via de sinalização do PI3K/Akt. O rompimento dessa via pode conduzir à disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, resultando em mais lesão nas fibras nervosas e agravamento da ND (CALLAGHAN et al., 2012; VELOSO et al., 2011; KIM, FELDMAN, 2012).

- Síndrome metabólica

Favorece a agressão neural pela adiposidade visceral via AGL e indução de pró-inflamação pelas adipocinas (PHILLIPS, PRINS, 2008). O sistema renina-angiotensina (SRA) encontra-se hiperativado na obesidade e pode contribuir para o desenvolvimento

do DM 2, pela resistência insulínica e secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo (KALUPAHANA, 2012).

- Fatores imunológicos

O envolvimento de fatores imunológicos foi detectado em biópsias de nervos em quadro de ND focal - amiotrofia proximal (lesão no nervo femoral): a perda de fibras nervosas estava associada a um infiltrado inflamatório linfocitário perivascular sugestivo de vasculite (SAID et al., 1983), evidenciando a interação entre os mecanismos metabólicos de sinalização e a ativação da imunidade inata presente nas complicações diabéticas (CALSOLARI, NOGUEIRA-MACHADO, PEDROSA, 2013).

2.6.2 Classificação e subtipos da neuropatia diabética

As ND's compreendem, de forma resumida, a polineuropatia diabética (PD), forma simétrica e distal que atinge tipicamente neurônios sensitivos com axônios longos, e as neuropatias focais ou mononeuropatias, incluindo as neuropatias compressivas clássicas como síndrome do túnel do carpo, neuropatia ulnar no cotovelo, meralgia parestésica (compressão do nervo cutâneo lateral da coxa no ligamento inguinal) e a neuropatia fibular na cabeça da fíbula. Outras mononeuropatias, mais especificamente identificadas em pacientes diabéticos, incluem radiculopatias intercostais e abdominais, paralisias dos nervos oculomotores e acometimento do plexo lombossacro (amiotrofia diabética ou síndrome de Bruns Garland).

Brown e Asbury (1984) subdividiram a PD em subtipos, com o grupo misto (motora, sensitiva e autonômica) representando 70% dos pacientes. Um fenótipo predominantemente sensitivo foi encontrado em 39%, sendo ainda dividido em fibras grossas, fibras finas ou neuropatias mistas. As formas puramente motora ou autonômica foram incomuns (aproximadamente 1% cada).

Para fins clínicos, a classificação de Thomas (THOMAS, 1999), é a recomendada pela ADA:

Neuropatia da hiperglicemia – rapidamente reversível

Polineuropatias simétricas generalizadas – irreversíveis

- Polineuropatia sensitivo-motora crônica
- Autonômicas
- Sensitivo-aguda

Focais e multifocais – reversíveis

- Cranianas
- Troncular (tóraco-abdominal)
- Focal de membros (compressivas)
- Proximal motora (amiotrofia femoral)

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC coexistente)

Por ser a polineuropatia simétrica distal (PSD) a mais comum, é também a mais estudada, e será o alvo deste trabalho.

A PSD é definida como típica pelo Consenso de Toronto (TESFAYE, BOULTON, DYCK, FREEMAN, 2010); está relacionada à duração do DM; o comprometimento é difuso, simétrico e distal; decorre de alterações metabólicas e em

microvasos diante da hiperglicemia crônica e há covariantes de risco cardiovascular. Retinopatia e nefropatia presentes reforçam a correlação com o DM. O Consenso recomenda a exclusão de outras causas de polineuropatia sensitivomotora. Em estudos epidemiológicos ou controlados, a eletroneuromiografia com velocidade de neurocondução (VCN) é recomendada por ser um teste neurofisiológico precoce e confiável. A estimativa da gravidade da PSD não tem recebido atenção; para o Consenso, não é suficiente apenas dizer se um paciente tem ou não PSD, a gravidade também precisa ser obtida. Ele sugere uma medida confiável e objetiva (isto é, alteração na neurocondução) como um critério mínimo para o diagnóstico. Quando os valores de neurocondução não são pesquisados, não é possível confirmar um diagnóstico de PSD – somente um possível ou provável diagnóstico. Já que a gravidade da PSD é uma combinação de sintomas e sinais neurológicos, anormalidades nos testes neurofisiológicos, e outras disfunções e comprometimentos, escores de soma de várias medidas de sinais, sintomas, anormalidades neurofisiológicas, ou escores de avaliação das atividades de vida diária podem fornecer uma indicação da gravidade (APFEL et al, 2001).

Os critérios mínimos são: 1. **PSD Possível** - sintomas (queimação, parestesia – formigamento, dormência, dor - pontada, lancinante, choque) nos dedos, pés ou pernas; ou sinais (diminuição de sensibilidade ou ausência de reflexos aquileus); 2. **PSD Provável** – combinação de dois ou mais sintomas e sinais de diminuição de sensibilidade ou ausência de reflexos aquileus; 3. **PSD Confirmada** – neurocondução anormal e um ou mais sintomas ou um ou mais sinais. Se a neurocondução é normal, deve-se usar um teste validado nível I para pesquisa de neuropatia diabética de fibra fina (NDFF). 4. **PSD Subclínica** – ausência de sinais ou sintomas e VCN anormal ou teste validado para NDFF alterado. O Consenso recomenda que as definições 1, 2 ou 3 sejam utilizadas na prática clínica, e as definições 3 ou 4 para estudos científicos.

ND Atípicas: são quadros intercorrentes, surgem em qualquer época do DM, o início é agudo, subagudo ou crônico, com curso monofásico ou algumas vezes flutuante,

e os sintomas autonômicos são comuns. Sugere-se autoimunidade no processo fisiopatogênico. Pode estar associada ao Pré-DM, no entanto, fazem-se necessários mais estudos antes de classificar e de critérios mínimos para diagnosticar, estimar a gravidade e caracterizar os dados epidemiológicos e mecanismos envolvidos.

Polineuropatia diabética dolorosa (PDD): uma definição de dor neuropática periférica no diabetes, adaptada de uma definição recentemente proposta pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (TREEDE et al., 2008), é “surgimento de dor como consequência direta de anormalidades no sistema somatossensitivo periférico em pessoas com diabetes”. A prevalência de dor neuropática na população diabética é difícil de estimar, variando enormemente entre os estudos, estando estimada entre 3 e 25% (BOULTON et al., 2004). Os dados sobre a história natural da dor neuropática também são limitados, com alguns estudos sugerindo que os sintomas dolorosos aumentam com a acentuação da perda sensitiva (BOULTON et al., 2004).

Os fatores de risco para PDD não são tão claros quanto os da PD, mas estudos preliminares, limitados a instrumentos de rastreamento, sugerem que sejam semelhantes àqueles cardiovasculares associados à PD como obesidade, circunferência abdominal, doença arterial periférica e hipertrigliceridemia (TESFAYE, BOULTON, DICKENSON, 2013). As fibras finas amielínicas (tipo C) e as finamente mielinizadas (tipo A delta), como também as fibras grossas mielínicas (tipo A alfa e A beta), são comprometidas. As fibras finas, que constituem 79,6% a 91,4% das fibras nervosas periféricas, são a base da gênese da PDD (MALIK et al., 2011), enquanto a lesão de fibras grossas desempenha um papel-chave no desenvolvimento da ulceração e alteração motora (BOULTON et al., 2005; CALLAGHAN et al., 2012), embora a disfunção das fibras finas também atue nessa via contribuindo para a disfunção sudomotora, vasodilatação induzida por pressão e percepção de calor e dor (BOULTON et al., 2005; TAVAKOLI et al., 2009; CALLAGHAN et al., 2012). Estudos mostram que as fibras finas são precocemente comprometidas no DM, constatando-se dor e hiperalgesia na ausência de déficit sensitivo ou de VCN alterada, que é um teste eletrofisiológico de

fibras predominantemente grossas ($> 8\mu\text{m}$), usado como confirmação diagnóstica e de avaliação da gravidade da PD por sua fácil quantificação, reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade (TESFAYE, BOULTON, DICK, FREEMAN, 2010; MALIK et al, 2011). O teste padrão-ouro para avaliar a NDFD é a avaliação da densidade de fibras nervosas intraepidérmicas (IENFD, intraepidermal nerve fiber density). Recentemente constatou-se que a neuropatia autonômica diabética cardiovascular (NAC) tem maior correlação com PDD do que PD assintomática, confirmada através da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, ratificando o envolvimento predominante das fibras finas na fisiopatologia da PDD.⁵⁰ Os mecanismos centrais e periféricos que estão envolvidos na fisiopatogênese da PDD são mostrados na tabela abaixo (MALIK et al, 2011; QUATTRINI et al., 2007).

Mecanismos da dor neuropática na PDD

- Periféricos

Alterações na distribuição dos canais de sódio e distribuição e expressão dos canais de cálcio

Expressão alterada de neuropeptídeos

Crescimento simpático

Perda do controle inibitório medular

Alteração do fluxo sanguíneo periférico

Atrofia axonal, degeneração e regeneração

Dano em fibras finas

Aumento do fluxo glicêmico

- Centrais

Sensibilização central

Alterações no equilíbrio de facilitação e inibição das vias descendentes

Aumento da vascularização talâmica

- Outros

Aumento da instabilidade glicêmica

Aumento do fluxo sanguíneo epineural do nervo

Microcirculação alterada na pele do pé

Redução da densidade da fibra nervosa intraepidérmica

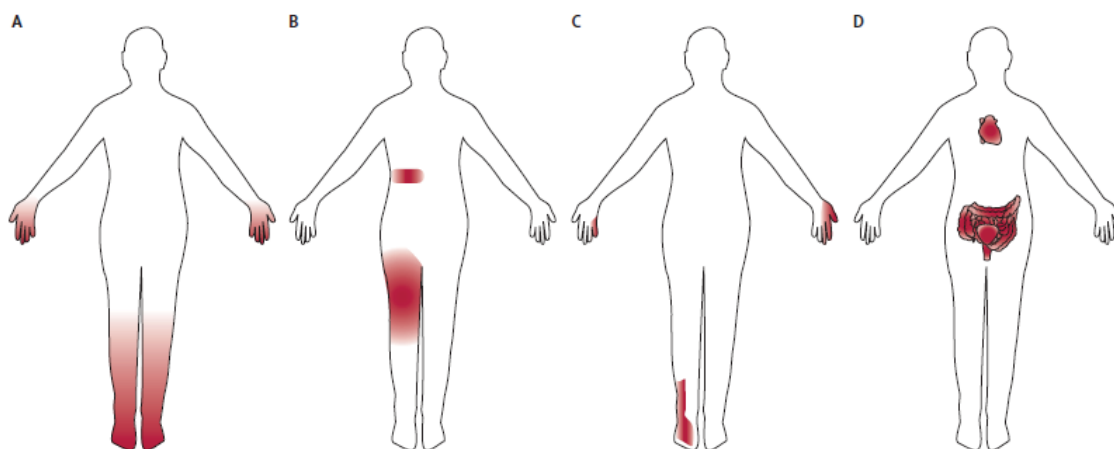
Disfunção autonômica

2.6.3 Quadro clínico

A PD sintomática tipicamente apresenta-se com sintomas espontâneos positivos (parestias descritas como formigamento, “alfinetes e agulhas”, ardência, sensação anormal de temperatura e dor), ou negativos (dormência, insensibilidade a lesões) nos dedos dos pés. Com o tempo, estas sensações podem avançar para os pés e pernas (alteração em botas) e envolver as mãos (em luvas). A dor neuropática é um achado precoce proeminente e pode ser severa apesar de sinais mínimos de polineuropatia. Os

pacientes descrevem seus pés como “apertados”, tendo dor do tipo formigamento, em ardência, tipo choque ou sensação de picada. Tipicamente, os sintomas são proeminentes à noite, e a qualidade do sono e de vida como um todo são significativamente comprometidas. Pode haver alodinia (dor desencadeada por estímulos simples) relacionadas com os cobertores da cama ou o simples ato de caminhar. A marcha pode ser dolorosa e hesitante ou instável. Embora os pacientes com diabetes geralmente não exibam uma marcha atáxica clássica, com base alargada e instável, a perda de sensibilidade ao toque e pressão nas plantas dos pés, e mais tardiamente, a perda de axônios proprioceptivos, pode predispor as quedas. As anormalidades sensitivas são de distribuição “em botas e luvas”, refletindo o envolvimento de nervos mais longos. Em adição a perda sensitiva, que pode envolver os dedos, pés ou pernas, pode ocorrer perda ou diminuição dos reflexos aquileus, e, em casos mais avançados, dos reflexos patelares e dos membros superiores.

Na figura abaixo, adaptada de Callaghan et al., 2012, os diversos padrões de injúria nervosa observados na ND. Em A, polineuropatia simétrica distal (PSD) e neuropatia predominantemente por fibras finas (NDFF); em B, radiculoplexopatia e radiculopatia; em C, mononeuropatia e mononeuropatia múltipla; e em D, neuropatia autonômica. Observa-se que a NDFF possui o mesmo padrão clínico da PSD, entretanto o exame neurológico e o estudo neurofisiológico fornecem resultados diferentes.



Adaptada de CALLAGHAN et al., 2012. Em Lancet Neurology.

As manifestações motoras surgem nos estágios mais avançados, com fraqueza e diminuição da massa muscular dos pés e pernas, além de deformidades típicas. Na PSD, a manifestação motora mais precoce é atrofia do músculo extensor curto dos dedos. Fraqueza na dorsiflexão do hálux e demais dedos ocorre mais tarde. O envolvimento motor axonal sutil pode levar a anormalidades na postura dos pés, com dedos em garra ou martelo, proeminência de cabeças de metatarsos, arco plantar acentuado, resultando em pressões plantares aumentadas e contribuindo para ulceração e desequilíbrio na marcha. Juntas de Charcot, por exemplo, nos tornozelos, são artropatias destrutivas secundárias a injúria repetitiva muitas vezes não percebidas pelo paciente. A disautonomia periférica leva à anidrose e a pele seca favorece as calosidades, que é um dos fatores de risco independentes para a ulceração (BOULTON et al., 2005; TESFAYE, BOULTON, DYCK, FREEMAN, 2010; MALIK et al., 2011).

2.6.4 Diagnóstico

A identificação precoce do processo neuropático é fundamental para oferecer ao paciente a possibilidade de alterar ativamente o curso do controle glicêmico subótimo previamente ao dano nervoso irreversível (BOULTON, 1998).

A história clínica e exame físico em combinação com o estudo eletrofisiológico (eletroneuromiografia) constituem o padrão ouro para o diagnóstico e mensuração da severidade da neuropatia.

O diagnóstico clínico requer o uso de instrumentos de avaliação de fibras finas e grossas. A Tabela abaixo contém os testes neurológicos e correspondentes fibras nervosas testadas (PEDROSA, BOULTON, 2009. Em: Endocrinologia Clínica, 4ª edição).

- Tipos de sensibilidade e fibras, e instrumentos neurológicos utilizados

Sensibilidade	Tipo de fibra	Teste
Dolorosa*	C- fina, amielínica	Palito
Fria	A delta – fina, levemente mielinizada	Cabo do diapásão frio, tubo frio.
Quente	C – fina, amielínica	Cabo do diapásão quente, ou tubo quente.
Vibratória (palestésica)	A beta - grossa, mielinizada	Diapazão de 128Hz.
Pressão plantar	A beta, A alfa – grossa, mielinizada	Monofilamento de 10g.
Tátil	A beta, A alfa – grossa, mielinizada	Chumaço de algodão
Reflexo miotático-fásico	A alfa – grossa, mielinizada	Martelo de reflexos

* Na face dorsal do hálux, pode-se testar a “picada de agulha ou com palito japonês”: percepção da diferença de estímulo entre ponta romba ou ponta aguda.

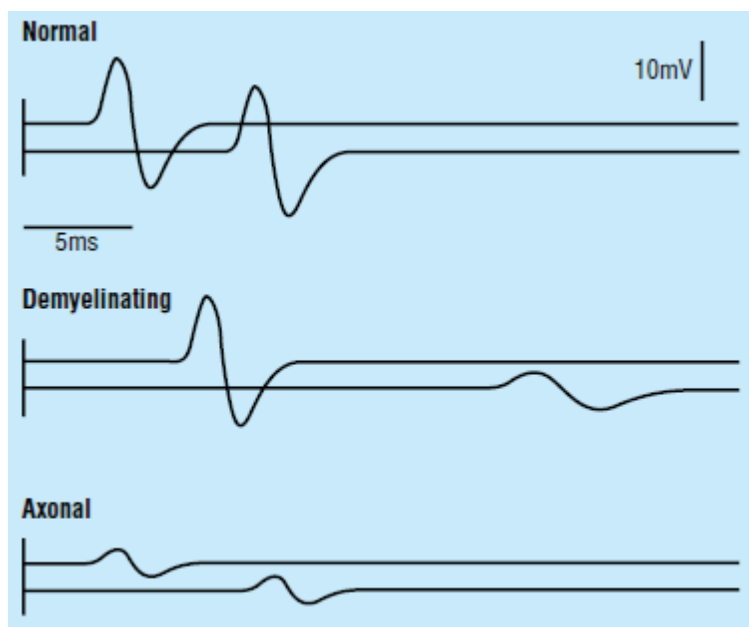
A recomendação atual da ADA (2016) sugere métodos simples de screening para PD, focados primariamente no uso de monofilamentos de 10 gramas (g). O uso do monofilamento é barato, facilmente realizado, rápido e reprodutível. Escores clínicos têm sido desenvolvidos para sumarizar um grande volume de informações, entre eles os pioneiros descritos por Dyck e colaboradores, de Michigan e de Toronto. Os escores levam em conta sintomas e sinais (dor nos pés, parestesia, fraqueza, ataxia e sintomas nos membros superiores), teste dos reflexos aquileus e patelares e teste de sensibilidade em todas as modalidades (dor, temperatura, tato superficial, vibratória e de posição).

- A) Eletroneuromiografia

Por fim, a eletroneuromiografia (ENMG) através do estudo de condução nervosa mede a habilidade do nervo periférico em conduzir sinais elétricos, e é anormal quando mudanças patológicas estão presentes na mielina, nodos de Ranvier ou axônios. O estudo eletrofisiológico possui um papel fundamental na avaliação dos pacientes com doenças neuromusculares (UNCINI et al., 1999).

A ENMG é composta por uma série de testes neurofisiológicos que visam o estudo funcional do sistema nervoso periférico, da junção neuromuscular e dos músculos. A avaliação é habitualmente composta por duas etapas: o ECN e a eletromiografia. O ECN (ou eletroneurografia) é realizado através da estimulação elétrica dos nervos periféricos e registro da resposta evocada à distância, na forma de uma diferença de potencial. Esta resposta pode ser motora, sensitiva, mista ou autonômica. Os parâmetros essenciais avaliados são a latência e a amplitude das respostas. Através das latências, é possível calcular a velocidade de condução nervosa ou avaliá-la indiretamente (ALBERS et al., 1995). As latências estão tipicamente aumentadas nas patologias desmielinizantes, embora leves alterações também possam ser encontradas em neuropatias axonais. A amplitude dos potenciais avalia indiretamente o contingente de axônios funcionantes no nervo sob estudo. Embora seja característica de lesões axonais, a diminuição das amplitudes dos potenciais também

pode ser encontrada em patologias desmielinizantes devido ao bloqueio de condução ou à dispersão temporal.



HUGHES, 2002.

Durante a neurocondução motora, as respostas registradas referem-se ao músculo alvo, podendo haver alteração da amplitude do potencial em patologias primariamente musculares. Para o cálculo da velocidade de condução motora, são necessários pelo menos dois sítios de estimulação. Além da resposta principal (dita "onda M"), podem ser avaliadas respostas tardias, como as ondas F e o reflexo H. As ondas F são geradas pela despolarização antidrômica dos motoneurônios e o reflexo H é o equivalente eletrofisiológico do reflexo miotático. As respostas tardias são particularmente úteis na investigação de lesões nervosas proximais. Na neurocondução sensitiva e mista, a resposta obtida reflete diretamente a despolarização do nervo, podendo ser facilmente calculada a velocidade de condução nervosa. A amplitude destas respostas é da ordem de 1.000 vezes menor do que os potenciais motores.

A eletromiografia é o estudo da atividade elétrica na intimidade muscular, em diferentes estágios de ativação, realizada com um eletrodo na forma de agulha. Durante o repouso, os músculos apresentam silêncio elétrico. Durante a contração, podemos analisar morfologicamente os potenciais de ação das unidades motoras e o padrão de recrutamento das mesmas. Entende-se por "unidade motora" todas as fibras musculares inervadas por um único motoneurônio. Especificamente nos casos de polineuropatia diabética simétrica distal de predomínio sensitivo, a complementação eletromiográfica tem pouco a acrescentar, e não será realizada neste trabalho.

Os objetivos principais do estudo eletrofisiológico (ENMG) são localizar o problema e avaliar a sua gravidade. Nas desordens localizadas nos nervos periféricos (isto é, neuropáticas), a ENMG pode fornecer informações valiosas, incluindo tipos de fibras envolvidas, patofisiologia subjacente (axonal ou desmielinizante), e curso temporal da desordem (aguda, subaguda ou crônica). As informações obtidas pela ENMG frequentemente levam ao tratamento medicamentoso específico, ou terapia cirúrgica quando for o caso (PRESTON, SHAPIRO, 2013).

No caso da polineuropatia diabética, que é tipicamente axonal, a ENMG pode determinar a intensidade da mesma, excluir outras desordens, especialmente a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, cujo tratamento imunológico é disponível, além de poder detectar mononeuropatias compressivas em diversos locais com elevado grau de especificidade.

- A.1) Eletroneuromiografia Convencional

O protocolo padrão de ENMG convencional inclui o estudo dos nervos sensitivos fibular superficial e sural, e dos nervos motores fibular e tibial, com estudo da onda F neste último.

- A.2) Eletroneuromiografia Específica

A PSD típica é comprimento-dependente, e as mudanças começam nos nervos mais distais, afetando primeiro os nervos sensitivos dos membros inferiores. Além dos nervos estudados na ENMG convencional, serão acrescentados os nervos plantar medial e sural dorsal, de localização mais distal, sendo as porções finais dos nervos tibial e sural, respectivamente.

As neuropatias sensitivas distais (NSD) são comuns, principalmente axonais e podem envolver fibras nervosas grossas e finas (WOLFE et al., 1999; HERRMANN et al., 2004). Há diferentes métodos para investigação das NSD. O ECN utilizado rotineiramente reflete anormalidades nas fibras grossas; naquelas puramente de fibras finas, o ENC rotineiro pode ser normal. O teste sensitivo quantitativo (QST), potenciais evocados por laser (LEPs) e a densidade da fibra nervosa (IENFD) na biópsia de pele são métodos utilizados para avaliar as neuropatias de fibras finas.

Loseth et al., 2006, compararam previamente QST, IENFD e amplitude dos nervos sural e fibular superficial no mesmo membro inferior em um paciente com sinais e sintomas de polineuropatia sensitiva, e concluíram que anormalidades nas amplitudes sensitivas correlacionaram-se moderadamente com depleção de IENFs e limiares térmicos anormais. O QST é um teste psicofísico que pode ser anormal devido outras causas não neuropáticas, geralmente por cooperação incompleta do paciente ou patologia do sistema nervoso central. A biópsia de pele por punção ainda não é amplamente disponível. Portanto, quando a polineuropatia é suspeitada, a ENMG é, na maioria das vezes, o único teste disponível.

Por ser mais pronunciada distalmente, nervos mais distais que sural e fibular superficial têm sido cada vez mais pesquisados, em especial plantar medial e sural dorsal (OH et al., 2001; PARK et al., 2003; SINGLETON et al., 2005; LOSETH et al., 2007).

- Plantar medial (PM): já vem sendo amplamente testado em vários estudos

(ABRAHAM, ABRAHAM, 1987; LEVY et al., 1987; NODERA et al., 2002; PARK et al., 2003; HERRMANN et al., 2004). Loseth e colaboradores realizaram um estudo para investigar o nervo plantar medial em controles saudáveis e em um grupo de pacientes com DM, sendo a maioria sem diagnóstico prévio de NSD. Os resultados obtidos foram comparados com outros resultados de neurocondução e QST, e com sinais e sintomas de polineuropatia no grupo dos pacientes. Também foi testada a variabilidade intra e interobservador dos resultados obtidos do nervo plantar medial, algo nunca avaliado até então. Baseado nos achados do estudo, foram encontrados valores de reprodutibilidade e acurácia aceitáveis, tornando o método passível de padronização através de registros por eletrodos de superfície. O registro através de eletrodos de superfície no nervo plantar medial já havia sido testado previamente em pacientes com NSD de diferentes etiologias (NODERA et al., 2002; HERRMANN et al., 2004). O potencial de ação do nervo PM e a biópsia de pele foram complementares na avaliação das NSD com ECN de rotina normal (HERRMANN et al., 2004). O mesmo método tem sido aplicado para a pesquisa do potencial sensitivo, com uma distância fixa de 14 centímetros (cm), já que a amplitude pode sofrer mudança com a variação da distância; desta forma, obtém-se um parâmetro com melhor reprodutibilidade.

Nodera e colaboradores usaram a idade ajustada com percentil 97,5 como ponto de corte para anormalidade a cada 10 anos (NODERA et al., 2002). Loseth e colaboradores, em 2007, fizeram análise por regressão com a idade e peso como fatores independentes (LOSETH et al., 2007). Ambos consideraram que uma resposta não obtida após os 70 anos de idade não significava anormalidade.

- Sural dorsal (SD): foi realizado pela primeira vez por Burke e colaboradores, em 1974. Mais tarde, em um estudo de padronização de neurocondução do nervo SD em 40 adultos saudáveis, as respostas foram obtidas em todos os indivíduos, e foi sugerido que a avaliação eletrodiagnóstica deste nervo poderia ser prontamente realizada (LEE et al., 1992). No estudo de Killian e Foreman, o potencial de ação do nervo SD foi bilateralmente ausente em 97% dos pacientes com neuropatias periféricas de diferentes

etiologias (KILLIAN, FOREMAN, 2001). Neste mesmo estudo, o potencial do nervo sural foi ausente em 70% destes pacientes; e através da avaliação do nervo SD, os investigadores diagnosticaram neuropatia em 16 pacientes que haviam sido diagnosticados como normais pela avaliação prévia da neurocondução do nervo sural. Comparativamente ao estudo de Killian e Foreman, Uluc et al. (2008) encontraram uma taxa menor de anormalidade no ECN do SD; uma explicação para isso seria neuropatia em estágios mais avançados e envolvimento maior de fibras grossas naqueles pacientes. A utilidade clínica do ECN do nervo SD em crianças e adultos diabéticos foi demonstrada em 2 estudos consecutivos realizados pelo mesmo centro médico (TURGUT et al., 2004; BALCI et al., 2005). Turgut et al. encontraram latência aumentada e velocidade de condução reduzida no SD em crianças diabéticas que não apresentavam sinal ou sintoma sensitivo de neuropatia periférica. Balci et al. revelaram baixa amplitude sensitiva em adultos diabéticos com sintomas e sinais clínicos de neuropatia. Portanto, todos estes estudos demonstraram claramente a viabilidade e alta sensibilidade diagnóstica do nervo SD sobre a rotina de neurocondução sensitiva.

A partir destes estudos previamente publicados e aqui revisados, estima-se que os nervos sensitivos sural dorsal e plantar medial, mais distais que o sural, sejam mais sensíveis, sem perder em especificidade, na detecção da neuropatia diabética mais prevalente, ainda em estágio assintomático. Alterações no ECN destes nervos parecem ocorrer na fase precoce da ND. (SQUINTANI et al., 2014; IM et al., 2012; ALTUN ET AL., 2011; DYCK et al. 2010; ULUC et al., 2008; YOUNG AN et al., 2008).

Todos pacientes devem ser investigados para polineuropatia simétrica distal (PSD) logo no início do diagnóstico de DM 2, e após, realizar investigação pelo menos anual. A pesquisa por sinais e sintomas de neuropatia autonômica deve ser instituída também logo no diagnóstico do DM 2 (MARTIN et al., 2014; ANG et al., 2014). Medicamentos para o alívio de sintomas específicos relacionados à PSD e neuropatia autonômica são recomendadas por produzirem alívio na dor e aumentar a qualidade de vida (JAVED et al., 2015).

Segundo pesquisadores, a gravidade da PD não tem recebido a atenção necessária. Num dado paciente com DM, não é suficiente simplesmente identificá-lo como tendo ou não PD; a gravidade também precisa ser avaliada (DYCK et al., 2011). Os estudos mais recentes sugerem métodos de aferição objetivos e quantitativos (isto é, anormalidade na neurocondução) como critério mínimo para o diagnóstico de PD. Quando o estudo neurofisiológico com neurocondução não for realizado, não é possível realizar um diagnóstico confirmado de PD, somente um diagnóstico possível ou provável. Por ser a gravidade da PD uma combinação de sintomas e sinais neurológicos, anormalidades nos testes neurofisiológicos, e outras disfunções ou comprometimentos, a soma dos escores destas várias medidas, ou escores de funções das atividades de vida diária, podem proporcionar uma indicação da gravidade (APFEL et al., 2001).

3 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I: ESTUDO DE CONDUÇÃO NERVOSA DOS NERVOS SURAL DORSAL E PLANTAR MEDIAL NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE NEUROPATIA DIABÉTICA

3.1 Resumo

A neuropatia diabética é a mais comum e perturbadora complicação do DM, envolvendo aproximadamente metade dos pacientes, levando a grande morbidade e mortalidade, e resultando em um grande impacto econômico nos gastos com cuidados crônicos e piora na qualidade de vida. Na neuropatia diabética, as fibras sensitivas mais distais dos pés são frequentemente afetadas primeiro; entretanto, elas não são avaliadas na rotina do exame eletrofisiológico, que envolve o estudo de condução dos nervos sural, fibular superficial, tibial e fibular. Estima-se que os nervos sensitivos sural dorsal e plantar medial, mais distais, possam ser mais sensíveis na detecção precoce da neuropatia diabética mais prevalente. A eletroneuromiografia (estudo eletrofisiológico) mede a habilidade do nervo periférico em conduzir sinais elétricos, e é anormal quando mudanças patológicas estão presentes na mielina, nodos de Ranvier ou axônios. Objetivou-se avaliar o uso do estudo eletrofisiológico com protocolo específico para o diagnóstico precoce da neuropatia diabética em pacientes ambulatoriais portadores de diabetes tipo 2 com queixas sensitivas. O estudo é do tipo transversal em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e queixas sensitivas nos membros inferiores e em controles saudáveis. Os parâmetros essenciais avaliados através da eletroneuromiografia são a latência, a amplitude e a velocidade das respostas elétricas. A amostra incluiu 64 indivíduos com 70 anos ou menos de idade, sendo que 37 deles tinham o diagnóstico de diabetes e 27 compuseram o grupo de não expostos. Os indivíduos diabéticos também foram submetidos às baterias de testes clínicos de Michigan e de Toronto e ao questionário de sintomas autonômicos. Para análise dos resultados foram realizadas análises de covariância e correlação ordinal de Spearman. Foram considerados como estatisticamente significativos testes com valor de probabilidade $< 0,05$. Nenhum caso de neuropatia foi identificado pelo escore de Michigan; seis (16,2%) foram classificados como positivos para neuropatia de acordo com a eletroneuromiografia com protocolo convencional, 18 (48,6%) casos de neuropatia identificados pelo escore de Toronto e 22 (59,5%) foram identificados pela eletroneuromiografia com protocolo específico para nervos distais. Esses resultados nos permitiram concluir que o estudo dos nervos distais plantares mediais e surais dorsais evidenciou alterações mais precoces de condução nervosa em sujeitos com DM2 e queixas sensitivas.

3.2 Palavras chaves

Diabetes tipo 2. Neuropatia diabética. Diagnóstico precoce. Eletroneuromiografia. Nervo plantar medial. Nervo sural dorsal.

3.3 Introdução

A prevalência de diabetes com o envelhecer tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, sendo considerada prioridade nos programas de saúde pública no mundo inteiro. Estima-se que aproximadamente 8% da população mundial entre 30 e 69 anos tenha diabetes, devendo chegar aos 438 milhões de pessoas em 2030 (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2015).

A duração e o nível de hiperglicemia são importantes determinantes das complicações microvasculares do diabetes, incluindo a neuropatia (CALLAGHAN et al., 2012; DYCK et al., 2011; ZOCHODNE, 2007; SINGLETON et al., 2003).

Complicações micro e macrovasculares ocorrem em pacientes idosos, similarmente às pessoas mais jovens, embora o risco cardiovascular absoluto seja muito maior nos adultos mais velhos. A diabetes na população mais velha, contudo, é heterogênea e inclui indivíduos com início na vida adulta média (3^a, 4^a e 5^a décadas) e aqueles com início após os sessenta anos, sendo este grupo responsável por até um terço dos casos (KALYANI et al., 2013; DYCK et al., 2011).

A neuropatia diabética (ND) é a mais comum e perturbadora complicação do DM, envolvendo aproximadamente metade dos pacientes, levando a grande morbidade e mortalidade, e resultando em um grande impacto econômico nos gastos com cuidados crônicos e piora na qualidade de vida (VINIK et al., 2013).

A patogênese da ND inclui hiperglicemia persistente, insuficiência microvascular, estresse oxidativo, defeito no neurotropismo e disfunção nervosa autoimune (CALLAGHAN et al., 2012; ZOCHODNE, 2007). A ND crônica associada ao DM consiste em um processo patológico insidioso e progressivo, no qual a gravidade não está diretamente representada nos sinais e sintomas desenvolvidos pelos pacientes. A ND, por si só, é suficiente para causar parestesia dolorosa (disestesia, sintoma clássico da dor neuropática), ataxia sensorial e deformidade de Charcot. A detecção e identificação precoce do processo neuropático oferece uma oportunidade valiosa para o

paciente diabético no sentido de ativamente procurar o controle glicêmico ótimo e prevenir uma série de complicações com os pés, antes de a morbidade se tornar incapacitante (CALLAGHAN et al., 2012; ZOCHODNE, 2007; BOULTON, 1998).

A história clínica e exame físico em combinação com o estudo eletrofisiológico constituem o padrão-ouro para o diagnóstico e mensuração da intensidade da neuropatia (DYCK et al., 2011; TESHAYE et al., 2010; ENGLAND et al., 2005).

Recomendação recente da Associação Americana de Diabetes (ADA 2014) sugere métodos simples de rastreio para ND, focados primariamente no uso de monofilamentos de 10 gramas (de Semmes-Weinstein). O uso do monofilamento é barato, facilmente realizado, rápido e reprodutível. Escores clínicos têm sido desenvolvidos para sumarizar um grande volume de informações, entre eles os pioneiros descritos por Dyck e colaboradores, de Michigan e de Toronto. Os escores levam em conta sintomas e sinais (dor nos pés, parestesia, paresia, ataxia e sintomas nos membros superiores), dos reflexos aquileus e patelares, além de testes de sensibilidade superficial e profunda. Por fim, a eletroneuromiografia (ENMG), através do estudo de condução nervosa, mede a capacidade do nervo periférico em conduzir sinais elétricos, sendo anormal quando mudanças patológicas estão presentes na mielina, nodos de Ranvier e axônios. A ND é tipicamente axonal, podendo a ENMG determinar a intensidade da mesma, excluir outras desordens, especialmente a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, cujo tratamento imunológico é disponível, além de detectar mononeuropatias compressivas em diversos locais com elevado grau de especificidade (DYCK et al., 2011, TESHAYE et al., 2010).

As fibras sensitivas mais distais dos pés são frequentemente afetadas primeiro na ND (SQUINTANI et al., 2014; VINIK et al., 2013). Entretanto, elas não são avaliadas na rotina do exame neurofisiológico, que envolve o estudo de condução nervosa (ECN) dos nervos sural, fibular superficial, tibial e fibular. Estima-se que os nervos sensitivos sural dorsal e plantar medial, mais distais que o sural, possam ser mais sensíveis, sem perder em especificidade, na detecção da neuropatia diabética mais prevalente;

alterações no ECN destes nervos sensitivos parecem ocorrer na fase precoce da ND (SQUINTANI et al., 2014; IM et al., 2012; ALTUN et al., 2011; DYCK et al. 2010; ENGLAND et al., 2009; ULUC et al., 2008; AN et al., 2008; LOSETH et al., 2007).

Neste contexto, objetivou-se avaliar o uso da ENMG com ECN dos nervos plantar medial e sural dorsal em indivíduos brasileiros para o diagnóstico precoce de ND em pacientes ambulatoriais portadores de DM2 com queixas sensitivas.

3.4 Metodologia

Foi realizado estudo transversal em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de DM2 e sintomas sensitivos nos membros inferiores e em controles sadios. A amostra foi composta por 64 indivíduos convidados aleatoriamente, participantes dos Ambulatórios de Neurologia do Hospital São Vicente de Paulo, do ambulatório de Diabetes da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo e do grupo de convivência da Coordenadoria de Atenção ao Idoso (DATI) do município de Passo Fundo/RS. Os indivíduos não expostos, voluntários saudáveis, foram convidados a partir de familiares dos indivíduos diabéticos e também familiares e conhecidos da equipe responsável pelo estudo. A fim de eliminar os efeitos da idade sobre a condução nervosa distal, foram incluídos apenas indivíduos com 70 anos ou menos de idade. Os indivíduos com insuficiência renal ou qualquer outra doença que possa causar neuropatia periférica, e em uso de fármacos ou aqueles expostos a substâncias tóxicas que possam causar neuropatia ou simular sintomas da mesma foram excluídos do estudo.

Realizamos o cálculo amostral através de um estudo de Loseth e colaboradores, onde ao estudar indivíduos com suspeita clínica de polineuropatia sensitiva distal, identificou-se alterações de condução nervosa em 59% dos indivíduos ao avaliar o nervo plantar medial e em 24% deles ao avaliar o nervo sural. Portanto, para se obter um poder de 80% para detectar uma diferença dessa magnitude em relação ao diagnóstico de polineuropatia simétrica distal entre estudo eletroneuromiográfico

convencional e específico com um nível de significância de 0,05 estimou-se ser necessário incluir 72 indivíduos, sendo 36 expostos e 36 não expostos ao DM2.

A ENMG foi realizada na clínica privada “Serviço de Neurologia e Neurocirurgia”, situada na cidade de Passo Fundo, utilizando o aparelho da marca Nihon Kohden®, por um médico neurologista e neurofisiologista devidamente capacitado.

3.4.1 Estudo de condução nervosa convencional

Em todos os pacientes e controles foram estudados os nervos motores tibial e fibular, bilateralmente, nos membros inferiores. Foram utilizadas as medidas de amplitude do potencial de ação muscular composto, latência distal e velocidade, além do estudo da onda F nos nervos tibiais, levando-se em conta sua latência média. Os nervos sensitivos sural e fibular superficial, bilateralmente, nos membros inferiores, utilizando-se a técnica antidrômica padrão. Foram utilizadas as medidas de amplitude e velocidade dos potenciais sensitivos.

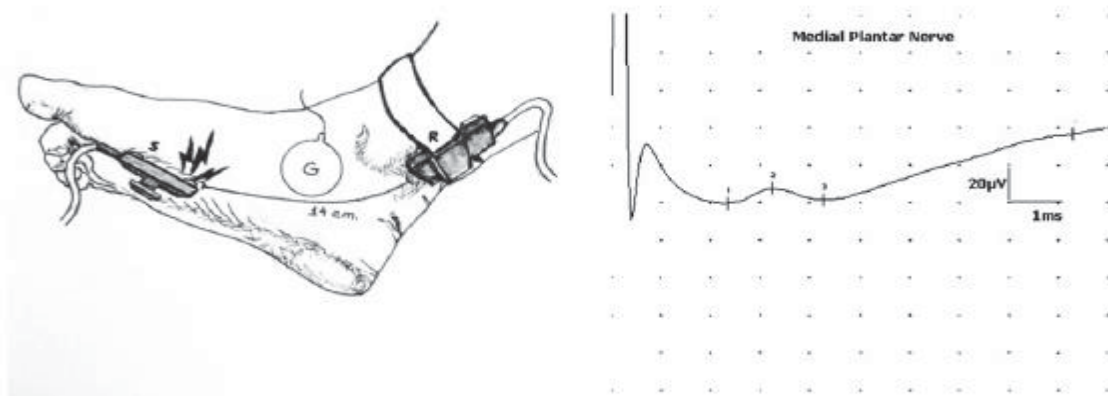
A técnica de mensuração utilizada foi: linha de base, no início da primeira deflexão negativa, até o pico de deflexão negativa. Foi considerado padrão de “ausência de resposta” quando a resposta sensitiva ou motora não foi reconhecida, ou quando não replicável e constante. Uma promediação (“average”) foi usada em todos os nervos sensitivos, sendo definido o número de 8 promediações para uma resposta clara e limpa. Para obtenção das respostas máximas, foi utilizado estímulo supramáximo, isto é, intensidade do estímulo elétrico um pouco além da melhor resposta obtida. Foram utilizados eletrodos de superfície da marca Nihon Kohden®. A temperatura da pele foi mantida entre 32 e 34°C em todos os indivíduos para não influenciar nos resultados.

3.4.2 Estudo de condução nervosa dos nervos plantar medial e sural dorsal

Foram recordados bilateralmente com os mesmos eletrodos de superfície já citados.

Para o estudo do nervo misto plantar medial, a borda medial da planta do pé foi estimulada, e o potencial sensitivo registrado sobre o nervo tibial acima e posterior ao maléolo medial numa distância aproximada de 140mm – podendo variar um pouco de acordo com o tamanho do pé (FALCK et al., 1994), também com estímulo supramáximo (técnica ortodrômica) – Figura 1.

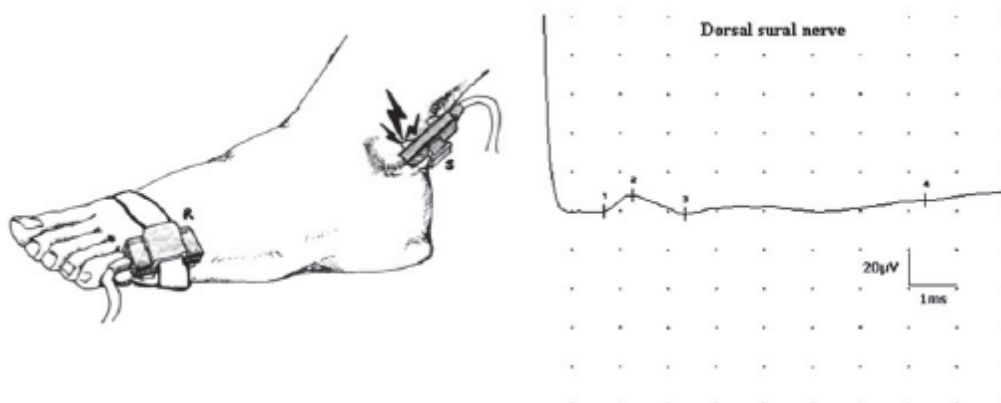
Figura 1 - Estudo de condução nervosa do nervo plantar medial



Fonte: ULUC et al., 2008.

Para avaliar o nervo sural dorsal, o eletrodo de registro foi colocado numa linha ao longo do local de estimulação até o quinto pododáctilo, próximo deste, sobre a borda lateral do pé. O local de estímulo será posterior ao maléolo lateral, com o cátodo localizado aproximadamente 100mm proximal ao eletrodo de registro (OH, 2003) – Figura 2.

Figura 2 – Estudo de condução nervosa do nervo sural dorsal



Fonte: ULUC et al., 2008.

O Quadro 1 apresenta os valores de referência normais que foram considerados para as análises referentes aos adultos em estudo.

Quadro 1 – Valores de referência normais para estudo eletrofisiológico em adultos

Nervo	Registro	Amplitude (mV)	Latência distal (ms)	Velocidade (m/s)
Motor				
Fibular	Extensor curto dos dedos	≥ 2	$\leq 6,5$	≥ 40
Tibial	Abdutor curto do polegar	≥ 4	$\leq 6,0$	≥ 40
Onda F		Latência média (ms)		
Nervo Tibial		58		
Nervo sensitivo	Registro	Amplitude (μ V)	Velocidade (m/s)	
Sural	Posterior tornozelo lateral	≥ 6	≥ 40	

Fibular superficial	Tornozelo lateral	≥ 6	≥ 40
Plantar medial	Tornozelo medial	≥ 3	≥ 40
Sural dorsal	Borda lateral pé	Presença de resposta	≥ 40

Fonte: Preston, David C. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations – 3ª edição.

As variáveis numéricas foram descritas como média \pm desvio padrão ou mediana (percentil₂₅ – percentil₇₅) conforme apresentaram distribuição normal ou não normal. As variáveis numéricas foram expressas como frequência absoluta e relativa. As associações entre exposição ao diabetes e 1) idade e índice de massa corporal foram avaliadas utilizando-se análise de variância com um critério de classificação; 2) sexo utilizando-se o teste Qui-Quadrado de Pearson com correção de continuidade; e 3) tabagismo utilizando-se o teste exato de Fisher. As comparações da distribuição dos potenciais de ação dos nervos entre os grupos formados por indivíduos expostos e não expostos ao diabetes foram realizadas utilizando-se análises de covariância, nas quais cada potencial de ação foi definido como desfecho, exposição ao diabetes como variável independente e idade como covariável. Foram descritos os potenciais de ação médios estimados ajustados para idade com as respectivas estimativas de erro padrão. As correlações entre os potenciais de ação, o número de sintomas autonômicos relatados e os escores de Michigan e Toronto foram avaliados entre os indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus utilizando-se correlação ordinal de Spearman. Foram considerados como estatisticamente significativos testes com valor de probabilidade $< 0,05$. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo (CEP/UPF) sob o comprovante número 040692/2015.

3.5 Resultados

Dos 64 indivíduos incluídos no estudo, 37 (57,8%) tinham diagnóstico de diabetes e 27 (42,2%) compuseram o grupo de não expostos. A Tabela 1 descreve as características da população em estudo.

Tabela 1 - Características da população em estudo (n=64)

	Grupo		p
	Expostos (n=37)	Não expostos (n=27)	
Idade (anos)	64,0 ± 7,3	57,0 ± 8,0	0,069
Sexo feminino	26 (70,3%)	24 (88,9%)	0,141
Tabagismo	4 (10,8%)	1 (3,7%)	0,387
IMC	30,0 ± 5,2	26,0 ± 4,4	0,063

Valores expressam média ± desvio padrão ou frequência absoluta e relativa.

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que a maioria dos indivíduos estudados foi do sexo feminino, e a média de idade entre os diabéticos com sintomas sensitivos foi maior (64 anos ± 7,3). O índice de massa corporal (IMC) também foi maior do grupo dos diabéticos (30,0 ± 5,2), e o tabagismo foi relatado por 4 indivíduos diabéticos e por 1 do grupo de não expostos, não diferindo significativamente entre os grupos.

A Tabela 2 detalha as características clínicas da população de diabéticos.

Tabela 2 – Características clínicas da população com diagnóstico de DM (n=37)

Variável	Estatística
Tempo de diagnóstico (anos)	10,0 (5,0 – 17,5)
Escore Michigan	1,0 (0 – 2,0)

Escore Toronto	5,0 (2,0 – 8,0)
Presença de sintomas autonômicos	34 (91.9%)
Número de sintomas autonômicos	2,0 (1,0 – 3,5)

Valores expressam mediana (percentil₂₅ – percentil₇₅) ou frequência absoluta e relativa.

O tempo médio de diagnóstico de DM2 foi de 10 anos. O Escore Michigan apresentou mediana de 1,0 (0 a 2,0), enquanto a mediana do Escore de Toronto foi de 5,0 (2,0 a 8,0). Entre os diabéticos, 34 apresentavam sintomas autonômicos, com uma mediana de 2,0 (1,0 a 3,5) sintomas por paciente.

A Tabela 3 demonstra os parâmetros de condução nervosa ajustados para idade entre diabéticos e controles.

Tabela 3 - Parâmetros de condução nervosa ajustados para idade

Parâmetro avaliado	Grupo		p
	Expostos (n=37)	Não expostos (n=27)	
Sural – amplitude (mV)	14,5 ± 1,3	22,4 ± 1,5	< 0,001
Sural – velocidade (m/s)	43,1 ± 1,8	47,3 ± 2,1	0,140
Fibular superficial – amplitude (mV)	13,4 ± 1,1	19,0 ± 1,3	0,002
Fibular superficial - velocidade (m/s)	46,7 ± 1,9	53,4 ± 2,2	0,029
Plantar medial – amplitude (mV)	4,3 ± 0,7	8,0 ± 0,8	0,001
Plantar medial – velocidade (m/s)	32,6 ± 4,2	46,3 ± 5,0	0,042
Sural dorsal – amplitude (mV)	2,7 ± 0,8	10,3 – 0,9	<0,001
Sural dorsal – velocidade (m/s)	20,5 ± 3,0	38,9 ± 3,5	<0,001
Tibial – latência dorsal (ms)	5,3 ± 0,2	5,0 ± 0,2	0,255

Tibial – amplitude (mV)	10,2 ± 0,6	12,5 ± 0,7	0,023
Tibial – velocidade (m/s)	46,4 ± 0,8	49,6 ± 1,0	0,015
Onda F (ms)	52,1 ± 0,8	49,5 ± 0,9	0,034
Fibular – latência dorsal (ms)	3,8 ± 1,3	3,8 ± 1,6	0,969
Fibular – amplitude (mV)	3,9 ± 3,2	5,0 ± 0,4	0,046
Fibular – velocidade (m/s)	46,9 ± 0,7	50,4 ± 0,8	0,003

Valores expressam média ± erro padrão estimados, ajustados para idade.

Observou-se que a distribuição dos parâmetros de condução nervosa foram significativamente diferentes entre os grupos formados por sujeitos expostos ou não ao DM2, mesmo após ajuste para idade, conforme descrito na Tabela 3, sendo que esses parâmetros estavam mais alterados entre os diabéticos.

A Tabela 4 descreve a frequência de diagnóstico de neuropatia diabética considerando diferentes critérios isoladamente.

Tabela 4 - Frequência de diagnóstico de neuropatia diabética conforme diferentes métodos considerados isoladamente

	Grupo	
	Expostos (n=37)	Não expostos (n=27)
Escore Michigan	0	0
Escore Toronto	18 (48,6%)	0
ENMG convencional	6 (16,2%)	0
ENMG específica	22 (59,5%)	4 (14,8%)

Valores expressam frequência absoluta e relativa.

Nenhum caso foi identificado pelo escore de Michigan. Dentre os diabéticos, 6 (16,2%) foram classificados como positivos para neuropatia de acordo com a ENMG com protocolo convencional e outros 16, totalizando 22 (59,5%), foram adicionalmente identificados pela ENMG com protocolo específico para nervos distais, correspondendo a um acréscimo de 267%.

Da mesma forma, dos 6 (16,2%) casos de neuropatia inicialmente identificados pela ENMG com protocolo convencional, 12 adicionais foram identificados pelo escore de Toronto, totalizando 18 (48,6%), correspondendo a um acréscimo de 200%.

Dos 18 (48,6%) casos de neuropatia identificados pelo escore de Toronto, 5 não foram confirmados pela ENMG com protocolo específico para nervos distais e 10 casos adicionais foram identificados.

A Tabela 5 descreve as correlações entre os Escores de Michigan e Toronto, o número de sintomas autonômicos relatados e os parâmetros de condução nervosa nos estudos eletromiográficos convencional e específico nos indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus.

Tabela 5 - Correlação entre os Escores de Michigan e Toronto, número de sintomas autonômicos relatados e parâmetros de neurocondução nos estudos eletromiográficos convencional e específico nos indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus

Parâmetro de neurocondução		Sintomas autonômicos	Escore Michigan	Escore Toronto
Sural – amplitude (μV)	r_s :	0,01	-0,43	-0,35
	p :	0,949	0,007	0,003
Sural – velocidade (m/s)	r_s :	-0,26	-0,29	-0,36
	p :	0,125	0,083	0,027
Fibular superficial – amplitude (μV)	r_s :	-0,14	-0,50	-0,46

	p:	0,409	0,002	0,005
	r _s :	-0,02	-0,37	-0,41
Fibular superficial velocidade (m/s)	p:	0,892	0,024	0,012
	r _s :	0,155	-0,34	-0,34
Plantar medial – amplitude (μV)	p:	0,360	0,040	0,040
	r _s :	0,20	-0,38	-0,38
Plantar medial – velocidade (m/s)	p:	0,246	0,021	0,022
	r _s :	0,12	-0,20	-0,10
Sural dorsal – amplitude (μV)	p:	0,480	0,242	0,551
	r _s :	0,18	-0,12	-0,15
Sural dorsal – velocidade (m/s)	p:	0,301	0,467	0,385
	r _s :	-0,12	-0,11	-0,02
Tibial – latência distal (ms)	p:	0,488	0,533	0,900
	r _s :	0,05	-0,14	-0,10
Tibial – amplitude (mV)	p:	0,755	0,394	0,544
	r _s :	0,09	-0,40	-0,35
Tibial – velocidade (m/s)	p:	0,612	0,014	0,033
	r _s :	-0,05	0,26	0,30
Onda F (ms)	p:	0,760	0,117	0,068
	r _s :	0,014	0,39	0,43
Fibular – latência distal (ms)	p:	0,933	0,018	0,007
	r _s :	-0,21	-0,28	-0,441
Fibular – amplitude (mV)	p:	0,205	0,092	0,006
	r _s :	0,08	-0,38	-0,39
Fibular – velocidade (m/s)	p:	0,659	0,019	0,018

r_s: coeficiente de correlação ordinal de Spearman; p: valor de probabilidade

Dentre os nervos sensitivos estudados na eletroneuromiografia convencional, observou-se que as amplitudes dos nervos sural e fibular superficial possuem correlação inversa com os escores de Michigan e Toronto; entre os nervos sensitivos mais distais, estudados na eletroneuromiografia aqui chamada de específica, observou-se que a amplitude do nervo plantar medial possui correlação inversa com os escores de Michigan e Toronto; nenhum dos parâmetros eletrofisiológicos estudados apresentou correlação significativa com o número de sintomas autonômicos relatados pelos pacientes diabéticos (Tabela 5).

3.6 Discussão

A intolerância à glicose está relacionada com o envelhecimento (ADA, 2014; COWIE et al., 2009). A sensibilidade à insulina é demonstradamente reduzida no corpo inteiro em pessoas mais velhas. O comprometimento das taxas de oxidação intracelular da glicose na população mais velha também tem sido relatada. Explicações para a efetividade reduzida da insulina com a idade incluem: (1) aumento da massa gorda abdominal, (2) atividade física reduzida, (3) sarcopenia, (4) disfunção mitocondrial, (5) mudanças hormonais (isto é, redução do fator de crescimento insulínico tipo 1 e da dehidroepiandrosterona), e (6) aumento do estresse oxidativo e inflamação (KALYANI, 2013). A disfunção das células β pancreáticas com a idade também é um fator contribuinte significativo para o metabolismo anormal da glicose (TABÁK et al., 2009).

Na atualidade, há evidências de que as sequelas neuropáticas são indicadores não apenas de risco de úlceras e amputação (TESFAYE et al., 2005; TAPP et al., 2003), mas também de risco cardiovascular (VINIK et al, 2016; SPALLONE et al, 2011; VINIK et al, 2007), causam impacto na qualidade de vida pelos sintomas dolorosos, depressão e quedas (WEINGER et al., 2011; GONZALES et al. 2011). As terapias disponíveis incluem o controle da glicemia e o tratamento da dor neuropática. A limitação dos estudos experimentais em traduzir para os pacientes diabéticos os mecanismos do dano

e reparação neuronal explica as falhas dos estudos clínicos e a inexistência de um tratamento efetivo. Assim, no cenário atual, a identificação de fatores de risco possíveis de modificação é fundamental, como os componentes da síndrome metabólica (hipertrigliceridemia, obesidade visceral, hipertensão, dislipidemia, e pré-DM), cuja relação causal com o desenvolvimento de ND possibilitará o surgimento de novas terapias modificadoras da doença (CALLAGHAN et al., 2012; TAVAKOLI et al., 2009).

A prevalência de neuropatia em pacientes com diabetes é cerca de 30%, e até 50% dos pacientes irão desenvolver neuropatia durante o curso de sua doença (CALLAGHAN et al., 2012; ABBOTT et al., 2011). O DM pode lesar o sistema nervoso periférico de várias formas, mas a apresentação mais comum é a polineuropatia simétrica distal (PSD), seguindo-se as autonômicas. Por ser o subtipo mais comum, a PSD acaba sendo a mais estudada (CALLAGHAN et al., 2012).

A PSD é definida como típica pelo Consenso de Toronto (TESFAYE et al., 2010); está relacionada à duração do DM; o comprometimento é difuso, simétrico e distal; decorre de alterações metabólicas e em microvasos diante da hiperglicemia crônica e há covariantes de risco cardiovascular. Retinopatia e nefropatia presentes reforçam a correlação com o DM. O Consenso recomenda a exclusão de outras causas de polineuropatia sensitivomotora. Em estudos epidemiológicos ou controlados, a ENMG é recomendada por ser um teste neurofisiológico precoce e confiável. A estimativa da gravidade da PSD não tem recebido atenção; para o Consenso, não é suficiente apenas dizer se um paciente tem ou não PSD, a gravidade também precisa ser obtida. Ele sugere uma medida confiável e objetiva (isto é, alteração na condução nervosa) como um critério mínimo para o diagnóstico. Quando os valores de condução nervosa não são pesquisados, não é possível confirmar um diagnóstico de PSD – somente um possível ou provável diagnóstico. Já que a gravidade da PSD é uma combinação de sintomas e sinais neurológicos, anormalidades nos testes eletrofisiológicos, e outras disfunções e comprometimentos, escores de soma de várias

medidas de sinais, sintomas, anormalidades neurofisiológicas, ou escores de avaliação das atividades de vida diária podem fornecer uma indicação da gravidade (APFEL et al, 2001).

Estudamos 37 indivíduos expostos ao DM2 e com queixas sensitivas e 27 indivíduos não expostos, considerados controles; desta forma, conseguimos avaliar a reprodutibilidade das respostas sensitivas distais em indivíduos com 70 anos ou menos de idade. Ainda que o grupo dos controles não tenha atingido os 36 indivíduos previamente planejados, acreditamos não ter influenciado negativamente a nossa análise, já que o grande objetivo deste grupo era demonstrar a viabilidade na obtenção dos parâmetros eletrofisiológicos dos nervos mais distais em sujeitos saudáveis, não realizados na rotina do estudo eletrofisiológico.

A média de idade entre os diabéticos com sintomas sensitivos foi maior (64 anos \pm 7,3), e o índice de massa corporal (IMC) também foi maior no grupo dos diabéticos (30,0 \pm 5,2), achados compatíveis com a literatura. Observou-se que os parâmetros de condução nervosa estavam mais alterados nos sujeitos expostos ao DM2, mesmo após ajuste para idade.

Embora o tempo médio de diagnóstico de DM2 tenha sido de 10 anos, observamos que a maioria dos sujeitos diabéticos não apresentava alterações objetivas ao exame físico, como redução ou ausência nos reflexos ou alteração na sensibilidade; desta forma, a mediana do escore do instrumento de rastreamento de neuropatia de Michigan foi baixa (1,0), não sendo possível inferir nenhum diagnóstico através dela. Por ser mais completa, levando em consideração sintomas clínicos, a mediana do escore clínico de Toronto foi de 5,0, e 18 sujeitos (48,6%) preencheram critérios para neuropatia.

Em nosso estudo, a ENMG com protocolo convencional diagnosticou apenas 6 casos de neuropatia (16,2%), corroborando os achados da literatura onde as fibras sensitivas mais distais dos pés são frequentemente afetadas primeiro na ND. Ao se

acrescentar o estudo dos nervos distais plantar medial e sural dorsal, obtivemos mais 16 casos, totalizando 22 (59,5%) positivos para neuropatia, um acréscimo de 267%.

Em apenas 4 pacientes (14,8%) do grupo controle não foram identificadas respostas para os nervos plantares mediais (indivíduos com 54, 59, 65 e 70 anos), e em somente 1 (3,7%) não foram obtidas respostas para os surais dorsais (indivíduo com 65 anos). Com estes resultados, o nosso estudo sugere uma boa reprodutibilidade para os parâmetros destes nervos mais distais em sujeitos brasileiros com 70 anos ou menos de idade, algo de acordo com a literatura mundial atual.

Ressaltamos que a principal limitação da ENMG é não estudar fibras finas, sendo isto possível através de métodos de difícil acesso na maioria dos laboratórios de neurofisiologia no mundo, como potenciais evocados por laser (LEPS), estimulador de potencial evocado pelo calor por contato (CHEPS), ou teste sensitivo quantitativo (QST).

3.7 Conclusão

A ENMG com estudo dos nervos distais plantares mediais e surais dorsais evidenciou alterações mais precoces de condução nervosa em sujeitos com DM2 e queixas sensitivas. Além disso, a técnica se mostrou mais sensível que as baterias de testes clínicos de Michigan e Toronto na detecção da PSD.

Demonstramos a aplicabilidade do exame em indivíduos brasileiros com 70 anos ou menos de idade, algo fundamental pelo aumento da prevalência de diabéticos com o envelhecimento. O estudo dos nervos sensitivos distais, através de treinamento especializado, pode ser realizado em qualquer laboratório de ENMG, facilitando o acesso ao exame.

Como sugestão de continuidade em futuros estudos, sugere-se a comparação com métodos específicos para detecção de lesão nas fibras finas, tais como os potenciais evocados por laser ou calor por contato.

3.8 Referências

- ABBOTT, CA. et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. **Diabetes Care**, v. 34, p. 2220-24, 2011.
- ALEXANDROV, AV. How to Write a Research Paper. **Cerebrovascular Diseases**, v.18, p.135–138, 2004.
- ALTUN, Y. et al. The medial plantar and medial peroneal cutaneous nerve conduction studies for diabetic polyneuropathy. **Neurological Sciences**, v.32, p.849–854, 2011.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. **Diabetes Care**, v. 37, supl. 1, 2014.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. **Ann Intern Med**, 164 (8), p.542-552, 2016.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, p. S81-90, 2014.
- AN, JY. et al. Comparison of diabetic neuropathy symptom score and medial plantar sensory nerve conduction studies in diabetic patients showing normal routine nerve conduction studies. **Internal Medicine**, v. 47, p. 1395-1398, 2008.
- ANDERSEN, H.; STALBERG, E.; FALCK, B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. **Muscle & Nerve**, v. 20, p.1296–302, 1997.
- ANG, L. et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. **Current Diabetes Reports**, v. 14, p. 528, 2014.
- APFEL, SC. et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. **Journal of the neurological sciences**, v. 189, p. 3-5, 2001.
- BALCI, K et al. Utility of dorsal sural nerve in early determination of diabetic polyneuropathy. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v.10, p.:342–3, 2005.
- BOULTON, AJM.; KIRSNER, RS.; VILEIKYTE, L. Neuropathic diabetic foot ulcers. **New England Journal of Medicine**, p. 351:48-55, 2004.

BOULTON, AJM.; GRIES, FA.; JEVERVELL, J. Guidelines for the diagnosis and out-patient management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetic Medicine**, v. 15, p.508-514, 1998.

BRIL, V.; PERKINS, BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 25, p. 2048-52, 2002.

BURNS, TM.; MAUERMANN, ML. The Evaluation of Polyneuropathies. **Neurology Clinical Practice**, v.76, Supl. 2, 2011.

CALLAGHAN, BC. CHENG, HT. STABLES, CL. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. **Lancet Neurology**, v. 11, p.521-534, 2012.

COWIE, CC.; RUST, KF.; FORD, ES. et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. **Diabetes Care**, V.32, p.287-94, 2009.

DeFRONZO, RA. Glucose intolerance and aging. **Diabetes Care**, v.4, p.493-501, 1981.

DUCKWORTH, W. et al. For the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 360, p. 129-39, 2009.

DYCK, PJ. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. **Neurology**, v. 43, p. 817-24, 1993.

DYCK, PJ. et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Muscle & Nerve**, v.42, p.157-164, 2010.

DYCK, PJ. et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. **Diabetes / metabolism research and reviews**, v. 27, outubro, p. 620-628, 2011.

ENGLAND, JD. et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research. **Neurology**, v. 64, p. 199-207, 2005.

1 ENGLAND, JD. et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). **Muscle & Nerve**, v. 39, p. 106-115, 2009.

FALCK, B.; STALBERG, E.; BISCHOFF, C. Sensory nerve conduction studies with surface electrodes. **Methods in Clinical Neurophysiology**, v. 5, p.17, 1994.

GONZALES, R. et al. Improving Glycemic Control When “Usual” Diabetes Care Is Not Enough. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, p. 1999-2000, 2011.

HERRMANN, DN. et al. Plantar nerve AP and skin biopsy in sensory neuropathies with normal routine conduction studies. **Neurology**, v.63, p.879–85, 2004.

IM, S. et al. Assessment of the medial dorsal cutaneous, dorsal sural, and medial plantar nerves in impaired glucose tolerance and diabetic patients with normal sural and superficial peroneal nerve responses. **Diabetes Care**, v. 35, p. 834-839, 2012.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas seventh edition, 2015. 7th ed. Disponível em: www.diabetesatlas.org**. Acesso em agosto 2016.

KALYANI, RR.; EGAN, JM. Diabetes and altered glucose metabolism with aging. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 42, p. 333–347, 2013.

KILLIAN, JM.; FOREMAN, PJ. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies. **Muscle & Nerve**, v. 24, p.817–20, 2001.

KOHARA, N. et al. F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. **Diabetologia**, v.43, p.915–21, 2000.

LAUGHLIN, RS.; DYCK, PJ.; MELTON, III LJ. et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. **Neurology**, v. 73, p. 39–45, 2009.

LOSETH, S. et al. Medial plantar nerve conduction studies in healthy controls and diabetics. **Clinical Neurophysiology**, v.118, p. 1155–1161, 2007.

LOSETH, S. et al. Intraepidermal nerve fibre density, quantitative sensory testing and nerve conduction studies in a patient material with symptoms and signs of sensory polyneuropathy. **European Journal of Neurology**, v.13, p.105–11, 2006.

NA, JY et al. Comparison of Diabetic Neuropathy Symptom Score and Medial Plantar Sensory Nerve Conduction Studies in Diabetic Patients Showing Normal Routine Nerve Conduction Studies. **Internal Medicine**, v.47, p.1395-1398, 2008.

NODERA, H. et al. Class of nerve fiber involvement in sensory neuropathies: clinical characterization and utility of the plantar nerve action potential. **Muscle & Nerve**, v.26, p.212–7, 2002.

OH, SJ. et al. Largefiber neuropathy in distal sensory neuropathy with normal routine nerve conduction. **Neurology**, v. 56, p.1570–2, 2001.

OH, SJ. **Clinical Electromyography. Nerve Conduction Studies, (3ª ed.)**. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2003.

OH, SJ. Neuropathies of the foot. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, p. 954–980, 2007.

PARK, KS. et al. Interdigital nerve conduction study of the foot for an early detection of diabetic sensory polyneuropathy. **Clinical Neurophysiology**, v.114, p.894–7, 2003.

PERKINS, BA.; BRIL, V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, p. 1167–1175, 2003.

PRESTON, D.; SHAPIRO, B. **Electromyography and Neuromuscular Disorders**. 3^a Ed. Elsevier, 704p. 2013.

ROLIM, LCSP.; De SÁ, JR.; CHACRA, AR.; DIB, SA. Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética: Fatores de Risco, Impacto Clínico e Diagnóstico Precoce. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90(4), p.e24-e32, 2008.

SCHESTATSKY, P. et al. Small fibre function in patients with meralgia paresthetica. **Pain**, v. 139, p. 342-348, 2008.

SCHESTATSKY, P. et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. **Neurology**, v. 69, p. 2162-9, 2007.

SHIMOKATA, H.; MULLER, DC.; FLEG, JL. et al. Age as an independent determinant of glucose tolerance. **Diabetes**, V.40, P.44–51, 1991.

SINGLETON, JR.; SMITH, AG.; BROMBERG, MB. Increased Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients With Painful Sensory Neuropathy. **Diabetes Care**, v. 24, p. 1448-53, 2001.

SINGLETON, JR. et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. **Diabetes**, v. 52, p. 2867-73, 2003.

SQUINTANI, G. et al. Antidromic sensory nerve conduction study of the digital branches of the medial plantar nerve: a novel method to detect early diabetic sensory axonal polyneuropathy. **Muscle & Nerve**, v.50, p.193–199, 2014.

SUN, IM. et al. Assessment of the Medial Dorsal Cutaneous, Dorsal Sural, and Medial Plantar Nerves in Impaired Glucose Tolerance and Diabetic Patients With Normal Sural and Superficial Peroneal Nerve Responses. **Diabetes Care**, v.35, p.834–839, 2012.

TABÁK, AG.; HERDER, C.; RATHMANN, W. et al. Prediabetes: a high-risk state for developing diabetes. **Lancet**, v. 379, p. 2279–2290, 2012.

TABÁK, AG.; JOKELA, M.; AKBARALY, TN. et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. **Lancet**, v.373, p.2215–21, 2009.

TAVAKOLI, M. et al. Management of painful diabetic neuropathy. **Expert Opin Pharmacother**, v. 9, p. 2969-78, 2008.

TESFAYE, S.; CHATURVEDI, N.; EATON, SEM. et al. Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 352, p. 341-350, 2005.

TESFAYE, S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. **Diabetes Care**, v.33, p.2285–2293, 2010.

TESFAYE, S. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. **Diabetes / Metabolism research and reviews**, v. 27, p.629–638, 2011.

ULUC, K. et al. Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients. **Clinical Neurophysiology**, v.119, p.880–885, 2008.

VINIK, AI. et al. Diabetic sensory and motor neuropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 374, p. 1455-1464, 2016.

VINIK, AI. et al. Diabetic Neuropathy. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v.42, p.747–787, 2013.

VINIK, AI. et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. **Circulation**, v.115, p.387-397, 2007.

WEINGER, K. et al. The effect of a structured behavioral intervention on poorly controlled diabetes: a randomized controlled trial. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, p. 1990-1999, 2011.

WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREE, R.; KING, H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, p.1047-53, 2004.

YAJNIK, CS. et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. **Diabetes & Metabolism**, v.39, p.126–131, 2013.

ZOCHODNE, DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. **Muscle & Nerve**, v. 36, p. 144–166, 2007.

ZOCHODNE, DW. Diabetic polyneuropathy: an update. **Current Opinion in Neurology**, v. 21: p. 527–533, 2008.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nosso estudo procurou avaliar, através da ENMG, o estudo da combinação de dois nervos sensitivos distais, não realizados nos exames de rotina, para o diagnóstico mais precoce da ND mais prevalente.

O maior desafio, sem dúvida, foi conseguir reunir o grupo de voluntários necessários para cumprir o nosso cálculo amostral. Para nossa satisfação, todos os participantes foram muito colaborativos, realizando todos os testes necessários, e muitos deles, inclusive, indicaram algum familiar ou conhecido para também participar como voluntário, em especial por compreenderem a relevância do tema. Como nosso compromisso, ficou a promessa de repassar os resultados e conclusões do trabalho a todos os participantes, através de reunião a ser agendada nos próximos dias.

Novos estudos, com um número maior de pacientes, replicados nos mais diversos laboratórios de neurofisiologia do Brasil, poderiam confirmar os nossos achados e formar um verdadeiro banco de dados brasileiro para referência.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, KG. ZIMMET, P. SHAW, J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. **Diabetic Medicine**, v. 24, p.451-63, 2007.

ALEXANDROV, AV. How to Write a Research Paper. **Cerebrovascular Diseases**, v.18, p.135–138, 2004.

ALONSO, J. et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of life Assessment (IQOLA) Project. **Quality Life Research**, v. 13, n. 2, p. 283-298, 2004.

ALTUN, Y. et al. The medial plantar and medial peroneal cutaneous nerve conduction studies for diabetic polyneuropathy. **Neurological Sciences**, v.32, p.849–854, 2011.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. **Diabetes Care**, v. 37, supl. 1, 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. **Ann Intern Med**, 164 (8), p.542-552, 2016.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, p. S81-90, 2014.

ANDERSEN, H. STALBERG, E. FALCK, B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus. **Muscle Nerve**, v. 20, p.1296–302, 1997.

BARROS, MBA. CESAR, CLG.; CARANDINA, L. et al. As dimensões da saúde: inquérito populacional em Campinas. **São Paulo: Hucitec**, 2008.

BOSI, PL. et al. Prevalência de diabetes mellitus e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53(6), p.726-32, 2009.

BOULTON, AJM. KIRSNER, RS. VILEIKYTE, L. Neuropathic diabetic foot ulcers. **New England Journal of Medicine**, p. 351:48-55, 2004.

BOULTON, AJM. GRIES, FA. JEVERVELL, J. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetic Medicine**, v. 15, p.508-514, 1998.

BRASIL, Ministério da Saúde. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis: DCNT no contexto do Sistema Único da Saúde brasileiro. **Brasília**, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. **Brasília**, 2011.

BRAVEMAN, PA.; CUBBIN, C.; EGERTER S. et al. Socioeconomic disparities in health in the United States: what the patterns tell us. **American Journal of Public Health**, v. 100 (Supl. 1), p. 186-96, 2010.

BRIL, V.; PERKINS, BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 25, p. 2048-52, 2002.

BROWN, MJ. ASBURY, AK. Diabetic neuropathy. **Annals of Neurology**, v.15, p.2–12, 1984.

BURNS, TM. MAUERMANN, ML. The Evaluation of Polyneuropathies. **Neurology: Clinical Practice**, v.76, Supl. 2, 2011.

CALLAGHAN, BC. CHENG, HT. STABLES, CL. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. **Lancet Neurology**, v. 11, p.521-534, 2012.

COWIE, CC. RUST, KF. FORD, ES. et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. **Diabetes Care**, V.32, p.287–94, 2009.

DeFRONZO, RA. Glucose intolerance and aging. **Diabetes Care**, v.4, p.493–501, 1981.

DUCKWORTH, W. ABRAIRA, C. MORITZ, T. et al. For the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 360, p. 129-39, 2009.

DYCK, PJ. KRATZ, KM. KARNES, JL. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. **Neurology**, v. 43, p. 817–24, 1993.

DYCK, PJ. et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI VS. NPhys TRIAL. **Muscle Nerve**, v.42, p.157–164, 2010.

ELAHI, D. MULLER, DC. Carbohydrate metabolism in the elderly. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.54, Supl. 3, p.S112–20, 2000.

FALCK, B. STALBERG, E. BISCHOFF, C. Sensory nerve conduction studies with surface electrodes. **Methods Clinical Neurophysiology**, v. 5, p.17, 1994.

FELDMAN, EL.; STEVENS, MJ. et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 17(11), p.1281-9, 1994.

FELDMAN, EL. Clinical manifestations and diagnosis of diabetic polyneuropathy. Up to Date on line. **Disponível em www.uptodate.com**. Acesso em: março, 2016.

FELDMAN, EL. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. Up to Date on line. **Disponível em www.uptodate.com**. Acesso em: março, 2016.

FERRANNINI, E. VICHI, S. BECK-NIELSEN, H. et al. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabetes**, V. 45, P.947–53, 1996.

HERRMANN, DN. et al. Plantar nerve AP and skin biopsy in sensory neuropathies with normal routine conduction studies. **Neurology**, v.63, p.879–85, 2004.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes Atlas on line, 2009. 4th ed. **Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/content/>**. Acesso em maio 2013.

JAVED, S. et al. Treatment of painful diabetic neuropathy. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 6 (1), p. 15-28, 2015.

KALYANI, RR. EGAN, JM. Diabetes and altered glucose metabolism with aging. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North American**, v. 42, p. 333–347, 2013.

KILLIAN, JM. FOREMAN, PJ. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies. **Muscle Nerve**, v. 24, p.817–20, 2001.

KOHARA, N. et al. F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. **Diabetologia**, v.43, p.915–21, 2000.

KIMURA, J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*. 4ª Ed, **Oxford University Press**. 1176p, 2013.

LAUGHLIN, RS. DYCK, PJ. MELTON, III LJ. et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. **Neurology**, v. 73, p. 39–45, 2009.

LYRA, R. et al. Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v.50, n. 2, p.239-249, 2006.

LOSETH, S. et al. Medial plantar nerve conduction studies in healthy controls and diabetics. **Clinical Neurophysiology**, v.118, p. 1155–1161, 2007.

LOSETH, S. et al. Intraepidermal nerve fibre density, quantitative sensory testing and nerve conduction studies in a patient material with symptoms and signs of sensory polyneuropathy. **European Journal of Neurology**, v.13, p.105–11, 2006.

MALERBI, D. FRANCO, LJ. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. **Diabetes Care**, v. 15(11), p.1509-16, 1992.

MARTIN, CL. et al. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. **Diabetes Care**, v. 37, p. 31-8, 2014.

MEIGS, JB. MULLER, DC. NATHAN, DM. et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **Diabetes**, v.52, p.1475–84, 2003.

MONDENEZE, DM. Qualidade de vida e diabetes: limitações físicas, culturais de um grupo específico [Dissertação de Mestrado]. **Campinas: Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas**; 2004.

MORAES, AS de. et al. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil 2006: Projeto OBEDIARP. **Caderno de Saúde Pública**, v. 26(5), p.929-41, 2010.

MOREIRA, RO. LEITE, NM. CAVALCANTI, F. et al. Diabetes Mellitus: neuropatia. **Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**. 1 de fevereiro, 2005.

NA, JY et al. Comparison of Diabetic Neuropathy Symptom Score and Medial Plantar Sensory Nerve Conduction Studies in Diabetic Patients Showing Normal Routine Nerve Conduction Studies. **Internal Medicine**, v.47, p.1395-1398, 2008.

NODERA, H. et al. Class of nerve fiber involvement in sensory neuropathies: clinical characterization and utility of the plantar nerve action potential. **Muscle Nerve**, v.26, p.212–7, 2002.

OH, SJ. et al. Largefiber neuropathy in distal sensory neuropathy with normal routine nerve conduction. **Neurology**, v. 56, p.1570–2, 2001.

PADILLA, A. et al. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. **Brain Research**, v.1370, p.64–79, 2011.

PARK, KS. et al. Interdigital nerve conduction study of the foot for an early detection of diabetic sensory polyneuropathy. **Clinical Neurophysiology**, v.114, p.894–7, 2003.

PERKINS, BA. BRIL, V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, p. 1167–1175, 2003.

PRESTON, D. SHAPIRO, B. Electromyography and Neuromuscular Disorders. 3ª Ed. **Elsevier**, 704p. 2013.

ROLIM, LCSP. De SÁ, JR. CHACRA, AR. DIB, SA. Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética: Fatores de Risco, Impacto Clínico e Diagnóstico Precoce. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90(4), p.e24-e32, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, Diretrizes 2015-2016. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio – São Paulo, 2016. **São Paulo: A.C. Farmacêutica**, 2016.

SCHMIDT, MI. DUNCAN, BB. SILVA, GA. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, 2011.

SELVIN, E; CORESH, J; BRANCATI, FL; The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. **Diabetes Care**, v. 29, p.2415–9, 2006.

SHIMOKATA, H. MULLER, DC. FLEG, JL. et al. Age as an independent determinant of glucose tolerance. **Diabetes**, V.40, P.44–51, 1991.

SINGLETON, JR. SMITH, AG. BROMBERG, MB. Increased Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients With Painful Sensory Neuropathy. **Diabetes Care**, v. 24, p. 1448-53, 2001.

SINGLETON, JR. et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. **Diabetes**, v. 52, p. 2867-73, 2003.

SQUINTANI, G. et al. Antidromic sensory nerve conduction study of the digital branches of the medial plantar nerve: a novel method to detect early diabetic sensory axonal polyneuropathy. **Muscle Nerve**, v.50, p.193–199, 2014.

SUN, IM. et al. Assessment of the Medial Dorsal Cutaneous, Dorsal Sural, and Medial Plantar Nerves in Impaired Glucose Tolerance and Diabetic Patients With Normal Sural and Superficial Peroneal Nerve Responses. **Diabetes Care**, v.35, p.834–839, 2012.

TABÁK, AG. HERDER, C. RATHMANN, W. et al. Prediabetes: a high-risk state for developing diabetes. **Lancet**, v. 379, p. 2279–2290, 2012.

TABÁK, AG. JOKELA, M. AKBARALY, TN. et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. **Lancet**, v.373, p.2215–21, 2009.

TESFAYE, S. CHATURVEDI, N. EATON, SEM. et al. Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 352, p. 341-350, 2005.

TESFAYE, S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. **Diabetes Care**, v.33, p.2285–2293, 2010.

TESFAYE, S. et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, v. 27, p.629–638, 2011.

THE ADVANCE COLLABORATIVE GROUP. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 358, p. 2560-72, 2008.

ULUC, K. et al. Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients. **Clinical Neurophysiology**, v.119, p.880–885, 2008.

VERAS, R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Revista Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 548-54, 2009.

VINCENT, AM. et al. Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. **Diabetes**, v.58, p.2376–85, 2009.

VINCENT, AM. et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. **Nature Reviews Neurology**, v.7, p.573–83, 2011.

VINIK, AI. et al. Diabetic Neuropathy. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North American**, v.42, p.747–787, 2013.

VINIK, AI. et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. **Circulation**, v.115, p.387-397, 2007.

WILD, S. ROGLIC, G. GREEN, A. SICREE, R. KING, H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, p.1047-53, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Health Organization Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. **Geneve, WHO**. 2002.

YAJNIK, CS. et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. **Diabetes & Metabolism**, v.39, p.126–131, 2013.

ZILLIOX, L. et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy. **Neurology**, v. 76, p.1099–1105, 2011.

ZOCHODNE, DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. **Muscle Nerve**, v. 36, p. 144–166, 2007.

ZOCHODNE, DW. Diabetic polyneuropathy: an update. **Current Opinion in Neurology**, v. 21: p. 527–533, 2008.

ANEXOS

ANEXO A – Ficha de avaliação clínica

A) Ficha de avaliação clínica

Data: Número do prontuário:

Nome: Data de nascimento: Idade:

Sexo: () Fem. () Masc. Peso: Altura: IMC:

Tabagismo: () Sim () Não Alcoolismo: () Sim () Não

Uso crônico de medicamento? Qual?

Exposição à substância tóxica? Qual?

Escolaridade: () Não alfabetizado () 1º grau incompleto () 1º grau completo

() 2º grau completo () Superior

Profissão:

Endereço:

Cidade: UF: Telefone / contato:

Dados laboratoriais:

- O paciente preenche critérios para diabetes melittus? () Sim () Não
- O paciente possui queixa de sintomas sensitivos nos pés (dor, dormência ou formigamento)? () Sim () Não
- Há quanto tempo possui diagnóstico de DM 2?

Teste laboratorial utilizado:

() Hemoglobina glicada (HbA1c) \geq 6,5%. Ou

() Dosagem da glicose pasmática em jejum \geq 126mmg/dL. Ou

() TOTG \geq 200mg/dL, duas horas após a ingestão de 75g de glicose anidra diluída em água. Ou

() Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, um nível plasmático randômico (realizado em qualquer momento do dia) de glicose \geq 200mg/dL.

- O paciente preenche critérios para dislipidemia? () Sim () Não

Anexo B: Instrumento de rastreamento de neuropatia de Michigan

Aparência dos pés: normal	Sim (0)		Não (1)
	D		D
	E		E
Ulceração	Ausente (0)		Presente (1)
	D		D
	E		E
Reflexos	Presente (0)	Reduzido (0,5)	Ausente (1)
	D	D	D
	E	E	E
Sensação vibratória no dorso do hálux			
	Presente (0)	Reduzida (0,5)	Ausente (1)
	D	D	D
	E	E	E
Monofilamento de 10g na região plantar correspondendo a cabeça do 1º metatarso			
	Presente (0)	Reduzido (0,5)	Ausente (1)
	D	D	D
	E	E	E
Escore total: / 10 pontos.			

Anexo C: Escore clínico de Toronto

Sintomas	Reflexos	Testes sensitivos
Dor no pé	Patelares	Picada com agulha
Dormência	D E	Temperatura
Formigamento	Aquileus	Toque leve
Fraqueza	D E	Vibratória
Ataxia		Senso de posição
Sintomas nos membros superiores		

Pontuação: - sintomas: (1) presente, (0) ausente;

- reflexos: (2) ausente, (1) diminuído, (0) normal, para cada lado;

- teste sensitivo: (1) anormal, (0) normal.

Escore máximo: 19.

Anexo D: Questionário de sintomas autonômicos

- 1) Ao levantar-se: tonturas, distúrbios visuais, pré-síncope. () Sim () Não
- 2) Com exercícios: dispnéia, náuseas, sudorese, dor. () Sim () Não
- 3) Disfagia, náuseas, saciedade precoce, anorexia. () Sim () Não
- 4) Diarréia, incontinência fecal, obstipação, vômito pós-alimentar. () Sim () Não
- 5) Disfunção sexual: erétil, lubrificação vaginal. () Sim () Não
- 6) Incontinência, polaciúria, urgência, retenção, I.T.U. de repetição. () Sim () Não
- 7) Anidrose, hiperidrose, intolerância ao calor, sudorese gustatória. () Sim () Não



PPGEH

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEFF