

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PREVALÊNCIA DE POLINEUROPATIA DIABÉTICA E SUAS  
ASSOCIAÇÕES ENTRE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2**

**GLAUCIA SARTURI TRES**

**Orientador: Prof. Dr. Hugo Roberto Kurtz Lisboa**

**Dissertação de Mestrado**

**2004**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PREVALÊNCIA DE POLINEUROPATIA DIABÉTICA E SUAS  
ASSOCIAÇÕES ENTRE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2**

**GLAUCIA SARTURI TRES**

Dissertação de Mestrado apresentada no Programa de Pós-Graduação em Medicina: ciências Médicas, para obtenção do título de Mestre em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Hugo Roberto Kurtz Lisboa

**Porto Alegre – Passo Fundo  
2004**

## Agradecimentos

Em especial ao meu orientador, Prof. Dr. Hugo R. K. Lisbôa, que muito mais que um mestre é um amigo e um grande incentivador.

Ao Dr. Roger Syllós, pelo companheirismo.

Ao Dr. Luis Henrique Canani, sempre disposto a ajudar.

Ao Dr. Fernando Giacomini, médico neurofisiologista

Ao Prof. Adil Pacheco, biólogo

Aos médicos residentes

George Winckler

Maikel Collins

Andréia Rodrigues

Luciana Tolardo

Fábio Argenta

Eduardo La Falce

Ermelindo Capellari

Juliana Alves

Iran Moraes

Camila Lamel

Tiago Trentin

Melissa Thiessen

Aos alunos da graduação:

Analine Fernandes

Aline Bender

Cristine Sarturi Mezzomo

Jeferson Polachini Skzypek

João Marcus Prado

Nicolas Lazzaretti

Elton Rosso

Maristela Webber

Laboratório Sani do Hospital São Vicente de Paulo, Dr. Sérgio Fuentefria, funcionárias Sandra Mara Vizzotto, Naida Gil Lopes, Denice Pinto.

A funcionária do banco de sangue do Hospital São Vicente de Paulo, Sra. Meri Terezinha Broto Los.

Aos funcionários do Ambulatório Central, enfermeira Janete Tonet, sra. Zelmira Tortelli e demais funcionários.

Ao Hospital São Vicente de Paulo, Sr. Hilário De David e Dr. Rudah Jorge. Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Dra. Joíza Camargo. A Sra. Bernardete Rodrigues da Rosa e Sra. Maria Aparecida de Andrade .

## Dedicatória

Aos meus pais Antonio e Gentila, que sempre me motivaram e com certeza estão vibrando com esta conquista.

Ao meu esposo João Carlos, que com toda paciência e carinho soube compreender os momentos de ausência.

À Maria Antonia, minha filha, que faz tudo valer a pena.

Aos demais familiares, em especial à Cristine.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1	Histórico.....	9
2.2	Nervo periférico normal.....	10
2.3	Achados estruturais.....	11
2.4	Aspectos Etiopatogênicos.....	13
2.4.1	Mecanismos Metabólicos.....	14
2.4.2	Mecanismos Vasculares.....	18
2.4.3	Mecanismos Auto-Imune.....	19

2.5 Aspectos Epidemiológicos.....	20
2.5.1 Prevalência.....	20
2.5.2 Fatores de Risco.....	20
2.6 História Natural.....	21
2.7 Manifestações clínicas .....	24
2.8 Classificação .....	24
2.9 Diagnóstico .....	25
2.10 Prevenção.....	32
2.11 Justificativa da pesquisa.....	34
3 OBJETIVOS.....	35
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	36
5 ARTIGO EM INGLÊS.....	44
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	70
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	95
ANEXOS.....	96
Anexo I- termo de consentimento .....	97
Anexo II- Instrumento de coleta de dados- questionário.....	99
Anexo III- Manual de rotinas.....	108

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Nervo periférico .....	11
Figura 2: Aplicação do monofilamento de Semmes-Weinstein .....	27
Figura 3: Reflexo de Hoffmann.....	32

## **1 INTRODUÇÃO**

O diabetes mellitus(DM) é um distúrbio crônico caracterizado por comprometimento do metabolismo da glicose e de outras substâncias produtoras de energia, bem como pelo desenvolvimento tardio de complicações vasculares e neuropáticas. Seja qual for a sua etiologia, o DM está associado à deficiência de insulina, que pode ser total, parcial ou relativa, quando analisada no contexto da resistência coexistente à insulina.(1).

O diabetes mellitus é a doença endócrina mais comum, e as anormalidades

metabólicas dela decorrentes provocam complicações a longo prazo, as quais envolvem os olhos, rins, nervos e vasos sanguíneos.(2) Tais complicações são causadoras de uma morbidade e mortalidade prematura. Alguns pacientes nunca desenvolvem esses problemas, ao passo que, em outros, se iniciam cedo. Em média, as complicações surgem 15 a 20 anos depois do aparecimento de hiperglicemia. Um paciente pode experimentar várias complicações simultaneamente ou um único problema pode dominar o quadro (3).

A prevalência do diabetes mellitus tipo 2(DM2) aumentou nos últimos anos nos países da América Latina, estimando-se que ocorra entre 4 e 16% da população. Esse aumento foi estimado entre 25-50% e é atribuído, entre outras razões, à longevidade progressiva da população, ao aumento do peso e ao sedentarismo (4). Segundo estudo multicêntrico sobre a prevalência de DM no Brasil, a taxa total de prevalência é de 7,6% na população adulta urbana, da qual 46,5% desconhecia sua condição.(5)

Um estudo de base populacional realizado em Paris, na França, avaliou 5548 pacientes com DM com idade média de 63 anos, mostrando que 37% deles apresentavam pelo menos

uma complicação tardia. A prevalência de complicações aumentava com a idade e com a duração do DM2 cerca de 14,5% dos diabéticos apresentavam manifestação de doença vascular periférica.(6)

Estima-se que a prevalência de neuropatia diabética seja de 7,5% nos diabéticos recém diagnosticados e a prevalência total de neuropatia sintomática de 30%(6). A prevalência aumenta com a duração da doença, de tal modo que, 25 anos depois do diagnóstico, aproximadamente 50% dos pacientes terão neuropatia (7).

Em 80% dos pacientes diabéticos, a polineuropatia(PND) é um fator causal de úlcera

nos pés, freqüentemente associada a doença vascular.(8)

De todas as complicações sérias e de alto custo que afetam os indivíduos com DM, as úlceras dos pés e as amputações nos membros inferiores são as principais. Mais de 70% de todas as amputações são relacionadas ao DM(8, 9); problemas nos pés são responsáveis por 20% das internações de pessoas com DM(8).

É importante que se identifique os pacientes portadores de PND com métodos simples, precisos, de baixo custo e que possam ser utilizados em qualquer serviço de saúde. Assim identificados, os pacientes com PND poderão ser mais bem vigiados e tratados para evitar as graves complicações de que estão ameaçados (7).

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Histórico**

Embora Marchal de Calvi reconhecesse em 1864 que o DM seria causa de neuropatia,



foi apenas recentemente que avanços nos conhecimentos sobre neuropatia tiveram impacto importante sobre a conduta terapêutica (7).

Em 1904 Williamson, em 1936 Gill, em 1938 Alderman, em 1957, Bosanquet e Henson consideraram que qualquer alteração patológica no nervo periférico seria secundária a um dano neuronal. Porém, em 1965 e 1966, Thomas e Lascelles, respectivamente, sugeriram que a desmielinização segmentar e a remielinização eram essenciais e que a lesão patológica primária em pacientes com neuropatia diabética ocorreria independentemente de alterações na medula espinhal(10).

A seguir, em 1967, Chopra e colaboradores demonstraram desmielinização e remielinização no nervo sural de pacientes diabéticos com e sem neuropatia clínica(10).

Em 1970, Chopra e Fannin comprovaram que, na neuropatia diabética, a lesão principal no nervo periférico é a desmielinização segmentar (10). Dessa forma, aceita-se que a lesão básica na neuropatia diabética é causada por degeneração do nervo associada a uma regeneração inadequada do mesmo.

Em 1988, uma conferência sobre PND foi realizada em San Antonio, Texas, para revisar os progressos realizados nesse campo. Nesse consenso, PND foi definida como um

termo descritivo significando uma desordem demonstrável com evidência clínica ou subclínica que ocorre em diabéticos, sem outras causas de neuropatia periférica. A desordem neuropática inclui manifestações na parte somática e/ou autonômica do sistema nervoso periférico. (11)

## **2.2 Nervo periférico normal**

O sistema nervoso periférico inclui componentes sensitivos e motores dos nervos

craniais e espinhais, bem como o sistema nervoso autônomo, que se divide em simpático e parassimpático. Serve como um condutor, carregando informações sensitivas para o sistema nervoso central e ordens motoras para os órgãos efetores periféricos, como os músculos(12).

Os nervos periféricos são compostos de axônios individuais circundados por tecido conjuntivo e fibroblastos. Grupos de nervos formam fascículos; um fascículo contém axônios individuais. Os axônios maiores que dois micrômetros são circundados por bainha de mielina, que é produzida pelas células de Schwann e separada pelos nodos de Ranvier(12).

O componente estrutural do nervo periférico é a fibra nervosa (um axônio com suas células de Schwann e bainha de mielina). Os axônios são mielinizados em segmentos (internodos) separados por nodos de Ranvier. (12)

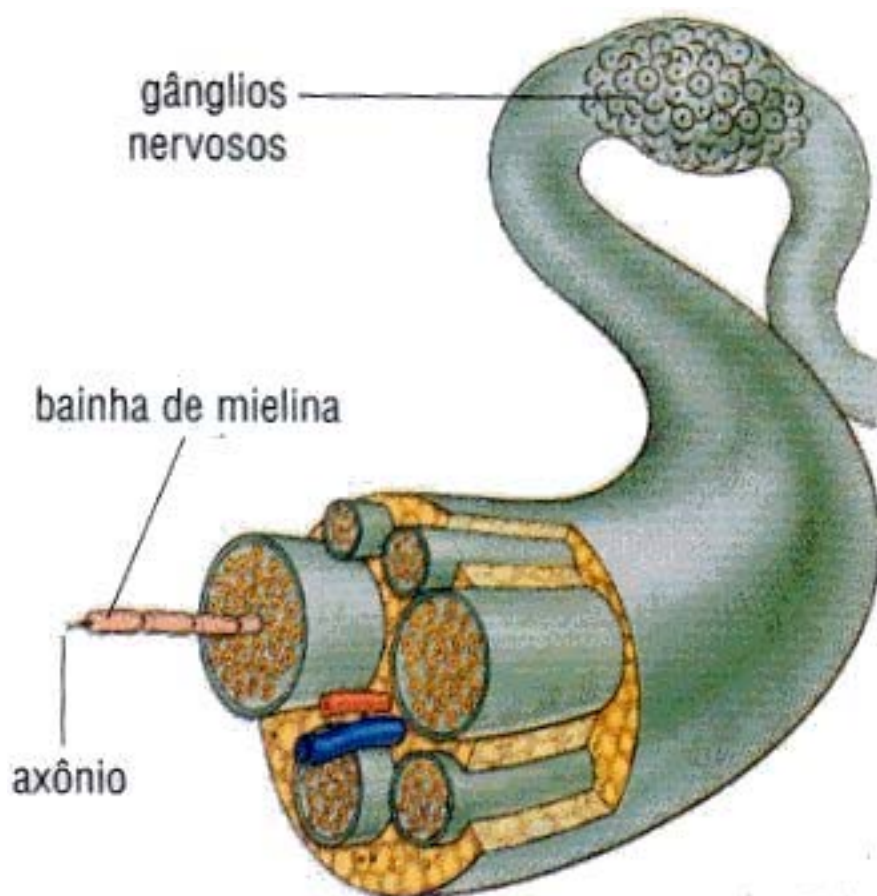


Figura 1 - Nervo periférico

### 2.3 Achados estruturais

A grande diversidade de complicações neurológicas em pacientes diabéticos pode, de uma maneira simplificada, ser dividida, quanto a sua apresentação clínica, em dois tipos distintos: numa forma, os sinais e sintomas são transitórios; na outra, progridem constantemente. A categoria transitória inclui neuropatias dolorosas agudas, mononeuropatias e radiculopatias; a progressiva compreende polineuropatias sensitivomotoras com ou sem sinais e sintomas autonômicos. (13)

O nervo periférico é formado por um grande número de fibras que são de dois tipos funcionais: as fibras aferentes ou sensitivas, que levam os estímulos sensoriais para medula e encéfalo, através do corno posterior da medula, e as fibras eferentes ou motoras, que levam o estímulo do sistema nervoso central para a periferia através do corno anterior da medula até o músculo esquelético e glândulas (14).

As fibras motoras unem-se a outras fibras e formam os plexos braquial e lombo-sacro, que inervam os territórios do organismo pelos nervos periféricos (15).

As fibras nervosas podem ser mielínicas ou amielínicas. Cada fibra é separada das demais pelas células de Schwann, as quais envolvem suas membranas em torno dos axônios formando como uma bainha isolante, dando origem às fibras mielínicas, que se caracterizam por ter uma condução nervosa mais rápida. As fibras nervosas que ficam apenas mergulhadas na membrana da célula de Schwann são ditas amielínicas(12).

Existem fibras nervosas de todos os tamanhos, sendo que, quanto maior o seu diâmetro, maior a velocidade de condução. Na classificação geral, as fibras são divididas nos

tipos A e C e as do tipo A são subdivididas em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ . Os mecanismos sensitivos subdividem-se de acordo com a modalidade sensitiva que carregam (16,17).

Neurônios sensitivos por tipo de fibra:

- A-alfa(1), mielinizadas, 13-20 microns, propriocepção das extremidades;
- A-beta(2), mielinizadas, 6-12 microns, propriocepção das extremidades, vibração, tátil e pressão;
- A-delta(3), mielinizadas, 1-5 microns, dor aguda mecânica.

C(4), não-mielinizadas, 0,2-1,5 microns, dor, térmica, dor mecânica em queimação

As do tipo A são fibras mielinizadas típicas dos nervos espinhais; as do tipo C são fibras delgadas, amielínicas, que conduzem impulsos em velocidade baixa (16).

Nas polineuropatias simétricas, a alteração subjacente costuma ser uma degeneração axonal de evolução lenta, que acomete primeiro as extremidades das fibras nervosas longas (18).

O tipo mais comum no diabético é uma neuropatia difusa distal simétrica predominantemente sensorial, com ou sem manifestações autonômicas(13). Muitas evidências sugerem que as pequenas fibras nervosas, tanto mielínicas como amielínicas, são afetadas primeiro(13). Assim, as sensações de dor e temperatura, transmitidas pelas fibras mais finas, podem ser afetadas antes das fibras grossas com redução da sensibilidade vibratória, depressão dos reflexos tendinosos, sensibilidade tátil e proprioceptiva.

A lentificação da condução motora e sensorial é um achado comum em diabéticos, mesmo naqueles sem neuropatia franca; é geralmente atribuída à degeneração axonal com desmielinização secundária (13). A degeneração axonal é resultado da destruição primária do

axônio, com desintegração secundária de sua bainha de mielina. A desmielinização segmentar ocorre quando há disfunção da célula de Schwann ou lesão da bainha de mielina, sem anormalidade primária do axônio (12).

É difícil prever se o paciente tem um padrão predominantemente axonal ou desmielinizante com base apenas no quadro clínico. Para isso, é necessário exame de condução nervosa (18).

#### **2.4 Aspectos etiopatogênicos**

Embora a causa efetiva das neuropatias não tenha sido determinada, vários mecanismos são sugeridos. Com a finalidade de investigar a modalidade pela qual a hiperglicemia afeta a função e a estrutura do nervo, pesquisas estão sendo realizadas em animais diabéticos com a esperança de descobrir mecanismos etiopatogênicos para a PND (19).

As neuropatias associadas com o diabetes podem ser subdivididas em mononeuropatias e polineuropatias. As mononeuropatias são decorrentes de lesões de compressão ou isquêmicas focais em um nervo específico; já a ampla distribuição das PND sugere uma origem metabólica (19).

Ocorrem alterações estruturais intensas no nervo, tais como a doença da bainha de Schwann, a desmielinização segmentar, a degeneração axonal, a redução de fibras e a progressão em direção à degeneração do nervo e à perda total da função deste (19).

O DCCT e UKPDS estabeleceram que a hiperglicemia desempenha papel importante na patogênese da PND, aumentando o interesse sobre a significância das vias metabólicas (20).

Os dados, sobre neuropatia em sua maioria, têm sido adquiridos em estudos com ratos diabéticos, cujos defeitos estruturais e funcionais dos nervos são semelhantes ao homem (21).

#### **2.4.1 Mecanismos metabólicos**

Descrevem-se várias alterações da fisiopatologia da PND: defeitos na via dos polióis, alteração no metabolismo lipídico, glicação não-enzimática e defeitos nos fatores de crescimento.

Os tecidos mais afetados pelo diabetes são a retina, os rins e os nervos, pois todos são livremente permeáveis à glicose, cujo aumento no sangue leva ao acúmulo intracelular tanto de glicose como dos produtos do seu metabolismo (3).

Pelo fato de a hiperglicemia ter papel importante na patogênese da PND, tem sido valorizada a importância das vias metabólicas (7).

##### **2.4.1.1 Via dos polióis**

O mecanismo proposto pelo qual a hiperglicemia pode iniciar as complicações microvasculares e neurológicas inclui o aumento no acúmulo de polióis através da aldolase redutase e o aumento de produtos finais da glicosilação avançada (3).

A aldolase redutase catalisa a redução de glicose para sorbitol e, em seguida, a frutose pela sorbitol-desidrogenase (19). Um aumento na glicose intracelular leva a um aumento no sorbitol, o qual inibe competitivamente a síntese neural de mioinositol. Essa diminuição na síntese do mioinositol leva à redução da síntese do fosfoinositídeo, o qual é necessário para a produção de diacylglicerol, um segundo mensageiro de estimulação da atividade da bomba

sódio-potássio ATPase; conseqüentemente, há redução da condução nervosa (22). A restrição na produção de diacylglicerol no nervo diabético levaria à diminuição na ativação da bomba sódio-potássio ATPase, cuja conseqüência seria a deformação do nodo de Ranvier e distúrbios de condução(23).

A diminuição da velocidade de condução nervosa, que caracteriza clinicamente a PND, está sempre associada a uma diminuição da atividade da ATPase sódio-potássio do nervo.(8) A Na-K ATPase do nervo é responsável pela manutenção do gradiente iônico transmembrana, o qual é necessário para facilitar a condução dos impulsos elétricos.(24). A bomba Na-K ATPase localiza-se, primariamente, na região nodal e paranodal das fibras largas mielinizadas (25).

Embora o aumento de sorbitol diminua as quantidades de mioinositol na fibra nervosa, essa depleção não é completa(25).

Há teorias propondo uma ligação entre a via dos polióis com a isquemia vascular por atividade oxidativa. A conversão da glicose em sorbitol e após frutose resulta na depleção de

NADPH e NAD<sup>+</sup> na célula, tornando-a mais vulnerável aos radicais livres a partir do oxigênio reativo, aumentado ainda mais a atividade oxidativa e causando lesão neuronal e axonal(24).

A depleção de NADPH pode afetar a síntese de um potente vasodilatador e neuromodulador, o óxido nítrico. Com o consumo de NADPH pela aldolase redutase, ocorre a depleção de óxido nítrico e, com isso, efeitos secundários no fluxo sanguíneo do nervo, contribuindo para o desenvolvimento de PND (24).

#### **2.4.1.2 Metabolismo da carnitina e ácidos graxos**

Anormalidades no metabolismo dos ácidos graxos também têm sido implicadas na patogênese da neuropatia diabética.

O DM induz defeitos na dessaturação do ácido gama-linolêico, o qual pode ocasionar uma redução no fluxo sanguíneo do nervo via uma diminuição na produção de eicosanóides vasodilatadores e pelo acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa no nervo periférico (24). Os ácidos graxos séricos de cadeia longa são transportados nas mitocôndrias como ésteres de carnitina (26), cujo metabolismo anormal pode predispor ao desenvolvimento de neuropatia diabética. Redução de carnitina livre no plasma e um aumento nos ésteres de carnitina têm sido encontrados no diabetes e podem levar ao acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa, os quais podem alterar a estabilidade e função da membrana, interrompendo a produção de energia no nervo(24).

Entretanto, contrapondo-se a essa teoria, em estudo realizado por Abbott et al. foi utilizada uma droga sintética derivada da carnitina para verificar a segurança e eficácia em reduzir a incidência de úlcera de pé em pacientes com PND. O estudo foi descontinuado porque não mostrou eficácia (27).

De qualquer maneira, as deficiências de ácido gama linolêico e de N acetyl carnitina continuam como possíveis fatores etiopatogênicos no desenvolvimento de PND(24).

#### **2.4.1.3 Glicosilação não enzimática**

Glicosilação não-enzimática protéica é um mecanismo bem estabelecido pelo qual a glicose e seus metabólitos podem exercer efeito prejudicial em diabéticos (28).

A exposição a níveis elevados de glicose estabelece a ligação da glicose com aminoácidos primários para produzir produtos finais da glicosilação avançada. A glicosilação



não controlada apresenta o potencial de alterar a estrutura e a função de proteínas, além da produção de radicais livres que podem contribuir para o estresse oxidativo e ligação com proteínas glicosiladas circulantes, levando à interrupção dos processos celulares normais (19).

Experimentos iniciais *in vitro* mostraram que aminoguanidina inibe a formação de produtos finais da glicosilação avançada da glicose. Embora sejam dados preliminares, sugerem fortemente que a inibição farmacológica de produtos finais da glicosilação avançada pela aminoguanidina pode prevenir as lesões estruturais precoces e tardias do diabetes (28).

Em ratos diabéticos, a diminuição no acúmulo de produtos finais da glicosilação melhora a resposta funcional e estrutural dos nervos periféricos(3). Excelente revisão de glicosilação e produtos finais na patogênese das complicações diabéticas foi publicada, todavia não há nenhum estudo em humanos (22).

#### **2.4.1.4 Defeitos nos fatores neurotróficos**

Estudos sugerem que a perda de sustentação neurotrófica contribua para a patogênese da PND(29). Fatores neurotróficos são proteínas que promovem o desenvolvimento, a sobrevivência e a manutenção de populações neuronais específicas(7). Os fatores neurotróficos (NGF, fator de crescimento do nervo; IGF-1, fator de crescimento similar à insulina; CNTF, fator neurotrófico ciliar e outros) são importantes para o desenvolvimento e conservação dos neurônios e seus axônios. Esses fatores são transportados nos axônios em forma retrógrada do corpo dos neurônios, e sua produção aumenta em resposta à desnervação(25). Em animais diabéticos têm sido observadas menor produção de CNTF e NGF, diminuição do transporte axonal retrógrado de NGF e diminuição dos níveis séricos de IGF-1. A deficiência de fatores neurotróficos poderia explicar a deficiente regeneração nervosa nesses pacientes (29).

## 2.4.2 Mecanismos vasculares

Outra hipótese para explicar a PND seria por mecanismo vascular, sugerindo que a redução do fluxo sanguíneo endoneural e a isquemia do nervo com conseqüente diminuição da tensão de oxigênio aos microvasos, poderia levar a diminuição da velocidade de condução nervosa(25).

Apesar de muitas outras teorias terem concentrado a etiologia da neuropatia em causas metabólicas, atualmente é aceito que as alterações microvasculares são fortemente implicadas na etiologia da PND (30).

Os fatores que podem contribuir para a isquemia do nervo incluem defeitos estruturais na microvasculatura endoneural, juntamente com anormalidades hemoreológicas e anormalidades em agentes vasoativos, os quais controlam o fluxo sanguíneo do nervo, incluindo fator relaxador derivado do endotélio, óxido nítrico e os eicosanóides (24).

Anormalidades vasculares endoneurais têm sido encontradas no DM, as quais sugerem ser a isquemia o defeito patogênico primário para neuropatia. Os defeitos identificados

incluem duplicação e espessamento da membrana basal, proliferação e edema endotelial, proliferação das células musculares lisas e íntima e fechamento capilar (24).

O endotélio normal tem importante papel na função da parede do vaso e na homeostase, pela síntese e liberação de substâncias como a prostaciclina, endotelina, prostaglandina e óxido nítrico, que modulam o tônus vasomotor e previnem a trombose (30, 31).

Aumento de tromboxane PGH<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>alfa, que são vasoconstritores, e redução em prostaciclina, substância vasodilatadora, têm sido descritos em tecido vascular isolado de pacientes diabéticos (24, 32).

O DM e/ou hiperglicemia tem sido descrito por diminuir a atividade da diacilglicerol (DAG) e da proteína cinase C(PKC) em alguns tecidos, incluindo o nervo periférico, ao passo que em outros, como o endotélio vascular, a hiperglicemia parece aumentar a atividade da DAG e PKC (21).

Em 1956, Fagerberg afirmou que o fator vascular poderia ser importante na patogênese da PND em alguns pacientes, contudo, claramente, o metabolismo anormal no DM pode produzir severa neuropatia sem doença vascular (10).

### **2.4.3 Mecanismos auto-imunes**

Achados histopatológicos sugerem que haja um envolvimento do sistema imune na lesão ao nervo, o que ocorre em alguns pacientes, independentemente das alterações metabólicas. Estudo realizado por Shigeta et al investigando a presença de anticorpos e a relação desses anticorpos e os resultados de testes quantitativos de função nervosa em pacientes com DM sugere que a destruição auto-imune do nervo pode estar envolvida na PND (33).

## **2.5 Aspectos epidemiológicos**

### **2.5.1 Prevalência**

Os dados de prevalência mais bem estudados foram por Pirart (34) e por Dyck (35). No primeiro, foram estudados 4400 diabéticos sendo que a prevalência variou de 7% a 50%, dependendo do tempo de doença. Por sua vez, Dyck chegou à conclusão de que 66% do pacientes com diabetes tipo 1(DM1) e 59% com diabetes tipo 2(DM2) apresentavam alguma forma de neuropatia.

Dados epidemiológicos brasileiros indicam que as amputações de membros inferiores ocorrem cem vezes mais em pacientes diabéticos. Pacientes com úlceras nos pés representam a maioria dos pacientes internados em enfermarias de endocrinologia em hospitais universitários. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi calculado um gasto de R\$ 3.000,00 com pacientes diabéticos apresentando úlceras nos pés, os quais necessitam de internação média de 21 dias (2).

Embora não existam dados populacionais sobre a prevalência das complicações crônicas do diabetes mellitus no Brasil, estima-se que o número seja elevado visto que apenas uma pequena fração da população dos pacientes diabéticos é avaliada regularmente para a presença de complicações nas suas fases iniciais e recebe orientação terapêutica apropriada (2).

### **2.5.2 Fatores de risco**

O pobre controle glicêmico aumenta o risco para neuropatia, sendo o mais importante fator relacionado com a severidade da PND (15, 36, 37). A média da hemoglobina glicosilada

prediz a severidade da PND melhor do que a duração do DM e a glicemia de jejum.

Estudo de Perkins et al. com exames eletroneurofisiológicos e biópsia de nervo mostrou relação de severidade da PND com hemoglobina glicosilada, tempo de DM e tempo de neuropatia periférica clínica; entretanto, não houve correlação com altura, peso, pressão arterial, colesterol total e triglicerídeos (15, 36).

Estudo de Brill et al. mostrou que um pobre ou deficiente controle glicêmico refletido pela hemoglobina glicosilada, a duração do DM, a idade, a altura e o sexo masculino

umentam o risco de PND e podem ajudar a identificar pacientes de risco. Como já referido, a hemoglobina glicosilada, além de identificar pacientes com neuropatia, é útil para avaliar a sua severidade (37).

Doença na microcirculação, exposição crônica a hiperglicemia e o tipo de diabetes estão associados à severidade da polineuropatia (36).

Estudo de Partanen et al. mostra que há uma forte evidência de que o bom controle glicêmico pode prevenir o aparecimento e a piora da PND em pacientes com DM2 (39), o mesmo ocorrendo com pacientes com DM1 no estudo DCCT, que demonstrou haver uma redução de 60% no risco de PND com o controle intensivo da glicemia utilizando estudos de condução nervosa (15,7). No estudo prospectivo clássico do DM2, UKPDS, não houve diferença no reflexo Aquileu e patelar entre os grupos de tratamento intensivo e convencional, mas houve uma melhora na PND, bem como em todas as outras complicações (40).

## **2.6 História Natural**

Neuropatia sintomática e potencialmente incapacitante afeta quase 50% dos pacientes diabéticos, costumando ser simétrica, mas podendo ser focal; com frequência, afeta também

o sistema nervoso autônomo. A prevalência de neuropatia focal é mais comum em DM2 e a simétrica é semelhante na DM1 e DM2(29).

Por ser um conjunto heterogêneo de síndromes clínicas, numerosos fatores patogênicos provavelmente estão envolvidos. Um dos mais importantes fatores de risco para PND é o controle inadequado da glicose, de modo que qualquer melhora do controle acarreta uma redução de risco (7).

A evolução clínica da síndrome varia dependendo do tipo de neuropatia. A neuropatia insidiosa e crônica parece ser mediada por processo metabólico, ao passo que a neuropatia aguda é de etiologia vascular (18). A neuropatia predominantemente sensitiva, que é a forma mais comum, tem tipicamente início insidioso, com os sintomas aparecendo muitas vezes depois das anormalidades já serem detectáveis ao exame neurológico (7). Isso mostra a importância do exame cuidadoso dos pés de pacientes diabéticos. O exame neurológico costuma evidenciar perda de sensibilidade nas partes mais distais dos pés, muitas vezes afetando várias modalidades sensitivas, com variável intensidade.

Os sintomas sensitivos geralmente são os aspectos mais proeminentes da PND. O envolvimento motor costuma ser menos freqüente, e quando presente, ocorre em pacientes com PND avançada, afetando primeiramente as extremidades distais.(7)

A complicação mais temida da PND é o favorecimento da formação de úlceras crônicas nos membros inferiores. A perda sensitiva pela neuropatia resulta em aumento de sete vezes o risco de úlceras em membros inferiores, que, por sua vez, aumentam o risco de gangrena e amputação.

Segundo Gavin, neuropatia pura está presente em 60% dos pacientes com úlcera de pé; isquemia pura, em 20%, e neuropatia combinada com isquemia, em 20%(41). Estudo de

Gayle Reiber et al. descreve que em 78% dos pacientes com úlceras a causa mais comum é a neuropatia (42).

Ulceração nos pés é importante causa de morbidade e pode prolongar o período de internação. Um estudo epidemiológico de revisão mostrou que o tempo de hospitalização de pacientes com úlceras nos pés foi 59% maior do que nos sem úlceras (43). Estima-se que aproximadamente 20% das internações em diabéticos sejam decorrentes de úlceras do pé e infecção (41, 43).

Aproximadamente 15% dos diabéticos irão desenvolver úlceras nos pés e, desses, 15-20% irão sofrer amputações de membros inferiores(44). Úlceras em membros inferiores ocorrem em aproximadamente 7% dos indivíduos diabéticos a cada ano; essas lesões são responsáveis por aproximadamente 85% das amputações de membros inferiores em pacientes diabéticos (45,46). Cerca de 5-10% dos amputados morrem durante a hospitalização; aproximadamente 50% deles morrem em cinco anos após a amputação (41, 47) e de 30-50% vão necessitar amputar a outra perna em 1-3 anos (44).

Os gastos de pacientes com úlceras são três vezes mais altos do que nos pacientes em geral, porém um estudo cujo objetivo foi verificar a efetividade de um programa de prevenção de amputação de membros inferiores durante um ano mostrou ser possível uma redução de 49% nas úlceras, 89% nas hospitalizações, 90% dos dias de internação, 81% de atendimentos de emergência, 57% na prescrição de antibióticos, 87% em cirurgias dos pés, 79% das amputações de membros inferiores e 70% em dias de trabalho perdidos (48).

O benefício econômico das estratégias para diminuir as amputações é de 2-3 milhões de dólares em três anos e os benefícios são maiores com intervenção educacional, que leva à diminuição do risco entre 50-85% (44).

As amputações de membros inferiores têm considerável impacto na qualidade de vida dos indivíduos diabéticos (41, 47), piorando à medida que esta amputação for mais proximal (41).

## **2.7 Manifestações clínicas**

Os sintomas sensitivos positivos de PND podem incluir hipoestesia, parestesias, dores lacinantes, dores surdas, dor em queimação, sensação de aperto no pé ou na panturrilha,

hiperestesia e alodínea. A maioria dos sintomas piora à noite e são exacerbadas pelo pior controle da glicemia (7).

## **2.8 Classificação da Neuropatia Diabética**

O objetivo da classificação é facilitar a categorização dos pacientes com DM e deve empregar um critério clínico ou critérios clínico e eletrofisiológico. Os critérios clínicos devem incluir um questionário validado ou técnica de entrevista, para detectar sintomas neuropáticos, e um exame neurológico, com medidas e escore quantitativo de maneira padronizada (11).

Geralmente se utiliza a classificação baseada em critérios clínicos, como se segue (49).

### Neuropatias generalizadas

- Polineuropatias diabéticas sensitivo-motoras
- Polineuropatias diabéticas de pequenas fibras com redução de peso
- Pan-disautonomia diabética
- Polineuropatia hipoglicêmica

### Neuropatias focais

- Neuropatia diabética proximal
- Radiculopatia troncular
- Mononeuropatias do membro superior

Neuropatia do mediano

Neuropatia ulnar



Neuropatia do plexo braquial

Neuropatia do terceiro nervo craniano

Mononeuropatias isquêmicas dos membros inferiores

## **2.9 Diagnóstico**

A PND é diagnosticada por meio de sintomas e sinais avaliados pelo exame físico; também se utilizam estudos de condução nervosa (50). Por ser um processo insidioso e progressivo, os pacientes devem ser corretamente avaliados para se obter diagnóstico precoce. Muitas vezes, a severidade da patologia é pouco relacionada com o desenvolvimento dos sintomas (51).

O rastreamento e a identificação precoces do processo neuropático oferecem oportunidade para o paciente diabético intensificar o controle glicêmico e implementar um melhor cuidado com os pés antes que ocorram as complicações (51, 52, 53).

Trabalhos clínicos têm demonstrado a eficácia da estratégia de rastreamento com redução de eventos de amputação e ulceração. O rastreamento da PND em clínicas de DM é por isso justificado para diagnóstico, para a educação do paciente, para estimular melhora do controle glicêmico e mais atenção no cuidado com os pés, a fim de diminuir as possíveis

complicações nos membros inferiores (51).

Perkins et al. utilizaram quatro testes simples para avaliar PND adotando como padrão-ouro o estudo da velocidade de condução nervosa em indivíduos normais e em diabéticos com vários graus de PND. Utilizaram para o diagnóstico clínico o monofilamento de 10 gr de Semmes-Weinstein, a pesquisa de dor superficial com um neurotip estéril e o teste

vibratório com diapasão de 128 Hz. O estudo mostrou, pela primeira vez, a reprodutibilidade de testes simples para a pesquisa de PND no diabético (51).

O tradicional exame clínico neurológico é capaz de detectar PND, mas não pode quantificar sua severidade. PND não pode ser quantificada pelo teste pin-prick, sensibilidade superficial e diapasão; entretanto, é possível quantificá-la na clínica utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein, cuja sensibilidade e especificidade foram estabelecidas há pelo menos trinta anos (41).

Não há unanimidade quanto ao melhor método para a detecção de PND. As diretrizes utilizadas na prática clínica têm sido baseadas mais na opinião de especialistas do que em estudos clínicos. A grande maioria dos estudos, entretanto, utiliza o monofilamento de Semmes Weinstein na avaliação clínica (53).



**Figura 2- Aplicação do monofilamento de Semmes-Weinstein**

Os métodos clássicos para avaliação de PND, Rochester e Michigan, são de boa sensibilidade e entendimento, mas demorados e caros. São protocolos mais adequados para clínicas neurológicas especializadas ou protocolos de pesquisa em vez de prática clínica. Em virtude disso, pouco são utilizados na prática clínica diária (42,51,54,55,56,57).

Os testes com monofilamento, testes de sensibilidade, de dor superficial e vibratórios podem ser utilizados no rastreamento anual de PND tanto em pacientes diabéticos como em clínicas de cuidados primários (51).

A maioria dos pacientes com PND não é convenientemente avaliada até que comece a fazer queixas; dessa forma, é prudente examinar todos os pacientes diabéticos para determinar se há neuropatia presente (7). A presença de sintomas pode ser útil para diagnosticar a PND, porém esses precisam ser considerados cuidadosamente (7).

O exame dos pés precisa ser detalhado, avaliando-se sinais de ulceração, calos, deformidade, fissuras, infecções. A sensibilidade dolorosa e a térmica avaliam a função de neurônios sensitivos de fibras finas; já a sensibilidade à vibração e propriocepção verificam a condição dos neurônios sensitivos de fibras grossas, da mesma maneira que o reflexo Aquileu. O padrão clássico da perda sensitiva do diabético é dito em bota e em luva.

Um dos métodos mais utilizados, o monofilamento, iniciou seu desenvolvimento em 1898, quando Von Frey introduziu um método para verificar a sensibilidade da pele(58). Em 1960, Semmes e colaboradores desenvolveram um aparelho chamado Nylon 20® monofilamento. Mais tarde, Semmes Weinstein e A. A. Sersen chamaram esse monofilamento de “aesthesiometro de pressão modificado de Von Frey”. Posteriormente, o método foi chamado de “monofilamento de Semmes-Weinstein” ou “aesthesiometro de pressão de Semmes-Weinstein”. Cada monofilamento é marcado com um número, o qual representa o logaritmo decimal de dez vezes a força de flexão em miligramas (58).

$$M = \log_{10}(10 \times \text{força do arco em mg})$$

O uso do monofilamento de Semmes-Weinstein (SWME) 5.07/10gr tem sido aprovado pela literatura médica como um método simples de rastreamento e estabelecido como método prático e reprodutível (51,59). A sensibilidade e a especificidade desse teste foram de 77% e 96%, respectivamente, estabelecidas em estudo realizado por Perkins et al. (51). Em outro estudo, o SWME e o exame clínico foram considerados como os testes mais sensíveis para detectar pacientes com risco de úlceras nos pés (34). Outros estudos, além de confirmar estes achados, recomendam o uso do SWME por ser simples e barato (34,58).

Entretanto, embora o SWME seja um instrumento sensível, barato, simples de usar e válido, apresenta algumas limitações. Cada monofilamento funciona adequadamente até cem compressões, necessitando de 24 horas de repouso após cada dez usos, para recuperar suas propriedades de tensão (49, 60).

Em um estudo realizado por McGill M et al., comparou diversas formas e números de aplicações do monofilamento para verificar sua sensibilidade e especificidade. Chegou à conclusão de que, se não for sentida a aplicação do monofilamento em um ponto de 4, é dito ter neuropatia com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 86% (61).

Os métodos eletrofisiológicos padronizados têm sido os exames complementares mais utilizados para diagnosticar a presença de PND. A vantagem de usar medidas eletrofisiológicas inclui a experiência generalizada com o uso e a interpretação desses testes, sua sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade.

Muitos clínicos preferem usar técnica eletrodiagnóstica para o diagnóstico de PND. Apesar de o exame neurofisiológico ser sensível, específico e reprodutível quando da

presença e envolvimento de nervo periférico em pacientes com DM, não é oportuno que seja utilizado como método diagnóstico inicial em pacientes diabéticos ambulatoriais em virtude de ser invasivo e caro (53).

A disfunção fisiológica dos nervos sensitivos e motores pode ser detectada utilizando-se a eletromiografia. O retardo da velocidade de condução do nervo é considerado como um dos indicadores diagnósticos mais precoces de neuropatia periférica (19).

Os estudos de condução nervosa podem demonstrar desmielinização e degeneração axonal. A desmielinização afeta, primeiramente, a velocidade de condução nervosa, que fica mais lenta; a degeneração axonal reduz a amplitude dos potenciais de ação do nervo sensitivo e motor de fibras grossas. Os primeiros achados na PND são a lentificação distal da

velocidade de condução nervosa e, em alguma fase, a diminuição da amplitude, indicando degeneração axonal (7).

A biópsia do nervo afetado oferece a melhor especificidade e sensibilidade no diagnóstico de PND. Por ser procedimento invasivo, em geral, está contra-indicado nesses pacientes. Uma técnica menos invasiva é a biópsia com punch de pele, que fornece avaliação precisa da densidade das fibras de nervo intradérmico, o qual se correlaciona fortemente com a intensidade da PND(7).

De qualquer maneira, as avaliações eletrodiagnósticas são sensíveis, específicas e medem a presença e severidade do envolvimento do nervo periférico em pacientes com DM. Os estudos eletrodiagnósticos mais utilizados são os de condução nervosa e eletromiografia convencional com agulha. Em pacientes com PND conhecida, testar um pequeno número de nervos pode ser suficiente em avaliações seriadas. Protocolos simples deveriam incluir estudo unilateral dos nervos motores mediano, ulnar, peroneal e tibial com ondas F (32). Com esse

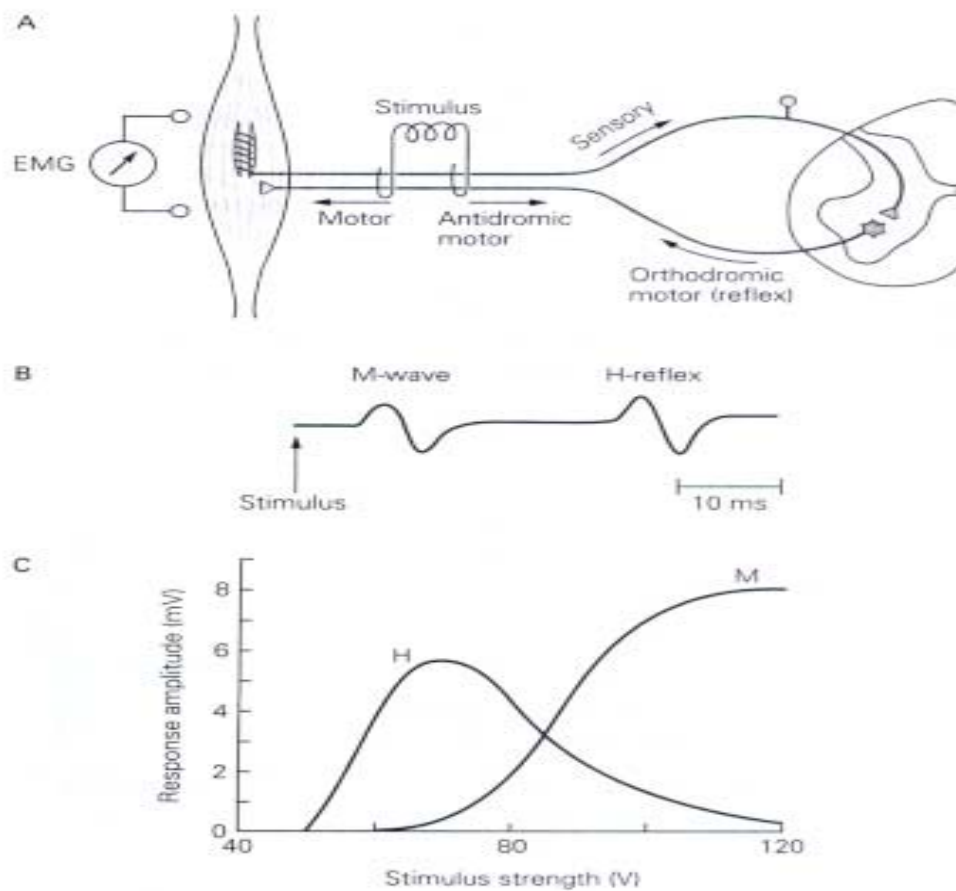
objetivo, tem sido sugerido o teste denominado “reflexo de Hoffmann”, descrito por Hoffmann em 1918. Em 1950, Magladary e Mc Dougal chamaram-no de “reflexo H” em homenagem a Hoffmann (62).

O reflexo H é considerado o correspondente elétrico do reflexo Aquileu, embora as vias não sejam idênticas. É um reflexo monossináptico com uma alça aferente e outra eferente; em adulto, é encontrado no sistema do nervo tibial/solear e no sistema do nervo mediano/flexor radial do carpo (13). Ocorrendo durante a estimulação submáxima, não varia quanto à forma e desaparece à estimulação supramáxima. Esse reflexo monossináptico utiliza a fibra 1ª aferente e a fibra motora ou eferente; realiza-se aplicando um estímulo no músculo gastrocnêmio-soleus e flexor radial do carpo, de limiar baixo e morfologia constante.

Lentamente, aumentando a magnitude do estímulo elétrico, ocorre um reflexo H progressivamente maior, que resulta da presença de mais fibras aferentes em cada impulso e, com isso, recruta mais neurônios motores. Esse processo continua até que o reflexo H começa a declinar.

O Reflexo H pode ser utilizado na prática para avaliar a condução nervosa da raiz de S1 na região do forâmen neural com o fim de investigar a possibilidade de comprometimento da raiz nervosa.(62).

O reflexo H da extremidade inferior é também utilizado para determinar a condução de nervo aferente proximal não acessível em avaliação de rotina(62). Especificamente, o reflexo H pode demonstrar o comprometimento da via aferente proximal de várias polineuropatias e permite o cálculo da velocidade de condução nessas regiões.



Fonte: Kandel ER, Schwartz JH , Jessel TM. Spinal Reflexes. In: Principles of Neurology Science. 4<sup>th</sup> ed. Ed. McGraw-Hill; 2000. p.713-736.

Figura 3 - Reflexo de Hoffman

## 2.10 Prevenção

A prevenção da PNP do diabetes deve ser dirigida ao seu fator etiopatogênico mais evidente, que é a hiperglicemia. Como esse objetivo muitas vezes não é alcançado, é necessário reconhecer precocemente os indivíduos com PND para evitar a progressão para úlcera e amputação.

Em estudo de Pecoraro et al.(46) envolvendo pacientes com amputação de membros

inferiores, verificou-se que em 46% a causa foi atribuída a isquemia; 59%, a infecção; 61%, a neuropatia; 81%, a feridas não curadas; 84%, a ulceração e 81%, a traumas menores. Assim, sugerem como hipótese da via causal, inicialmente, a PND como patologia de base, progredindo para o trauma menor, ulceração, ferida não curada adequadamente e, finalmente, a gangrena (46).

Os resultados de diversos estudos confirmam a importância do controle glicêmico intensivo na redução do risco e no retardo da progressão da PND. Conseqüentemente, um objetivo adequado em pacientes com DM é a otimização do controle glicêmico com uma hemoglobina glicosilada menor de 7%, ou tão próxima da variação normal quanto possível. Considera-se que menos de 2% dos adultos preenchem as diretrizes da prática clínica da American Diabetes Association com relação ao controle glicêmico(63,64).

A orientação relativa à importância da euglicemia, o estímulo, os encontros motivacionais, a monitorização freqüente, a utilização de tratamentos mais efetivos, bem como a orientação dietética, são componentes essenciais do tratamento.

Apesar dos esforços para otimização do controle glicêmico, cerca de 20% dos diabéticos desenvolvem neuropatia clínica em um período de 12 anos(65). Infelizmente, muitas terapias farmacológicas direcionadas para diferentes mecanismos fisiopatológicos da PND falharam nos estudos clínicos. Medicações sintomáticas para os sintomas dolorosos da PND, ao contrário, demonstraram ser efetivas, incluindo anticonvulsivantes, antidepressivos, antiarrítmicos e opióides. Contudo, essas intervenções não modificam nem revertem a perda progressiva de fibras nervosas(66,67).

Tem sido demonstrado que um programa de consultas intensivas semanais multidisciplinares, com podólogos, com orientação, bem como higiene adequada, meias



especiais e calçados protetores em pacientes de alto risco, reduz a porcentagem de amputação se comparado com o atendimento mais convencional(68).

As medidas para redução da exposição da pressão sobre o pé podem prevenir a ulceração ou permitir cicatrização mais eficiente das úlceras. As pressões plantares máximas de pico foram reduzidas durante um ano em cerca de 30% em pacientes que utilizaram palmilhas(69). A escolha do molde ou do dispositivo para o pé, conforme constatado em estudo recente(70), demonstrou uma porcentagem de 89,5% com a utilização de moldes de contato total, 65% com moldes removíveis e 58% em calçados de tamanho reduzido à metade, provavelmente em decorrência das diversas pressões plantares nos diferentes grupos. Estudos têm demonstrado que, quando há a disponibilidade de calçados protetores, a prevenção da recorrência de úlceras é obtida entre 60 a 85% dos pacientes(71).

## **2.11 Justificativa da Pesquisa**

A PND continua sendo a complicação mais freqüente do diabetes tipo 1 e 2, sendo de grande desafio para o tratamento e prevenção das complicações dos pés (49).

Embora estejam disponíveis diferentes testes quantitativos, o diagnóstico preliminar da PND pode ser realizado com segurança utilizando-se testes simples e rápidos de detecção na clínica diária, os quais devem refletir os achados eletrodiagnósticos(49).

Numa amostra de pacientes diabéticos internados verificou-se que menos de 15% tinham tido um exame adequado dos membros inferiores (49). Dessa maneira, salienta-se a necessidade da instituição de métodos rápidos, simples e sensíveis, que consigam prevenir a evolução catastrófica da PND, com os conseqüentes custos humanos e econômicos ocasionados caso essas complicações progridam.

### **3 OBJETIVOS**

- Determinar a prevalência de PND em pacientes com DM 2 atendidos no ambulatório de diabetes da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo.
- Verificar associações de características clínicas e laboratoriais dos pacientes com a presença de PND.
- Descrever as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com PND.
- Analisar a validade dos métodos empregados para o diagnóstico de PND.

#### **4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1- Sherwin R. Diabetes Mellitus. In: Goldman L and Bennett JC, editors. Cecil textbook of medicine, Philadelphia, W.B. Saunders Company 2000;1263-85.
- 2- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2001; 24(1): S5-S20.
- 3- Late Complications of Diabetes. Chapter 334: Diabetes mellitus. Harrison's online. Editors, Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Kurt J. Isselbacher, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser and Dan L. Longo along with J. Larry Jameson. In: Harrison's online 2001. The McGraw-Hill Companies.
- 4- CONSENSO ALAD. Prevenção, controle e tratamento do diabetes não insulino dependente. 1995.
- 5- Malerbi DA, Franco LJ. The Brazilian cooperative group on the study on diabetes prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose in the urban brazilian population aged 30-69 years. Diabetes Care 1992; 15:1509-16.
- 6- Grimaldi A, Grange V, Allianic H, Passa P, Rodier M, Cornet P et al. Epidemiological analysis of patients with type 2 diabetes in France. J Diabetes Complications 2000;14:247-9.
- 7- Neuropsiconews 2000.[www.neuropsiconews.org.Br](http://www.neuropsiconews.org.Br).
- 8 - Schmidt H, Neumann C, Brugnara L. O diabete melito e a desnervação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo. J Vasc Br 2003; (1)37-48.

- 9 - Calle-Pascual AL, Torre NG, Moraga I, Diaz JA, Duran A, Monux G, Serrano FJ, et al. Epidemiology of nontraumatic lower-extremity amputation in area 7, Madrid, between 1989 and 1999. *Diabetes Care* 2001; 24:1686-88.
- 10 - Chopra JS, Fannin T. Pathology of diabetic neuropathy. *J. Path* 1971;(4):175-84.
- 11 - Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 11:592-97.
- 12 - Girolami UD, Anthony DC, Frosch MP. Nervo periférico e músculo esquelético. In: Cotran, Kumar, Collins. *Robbins-Patologia Estrutural e Funcional*. 6th. Guanabara Koogan 2000; 1135-54.
- 13 - Latov N. Neuropatias periféricas. In: Rowland LP editors. *Merrit-Tratado de Neurologia*. 9th. Guanabara-Koogan 1997; 511-33.
- 14 - Machado ABM. Nervos em Geral - Terminações Nervosas - Nervos Espinhais. In: *Neuroanatomia Funcional*. Atheneu 1981; 81-91.
- 15 - Perkins BA, Greene DA, Bril V. Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:748-52.
- 16 - Gyton AC, Hall JE. Receptores sensoriais; circuitos neuronais para o processamento de informações. *Tratado de Fisiologia Médica*. In: Gyton and Hall. 9<sup>th</sup>. Guanabara-Koogan 1997; 527-50.
- 17 - Mendell JR, Sahenk Z. Painful Sensory Neuropathy. *N Engl J Med* 2003; 348:1243-55.
- 18 - Griffin JW. Fisiopatologia das neuropatias periféricas. In: Goldman L and Bennett JC, editors. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 21<sup>th</sup> . vol.2 Guanabara-Koogan 2001; 2443-44.
- 19 - Calcutt NA. Tratamentos futuros para a neuropatia diabética: diretrizes a partir da neuropatia experimental. *Current Diabetes Reports Latin América* 2003; 2:165-72.

- 20 - Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 21 - Stevens MJ. Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine* 1995; 12:292-95.
- 22 - Clark CM, Lee A. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 4:1210-17.
- 23 - Tomlinson DP. Polyols and Myo-Inositol in Diabetic Neuropathy – of mice and men. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:1030-33.
- 24 - Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabetic Medicine* 1995;12:566-79.
- 25 - Mestre JCR, Puig MEL. *Rev. Cubana Endocrinol* 1996; (7)1.
- 26 - Barohn RJ. Miopatías Metabólicas. In: Goldman L and Bennett JC, editors. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 21 th vol. 2 Guanabara-Koogan 2001;2463-66.
- 27 - Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL and Boulton AJM. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998; 21:1071-75.
- 28 - Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318:1315-21.
- 29- Rebolledo FA, Mares DR. Neuropatía Diabética. Clasificación, fisiopatología y manifestaciones clínicas. *Rev Méd IMMS (Méx)* 2000;38(2):89-99.

- 30 - DeLuccia N. Doença vascular e diabetes. *J Vasc Br* 2003; 2(1):49-60.
- 31 - Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens W, Marx JJM, Gispen WH and Bravenboer B. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1995;11:181-92.
- 32 - Bloomgarden ZT. European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting 2000. *Diabetes Care* 2001; 24: 1115-19.
- 33 - Shigeta H et al. Serum antibodies against sulfatide and phospholipid in NIDDM with diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 12: 1896-99.
- 34 - Pirart J. Diabetes Mellitus and Its Degenerative Complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes & Metabolisme* 1977; 3: 245-56.
- 35 - Dyck PJ, Kratz KM, Karnes MS, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ. Prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based. The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43:817-24.
- 36 - Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 1999; 22:1479-86.
- 37- Tkac I, Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:1749-52.
- 38- Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC and Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997; 20:1162-67.

- 39- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1995; 333:89-94.
- 40- U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352:837-53.
- 41- Gavin LA. A comprehensive approach to sidestep diabetic foot problems. *The Endocrinologist* 1993; 3:191-203.
- 42 - Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, Del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJM. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22:157-62.
- 43 - Frykberg RG, Lavery LA, Pham H. Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998; 21:1714-19.
- 44 - Olendorf DA, Kotsanos JG, Wishner WJ, Friedman M, Cooper T, Bittoni M, Oster G. Potential economic benefits of lower-extremity amputation prevention strategies in diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1240-45.
- 45 - Levin ME. Classification of diabetic foot wounds. *Diabetes Care* 1998; 21:681.
- 46 - Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13:513-21.
- 47 - Peters EJG, Childs MR, Wunderlich RP, Harkless LB, Armstrong DG, Lavery LA. Functional status of persons with diabetes-related lower-extremity amputations. *Diabetes Care* 2001; 24:1799-1803.

- 48 - Patout CA, Birke JA, Horswell R, Willians D, Cerise FP. Effectiveness of a comprehensive diabetes lower-extremity amputation. Prevention program in a predominantly low-income African-American population. *Diabetes Care* 2000; 23:1339-42.
- 49 - Perkins AB, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clinical Neurophysiology* 2003; 1167-75.
- 50 - Ohgaki K, Nakano K, Shigeta H, Kitagawa Y, Nakamura N, Iwamoto K, Makino M et al. Ratio of motor nerve conduction velocity to F-wave conduction velocity in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:615-18.
- 51 - Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24:250-56.
- 52 - Paisley AN, Abbott CA, Van Schie CHM, Boulton AJM. A comparison of the neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2002; 19: 400-05.
- 53 - Meijer JWG, Sonderen EV, Blaauwwekel EE, Smit AJ, Groothoff JW, Eisma WH et al. Diabetic Neuropathy Examination- a hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:750-51.
- 54- Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton LJ, O'Brien PC et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* 1991; 41:799-807.
- 55 - The Michigan Neuropathy Program. University of Michigan 1995.



56 - Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care* 1997; (20): 836-43.

57 - Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N and Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; (17): 1281-89.

58 - Olmos PR, Cataland S, O'Dorisio TM, Casey CM, Smead WL, Simon SR. The Semmes-Weinstein monofilament as a potential predictor of foot ulceration in patients with noninsulin-dependent diabetes. *Am J Med SCI* 1995; 309:76-82.

59- Sosenko JM, Sparling YH, Hu D, Welty T, Howard BV, Lee E, Robbins DC. Use of the Semmes-Weinstein Monofilament in the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 1999; (22):1715-21.

60-Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10 g monofilaments. *Diabetes Care* 2000; 23: 984-88.

61- McGrill MI, Molineaux L, Bnurs RS, Heng LF, Yue DK. Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes-Weinstein monofilament. *Diabetes Care* 1999; 4:598-602.

62- Electrodiagnostic medicine- Daniel Dumitru. Principles of neurology science- 40 th. Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessel. Ed. McGraw-Hill- 2000; 730-31.

- 63-Clark CMJ, Snyder JW, Meek RL, et al. A systematic approach to risk stratification and intervention within a managed care environment improves diabetes outcomes and patient satisfaction. *Diabetes Care* 2001; 24:1079-86.
- 64- Beckles GLA, Enelgau MM, Narayan KMV, et al. Population based assessment of the level of care among adults with diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 1998; 21:1432-38.
- 65- Coppini DV, Weng C, YoungPJ, Sonksen PH: The “VPT score” – a useful predictor of neuropathy in diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2000; 17:488-90.
- 66-Bril V: Status of current clinical trials in diabetic polyneuropathy. Invited review. *Can J Neurol Sci* 2001;28:191-98.
- 67-Bril V: Current treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 24:67-75.
- 68- Melville A, Richardson R, McIntosh A et al: Complications of diabetes: screening for retinopathy and management of foot ulcers. *Qual Health Care* 2000; 9:137-41.
- 69- Lobmann R, Kayser R, Kasten G et al.: Effects of preventative footwear on foot pressure as determined by pedobarography in diabetic patients: a prospective study.*Diabetic Medicine* 2001; 18:314-19.
- 70- Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA et al.: Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trail. *Diabetes Care* 2001; 24:1019-22.
- 71- Consenso Internacional sobre Pé Diabético. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2001.

**5 ARTIGO EM INGLÊS**

**PREVALENCE OF DIABETIC POLYNEUROPATHY AND ASSOCIATED COMPLICATIONS AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

Gláucia Sarturi Tres, MD

Hugo Roberto Kurtz Lisbôa, MD

School of Medicine, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brazil.

Running title: Diabetic neuropathy and associated conditions

Corresponding author:

Hugo R. K Lisboa, MD.

Rua Teixeira Soares 885/806

99010-901 Passo Fundo, RS, Brazil.

FAX: + 55 54 3111499

e-mail: hlisboa@via-rs.net

## **ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the prevalence of diabetic neuropathy and factors associated with its development.

**Research Design and Methods:** A cross-sectional study was conducted with 340 patients with type 2 diabetes mellitus consecutively seen for clinical examination of peripheral neuropathy. Tests were performed to evaluate vibration (tuning fork), light touch (10-g monofilament), temperature, and pain (pinprick) sensations, as well as ankle reflexes and heel walking. The condition was classified as peripheral diabetic neuropathy when results in at least three of these tests were negative. The electrically induced Hoffmann reflex test was performed in a group of patients to define the criterion standard used in the assessment of clinical examination sensibility in the diagnosis of neuropathy. Sensitivity was 83%,

specificity, 91%, positive predictive value, 63%, and negative predictive value, 90%. The monofilament, pinprick and deep tendon reflex were the most accurate tests in the diagnosis of neuropathy.

**Results:** Seventy-five patients (22.1%) had peripheral diabetic neuropathy. Nephropathy in 29,5% and retinopathy in 28,8%.

**Conclusions:** Diabetic neuropathy, found in 22.1% of the patients with type 2 diabetes, was positively associated with male sex, duration of diabetes, use of insulin, glycated hemoglobin, urea, and creatinine serum concentrations, and microalbuminuria. Logistic regression in which the dependent variable was neuropathy and the independent variables were sex, age, duration of diabetes, glycated hemoglobin and creatinine concentrations, and microalbuminuria revealed that only duration of diabetes, creatinine and glycated hemoglobin

concentrations were significantly associated with neuropathy.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; diabetic neuropathies; peripheral vascular diseases; diabetic retinopathy; diabetic nephropathy, glycosylated hemoglobins.

**Abbreviations:**

DM = Diabetes mellitus; DM2 = Type 2 diabetes mellitus; PNP= Polyneuropathy; DR= Diabetic retinopathy; PVD= Peripheral vascular disease; BUN= Blood urea nitrogen; PPV= Positive predictive value; NPV= Negative predictive value

## **Introduction**

Diabetes mellitus(DM) is a chronic disorder of the metabolism of glucose, lipids and proteins caused by a defect in insulin action or secretion. This metabolic disorder is responsible for chronic complications that affect macro and microcirculation (1). The manifestations of microvascular complications are more frequently found in the eyes, kidneys and nerves, and those of macrovascular disease, in heart arteries, brain, and leg circulation (2,3,4).

As DM prevalence has risen from 25% to 50% in Latin America, affecting 4-16% of the population, an increase in the number of such complications is expected. (4). The prevalence of DM among adults in Brazil is 7.6% (5).

The damage to nerves in DM has been assumed to be a result of the interaction of metabolic defects complicated by vasa nervorum abnormalities. Such damage affects

peripheral sensation, the innervation of small foot muscles, and the fine vasomotor control of foot circulation. In sensory neuropathy, the loss of protective sensation impairs the patient's ability to perceive incipient or even apparent ulcerations. Motor neuropathy affects the muscles required for normal foot movement; the distribution of forces during walking is also affected, causing skin thickening (calluses) in sites of abnormal pressure loading. This is followed by ischemic necrosis of underlying tissue and the subsequent skin and subcutaneous tissue breakdown, resulting in a neuropathic ulcer with a punched-out appearance (6).

Neuropathy is the most frequent chronic complication of DM, and it can be identified by clinical or subclinical evidence in patients with DM and without other causes for peripheral neuropathy. Neuropathic disorders may affect both somatic and autonomic nervous functions (7).

In Pirart's classic study, widely accepted criteria were used to prospectively follow up 4400 patients with diabetes from 1947 to 1973. A 7.5% neuropathy prevalence rate at the time of diagnosis and a linear prevalence increase of about 1.7% per year were found. This rate was 20% to 30% after 10 to 15 years from diagnosis, and reached 50% after 25 years (8).

The frequency of neuropathy may vary according to the criteria used for diagnosis. A population-based study conducted in Paris, France, with 5548 patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) (mean age = 63 years) reported that 37% of the patients had at least one chronic complication (9). In another population-based study conducted in England, clinical signs of neuropathy were found in 42% of the patients with DM2. The authors concluded that medical history alone was not enough to diagnose neuropathy. They suggested that patients should undergo careful examination of the feet to investigate sensory loss and evaluation of circulation at each annual follow-up visit.



The most prevalent form of diabetic neuropathy is sensory polyneuropathy(PND). Symptoms are usually mild or nonexistent, and a diagnosis is made only by clinical examination. In later stages, examinations may reveal reduced or absent ankle jerks, impaired vibration sensation, a distal loss of sensory function and light touch. In early stages, temperature and pain (pinprick) sensation (10).

According to the Neurodiab Executive Committee PND affects at least 30% of patients with diabetes mellitus. For the establishment of a diagnosis, the patient's medical history should be investigated, and simple tests should be performed to assess peripheral sensation, particularly sensation to pinprick, light touch, vibration, pressure, and ankle reflexes (11).

Although neuropathy is a common complication of DM, it has not been studied as often as macrovascular complications and conditions that affect the kidneys and the eyes (12).

Simple, accurate, reproducible low-cost methods should be used in studies to identify patients with neuropathy. Therefore, we adopted an easy-to-perform test for the diagnosis of PND. This test uses a dichotomous variable, yes or no, obtained from the results of six neurological tests that check the integrity of nerves likely to be affected by diabetic neuropathy.

The purposes of this study were to evaluate the prevalence of PND using a sensitive clinical method of diagnosis, and to identify factors associated with the development of this complication.

## **Methods**

### **- Patients and neurological evaluation**

A cross-sectional study was conducted with 340 patients with type 2 diabetes mellitus defined according to WHO criteria. Patients enrolled in the study were consecutively seen at the Outpatient Diabetes Clinic of Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Brazil, from 2001 to 2002.

Six neurological tests were performed to evaluate sensation, deep reflexes and force; answers to the tests were either yes or no. The patient was lying down with eyes closed for the performance of the tests. Sensation was tested on the dorsum and tip of the first toe. A 10-gram Semmes-Weinsten monofilament was used to test light touch; pinprick to test pain sense; a 128-cycle tuning fork for vibration sense; and a cylinder with different temperatures on each side for temperature sense. Deep tendon reflex was tested by striking the Achilles tendon with a reflex hammer. Muscle strength was tested by asking the patient to walk on heels. Neuropathy was diagnosed when three or more tests were negative.

Exclusion criteria were history of nerve root compression or clinical examination suggestive of it, hypothyroidism, or use of drugs that may cause peripheral neuropathy.

### **- Neurophysiological examination**

Hoffmann reflex recordings were obtained from a group of patients to calculate sensitivity and specificity of the Michigan questionnaire and of neurological examination in the diagnosis of neuropathy. A Nihon-Kohden Neuropack® electromyograph was used, and Hoffmann reflexes were chosen to be tested because their assessment is faster, easier to perform and less expensive than the performance of a complete electromyography. This test provides latency and amplitude of response of a peripheral nerve to an electrical stimulus of increasing intensity applied to the tibial nerve in the leg, and it identifies axonal,

demyelinating, or combined forms of neuropathy. An individual with normal H-reflex will rarely have neuropathy(13).

The exam was performed in a room at 25° Celsius, and the patient's leg was warmed, when necessary, to avoid interference with recordings. While the patient lay supine in the examination bed, a needle electrode was inserted halfway between the popliteal fossa and the medial malleolus, at the motor point of the medial gastrocnemius; another electrode was placed into the Achilles tendon on the heel. Submaximal stimulation to activate the large Ia afferent fibers with little or no activation of the motor fibers was achieved with 0.5 to 1.0 faradic stimulation of increasing intensity applied to the popliteal fossae and controlled by means of a graph displayed on a monitor.

Latency and amplitude of wave supplied by the electromyograph were used to define neuropathy. Normal latency values for individuals without neuropathy are  $29.8 \pm 2.74$  ms(13). Diabetic neuropathy was diagnosed if any abnormal nerve conduction values were found.

The Hoffmann reflex was used as the criterion standard to test the neurological examination and to check the sensibility of the clinical examination.

### **- Clinical progression and laboratory findings**

Patients answered a standard questionnaire about age, sex, ethnicity (self-reported as white or non-white), known duration of diabetes, diabetes treatment, and smoking habits. Smokers were defined as those who smoked at the time of the study or who had smoked for one year or more and who had not quit for at least 6 months before the evaluation. Patients were weighed in light clothing and without shoes; height was measured, and BMI was calculated as  $\text{weight/height}^2$  ( $\text{kg/m}^2$ ). Waist circumference was measured at the narrowest

point, and hip circumference, at the widest point; waist-to-hip ratio (WHR) was calculated. Sitting blood pressure was measured twice after a 10-minute rest, using a standard aneroid sphygmomanometer (phases I and V of Korotkoff sounds). A patient was classified as hypertensive when blood pressure was  $\geq 140/90$  mmHg, or when the patient was taking antihypertensive drugs. Coronary artery disease was defined as the presence of angina or possible infarct according to WHO Cardiovascular Questionnaire (12) and/or abnormalities compatible with ischemia or necrosis on resting ECG (Minnesota code): Q and QS codes (1.1-2, 1.3); junctional ST segment and ST segment depression (4.1-4); T-wave abnormalities (5.1-3) and left bundle branch block (7.1) (14).

A trained ophthalmologist conducted fundus of the eye examinations using indirect ophthalmoscopy with dilation of pupils. Diabetic retinopathy (DR) was graded as: 1) no signs of DR; 2) non-proliferative DR (microaneurysms, hemorrhage, and hard exudates); or 3) proliferative DR (new blood vessels and/or scar tissue growing into the vitreous).

Peripheral vascular disease (PVD) was diagnosed when clinical examinations revealed intermittent claudication assessed according to the WHO questionnaire for cardiovascular disease (13), and/or no posterior tibial pulse.

Glucose was measured by a glucose oxidase method, glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) by high-pressure liquid chromatography (HPLC, Merck-Hitachi L-9100 glycated hemoglobin analyzer; reference range: 4.7-6.0%; Merck, Darmstadt, Germany), creatinine by Jaffé's reaction, cholesterol and triglycerides by enzymatic colorimetric method, and HDL cholesterol by the direct method; LDL cholesterol was estimated by the Friedewald equation ( $LDL = \text{total cholesterol} - [\text{triglycerides}/5 + HDL]$ ).

Albuminuria was measured with an immunoturbidimetric cobas mina Roche®) in a random urine sample or in a 24 h sample. Protein loss was classified into three groups

according to the presence of albumin in a random urine sample: normal albuminuria = up to 16 mg/L; microalbuminuria = from 17 to 176 mg/dL; and macroalbuminuria = more than 176 mg/dL (15).

Renal failure was defined as creatinine concentrations higher than 1.99mg/dL. Patients with end-stage renal disease (on dialysis) were diagnosed with diabetic nephropathy when they presented with proteinuria, hypertension and retinopathy, but no signs of other renal diseases.

## **Statistical Analysis**

Unpaired Student's t test, Mann-Whitney U test, chi-square ( $\chi^2$ ) test and one-way analysis of variance (ANOVA) were used for comparison of parametric and non-parametric variables. Multiple logistic regression models were used to evaluate possible risk factors for neuropathy (dependent variable) and to identify potential confounding variables. Independent variables in these models were selected according to statistical significance by univariate analyses and to biological relevance. Results are presented as mean  $\pm$  standard deviation, as median (range) for variables without a normal distribution, or as percentage of patients that had the characteristic under analysis.  $P < 0.05$  (two-tailed) were considered statistically significant. Calculations were performed using the software SPSS 10.0 and EPI INFO 6.04d.

## **Results**

### **- Data from the 340 type 2 diabetic patients**

The 340 patients included in this study had the following general characteristics: age =  $57.8 \pm 11$  years; duration of diabetes =  $8 \pm 6.7$  years; BMI =  $29.3 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup>; WHR =  $0.96 \pm 0.07$ ; sex = 40% male. The frequency of use of insulin alone or together with oral agents was 47%; 17% of the patients were smokers and 65.8% had hypertension. Diabetic nephropathy was diagnosed in 92 (29.5 %) patients, renal failure, in nine (2.7%), and retinopathy, in 97 (28.8%).

More than half of the patients had an unfavorable lipid profile: total cholesterol higher than 200mg/dL in 59% of the patients, LDL higher than 100mg/dL in 78.5%, HDL lower than 45mg/dL in 60%, triglycerides higher than 150 mg/dL in 55%.

The Michigan questionnaire identified twice as many (46%) patients with diabetic neuropathy(DN) as the physical examination (22%), but the physical examination was more sensitive in diagnosing peripheral diabetic neuropathy (Michigan questionnaire: sensitivity = 67%, specificity = 77%; physical examination: sensitivity = 83%, specificity = 91%). Therefore, because of its better sensitivity, only the neurological examination was used to establish a diagnosis of neuropathy.

Seventy-five patients (22%) were diagnosed with diabetic neuropathy at clinical examination. These patients were older, and had diabetes and used insulin for a longer time than patients without neuropathy. The concentrations of HbA<sub>1c</sub>, urea (blood urea nitrogen test – BUN), creatinine and microalbuminuria were higher for patients with neuropathy. No differences were found when BMI, WHR, HDL, LDL, total cholesterol, triglycerides, systolic and diastolic blood pressure values were compared between the two groups of patients (Table 1).

Neuropathy was significantly associated with male sex (chi-square 5.4;  $p = 0.019$ ), positive answer to Michigan questionnaire (chi-square 23.4;  $p < 0.001$ ), history of intermittent claudication (chi-square 15.4;  $p < 0.001$ ), no posterior tibial pulses (chi-square = 6.2;  $p = 0.013$ ),  $HbA_{1c} > 7\%$  (chi-square 5.5;  $p = 0.019$ ), any degree of retinopathy (chi-square 21;  $p < 0.001$ ), smoking (chi-square 5.9;  $p = 0.052$ ). There were no significant associations between neuropathy and hypertension, use of alcohol, body weight and shape, or ethnicity.

A logistic regression model was used to investigate which variable played a more important role in the development of neuropathy. The dependent variable was neuropathy, and the independent variables were sex, age, duration of diabetes,  $HbA_{1c}$ , renal failure, and retinopathy. Results revealed that duration of diabetes ( $p = 0.001$ ), renal failure

( $p = 0.039$ ), and  $HbA_{1c}$  ( $p = 0.05$ ) were significantly associated with neuropathy (table 2).

Diabetic nephropathy was diagnosed in 92 (29.5%) patients (microalbuminuria = 19.2%; macroalbuminuria = 3.2%; proteinuria = 7.1%). Nine patients (2.7%) had renal failure; almost half of these patients (33; 44%) had neuropathy, whereas only one fifth (36; 16,4%) of those without microalbuminuria had neuropathy (chi-square = 18.7;  $p < 0.001$ ). Age, BMI, WHR, HDL and LDL were similar in the three groups. Duration of diabetes, systolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides, BUN and creatinine concentrations were different in the three groups, and increased as protein loss progressed. The prevalence of patients with neuropathy was significantly different in the groups of patients with proteinuria (36%) and in the group of patients without proteinuria (15%) (chi-square = 11.6;  $P < 0.001$ ). The duration of diabetes for patients with macroalbuminuria was longer than for patients in the other groups.

The frequency of neuropathy was significantly greater for 19 patients with moderate renal impairment (creatinine > 1.4 to 1.9 mg/dL) and seven with renal failure (creatinine  $\geq$  2 mg/dl) (chi-square = 17 and 66) than for those with normal creatinine concentrations ( $P < 0.001$ ).

The eye examination showed that 239 (71%) diabetic patients had a normal fundus and 97 (28.8%) had retinopathy. Of those patients with retinopathy, most (70; 20.6%) had pre-proliferative lesions, and 27 (8%) had proliferative lesions. The prevalence of neuropathy was 15.5% for patients without retinopathy, but about twice that value for patients with pre-proliferative and proliferative retinopathy (38.6% and 37%) (chi-square 16;  $p < 0.001$ ). The difference in the prevalence of neuropathy was also evident in the group of patients with retinopathy and abnormally high HgA<sub>1c</sub> (> 7%) (chi-square = 11.5;  $p = 0.003$ ). There was a

statistically significant increase in the duration of diabetes, systolic blood pressure, and BUN, creatinine, triglycerides and total cholesterol concentrations as the degree of retinopathy increased.

The comparison of nonsmokers and former smokers (N=284) with (n=56) revealed no significant differences in age, time from diagnosis, systolic and diastolic blood pressure, glucose, HgA<sub>1c</sub>, BUN, creatinine, microalbuminuria e hematocrit. The smokers had higher leukocyte counts (8030) than nonsmokers and former smokers (6567) ( $p = 0.003$ ). The prevalence of neuropathy was not different between smokers and nonsmokers.

Of the 173 patients with hypertension, 38 (22%) had neuropathy, which was not statistically different from patients with diabetes but without hypertension (55; 23.1%) (chi-square 0.03;  $p = 0.87$ ).



According to the Rose questionnaire, 50 (14.7%) patients had angina pectoris, and 12 (24%) of them had peripheral neuropathy; of the 290 patients without angina 63 (21.7%) had neuropathy, and these percentages were not statistically different.

Resting ECG findings were available for 244 patients, who could be divided into three groups according to the Minnesota code: 194 with normal ECG findings, 32 with probable ischemia, and 17 with probable infarction. The comparison of these groups revealed that patients with probable ischemia or infarction had longer duration of diabetes and greater BUN concentrations than those with normal ECG findings. No differences were found in the following variables: age, blood pressure, anthropometrical measurements, glucose, HbA1c, cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, creatinine and microalbuminuria. The prevalence of neuropathy was similar in the three groups, but a higher percentage of patients with neuropathy was found for patients with probable ischemia or infarctions (27%) than for patients with normal ECG findings (17%), and this difference was statistically significant (chi-square 2.9;  $p = 0.08$ ).

There was a significant association between PAD and neuropathy (chi square 6.3;  $p = 0.012$ ): 60% of the patients with PAD had neuropathy.

Clinical examination in the diagnosis of neuropathy had a sensitivity of 83%, specificity of 91%, positive predictive value of 63%, and negative predictive value of 90%. To measure the sensibility of clinical examination, each of the six neurological tests was tested against the criterion standard, the Hoffmann reflex. Sensitivity and specificity for the different tests were: monofilament test, 100% and 87%; pin prick, 100% and 80%; deep tendon reflex, 75% and 89%; vibration sense test, 83% and 68%; temperature sense test, 83% and 68%; walking on heels, 100% and 67%.

The association of two neurological tests was also assessed. Altogether, the association of the pinprick and monofilament tests showed a sensitivity of 100%, a specificity of 61%, a positive predictive value (PPV) of 60% and a negative predictive value (NPV) of 100%. The combination of the pinprick test and the ankle reflex revealed a sensitivity of 85%, a specificity of 61%, PPV of 63% and NPV of 84%, whereas the combination of the monofilament test and the ankle reflex had a sensitivity of 92%, specificity of 63%, PPV of 63% and NPV of 92%.

Therefore, the association did not improve the sensitivity of the clinical examination in the diagnosis of neuropathy; however, using the monofilament test and the ankle reflex may be more appropriate, as these tests can be more easily applied.

## **Discussion**

The most frequent presentation of diabetic neuropathy is polyneuropathy. The purpose of this study was to conduct an accurate neurological evaluation of a group of typical patients with type 2 diabetes to measure the prevalence of clinically identifiable diabetic neuropathy and associated clinical and laboratory findings. The six parameters in the neurological examination aimed at identifying lesions in any fiber of the sensory or motor nerves of the legs. As the leg is the part of the body most often affected, it was assumed that patients with signs of neuropathy in the legs would be representative of patients in whom this diabetic complication is fully expressed.

Our study found a 22% prevalence rate of diabetic neuropathy, which is similar to the rate reported in the classic study by Pirart, who found 20% to 30% prevalence after 10 to 15 years of disease (8). This prevalence rate was also found in other studies (16).

In most aspects, our patients were comparable to other populations with diabetes, which are characteristically obese and have hypertension, dyslipidemias and coronary artery disease.

Sixty-six of our patients were hypertensive. Studies have shown that 40-50% of the patients with type 2 diabetes are hypertensive. In this sample, the higher prevalence of hypertension might be assigned to the large number of overweight or obese patients (84%), or to a selection bias that might have resulted from the fact that our diabetes outpatient clinic centralizes the most severely affected patients.

Only 17% of the patients were smokers, but 36.2% were former smokers. According to regional statistical data, about 40% of adults in southern Brazil are smokers (17). In the

United States, the rate of adult smokers has reached an all time low of 23%, but rates are climbing for teenagers (18). The analysis of smokers and nonsmokers revealed that 53% had had some contact with tobacco use, a prevalence rate close to the one reported for this region. This low prevalence of current smokers may be associated with a recent trend to quit smoking or with underreporting.

Cigarette smoking increases the risk for diabetic nephropathy, retinopathy, and neuropathy, probably because of its metabolic effects in combination with increased inflammation and endothelial dysfunction (19)

The fact that no difference in the prevalence of neuropathy among smokers, ex-smokers and nonsmokers was found in this study may be explained by the low percentage of current smokers.

The characteristic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes is hypertriglyceridemia with low HDL cholesterol levels. In this study, more than half of the patients had an unfavorable lipid profile. Triglycerides were higher than 150 mg/dL in 55% of the patients, HDL lower than 45mg/dL in 60%, and cholesterol higher than 200mg/dL in 59%. However, 28% of the patients had cholesterol higher than 240 mg/dL, and 44% had triglycerides higher than 200 mg/dL, which are the normal levels for the general population found in the literature (20).

No consensus about the prevalence of hyperlipidemias is found in the literature, partly because a “normal” range of serum lipids has not been established. In western populations, cholesterol values are about 20% higher than in Asian populations (21).

One fourth of the Canadian population has recently been considered eligible to drug therapy for hypercholesterolemia under The National Cholesterol Education Program - Adult

Treatment Panel (ATP III) (16.0% men, 9.5% women) (22).

Hypercholesterolemia with levels greater than 200mg/dL was found in more than 40% of 81000 individuals participating in survey of hyperlipidemias in the general population in Brazil. These results suggested that the prevalence of this lipid disorder is increasing (23).

This high prevalence of total cholesterol levels above the recommended 200-mg/dL limit could be one of the causes for the increased risk of coronary artery disease found in patients with diabetes (24).

One third of our patients had some degree of protein loss, which is may be a sign of diabetic nephropathy. In the literature, the prevalence rate of nephropathy among patients with type 2 diabetes is about the same. There is a clear association between neuropathy, nephropathy, and retinopathy (25,26). Hypertension has also been shown to be an independent risk factor for the development and progression of nephropathy (27), retinopathy (28) and, more recently, neuropathy. This association suggests that vascular dysfunctions may be a common mechanism underlying all the long-term complications of diabetes.

In this study, almost half of the patients with microalbuminuria had neuropathy, which is in agreement with findings in other studies.

The same positive association between elevated HgA<sub>1c</sub>, BUN and creatinine levels and neuropathy has been reported in several other studies (29).

These associations were also found in this study after controlling for sex, age, and retinopathy. Duration of diabetes ( $p = 0.001$ ), renal failure ( $p = 0.039$ ) and HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0.05$ ) were found to be significantly associated with neuropathy.

When neuropathy and diabetes are associated with alcoholism, renal failure or other causes of peripheral neuropathy, it may not be possible to determine the relative contribution of each of these factors (29).

Sixty-two patients (18.2%) had peripheral artery disease, and this macrovascular complication was associated with an increased number of patients with neuropathy. It has already been described that impairment in motor nerve conduction velocity and pressure perception threshold, which is seen in individuals with neuropathy, are associated with the

development of ulceration and lower limb amputation, respectively. This may be an evidence of such association and of the threat to the patient when such complications occur together (30).

Contrarily to what was previously believed, studies with rats have shown that both intraabdominal and subcutaneous fat is innervated by the parasympathetic nervous system, and each fat pad is supplied by nerves that originate in different parts of the central nervous system (31).

This control can theoretically result in differences in the stimulation of fat synthesis in different fat pads. It has been described that intraabdominal fat is more innervated and bulkier than subcutaneous fat. It has also been shown that decreased activation of the parasympathetic nervous system, which occurs in obese patients and patients with type 2 diabetes, increases lipolysis and raises plasma free fatty acid concentrations, leading to insulin resistance in skeletal muscle and the liver. Elevated free fatty acids concentrations also activate a proinflammatory and proatherogenic pathway, which may thereby promote the development of atherosclerotic vascular disease and neuropathy (32).

We may therefore suppose that lipolysis increases and worsens metabolism, which may lead to macrovascular disease in patients with autonomic neuropathy affecting parasympathetic nerves. This may explain the findings reported in this study.

In conclusion this study showed that physical examination is a more accurate method of diagnosis of peripheral diabetic neuropathy. Physical examination consists of monofilament, pinprick and deep tendon reflex tests. Peripheral diabetic neuropathy was

found in nearly one fourth of patients with type 2 diabetes, and its frequency is associated with duration of diabetes, renal function, and diabetes control. Neuropathy is also associated with other diabetic microvascular complications, such as retinopathy and nephropathy. Neuropathy was associated with peripheral artery disease, but not with ischemic heart disease.

## References

- 1- Sheerwin R. Diabetes Mellitus. In: Goldman L and Bennett JC, editors. Cecil Textbook of medicine, Philadelphia, W.B. Saunders Company 2000; 1263-85.
- 2- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2001; 24(1):S5-S20.
- 3- Late Complications of Diabetes. Chapter 334: Diabetes Mellitus. Harrison's online. Editors, Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Kurt J. Isselbacher, Denis L. Kasper, Stephen

- L. Hauser and Dan L. Longo along with J. Larry Jameson, in Harrison's online 2001. The McGraw-Hill Companies
- 4- CONSENSO ALAD. Prevenção, controle e tratamento do diabetes não insulino dependente; 1995.
  - 5- Malerbi DA, Franco LJ. The Brazilian cooperative group on the study on diabetes prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose in the urban Brazilian population aged 30-69 years. *Diabetes Care* 1992; 15:1509-16.
  - 6- Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003;361:1545-51.
  - 7- American Diabetes Association, American Academy of Neurology: Consensus Statement Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 11:592-97.
  - 8- Pirart J. Diabetes Mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1:168-88, 252-63.
  - 9- Grimaldi A, Grange V, Allianic H, Passa P, Rodier M, Cornet P et al. Epidemiological analysis of patient with type 2 diabetes in France. *J Diabetes Complications* 2000; 14:247-9.
  - 10- Jaspan JB and Green AJ. The neuropathies of diabetes. In DeGroot LJ, Besser M, editors. *Endocrinology*, Philadelphia W.B. Saunders Company 1995;1545.
  - 11- Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. *Diabetes Metab* 1998; Nov. 24 suppl 3:55-65.
  - 12- Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabetic Medicine* 1995;12:566-79.
  - 13- Electrodiagnostic medicine- Daniel Dumitru. Principles of neurology science- 40 th. Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessel. Ed. McGraw-Hill- 2000; 730-31.'



- 14- Rose G, Blackburn H, Gillum R, and Prineas R: Cardiovascular Survey Methods. WHO Monograph Series, 2<sup>th</sup>, 56. 1982; Washington DC. 123-29.
- 15- Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 1076-79.
- 16- Comi G, Corbo M. Metabolic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1998; 11(5): 523-9.
- 17- Achutti AC, Medeiros AMB, Bassanesi SH, Azambuja MID, Kleins EH, Costa EA. Hipertensão Arterial no Rio Grande do Sul. *Porto Alegre: Boletim de Saúde* 1985;12: 6-34.
- 18- McPhee SJ, Pignone M. General Approach to the Patient; Health Maintenance & Disease Prevention Medical. Prevention of Cardiovascular Disease. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2003, 42<sup>th</sup>. Editors Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2003; 1-16.
- 19- Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; Mar-Apr. 45(5): 405-13.
- 20- Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. Disorders of Lipid Metabolism. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th Saunders, 2003; 1642-1705.
- 21- Baron RB Lipid Abnormalities. Tierney Jr. LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 42th 2003; Lange Medical Books/Mcgraw-Hill, New York, 1199-1211.
- 22- Assman G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713-24.
- 23- Data on File. Brazilian Society of Cardiology/Pfizer do Brazil.
- 24- CI Arden, PT Katzmarzyk National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines and obesity: Implications for Canada, *Canadian Journal of Cardiology* September 2003; 10:1171-77. [http://www.pulsus.com/CARDIOL/19\\_10/arde\\_ed.htm](http://www.pulsus.com/CARDIOL/19_10/arde_ed.htm), accessed: October 26, 2003

- 25- Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 1243-48.
- 26- Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-84.
- 27- Gall, M-A, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving H-H. Albuminuria and poor glycaemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-09.
- 28- Janka HU, Warram JH, Rand LJ, Krolewski AS. Risk factors for the progression of background retinopathy in long standing IDDM. *Diabetes* 1989; 38: 460-64.
- 29- Jaspan JB, Green AJ. The Neuropathies of Diabetes. In DeGroot LJ, Besser M, Burguer HG et al. *Endocrinology*. 3th edition, 1995; W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1536-68.
- 30- Carrington AL, Shaw JE, Van Schie CH, Abbott CA, Vileikyte L, Boulton AJ. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6-year outcome period? *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2010-5.
- 31- Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat - functional implications. *J Clin Invest* 2002;110:1243-50.
- 32- Boden, Guenther, Hoeldtke, Robert D. Nerves, Fat, and Insulin Resistance. *N Engl J Med* 2003; 349: 1966-67.

**Table 1** – Clinical characteristics and laboratory findings for all 340 study patients, and for patients with (N=75, 22%) and without neuropathy

<b>Variable</b>	<b>All patients (n=340)</b>	<b>With neuropathy (n= 75)</b>	<b>Without neuropathy (n=265)</b>	<b>P</b>
Age (years)	57.8±11	68.3±10.8	57 ± 11	P = 0.025
Sex (m/f)	137/203	39/36	98/167	P = 0.02
Duration of diabetes (years)	8 ±7	11.7±7	7±6.4	P < 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.3±5.3	28.5±5	29.6±5	NS
Systolic BP (mmHg)	138.9±25	141±27	138±24	NS
Diastolic BP (mmHg)	85±13	84±14	86±13	NS
WHR	0.96±0.07	0.97±0.06	0.96±0.07	NS
Glucose (mg/dl)	192±75.3	199±73	190±76	NS
Hemoglobin A1C (%)	8.1±2.09	8.5±2	7.9±2	P = 0.049
Total cholesterol (mg/dl)	218±53	216±51	218±54	NS
HDL cholesterol (mg/dl)	43±11	42±10	44±11	NS
LDL cholesterol (mg/dl)	136±57	144±86	140±46	NS
Triglycerides (mg/dl)	210±175	224±220	206±160	NS
BUN (mg/dl)	37.2±18.1	46±31	35±11	P < 0.001
Creatinine (mg/dl)	1.11±0.51	1.3±0.9	1.1±0.3	P < 0.001
Microalbuminuria (mg/l)*	104.3±346	189.5±475.4	80.2±296.2	P = 0.02

Results presented as mean ± standard deviation. BMI = Body Mass Index, WHR = Waist to hip ratio. \* Data for 312 patients.

**Table 2**

Table 2. Logistic regression using neuropathy as dependent variable and sex, age, HbA1c, diabetes duration, renal insufficiency (creatinine > 2mg/dL) and retinopathy as independent variables

Variables	B	SE	Significance	Exp(B)
Sex	.436	.306	0.153	1.547
Age	.015	.015	0.311	1.015
Hgb A1c	.142	.072	0.050	1.152
Renal insufficiency	1.829	.854	0.039	6.229
Retinopathy	.517	.331	0.119	1.677
DM duration	.071	.023	0.001	1.074

## **6 ARTIGO EM PORTUGUÊS**

## **PREVALÊNCIA DE NEUROPATIA DIABÉTICA E SUAS ASSOCIAÇÕES ENTRE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2**

### **RESUMO**

#### **Objetivo**

Analisar a prevalência de neuropatia diabética e fatores associados com seu desenvolvimento.

#### **Desenho da pesquisa e métodos**

Um estudo transversal foi conduzido com 340 pacientes diabéticos tipo 2, avaliados consecutivamente por exame clínico para a presença de neuropatia periférica conforme critérios dicotômicos. A percepção vibratória (diapasão), de tato (monofilamento 10 gr), temperatura e *pin prick* juntamente com reflexo aquileu e habilidade para caminhar nos calcanhares, foi realizada. A ausência de três ou mais testes foi considerada como neuropatia periférica. Um teste eletrofisiológico - reflexo de Hoffmann - foi realizado em um grupo de pacientes como padrão-ouro, para verificar a sensibilidade do exame clínico no diagnóstico de neuropatia, no qual a sensibilidade foi de 83%; a especificidade, de 91%; o valor preditivo positivo, de 63% e o valor preditivo negativo, de 90%. A evolução clínica e laboratorial foi analisada. Os testes mais sensíveis foram monofilamento, pinprick e reflexo no tendão de Aquiles.

## **Resultados**

Setenta e cinco indivíduos (22,1%) tinham neuropatia periférica. Nefropatia em 29,5% e retinopatia em 28,8%.

## **Conclusões**

Como na população diabética em geral, no grupo de pacientes diabéticos tipo 2, 22,1% tinham neuropatia diabética periférica, cuja presença estava associada ao sexo masculino, à duração do diabetes, uso de insulina, taxa plasmática de hemoglobina glicosilada, uréia, creatinina e microalbuminúria. Na regressão logística utilizando neuropatia como variável dependente e como variáveis independentes sexo, idade, duração do diabetes, hemoglobina glicosilada, creatinina e microalbuminúria, somente a duração do diabetes, creatinina e hemoglobina glicosilada foram significativamente associados a neuropatia.

## **Introdução**

O diabetes mellitus(DM) é uma desordem crônica caracterizada pelo distúrbio do metabolismo da glicose, lipídios e proteínas, causado pelo defeito ou ausência na ação da insulina. Esse transtorno no metabolismo é responsável pelo aparecimento de complicações

crônicas, afetando a macro e microcirculação (1). As manifestações de complicações microvasculares são mais freqüentemente encontradas nos olhos, rins e nervos, e aquelas da doença macrovascular, nas artérias do coração, cérebro e circulação das pernas (2,3,4).

Como a prevalência do DM aumentou de 25 para 50% na América Latina, afetando de 4 a 16% da população, um aumento dessas complicações é esperado (4). No Brasil, a prevalência de DM entre adultos foi de 7,6% (5).

O dano nos nervos no DM parece ser o resultado da interação de defeitos metabólicos, complicado por anormalidades do vasa nervorum. O dano afeta a sensibilidade periférica, inervação de pequenos músculos dos pés e controle fino vasomotor da circulação dos pés. Na neuropatia sensorial, a perda da sensação protetora leva a perda da capacidade de perceber ulceração manifesta ou incipiente. Neuropatia motora afeta os músculos requeridos para o movimento normal do pés, alterando a distribuição de forças durante o caminhar e causando espessamento da pele (calos) em sítios de peso anormal. A seguir, necrose isquêmica de tecidos abaixo dos calos leva à ruptura da pele e tecido subcutâneo resultando em uma úlcera neuropática, com aparência sem vitalidade (6).

Neuropatia é a mais freqüente complicação crônica encontrada do DM e pode ser identificada por evidência clínica ou subclínica em pacientes com DM sem outras causas de neuropatia periférica. A desordem neuropática pode afetar funções somática e/ou autonômica do sistema nervoso (7).

No clássico estudo de Pirart, 4400 pacientes diabéticos foram acompanhados prospectivamente entre 1947 e 1973, usando um critério largamente aceito. A prevalência de neuropatia de 7,5% no momento do diagnóstico e o aumento linear de mais ou menos 1,7%



por ano foi encontrado. Após 10 a 15 anos do diagnóstico, a prevalência aumentou para 20 a 30% e, após 25 anos, a frequência de neuropatia alcançou os 50% (8).

A frequência de neuropatia pode diferir dependendo do critério utilizado para o diagnóstico. A exemplo de um estudo de base populacional em Paris, na França, entre 5548 pacientes com diabetes mellitus tipo 2(DM2) (média de idade= 63 anos) 37% dos indivíduos apresentavam, pelo menos, uma complicação crônica.(9). Outro estudo de base populacional na Inglaterra mostrou que 42% dos pacientes com DM2 tinham evidência clínica de neuropatia. Os autores concluíram que neuropatia não poderia ser diagnosticada através de história médica somente. Eles sugerem que os pacientes deveriam passar por um exame cuidadoso dos pés para investigar perda de sensibilidade e avaliação da circulação a cada ano.

A forma mais prevalente de neuropatia diabética é, predominantemente, a polineuropatia sensorial(PND). Na maioria dos casos, os sintomas são moderados ou ausentes e a presença de neuropatia é detectada pelo exame clínico. Em estágios avançados pode revelar diminuição ou ausência de reflexo Aquileu, diminuição da sensibilidade vibratória e perda distal da sensibilidade cutânea e tato. Temperatura e dor (pinprick) ocorrem precocemente (10).

O grupo Neurodiab sugere que a PND afeta, pelo menos, 30% dos pacientes com DM. Para o diagnóstico, a história e testes simples deveriam ser realizados para avaliar a sensibilidade periférica, incluindo sensibilidade para pinprick, tato, vibração, pressão e reflexo Aquileu (11).

Apesar de ser uma complicação comum do DM, neuropatia foi menos estudada quando comparada com rins, olhos e complicações macrovasculares (12).

Métodos simples, precisos, de baixo custo e reprodutíveis deveriam ser usados em estudos para identificar pacientes com neuropatia. De acordo com isso nós decidimos usar um teste fácil para o diagnóstico de PND. Este teste usa uma variável dicotômica, sim ou não, obtida através de seis testes neurológicos que verificam a integridade das mais importantes fibras em nervos que poderiam ser afetados na neuropatia diabética.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de PND usando um método clínico sensível e identificar fatores associados com o desenvolvimento dessa complicação.

## **Métodos**

### **Pacientes e avaliação neurológica**

Um estudo transversal foi conduzido com 340 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, definidos de acordo com critérios da Organização Mundial da Saúde(OMS). Os pacientes envolvidos no estudo foram atendidos consecutivamente no ambulatório de diabetes do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Brasil de 2001 a 2002.

O exame neurológico foi executado para avaliar a sensibilidade, reflexos profundos e força, usando seis testes com respostas , sim ou não. O paciente permanecia deitado, com os olhos fechados, quando os testes sensoriais eram realizados. O dorso e ponta do primeiro dedo foram usados para testar sensibilidade. Para testar a sensibilidade tátil, foi usado o monofilamento de 10 gr de Semmes-Weinstein, pinprick para testar dor, sensibilidade vibratória com diapasão de 128 ciclos e sensibilidade térmica testada usando um cilindro com

diferentes temperaturas de cada lado. O reflexo tendinoso profundo foi pesquisado sobre o tendão de Aquiles com um martelo de reflexos. A força muscular foi testada através da

capacidade do paciente de caminhar sobre os calcanhares. Neuropatia foi considerada quando três ou mais testes foram negativos.

Os critérios de exclusão foram de história ou exame clínico sugestivo de compressão de raiz nervosa, hipotireoidismo ou uso de drogas capazes de causar neuropatia periférica.

## **Exame Neurológico**

Para verificar a sensibilidade e especificidade do questionário Michigan e exame neurológico no diagnóstico de neuropatia, o reflexo de Hoffmann foi estudado em um grupo de pacientes. O eletromiógrafo Nikon Kohden-Neuropac® foi usado e o reflexo de Hoffmann, foi escolhido para ser testado devido a sua rapidez, fácil execução e custo mais baixo, quando comparado com eletromiografia completa. O teste dá a latência e a amplitude de respostas do nervo periférico para um estímulo elétrico de intensidade aumentada aplicada sobre o nervo tibial da perna; e identifica neuropatia axonal, desmielinizante ou combinada. Um indivíduo com reflexo H, normal raramente terá neuropatia(13).

O exame foi realizado em ambiente com temperatura amena (25°C) e aquecimento da perna do paciente, quando necessário, para evitar interferência no registro. Com o paciente deitado em posição ventral, um eletrodo foi colocado na metade da distância entre a fossa poplíteia e o maléolo medial sobre o ponto motor do gastrocnêmio medial e outro eletrodo sobre o tendão de Aquiles no calcanhar. Estimulação submáxima para ativar fibras largas 1 a aferentes com pouca ou nenhuma ativação de fibras motoras foi aplicada com estímulo farádico de 0,5 a 1,0 ms de intensidade aumentada, aplicada na fossa poplíteia e controlado por meio de um gráfico mostrado em uma tela.

A latência e a amplitude da onda foi medida por um eletromiógrafo que foi usado para definir neuropatia. A latência normal da população não diabética, é de  $29,8 \pm 2,74$  ms(13). A presença de qualquer distúrbio na condução nervosa foi considerada neuropatia diabética.

O reflexo de Hoffmann foi usado como padrão ouro para testar o exame neurológico e checar a sensibilidade do exame clínico.

### **Evolução clínica e laboratorial**

Os pacientes responderam a um questionário padrão incluindo idade, sexo, etnia (autodefinida com branco e não branco), duração conhecida do diabetes, tratamento do diabetes e hábito de fumar. Fumantes foram definidos como aqueles que fumavam no momento do estudo ou aqueles que tinham fumado por um ano ou mais e que não tinham abandonado pelo menos seis meses antes da avaliação. Os pacientes foram pesados com roupas leves, sem sapatos; a altura foi registrada e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso em quilogramas sobre a altura em metro quadrado. A cintura foi medida na parte mais estreita do tronco, a circunferência do quadril foi medida na parte mais larga desse e o índice cintura-quadril (ICQ) foi calculado. A pressão arterial foi medida duas vezes após dez minutos de repouso, usando um esfigmomanômetro aneróide padronizado (fase 1 e 5 de Korotkoff). Um paciente foi classificado como hipertenso quando a pressão arterial era maior ou igual a 140/90 mmHg ou quando drogas anti-hipertensivas estavam em uso. Doença arterial coronariana foi definida como a presença de angina ou possível infarto de acordo com o questionário cardiovascular da OMS (12) e/ou anormalidades compatíveis com isquemia ou necrose no eletrocardiograma (ECG) de repouso (Código Minnessota). Código Minnessota = padrão Q e QS (1.1-2, 1.3), ST(J) juncional e depressão do segmento ST(4.1-4); onda T

apiculada (5.1-3) e bloqueio completo de ramo esquerdo (14).

Exame de fundo de olho foi realizado usando oftalmoscopia indireta com pupilas dilatadas por um oftalmologista treinado. A presença de retinopatia(RD) foi graduada como: 1) nenhum sinal de RD; 2) RD não-proliferativa (microaneurismas, hemorragia e exsudatos duros) ou 3) RD proliferativa (formação de neovascularização e/ou crescimento de tecido fibroso dentro da cavidade vítrea).

Doença vascular periférica(DVP) foi diagnosticada pela presença de claudicação intermitente, avaliada pelo questionário de doença cardiovascular da OMS (12), e/ou ausência de pulso tibial posterior ao exame clínico.

Glicose foi medida pelo método da glicose-oxidase; a hemoglobina glicosilada, por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC, Merck-Hitachi L-9100 analisador de hemoglobina glicosilada, valores de referência : 4,7- 6.0%, Merck, Darmstadt, Alemanha), creatinina, pela reação de Jaffé; colesterol e triglicerídeos por método enzimático colorimétrico, e o HDL colesterol, pelo método homogêneo direto. O LDL colesterol foi estimado pela equação de Friedwald ( $LDL-c = CT - (TG/5 + HDL-C)$ ).

Albuminúria foi medida por imunoturbidimetria (Cobas mina Roche) em uma amostra de urina estéril ou em amostra de 24 horas. A perda de proteína foi classificada de acordo com a presença de albumina em amostra de urina ao acaso, de acordo com a classificação que segue:albuminúria normal até 16 mg/dl, microalbuminúria de 17 a 176 mg/dl e macroalbuminúria acima de 176 mg/dl) (15).

Insuficiência renal foi definida como taxa de creatinina maior do que 1,99 mg/dl. Pacientes com doença renal em estágio terminal (em diálise), o diagnóstico de nefropatia diabética foi presumido quando proteinúria, hipertensão e retinopatia estavam presentes e não havia evidência de outra doença renal.

## **Análise Estatística**

Teste T de student, teste U de Mann-Whitney, Qui-Quadrado( $X^2$ ) e análise da variância (ANOVA) foram usados para comparação de variáveis paramétricas e não paramétricas. Modelos de regressão logística múltipla foram usados para avaliar possíveis fatores de risco para neuropatia (variável dependente), controlando para efeito de potencial confusão. Variáveis independentes nesse modelo foram selecionadas de acordo com a significância em análise univariada e relevância biológica. Os resultados foram expressos como média $\pm$  desvio-padrão, como mediana (limite da variação) para variáveis sem distribuição normal ou como porcentagem de pacientes com característica analisada. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados ser estatisticamente significantes. Os cálculos foram efetuados pelo programa estatístico SPSS 10.0 e EPIINFO versão 6,04d.

## **Resultados**

Dados de 340 pacientes diabéticos tipo 2.

Os trezentos e quarenta pacientes incluídos neste estudo tinham as seguintes características: idade =  $57,8 \pm 11$  anos, duração de diabetes =  $8 \pm 6,7$  anos, IMC =  $29,3 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>, ICQ =  $0,96 \pm 0,07$  e 40% de homens.

A frequência de uso de insulina, sozinha ou com agente oral, foi de 47%; hábito de fumar estava presente em 17% e hipertensão em 65,8%. Nefropatia diabética estava presente em 92 (29,5%); 9 pacientes (2,7%) tinham insuficiência renal e retinopatia em 97 (28,8%).

Mais da metade dos pacientes tinham perfil lipídico desfavorável; colesterol total maior de 200 mg/dl em 59%, LDL colesterol maior de 100 mg/dl em 78,5%, HDL colesterol

menor de 45 mg/dl em 60%, triglicerídeos maior de 150mg/dl em 55% dos indivíduos.

A prevalência de pacientes identificados com neuropatia diabética através do questionário Michigan (46%) foi o dobro daquela encontrada pelo método de exame físico (22%), mas o exame físico foi mais sensível em diagnosticar neuropatia periférica diabética. Questionário Michigan: sensibilidade 67%, especificidade 77%; exame físico: sensibilidade 83% e especificidade 91%. Por ser mais sensível, somente o exame neurológico foi usado para estabelecer o diagnóstico de neuropatia.

Setenta e cinco pacientes (22%) tinham neuropatia diabética ao exame clínico. Estes pacientes eram mais velhos, tinham duração do diabetes e uso de insulina há mais tempo do que os pacientes sem neuropatia. A hemoglobina glicosilada, uréia, creatinina, microalbuminúria eram mais elevadas entre os pacientes com neuropatia. Nenhuma diferença foi encontrada quando comparados IMC, ICQ, HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos, pressão arterial sistólica e diastólica entre os dois grupos de pacientes(tabela 1).

**Tabela 1** -Características clínicas e laboratoriais de 340 pacientes estudados e aqueles com e sem neuropatia.

<b>Variável</b>	<b>Todos pacientes (n=340)</b>	<b>Com neuropatia (n=75)</b>	<b>Sem neuropatia (n=265)</b>	<b>Estatística</b>
idade (anos)	57,8±11	68,3±10,8	57 ± 11	P = 0,025
Sexo (m/f)	137/203	39/36	98/167	P = 0.02
Duração do diabetes(anos)	8 ±7	11,7±7	7±6,4	P < 0,001
IMC (Kg/m2)	29,3±5,3	28,5±5	29,6±5	Ns
Pressão sistólica (mmHg)	138,9±25	141±27	138±24	Ns
Pressão diastólica (mmHg)	85±13	84±14	86±13	Ns
ICQ	0,96±0,07	0,97±0,06	0,96±0,07	Ns
Glicose (mg/dl)	192±75,3	199±73	190±76	Ns
Hemoglobina A1C(%)	8,1±2,09	8,5±2	7,9±2	P = 0,049
Colesterol total (mg/dl)	218±53	216±51	218±54	Ns
HDL colesterol (mg/dl)	43±11	42±10	44±11	Ns
LDL colesterol(mg/dl)	136±57	144±86	140±46	Ns
Triglicerídios (mg/dl)	210±175	224±220	206±160	Ns
Uréia (mg/dl)	37,2±18,1	46±31	35±11	P < 0,001
Creatinina (mg/dl)	1,11±0,51	1,3±0,9	1,1±0,3	P < 0,001
Microalbuminuria (mg/l)*	104,3±346	189,5±475,4	80,2±296,2	P = 0,02

Os resultados são apresentados como média ± desvio-padrão IMC= índice de massa corporal ICQ = índice cintura-quadril \* Dados de 312 pacientes

Neuropatia foi significativamente associada com o sexo masculino ( $X^2 = 5,4$ ;  $p = 0,019$ ), resposta positiva ao questionário Michigan ( $X^2 = 23,4$ ;  $p < 0,001$ ), história de claudicação intermitente ( $X^2 = 15,4$ ;  $p < 0,001$ ), ausência de pulso tibial posterior ( $X^2 = 6,2$ ;  $p = 0,013$ ), hemoglobina glicosilada > 7% ( $X^2 = 5,5$ ;  $p = 0,019$ ), qualquer grau de retinopatia ( $X^2 = 21$ ;  $p < 0,001$ ), hábito de fumar ( $X^2 = 5,9$ ;  $p = 0,052$ ). Não houve associação significativa entre neuropatia e hipertensão, uso de álcool, peso, modelo corporal e raça.

Para verificar que variável fora mais importante para o desenvolvimento de neuropatia



foi utilizado o modelo de regressão logística. A presença de neuropatia foi usada como variável dependente e, como variáveis independentes, sexo, idade, duração do diabetes, hemoglobina glicosilada, insuficiência renal e presença de retinopatia. Os resultados mostraram que a duração do diabetes ( $p = 0,001$ ), insuficiência renal ( $p = 0,039$ ) e hemoglobina glicosilada ( $p = 0,05$ ) foram significativamente associados com a presença de neuropatia.(tabela 2)

Tabela 2. Regressão logística usando como variável dependente a presença de neuropatia e como variáveis independentes sexo, idade, duração do diabetes, HbA1c, insuficiência renal (creatinina > 2mg/dL) e a presença de retinopatia

Variáveis	B	Erro padrão	Significância	Exp(B)
Sexo	.436	.306	0.153	1.547
Idade	.015	.015	0.311	1.015
Hgb A1c	.142	.072	0.050	1.152
Insf.Renal	1.829	.854	0.039	6.229
Retinopatia	.517	.331	0.119	1.677
Duração de DM	.071	.023	0.001	1.074

Nefropatia diabética foi diagnosticada em 92 pacientes: microalbuminúria=19,2%, macroalbuminúria= 3,2% e proteinúria=7,1%. Nove pacientes (2,7%) tinham insuficiência renal. Metade desses pacientes, (33;44%), tinham neuropatia comparado a somente um quinto, (36:16,4%), daqueles com ausência de microalbuminúria que tinham neuropatia ( $X^2 = 18,7$ ;  $p < 0,001$ ). A idade, IMC, ICQ, HDL e LDL foram similares nos três grupos. Duração do diabetes , pressão arterial sistólica, colesterol total, triglicerídeos, uréia, creatinina foram diferentes entre os três grupos, aumentando com a perda protéica progressiva. A prevalência de pacientes com neuropatia foi significativamente diferente nos grupos de pacientes com

proteinúria(36%) e no grupo de pacientes sem proteinúria(15%)( $X^2 = 11,6$ ;  $p = 0,001$ ). Os pacientes com macroalbuminúria tinham duração do diabetes mais longa que os outros grupos.

A frequência de neuropatia foi significativamente maior para 19 pacientes com grau moderado de perda de função renal (creatinina  $> 1,4$  mg/dl a  $1,9$  mg/dl) e sete com insuficiência renal (creatinina  $>$  ou  $=$  a  $2$  mg/dl) ( $X^2 = 17$  e  $66$ , respectivamente) do que aqueles com taxas de creatinina normal( $0,001$ ).

O exame do fundo de olho mostrou que 239 indivíduos (71%) tinham fundo de olho normal e 97 (28,8%) tinham retinopatia. Destes pacientes com retinopatia, a maioria, (70; 20,6%), tinha lesões pré-proliferativas e 27 (8%) tinham lesões proliferativas. A prevalência de neuropatia foi 15,5% nos pacientes sem retinopatia,mas no grupo de indivíduos com retinopatia, pré-proliferativa e proliferativa, a prevalência foi duas vezes maior(38,6% e 37%)( $X^2 = 16$ ;  $p < 0,001$ ). A diferença de prevalência de neuropatia foi também evidente no grupo de pacientes com retinopatia e hemoglobina glicosilada alta ( $>7\%$ )( $X^2 = 11,5$ ;  $p = 0,003$ ). Houve um aumento na significância estatística na duração do diabetes, pressão arterial sistólica, uréia, creatinina, triglicerídeos e colesterol total com a progressão da retinopatia.

A comparação de não-fumantes e ex-fumantes ( $n = 284$ ) com fumantes ( $n = 56$ ) não revelou nenhuma diferença significativa entre idade, tempo de diagnóstico, pressão arterial sistólica e diastólica, glicose, hemoglobina glicosilada, uréia, creatinina, microalbuminúria e hematócrito. Os fumantes, entretanto, tinham contagem de leucócitos mais alta (8030) do que os não-fumantes e ex-fumantes (6567) ( $p = 0,003$ ). A prevalência de neuropatia não foi diferente entre fumantes e ex-fumantes.

Dos 173 pacientes hipertensos 38 (22%) tinham neuropatia e não foram estatisticamente diferentes dos pacientes com diabetes e sem hipertensão 55 (33%) ( $X^2 = 0,003$ ;  $p = 0,87$ ).

Conforme o questionário Rose, 50 (14,7%) pacientes tinham angina pectoris e, 12 (24%) deles tinham neuropatia periférica; dos 290 pacientes sem angina 63 (21,7%) apresentavam neuropatia e estas percentagens não foram estatisticamente diferentes.

Os 244 pacientes que tinham realizado o ECG de repouso foram divididos em três grupos de acordo com o código Minnessota: 194 com ECG normal, 32 com provável isquemia e 17 com provável infarto. A comparação desses grupos revelou que pacientes com provável isquemia ou infarto tinham mais tempo de diagnóstico e concentração de uréia mais alta do que aqueles com ECG normal. Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos nas variáveis que seguem: idade, pressão sanguínea, medidas antropométricas, glicose, hemoglobina glicosilada, colesterol, LDL, HDL, triglicerídeos, creatinina e microalbuminúria. A prevalência de neuropatia entre os três grupos foi similar, mas uma maior percentagem de pacientes com neuropatia foi encontrada nos pacientes com provável isquemia ou infarto(27%) do que para pacientes com achados normais no ECG (17%), e esta diferença foi estatisticamente significativa( $X^2 = 2,9$ ;  $p = 0,08$ ).

Houve significativa associação entre doença arterial periférica(DAP) e neuropatia ( $X^2 = 6,3$ ;  $p = 0,012$ ). Sessenta por cento dos pacientes com DAP tinham neuropatia.

O exame clínico no diagnóstico de neuropatia tinha uma sensibilidade de 83%, especificidade de 91%, valor preditivo positivo de 63% e valor preditivo negativo de 90%. Para medir a sensibilidade do exame clínico, cada um dos seis testes neurológicos foi testado contra o padrão-ouro, reflexo de Hoffmann. A sensibilidade e especificidade para os

diferentes testes foram: monofilamento 100% e 87%; pinprick 100% e 80%; reflexo no tendão de Aquiles 75% e 89%; sensibilidade vibratória 83% e 68%; discriminação térmica 83% e 68%; caminhar nos calcanhares 100% e 67%, respectivamente.

Estudou-se também a associação de dois testes do exame neurológico. Verificou-se que a associação do teste do pinprick e monofilamento juntos mostrava uma sensibilidade(S) de 100%, especificidade(E) de 61%, valor preditivo positivo(VPP) 60% e valor preditivo negativo(VPN) 100%. Quando analisados os testes do pin prick com o reflexo Aquiliano combinados observou-se S= 85%, E=61%, VPP=63% e VPN=84% e quando o mesmo foi feito com o monofilamento e reflexo Aquiliano obteve-se S=92%, E=63%, VPP=63% e VPN=92%.

Desta maneira a associação não melhorou a sensibilidade do exame clínico no diagnóstico de neuropatia, porém, do ponto de vista prático, talvez seja interessante utilizar o teste do monofilamento e do reflexo Aquiliano pela maior facilidade em sua aplicação.

## **Discussão**

A apresentação mais freqüente da neuropatia diabética é a polineuropatia. O propósito deste estudo foi conduzir uma avaliação neurológica acurada de um grupo de pacientes com DM2 para medir a prevalência de neuropatia diabética clinicamente identificável e associações clínicas e achados laboratoriais.

Os seis parâmetros no exame neurológico visa identificar lesões em qualquer tipo de fibra de nervo sensitivo ou motor nas pernas. Como as pernas são as partes mais afetadas, foi suposto que pacientes com sinais de neuropatia em suas pernas representariam indivíduos nos quais essa complicação diabética foi completamente explícita.

Nosso estudo encontrou prevalência de 22% de neuropatia diabética a qual foi similar aquela descrita no clássico estudo de Pirart, que encontrou uma prevalência de 20 a 30% de casos após 10 a 15 anos de doença (8). Essa prevalência foi também encontrada em outros estudos (16). Na maioria dos aspectos, nossos pacientes foram comparáveis à outras populações de diabéticos as quais são caracteristicamente obesos, com hipertensão, dislipidemias e doença arterial coronariana.

Sessenta e seis pacientes eram hipertensos. Estudos têm mostrado que 40-50% dos pacientes com DM2 são hipertensos. Nesta amostra, a mais alta prevalência de hipertensão foi atribuída ao maior número de sujeitos com sobrepeso ou obesos (84%), ou por vício de seleção, que pode ter resultado do fato que nosso ambulatório centraliza a maioria dos pacientes severamente afetados.

Somente 17% dos pacientes eram fumantes, mas 36,2% eram ex-fumantes. De acordo com dados de estatística regional, ao redor de 40% dos adultos no sul do Brasil são fumantes (17). Nos Estados Unidos, a taxa em adultos está abaixo de 23% , mas as taxas estão subindo em jovens (18). A análise de fumantes e não-fumantes revelou que 53% tinham tido algum contato com uso de tabaco e esta prevalência está próxima da descrita nessa região. Essa baixa prevalência de fumantes poderia estar associada a uma nova tendência para parar de fumar ou pouca informação dos fumantes.

O fumo de cigarros aumenta o risco de nefropatia, retinopatia e neuropatia diabética, provavelmente por efeito metabólico em combinação com inflamação aumentada e disfunção endotelial(19).

O fato de que nenhuma diferença na prevalência de neuropatia entre fumantes, ex-fumantes e não fumantes foi encontrado neste estudo pode ser explicado pela baixa

percentagem de fumantes atuais.

A dislipidemia característica em pacientes com DM2 é a hipertrigliceridemia com baixo HDL colesterol. Neste estudo, mais da metade dos pacientes tinham um perfil lipídico desfavorável. Triglicédeos foram mais altos que 150 mg/dl em 55%, HDL mais baixo que 45 mg/dl em 60% e colesterol mais alto que 200 mg/dl em 59%. Entretanto, 28% dos pacientes tinham colesterol mais alto que 240 mg/dl e 44% tinham triglicédeos mais altos que 200 mg/dl, os quais são taxas anormais para a população em geral, encontradas na literatura(20).

Nenhuma definição consensual sobre a prevalência de hiperlipidemias, é encontrada na literatura porque uma taxa normal de lipídios plasmáticos não tem sido estabelecida. Na população ocidental, os valores de colesterol são aproximadamente 20% mais altos do que na população asiática (21).

Um quarto da população canadense recentemente foi considerada elegível para terapia com drogas devido à hipercolesterolemia pelo Programa Nacional de Educação em Colesterol e Painel de Tratamento em Adultos (ATP III) (16% de homens e 9,5% de mulheres) (22).

Hipercolesterolemia acima de 200 mg/dl foi encontrada em mais de 40% de 81.000 indivíduos participantes de um levantamento de hiperlipidemia na população geral no Brasil. Estes resultados sugerem que a prevalência desta desordem lipídica está aumentando(23).

Essa alta prevalência da taxa de colesterol total, acima do limite recomendado de 200 mg/dl, poderia ser uma das causas para o risco aumentado de doença arterial coronariana encontrado nos pacientes com diabetes(24).

Um terço dos pacientes tinha algum grau de perda de proteína, que pode ser um sinal de nefropatia diabética. Na literatura a prevalência de nefropatia entre pacientes diabéticos tipo 2 é aproximadamente a mesma. Há uma estreita associação entre neuropatia, nefropatia e

retinopatia (25,26). Hipertensão tem mostrado ser um fator de risco independente para o desenvolvimento e progressão de nefropatia (27), retinopatia (28) e, mais recentemente, neuropatia. Essa associação sugere que disfunção vascular pode ser um mecanismo comum, que explica todas as complicações crônicas do diabetes.

No presente estudo, aproximadamente metade dos pacientes com microalbuminúria tinham neuropatia de acordo com achados em outros estudos.

A mesma associação positiva entre hemoglobina glicosilada, taxas de uréia e creatinina e neuropatia está descrita em vários outros estudos(29).

Essas associações foram também encontradas neste estudo após controlados para sexo, idade e presença de retinopatia. A duração do diabetes ( $p = 0,001$ ), a insuficiência renal ( $p = 0,039$ ) e a hemoglobina glicosilada ( $p = 0,05$ ) foram significativamente associadas com neuropatia.

Quando neuropatia e diabetes estão associados com alcoolismo, insuficiência renal ou outras causas de neuropatia periférica, não é possível determinar a real contribuição de cada um destes fatores (29).

Sessenta e dois indivíduos(18,2%) tinham doença arterial periférica e esta complicação macrovascular estava associada com um aumento no número de pacientes com neuropatia. Tem sido descrito que a diminuição da velocidade de condução em nervo motor e a percepção do limiar de pressão, os quais são vistos em indivíduos com neuropatia, estão associados com

desenvolvimento de úlceras e amputação em extremidades inferiores, respectivamente. Essa poderia ser uma evidência para essa associação e o tratamento do paciente quando tais complicações ocorrem juntas (30).

Ao contrário do que se pensava previamente, estudos com ratos tem mostrado que ambas gorduras, intra-abdominal e subcutânea são inervados pelo sistema nervoso parassimpático e cada almofada de gordura é suprida por nervos que se originam em diferentes partes do sistema nervoso central (31).

Esse controle pode resultar em diferenças na estimulação da síntese de gorduras em diferentes depósitos de gordura. Está descrito que a gordura intra-abdominal é mais inervada e mais volumosa do que a gordura subcutânea. Também mostrou que aumentando a ativação do sistema nervoso parassimpático, o qual ocorre em pacientes obesos e diabéticos tipo 2, aumentam a lipólise e a liberação de ácidos graxos livres no plasma, levando à resistência insulínica no músculo esquelético e fígado. Taxas elevadas de ácidos graxos livres no plasma também ativa uma via pró-inflamatória e pró-aterogênica a qual pode promover o desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica e neuropatia (32).

Nós podemos, por isso inferir que lipólise piora o metabolismo, o qual pode levar a doença macrovascular em pacientes com neuropatia autonômica afetando nervos parassimpáticos. Isto pode explicar os achados relatados nesses estudo.

Em conclusão, este estudo mostrou que o exame físico é o método mais acurado de diagnóstico de neuropatia periférica diabética. O exame físico consiste de monofilamento, pinprick e reflexo Aquileu. Neuropatia periférica diabética foi encontrada em aproximadamente um quarto dos pacientes com diabetes tipo 2 e sua frequência está associada com a duração do diabetes, função renal e controle do diabetes. Neuropatia está também



associada com outras complicações microvasculares como retinopatia e nefropatia.

Neuropatia estava associada com doença arterial periférica, mas não com doença cardíaca isquêmica.

### **Agradecimentos**

O Hospital Escola São Vicente de Paulo de Passo Fundo destinou uma doação de CR\$ 1500,00 reais para pagamento de exames de rotina. O Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre realizou graciosamente dosagens de hemoglobina glicosilada e microalbuminúria.

### **Bibliografia**

- 1 - Sheerwin R. Diabetes Mellitus. In: Goldman L and Bennett JC, editors. Cecil Textbook of medicine, Philadelphia, W.B. Saunders Company 2000; 1263-85.
- 2 - Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2001; 24(1):S5-S20.

- 3 - Late Complications of Diabetes. Chapter 334: Diabetes Mellitus. Harrison's online. Editors, Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Kurt J. Isselbacher, Denis L. Kasper, Sthefen L. Hauser and Dan L. Longo along with J. Larry Jameson, in Harrison's online 2001. The McGraw-Hill Companies.
- 4 - CONSENSO ALAD. Prevenção, controle e tratamento do diabetes não insulino dependente, 1995.
- 5 - Malerbi DA, Franco LJ. The Brazilian cooperative group on the study on diabetes prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose in the urban brazilian population aged 30-69 years. Diabetes Care 1992; 15:1509-16.
- 6 - Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. Lancet 2003; 361:1545-51.
- 7 - American Diabetes Association, American Academy of Neurology: Consensus Statement Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1988; 11:592-97.
- 8 - Pirart J. Diabetes Mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978; 1:168-88, 252-63.
- 9 - Grimaldi A, Grange V, Allianic H, Passa P, Rodier M, Cornet P et al. Epidemiological analysis of patient with type 2 diabetes in France. J Diabetes Complications 2000; 14: 247-9.
- 10 - Jaspan JB and Green AJ. The neuropathies of diabetes. In De Groot LJ, Besser M, editors. Endocrinology, Philadelphia W.B. Saunders Company 1995;1545.

- 11 - Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. Diabetes Metab 1998; Nov. 24 suppl 3:55-65.
- 12 - Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. Diabetic Medicine 1995;12:566-79.
- 13- Electrodiagnostic medicine- Daniel Dumitru. Principles of neurology science- 40 th. Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessel. Ed. McGraw-Hill- 2000; 730-31.
- 14 - Rose G, Blackburn H, Gillum R, and Prineas R: Cardiovascular Survey Methods. WHO Monograph Series, 2 th Edition, 56. 1982, Washington DC. 123-29.
- 15 - Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. Diabetes Care 1998; 21: 1076-79.
- 16 - Comi G, Corbo M. Metabolic neuropathies. Curr Opin Neurol 1998; Oct; 11(5): 523-9.
- 17 - Achutti AC, Medeiros AMB, Bassanesi SH, Azambuja MID, Kleins EH, Costa EA. Hipertensão Arterial no Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Boletim de Saúde 1985;12: 6-34.
- 18 - McPhee SJ, Pignone M. General Approach to the Patient; Health Maintenance & Disease Prevention Medical. Prevention of Cardiovascular Disease. Current Medical Diagnosis & Treatment 2003, 42 th Edition. Editors Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Lange Medical Books/McGraw-Hill 2003; 1-16.

- 19 - Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; Mar-Apr, 45(5): 405-13.
- 20 - Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. Disorders of Lipid Metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Saunders 2003; 1642-1705.
- 21 - Baron RB. Lipid Abnormalities. Tierney Jr. LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 42th edition, 2003; Lange Medical Books/Mcgraw-Hill, New York, 1199-1211.
- 22 - Assman G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713-24.
- 23 - Data on File. Brazilian Society of Cardiology/Pfizer do Brazil.
- 24 - CI Arden, PT Katzmarzyk. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines and obesity: Implications for Canada, *Canadian Journal of Cardiology* September 2003, Volume 19, Number 10:1171-77. [http://www.pulsus.com/CARDIOL/19\\_10/arde\\_ed.htm](http://www.pulsus.com/CARDIOL/19_10/arde_ed.htm). Accessed October 26, 2003.
- 25 - Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; **19**: 124-48.

- 26 - Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1996; **39**: 1377-84.
- 27 - Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycaemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; **44**: 1303-09.
- 28 - Janka HU, Warram JH, Rand LJ, Krolewski AS. Risk factors for the progression of background retinopathy in long standing IDDM. *Diabetes* 1989; **38**: 460-64.
- 29 - Jaspan JB, Green AJ. The Neuropathies of Diabetes. In: DeGroot LJ, Besser M, Burguer HG et al. *Endocrinology*, 3th edition , 1995. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1536- 68.
- 30 - Carrington AL, Shaw JE, Van Schie CH, Abbott CA, Vileikyte L, Boulton AJ. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6-year outcome period? *Diabetes Care* 2002; Nov, 25(11):2010-5.
- 31 - Kreier F, Fliers E, Voshol PJ et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat - functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110:1243-50.
- 32 - Boden, Guenther, Hoeldtke, Robert D. Nerves, Fat, and Insulin Resistance. *N Engl J Med* 2003; 349: 1966-67.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora este estudo não seja de base populacional acredita-se que os pacientes estudados possam representar uma amostra da população, em virtude da convocação pela mídia, gratuidade do exame e a inclusão consecutiva de um grande número de pacientes.

Uma limitação deste estudo é que a presença de nefropatia diabética é melhor definida quando 2 ou 3 amostras de urina para pesquisa de microalbuminúria são realizadas. Nesta avaliação realizou-se apenas uma amostra por motivos do custo deste exame.

# **ANEXOS**

## **ANEXO I**

### **ESTUDO DE PREVALÊNCIA EM PACIENTES COM DIABETES**

## MELLITUS TIPO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Gostaríamos de convidá-lo à participar de um estudo que estamos realizando. O diabetes é uma doença capaz de causar complicações crônicas. Estas dependem do tempo que o indivíduo tem o diabetes e do grau do controle nos níveis da glicose durante este tempo. Muitos pacientes apresentam estas complicações leves e outros mais severas afetando a visão, os rins, os nervos e a circulação.

Este estudo procura descobrir os pacientes que ainda não têm conhecimento das complicações bem como acompanhar melhor aqueles já diagnosticados para saber qual a melhor forma de orientá-los na prevenção e no tratamento com o objetivo de melhorar a qualidade de vida. Também desejamos identificar as características das pessoas que possam desenvolver estas complicações com mais facilidade.

As pessoas que participarem receberão os cuidados médicos habituais no tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

Se você concordar em participar do estudo serão obtidos as seguintes informações através do exame médico, eletrocardiográfico e laboratorial: peso, altura, circunferência abdominal e do quadril, medida da pressão arterial, exame de fundo de olho, exame neurológico específico bem como aplicação de um questionário que inclui desde identificação até sintomas que venham sentindo.

Será realizado também coleta de sangue e urina, os quais serão utilizados para medir glicose, triglicerídeos, colesterol e frações, EQU e cultura de urina. Amostra de sangue e

urina será enviado ao HCPA para realização de microalbuminúria e hemoglobina glicosilada.



Se você decidir participar estará colaborando para que os médicos tenham conhecimento da prevalência de complicações crônicas do DM2 em Passo Fundo, sendo assim, poderão orientar melhor seus pacientes para evitar ou retardar essas complicações o máximo possível.

Seu atendimento será realizado através do que se conhece de melhor, pela equipe que o estará assistindo.

Se você decidir não participar, será igualmente atendido e caso você decidir ser estudado mas mudar de idéia durante a investigação poderá sair a qualquer momento, porém, deverá comunicar a alguém da pesquisa.

Estamos a disposição para responder qualquer dúvida que você tiver.

O Sr(a) concorda em participar?

---

Paciente/Responsável

---

Pesquisador

Data \_\_/\_\_/200\_\_

## ANEXO II

**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS  
QUESTIONÁRIO**

**FICHA CLÍNICA DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE DIABÉTICO**

Número.....

Prontuário 

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**1. IDENTIFICAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_  
 Fone 1: \_\_\_\_\_ Fone 2: \_\_\_\_\_ sexo  1-masculino 2-feminino  
 Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Endereço: Rua: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_  
 Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_  
 Endereço (fone) vizinho/parente: \_\_\_\_\_  
 Médico/aluno: \_\_\_\_\_ / CRM: \_\_\_\_\_

Entre as seguintes opções, como você se sente ?

1- BRANCO 2- PRETO 3- MULATO 4- ORIENTAL 5- INDIO 6- OUTROS

**2. DADOS DE DIAGNÓSTICO**

Quanto tempo de diagnóstico do DM? \_\_\_ anos Data do Diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_

Qual o seu tratamento para o DM?

- |                  |                               |
|------------------|-------------------------------|
| 1. apenas dieta  | 4. sulfoniluréia + metformina |
| 2. sulfoniluréia | 5. insulina                   |
| 3- metformina    | 6. agente oral+insulina       |

Se insulina, quanto tempo após diagnóstico do DM? \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ meses

Na ocasião do diagnóstico do DM você foi internado? \_\_\_\_\_

motivo: \_\_\_\_\_

Impressão do examinador: Tipo de DM  1.DM tipo 1    2. DM tipo 2    3. Não classificável

Dose de insulina: \_\_\_\_\_

Hipoglicemiante oral(nome e dose); \_\_\_\_\_

Utiliza outra(s) medicações? \_\_\_\_\_

Tem alguma outra doença? \_\_\_\_\_

Sr(a) fuma? (fumo atual)  1.Sim  2.Não

Se **SIM**, quantos cigarros por dia?  Que idade iniciou a fumar?  anos

tipo de fumo  1.cigarro  2.charuto  3.cachimbo

Sr(a) já fumou? (fumo passado)  1.Sim  2.Não

Se **SIM**, Quantos cigarros por dia?  Que idade iniciou a fumar?  Há quanto tempo

parou de fumar ?  (anos)  (meses) Quanto tempo fumou?

tipo de fumo  1.cigarro  2.charuto  3.cachimbo

**FUMO**  1-Nunca fumou  2-Ex-fumante  3- Fumante

Faz uso regular de bebidas alcoólicas 1.  Sim 2.  Não

Se **SIM**, responda às perguntas abaixo (questionário CAGE):

1. Alguma vez você já sentiu que deveria parar de beber ? 1.  Sim 2.  Não

2. Alguma vez as pessoas o incomodaram criticando seu jeito de beber ? 1.  Sim 2.  Não

3. Alguma vez você se sentiu mal (ou culpado) a respeito da bebida ? 1.  Sim 2.  Não

4. Alguma vez você bebeu logo ao acordar para acalmar os nervos ou se livrar de uma ressaca?  1. Sim  2. Não

Conclusão CAGE:  1. positivo (2 ou mais respostas afirmativas às perguntas acima)  
2. negativo

### 3. HISTÓRIA FAMILIAR

História familiar(pais e/ou irmãos) :    DM:    sim  não   
  HAS:    sim  não   
  AVC:    sim  não   
  CI:     sim  não

#### 4. QUESTIONÁRIO MICHIGAN

##### a) História

Por favor responda as perguntas abaixo se você vem sentindo algum destes sintomas ou teve algum destes problemas em suas pernas e pés:

1- suas pernas ou pés são amortecidos

1-sim             2-não

2- você alguma vez sentiu dor em queimação nas suas pernas ou pés?

1-sim             2-não

3- seus pés são muito sensíveis quando os toca?

1-sim             2-não

4- você tem câibras em suas pernas ou pés?

1-sim             2-não

5- você alguma vez sentiu formigamento em suas pernas ou pés?

1-sim             2-não

6- você sente desconforto quando as cobertas da cama tocam sua pele?

1-sim             2-não

7- quando você entra na banheira ou chuveiro você é capaz de diferenciar a água quente da água fria com as pernas e pés?

1-sim             2-não

8- você já teve uma ferida aberta nos pés?

1-sim             2-não

9- seu médico alguma vez lhe disse que você tem neurite ou neuropatia diabética?

1-sim             2-não

10- você sente fraqueza a maior parte do tempo?

1-sim             2-não

11- seus sintomas pioram à noite?

1-sim             2-não

12- suas pernas doem quando você caminha?

1-sim             2-não

13- você é capaz de sentir os seus pés quando caminha?

1-sim             2-não

14- sua pele é tão seca que você tem rachaduras?

1-sim             2-não

15- você alguma vez teve alguma amputação?

1-sim             2-não

TOTAL: \_\_\_\_\_/15            MICHIGAN: \_\_\_\_\_

## 5- QUESTIONÁRIO ABA-ABIPEME

- 1-Quantos carros possui?  \_\_\_\_\_
- 2-Possui TV a cores?  sim  não \_\_\_\_\_  
 Quantas  \_\_\_\_\_
- 3-Quantos banheiros tem em casa?  \_\_\_\_\_
- 4-Tem empregada mensal?  sim  não \_\_\_\_\_
- 5-possui aparelhos de rádio em casa?  sim  não \_\_\_\_\_  
 Quantos  \_\_\_\_\_
- 6-Possui máquina de lavar?  sim  não \_\_\_\_\_
- 7-Possui VCR?  sim  não \_\_\_\_\_
- 8-Possui aspirador de pó?  sim  não \_\_\_\_\_
- 9-Possui geladeira?  sim  não \_\_\_\_\_  
 Quantas?  \_\_\_\_\_
- 10-Educação do chefe de família: \_\_\_\_\_
- analfabeto ou primário incompleto
  - primário
  - ginásio
  - colegial
  - superior
- SOMA DE PONTOS \_\_\_\_\_  
 CLASSE: \_\_\_\_\_

## 6. AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR

### 6.1 QUESTIONÁRIO CARDIOVASCULAR (Questionário Rose)

#### A) Angina (dor no peito aos esforços)

1. Você teve qualquer tipo de dor ou desconforto no peito?  
 Sim (1) Não (2). Se não, vá para o item C.  
 A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco vá direto ao item B)
2. Tem dor quando sobe escada/ lomba ou caminha rápido?  
 Sim (1) Não (2) \*  
 Nunca se apressa ou sobe degraus (3)
3. Você tem dor no peito quando caminha a passo normal em nível plano?  
 Sim (1) Não (2)
4. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:  
 pára ou diminui a marcha (1)  
 continua caminhando igual (2) \*
5. Se você permanece imóvel, o que acontece ?  
 a dor alivia (1) a dor não alivia (2) \*
6. Quanto tempo leva ?  
 10 minutos ou menos (1) mais de 10 minutos (2) \*

7. Pode me mostrar onde é a dor?  
esterno região superior ou média (1)  
esterno na região inferior (2)  
tórax anterior esquerdo (3)  
braço esquerdo (4)  
outra (s) (5)

8. Você sente mais alguma coisa ?  
Sim (1) Não (2)

### **B) Possível IAM**

9. Você já teve forte dor no peito por meia hora ou tempo mais prolongado?  
Sim (1) Não (2)

### **C) Claudicação Intermitente**

A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco nenhuma outra pergunta é necessária

10. Você tem dores nas pernas ao caminhar ?  
Sim (1). Não (2) \*

- 10<sup>a</sup>) Em que perna?  
Direita (1) Esquerda (2)

11. Esta dor sempre inicia quando você está imóvel ou sentado?  
Sim (1) \* Não (2)

12. Em que parte da sua perna você sente a dor?  
a dor inclui a panturrilha (1)  
a dor não inclui a panturrilha (1) \*  
se a panturrilha não for mencionada perguntar: Algum outro local mais?

13. Tem dor quando sobe escada/ lomba ou caminha rápido?  
Sim (1) Não (2) \*

14. Você sente a dor quando caminha a passo normal em nível plano?  
Sim (1) Não (2)

15. A dor sempre desaparece enquanto você está caminhando?  
Sim (1) \* Não (2)

16. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:  
para ou diminui a marcha (1)  
continua caminhando igual (2) \*

17. O que acontece com a dor se você permanece imóvel?

- a dor alivia (1)
- a dor não alivia (2) \*

18. Em quanto tempo?
- 10 minutos ou menos (1)
  - mais de 10 minutos (2)

### CONCLUSÃO QUESTIONÁRIO ROSE:

- 1. ausência de cardiopatia isquêmica
- 2. angina pectoris
- 3. possível infarto
- 4. claudicação intermitente

### 6. 2 ELETROCARDIOGRAMA DE REPOUSO

#### CÓDIGO MINNESOTA: Critérios diagnósticos de cardiopatia isquêmica (OMS)

- 1. normal
- 2. provável infarto agudo do miocárdio
- 3. possível angina

#### 6.3 ELETROCARDIOGRAMA DE ESFORÇO: 1. sim    2. Não

Suspensão de fármacos que influenciem a frequência cardíaca:  1. sim    2. não  
 Listar fármacos suspensos:

#### Conclusão:

#### 6. 4 CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA COM ESTRESSE: 1. sim    2. Não

- estresse físico
- estresse farmacológico (dipiridamol)

**Conclusão:**  1. exame normal  
 2. alteração fixa (hipoperfusão em repouso e estresse) = necrose  
 3. alteração variável (hipoperfusão somente no estresse) = isquemia

#### 6.5 ANGIOGRAFIA CORONARIANA 1. sim    2. Não

laudo:

#### 6.6 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL 1. sim    2. Não

- Em caso positivo, comprovado por:
- 1. história compatível
  - 2. seqüelas compatíveis
  - 3. tomografia computadorizada/ressonância magnética

## 7. EXAME FÍSICO

Peso: \_\_\_\_\_ kg    Altura: \_\_\_\_\_ m    IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>    HGT: \_\_\_\_\_

Pressão 1: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg    Pressão 2: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg    Pressão 3: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg

Média da pressão arterial: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg

CINTURA: \_\_\_\_\_ cm    QUADRIL: \_\_\_\_\_ cm    Relação C/Q: \_\_\_\_\_

PALPAÇÃO DE PULSOS PERIFÉRICOS: palpável =1    não palpável=2

	MID		MIE
Tibial posterior	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Pedioso	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Inspeção dos pés: pele seca    micoses    lesões/úlceras  
outras \_\_\_\_\_

## 8. AVALIAÇÃO NEUROPATIA PERIFÉRICA

### Força Muscular e Exame físico específico

0=Presente    1= Ausente

	Direito	Esquerdo
Reflexos profundos		
Aquileu		
Sensibilidade vibratória		
Hálux		
Index		
Pin-prick (agulha cabo/ponta)		
Hálux		
Index		
Monofilamento (10g)		
Hálux		



	Index		
Sensibilida de térmica	Hálux index		
TOTAL			
Caminhar calcanhares			

**Escore de sinais de exame físico** (somar os pontos dos itens acima) = **MID**  **MIE** .

**CONCLUSÃO: Diagnóstico de Neuropatia Periférica:**  1. sim 2. não

### 9. AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

**FUNDO DE OLHO:**

1- normal

2- RPDNP:2.1-leve

2.2-moderada

2.3-severa

3- RDP

Realizado por :  1-oftalmologista 2-endocrinologista

**Descrição: OD:** \_\_\_\_\_

**OE:** \_\_\_\_\_

### 10- AVALIAÇÃO LABORATORIAL

DATA					
Glicose					
HbA1c					
Frutosamina					
Colesterol					
Hdl					

Ldl					
Triglicerídeos					
Uréia					
Creatinina					
DCE					
Proteinúria 24hs					
QUE-proteínas					
QUE-hematuria					
QUE-leucócitos					
Urocultura					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Bastões					
Segmentados					
Potássio					

### **ANEXO III**

## **MANUAL DO PROTOCOLO DE ROTINAS**

### **INTRODUÇÃO**

Esse manual tem por objetivo orientar o preenchimento do protocolo de pesquisa bem como auxiliar na tomada de decisões no decorrer da realização da pesquisa.

Todas as dificuldades encontradas para o preenchimento das fichas bem como do

exame realizado nos pacientes deverão ser comunicados ao coordenador.

#### **- Equipe de pesquisa**

Gláucia Sarturi Três – Coordenadora da pesquisa

Analine Fernandes

Aline Bender

Cristine Sarturi Mezzomo

Nicolas Lazzareti

João Marcus

Maristela Webber

Maikel Collins

George Winckler

Luciana Tolardo

Andréia Rodrigues

Ermelindo Capellari

Eduardo La Falce

#### **ORIENTAÇÕES GERAIS**

- 1- O entrevistador deverá ser educado e gentil.
- 2- Todas as anotações serão feitas a lápis, com letra legível. O preenchimento criterioso dos formulários é essencial para a qualidade do projeto.
- 3- Questionários com questões em branco serão devolvidos ao entrevistador responsável.
- 4- sempre que houver dúvida no preenchimento de alguma questão, escrever por extenso a resposta do informante e deixar para o supervisor decidir como codificar.
- 5- Quando a resposta do informante parecer pouco confiável, anotá-la e fazer um comentário sobre sua má qualidade.
- 6- Quando a resposta for OUTRO, descrever a resposta segundo as palavras do informante.
- 7- Não tentar fazer contas durante a entrevista, porque isto muitas vezes resulta em erros.

#### **APRESENTAÇÃO DO ENTREVISTADOR**

- 1- O entrevistador deve se apresentar SEMPRE com avental branco e crachá. A apresentação do entrevistador é fundamental para ser identificado como um trabalhador

da área da saúde. Portanto, prefira roupas discretas. Mantenha seu material na pasta de trabalho e só retire aquilo que vai usar no momento de usar.

2- O entrevistador deve se apresentar da seguinte forma:

“Eu sou estudante de medicina da universidade de Passo Fundo/residente de clínica médica do HSVP e estou trabalhando em um estudo sobre a prevalência e características clínicas de pacientes com complicações tardias do diabetes mellitus tipo 2. Eu gostaria de fazer algumas perguntas para o sr(a), é possível?”

### **MATERIAL NECESSÁRIO**

- 1- manual de orientação do entrevistador
- 2- avental branco e crachá de identificação
- 3- material e impressos:
  - 3.1 - questionários para entrevista do paciente
  - 3.2 - lápis preto, borracha
  - 3.3 - balança antropométrica, fita métrica, esfigmomanômetro, estetoscópio, luvas, seringas, tubos para coleta de sangue, monofilamento, martelo de reflexos, *pin prick*, diapasão de 128 ciclos, aparelho de eletrocardiografia, caixa com gelo e bastão com duas extremidades.

### **ORIENTAÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO**

- 1- NÚMERO DO QUESTIONÁRIO: cada questionário terá um número que não poderá ser repetido
- 2- DATA DA ENTREVISTA: preencha dia, mês e ano
- 3- NOME DO ENTREVISTADO: registre o nome completo
- 4- TELEFONE PARA CONTATO: se possível 2 números telefônicos
- 5- SEXO: 1-feminino 2-masculino
- 6- DATA DE NASCIMENTO: anotar dia, mês e ano.
- 7- IDADE: em anos
- 8- QUAL O SEU ESTADO CIVIL: registre o seu estado civil no papel
- 9- ENDEREÇO: anotar o endereço completo com nome da rua, número da residência (anotar apartamento se for o caso), bairro e cidade, estado e código de endereçamento postal.
- 10- PONTO DE REFERÊNCIA: especificar algum estabelecimento comercial, escola, parada

de ônibus facilmente reconhecível.

11- TELEFONE DE CONTATO: telefone disponível para entrar em contato. Se não houver telefone residencial, anotar o telefone do emprego, do vizinho, parente e neste caso, o nome da pessoa a ser contatada.

12- NOME

DO

ENTREVISTADOR: \_\_\_\_\_

13- COR: perguntar ao paciente qual a cor dele. Deverá ser anotado a cor que ele referir

### **SOBRE O DIABETES MELLITUS**

14- Qual a sua idade no diagnóstico do DM? Anos

15- Data do diagnóstico do DM? Mês e ano

16- Qual o seu tratamento para o DM? Apenas dieta, sulfoniluréia, metformina, sulfoniluréia+metformina, sulfoniluréia+outros, outros, insulina, agente oral+insulina.

17- Se insulina, quanto tempo após o diagnóstico do DM? Anos e meses.

18- Impressão do examinador: tipo de diabetes- 1,2 ou não classificável.

19- Já foi internado alguma vez pelo DM? Sim, não. Por que motivo.

20- Se usa insulina, há quanto tempo? Meses e anos

21- Dose e esquema utilizado de insulino terapia:

22- Se AO(antidiabético oral). Qual?(nome, dose, tempo de uso).

23- O Sr(a) utiliza alguma medicação? Se sim qual?(nome, dose, tempo de uso).

24- Tem ou teve outra doença? Listar

### **FUMO**

23- O sr(a) fuma? Sim , não ou parei

24- Se SIM, quantos cigarros por dia?

25- Que idade iniciou a fumar? Em anos

26- Qual o tipo de fumo? Cigarro, charuto, cachimbo, outros.

27- O sr(a) já fumou(fumo no passado)? Sim ou não

28- Se SIM quantos cigarros por dia? Que idade iniciou a fumar? Tipo de fumo: cigarro, charuto cachimbo ou outros.

29- Se parou de fumar: horas, dias, meses ou anos

30- Se já fumou, qual o tipo de fumo? Cigarro, cachimbo, charuto.

31- Quanto ao fumo; nunca fumou, ex-fumante, fumante.

32- Faz uso regular de bebidas alcoólicas? Se SIM, responda as perguntas do questionário

### **QUESTIONÁRIO CAGE- PARA ALCOOLISMO**

33- Alguma vez você já sentiu que deveria parar de beber? Sim não

34- Alguma vez as pessoas o incomodaram criticando seu jeito de beber? Sim não

35- Alguma vez você se sentiu mal (ou culpado) a respeito da bebida? Sim não

36- Alguma vez você bebeu logo ao acordar para acalmar os nervos ou se livrar de uma ressaca?sim não

**CONCLUSÃO CAGE:** 1- positivo(2 ou mais respostas afirmativas às perguntas acima)

2- negativo

### **HISTÓRIA FAMILIAR**

Avaliação de história familiar de diabetes, pressão alta, problemas cardíacos e problemas renais, em familiares de primeiro grau.

Definir como presença(SIM) quando:

# diabetes: diagnóstico estabelecido ou tratamento com medicamentos específicos

# pressão alta:diagnóstico estabelecido ou tratamento com medicamentos específicos

# coração; história de infarto, angina ou morte súbita ou relato médico/exames de isquemia ou procedimentos de revascularização miocárdica.

# rins: história de diálise ou tratamento para insuficiência renal em centro especializado ou relato médico ou exames laboratoriais.

# derrame: história e/ou sequelas compatíveis.

### **QUESTIONÁRIO CARDIOVASCULAR** (questionário Rose)

**A - ANGINA** (dor no peito aos esforços)

41-Você já teve algum tipo de dor ou desconforto no peito?

1-Sim 2-não. Se NÃO pule para item C

A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco vá direto ao item B.

42- Tem dor quando sobe escada/lomba ou caminha rápido?

1-Sim 2-não\* 3-nunca se apressa ou sobe degraus

43- Você tem dor no peito quando caminha a passo normal em nível plano?

1-Sim 2-não

44- O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando?

1-pára ou diminui a marcha 2-continua caminhando normal\*

45- Se você permanece imóvel, o que acontece?

1- a dor alivia 2-a dor não alivia\*

46- Quanto tempo leva?

1-10 minutos ou menos 2-mais de 10 minutos\*

47- Pode me mostrar onde é a dor?

1-esterno, região superior ou média

2-esterno, na região inferior

3-tórax anterior esquerdo

4-braço esquerdo

5-outra(s)

48- Você sente mais alguma coisa?

1-sim 2- não

### **B - POSSÍVEL IAM**

49- Você já teve forte dor no peito por meia hora ou tempo mais prolongado?

1- sim 2- não

### **C-CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE**

A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco nenhuma outra pergunta é necessária.

50- Você tem dores nas pernas ao caminhar?

1-sim 2-não\*

Em que perna?

1-direita 2- esquerda

51- Está dor sempre inicia quando está imóvel ou sentado?

1- sim\* 2- não

52- Em que parte da sua perna você sente a dor?

1- a dor inclui a panturrilha

2- a dor não inclui a panturrilha\*

Se a panturrilha não for mencionada perguntar: algum outro local mais?

53- Tem dor quando sobe escada/lomba ou caminha rápido?

1-sim 2-não\*

54- Você sente a dor quando caminha a passo normal em nível plano?

1- sim 2-não

55- A dor sempre desaparece enquanto você está caminhando?

1-sim 2-não\*

56-O que você faz se tem dor enquanto está caminhando?

1- pára ou diminui a marcha 2- continua caminhando igual\*

57- O que acontece com a dor se você permanece imóvel?

1-a dor alivia 2-a dor não alivia\*

58-Em quanto tempo?

1-10 minutos ou menos 2-mais de 10 minutos

## **INTERPRETAÇÃO**

**ANGINA PECTORIS:** indivíduos que respondem a todas as perguntas como segue:

41 - sim

42 - ou 43- sim

44 - pára ou diminui

45 - alivia

46 - 10 minutos ou mais

47 - esterno(superior, inferior ou médio) ou tórax anterior e braço esquerdo

48- sim ou não

**POSSÍVEL INFARTO:** indivíduos que respondem como segue:

49 - sim

**CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE:** indivíduos que respondem a todas as perguntas como segue:

50 - sim



51 - não

52 - inclui a panturrilha

53 ou 54 - sim

55 - não

56 - pára ou diminui

57 - alivia

58 - 10 minutos ou menos

### **CONCLUSÃO DO QUESTIONÁRIO ROSE**

1- ausência de cardiopatia isquêmica

2- angina pectoris

3- possível infarto

4- claudicação intermitente

### **QUESTIONÁRIO MICHIGAN - PARA AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA**

#### **A - HISTÓRIA**

Perguntar ao indivíduo se o mesmo vem sentindo algum dos sintomas ou teve algum destes problemas em suas pernas ou pés.

59 - Suas pernas ou pés são amortecidos?

1-sim 2-não

60 - Você alguma vez sentiu dor em queimação nas suas pernas ou pés?

1-sim 2-não

61 - Seus pés são muito sensíveis quando os toca?

1-sim 2-não

62 - Você tem câibras em suas pernas ou pés?

1-sim 2-não

63 - Você alguma vez sentiu formigamento em suas pernas ou pés?

1-sim 2-não

64 - Você sente desconforto quando as cobertas da cama tocam sua pele?

1-sim 2-não

65 - Quando você entra na banheira ou chuveiro você é capaz de diferenciar a água quente da água fria com as pernas e pés?

1-sim 2-não

66 - Você já teve uma ferida aberta nos pés/

1-sim 2-não

67 - Seu médico alguma vez lhe disse que você tem neurite ou neuropatia diabética?

1-sim 2-não

68 - Você sente fraqueza a maior parte do tempo?

1-sim 2-não

69 - Seus sintomas pioram à noite?

1-sim 2-não

70 - Suas pernas doem quando você caminha?

1-sim 2-não

71 - Você é capaz de sentir os seus pés quando caminha?

1-sim 2-não

72 - Sua pele é tão seca que você tem rachaduras?

1-sim 2-não

73 - Você alguma vez teve alguma amputação?

1-sim 2-não

TOTAL: \_\_\_\_\_/15

Considerado positivo quando oito ou mais respostas forem positivas

### **QUESTIONÁRIO ABA-ABIPEME- CLASSE SOCIOECONÔMICA**

74 - Quantos carros você possui? Anotar o número de carros

75 - Possui Tv a cores? Se sim, quantas.

76 - Quantos banheiros tem em casa? Se sim, quantos

77 - Tem empregada mensal?

78 - Possui aparelhos de rádio em casa? Se sim, quantos.

79 - Possui máquina de lavar?

80 - Possui VCR?

81 - Possui aspirador de pó?

82 - Possui geladeira? Se sim, quantas?

83 - Educação do chefe de família: analfabeto ou primário incompleto, primário, ginásio, colegial, superior.

### SISTEMA DE PONTOS

#### POSSUI

		1	2	3	4	5	6 ou +
Tv cores	0	2	3	4	5	5	5
Videocassete	0	2	2	2	2	2	2
Rádio	0	1	2	3	4	4	4
Banheiro	0	2	3	4	4	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5	5	5
Empregada mensal	0	2	4	4	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1	1	1

#### GELADEIRA E FREEZER

Não possui	0
Possui geladeira sem freezer	2
Possui geladeira duplex ou freezer	3

#### GRAU DE INSTRUÇÃO

Analfabeto/primário incompleto	0
Primário	1
Ginásio	2
Colegial	3
Superior completo	5

## RENDA FAMILIAR POR CLASSE

Classes	Pontos	Faixa de renda -R\$
A1	30-34	5.555 ou +
A2	25-29	2.944- 5.554
B1	21-24	1.771-2.943
B2	17-20	1.065-1.770
C	11-16	497-1.064
D	6-10	263-496
E	0-5	Até 262

**EXAME FÍSICO DO INDIVÍDUO****1- PESO**

O peso deverá ser obtido com o indivíduo usando roupas leves e sem sapatos com os membros colocados retos ao lado do corpo.

**2- ALTURA**

Para a obtenção da altura o indivíduo será colocado na posição vertical, sem sapatos e sua cabeça posicionada de forma que uma linha que passe pelo meato auditivo e a órbita fique paralela ao solo. Em seguida a cabeça tracionada para cima, com as mãos do examinador apoiando a mandíbula do indivíduo.

**3- ÍNDICE DE MASSA CORPORAL(IMC)**

IMC= razão do peso pela altura ao quadrado.

Serão considerados com peso excessivo o IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> e obeso o IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup>.

**4- MEDIDA DA CIRCUNFERÊNCIA DO QUADRIL**

A medida deve ser realizada com o indivíduo em posição ereta, de lado para o pesquisador, com os pés unidos e braços afastados do corpo. A fita métrica deve ser passada em torno do corpo e ajustada horizontalmente, sem compressão de partes moles, no nível da protrusão mais proeminente das nádegas. É importante que essa medida seja realizada sem roupa íntima.

**5- MEDIDA DA CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA**

a circunferência será obtida com fita métrica de plástico medida por uma linha que passe pela cicatriz umbilical.

## 6- ÍNDICE CINTURA-QUADRIL

ICQ= razão da circunferência da cintura pela circunferência pélvica

Será considerado portador de obesidade troncular as mulheres com ICQ > 0,8 e os homens com ICQ > 1,0.

## 8- MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

O indivíduo deverá estar sentado em uma cadeira, com as costas apoiadas e o braço direito nu e na altura do coração. A medida deve ser feita após pelo menos 5 minutos de repouso. O tamanho do manguito deverá ser adequado ao tamanho do braço para assegurar uma medição acurada. A bexiga inflável do manguito deve envolver pelo menos 80% do braço.

A pressão deverá ser medida por 3 vezes consecutivas, com intervalos de 2 minutos entre uma medida e outra.

Como medidas de referência utilizaremos as recomendadas pelo último consenso sobre HAS (1997).

Ótima :PAS= ou < 120 e PAD <80

Normal :PAS= ou < 130 e PAD <85

Normal alta: PAS entre 130 e 139 e PAD entre 85 e 89

Hipertensão :

Estágio 1: PAS entre 140 e 159 e PAD entre 90 e 99

Estágio 2: PAS entre 160 e 179 e PAD entre 100 e 109

Estágio 3: PAS > ou = 180 e PAD > ou = a 110

TABELA DE CORREÇÃO DA TA

DIÂMETRO DO BRAÇO	PRESSÃO SISTÓLICA	PRESSÃO DIASTÓLICA
20	+11	+7
22	+9	+6
24	+7	+4
26	+5	+3
28	+3	+3
30	0	0

32	-2	-1
34	-4	-3
36	-6	-4
38	-8	-6
40	-10	-7
42	-12	-9
44	-14	-10
46	-16	-11
48	-18	-13
50	-21	-14

### 9- PALPAÇÃO DOS PULSO PERIFÉRICOS

Deverá ser realizada com o indivíduo deitado. Será verificado os pulsos pedioso e tibial posterior dos 2 membros. 1= palpável e 2= não palpável

### 10- INSPEÇÃO DOS PÉS

Verificar se a pele é seca, calosidades, úlceras e micoses.

### 11- AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA

0=presente 1= ausente

REFLEXOS PROFUNDOS: Aquileu - o indivíduo deverá ficar ajoelhado em uma cadeira, e o examinador fará uma leve dorsoflexão do pé e então testará o reflexo com o martelo em ambos os pés.

SENSIBILIDADE VIBRATÓRIA: realizada com diapasão 128 ciclos por minuto. Será testado no hálux e index. Primeiro deve-se mostrar para o indivíduo o que será feito, e explicar o que ele deverá responder. Mostrar o efeito do diapasão na mão do mesmo.

Testar a sensibilidade vibratória nas proeminências ósseas do hálux, maléolo medial e joelho(tuberosidade tibial).

PIN-PRICK(AGULHA CABO-PONTA): será testado no hálux e index. Primeiro mostrar ao indivíduo o que será feito, testando a sensibilidade dolorosa na mão do mesmo. Após pede-se para fechar os olhos e testa-se na face dorsal do pé e dedos e face plantar de pés e dedos.

MONOFILAMENTO(10gr); testa-se no hálux e index. Aplica-se uma força de

aproximadamente 10 gramas, ou seja, de maneira que o monofilamento fique levemente curvado (memorizando os números 1001-1002). Primeiro mostra-se para o paciente o que será feito e após aplica-se o teste nos pés, na região plantar do hálux, terceiro e quinto dedos e também na região plantar anterior.

**CAMINHAR NOS CALCANHARES:** o paciente deverá caminhar nos calcanhares.

Escore de sinais do exame físico ( somar os pontos dos ítems acima)= MID

MIE

Neuropatia periférica presente se: o somatório dos sinais de exame físico for  $\geq 3$  tanto à direita quanto à esquerda ou apenas dificuldade de deambular nos calcanhares.

**CONCLUSÃO:** diagnóstico de neuropatia periférica- 1- sim 2- não

## 12-EXAME DE FUNDO DE OLHO

A pesquisa de RD será feita através da fundoscopia direta após dilatação pupilar, por médico oftalmologista. Os achados retinianos serão classificados de acordo com as recomendações da American Diabetes Association (30):

**Normal** = sem sinais de RD

### **Estágio inicial**

- Retinopatia Diabética Não Proliferativa Leve - microaneurismas + hemorragias retinianas leves a moderadas ou exsudatos duros

Estágio intermediário

- Retinopatia Diabética Não Proliferativa Moderada = microaneurismas + anormalidades microvasculares intraretinianas leves ou veias em colar + exsudatos algodinosos
- Retinopatia Diabética Não Proliferativa Grave = microaneurismas + perda de capilares da retina, isquemia retiniana, hemorragia retiniana extensa

- Retinopatia Diabética Não Proliferativa Muito Grave = isquemia retiniana + hemorragias retiniana extensas

Estágio avançado

- Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP) = presença de neovasos, neovascularização íris, glaucoma neovascular, hemorragia pré-retiniana e vítrea, proliferação fibrovascular, ruptura, tração ou descolamento de retina.

