

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica**

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE NEUROPATIA PERIFÉRICA E A  
CAPACIDADE DE ABERTURA DOS DEDOS DOS PÉS EM PACIENTES  
DIABÉTICOS.**

**Autor: Paulo Roberto Weinert**  
**Orientador: Professor Dr. Mauro Antônio Czepielewski**

**Dissertação de Mestrado**

**2000**

**Dedico este trabalho aos meus pais, Henrique Emílio e Umbelina, aos meus filhos Bia e Hans e à minha mulher Salma.**

## **Agradecimentos**

1. Aos pacientes que permitiram a realização deste trabalho,
2. Ao professor Dr. Mauro Antônio Czepielewski, orientador desta dissertação, pelo seu empenho e incentivo na realização deste trabalho,
3. À Dra. Hermelinda Cordeiro Pedrosa e Dra. Laurenice Pereira Lima que proporcionaram meu treinamento no Hospital Regional de Taguatinga-DF, dentro do “Projeto Salvando o Pé Diabético”,
4. Ao Professor Dr. Fernando Giacomini, médico neurofisiologista clínico, que auxiliou na revisão bibliográfica da fisiologia e do estudo neurofisiológico,
5. Ao Professor Dr. Rogério Friedman, médico endocrinologista, que auxiliou na redação do artigo em inglês,
6. Aos coordenadores, professora Dra. Sandra Costa Fuchs e professor Dr. Hugo Roberto Kurtz Lisboa, incentivadores permanentes da Pós-Graduação,
7. Aos demais professores e funcionários da Pós-Graduação,
8. Aos colegas de mestrado pelo agradável convívio,
9. Ao Laboratório Roche que forneceu as fitas reagentes para a medida da glicemia capilar,
10. À Universidade de Passo Fundo-UPF, que incentivou e proporcionou a realização desse mestrado.

## **Sumário**

### **Parte 1**

<b>1.1- Introdução</b>	<b>página 06</b>
<b>1.2- Revisão da literatura</b>	<b>página 07</b>
<b>1.3- Anatomia</b>	<b>página 07</b>
<b>1.4- Histologia</b>	<b>página 15</b>
<b>1.5- Fisiologia</b>	<b>página 18</b>
<b>1.6- Neuropatias periféricas</b>	<b>página 24</b>
<b>1.7- Neuropatia diabética</b>	<b>página 31</b>
<b>1.8- Objetivos</b>	<b>página 53</b>
<b>1.9- Referências da revisão da literatura</b>	<b>página 54</b>

### **Parte 2**

<b>2.1 Artigo científico redigido em inglês</b>	<b>página 62</b>
<b>2.2 Versão em português do artigo</b>	<b>página 77</b>

### **Parte 3**

<b>3.1 Questionário de pesquisa</b>	<b>página 94</b>
<b>3.2 Instrumentos utilizados na pesquisa</b>	<b>página 95</b>
<b>3.3 Índice das figuras</b>	<b>página 101</b>

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE SINAIS CLÍNICOS DE NEUROPATIA  
PERIFÉRICA E A CAPACIDADE DE ABERTURA DOS DEDOS DOS PÉS EM  
PACIENTES DIABÉTICOS**

**PARTE 1**

**INTRODUÇÃO**

**REVISÃO DA LITERATURA**

**OBJETIVOS**

**REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA**

## **INTRODUÇÃO**

O diabetes melito (DM) é uma doença com grande potencial para morbidade e mortalidade, fato que se deve às complicações crônicas da doença, apresentadas na forma de retinopatia, nefropatia, vasculopatia, neuropatia e pé diabético. Assim como em outras áreas, o tratamento preventivo é preferível ao curativo. O controle da doença básica e a detecção precoce de suas complicações crônicas são fundamentais para sua prevenção.

O DM é doença altamente prevalente no Brasil (1), sendo a maioria dos pacientes atendidos, provavelmente, por médicos não especialistas (2) em ambulatórios que não dispõem de equipamentos e pessoal especializado na detecção de suas complicações. No que tange à neuropatia periférica (NP) em pacientes diabéticos, as recomendações, de um grupo internacional de especialistas (2) são de que se usem técnicas semiológicas de fácil aplicabilidade na detecção da complicação, possibilitando a adoção do método por um maior número de profissionais.

Os testes clínicos para pesquisa da NP são de fácil execução, a maioria dos médicos estão familiarizados com o método e o material necessário é de baixo custo; por outro lado, pelo fato de serem métodos manuais e de interpretação subjetiva, são pouco reprodutíveis. Por isso, as recomendações (2), no sentido de melhorar a reprodutibilidade do exame clínico, consistem no treinamento do pesquisador e na adoção de respostas dicotômicas na interpretação dos achados do exame.

Tem-se observado que indivíduos com DM e neuropatia periférica apresentam dificuldade na abertura dos dedos dos pés. Quando se revisou no MEDLINE a literatura científica disponível, não se encontrou nada publicado que sustentasse tal observação. A partir dessa constatação, decidiu-se estudar a reprodutibilidade de alguns testes clínicos recomendados na pesquisa da NP e a

associação entre a capacidade de abertura dos dedos dos pés e sinais clínicos de neuropatia periférica em pacientes diabéticos.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

Para estudar os aspectos clínicos relacionados à neuropatia periférica, fazem-se necessários diversos conhecimentos básicos relativos à anatomia, à histologia e à fisiologia do pé normal, bem como sobre a fisiopatologia das neuropatias, os quais se passa a revisar a seguir.

## **ANATOMIA**

### **Planos de estudo da anatomia humana ( 3, 4, 5)**

Para o estudo da anatomia humana, o indivíduo deve estar com os membros superiores dispostos ao longo do corpo e as palmas das mãos voltadas para a frente, de maneira que os polegares apontem para fora. Os olhos, o nariz e a boca, bem como os pés, devem estar dirigidos para diante. O corpo humano pode ser dividido em planos anatômicos. Assim, o plano mediano divide o corpo em metade direita e metade esquerda, enquanto os planos sagitais são paralelos ao plano mediano e recebem este nome pela sua relação com a sutura sagital do crânio. O plano frontal ou coronal corta o corpo lateralmente da direita para a esquerda e vice-versa, no sentido de orelha a orelha, descendo até o pé; o nome desse plano deve-se a sua relação com a sutura coronal do crânio. Por último, o plano transversal ou horizontal corta o corpo transversalmente, nos diversos níveis, determinando sempre uma porção inferior e outra superior.

### **Ossos do pé ( 3, 4, 5, 6)**

O pé é subdividido em tarso, metatarso e dedos do pé. O tarso é constituído por sete ossos, considerados curtos e irregulares: tálus, calcâneo, navicular, cubóide, cuneiforme lateral, intermédio e medial. O metatarso compreende cinco

ossos longos, sendo o primeiro o mais medial e os demais dispendo-se paralelamente. A base dos metatársicos é posterior e a cabeça é anterior. Apresentam-se de forma triangular formando uma face superior, lateral e medial e bordos inferior, lateral e medial. Os dedos do pé são denominados no sentido médio lateral em I, II, III, IV e V. O primeiro é denominado hálux; o terceiro, médio e o quinto, mínimo. Cada dedo do pé tem três falanges: proximal, média e distal. O pé ainda contém dois ossos sesamóides situados abaixo da cabeça do primeiro metatársico.

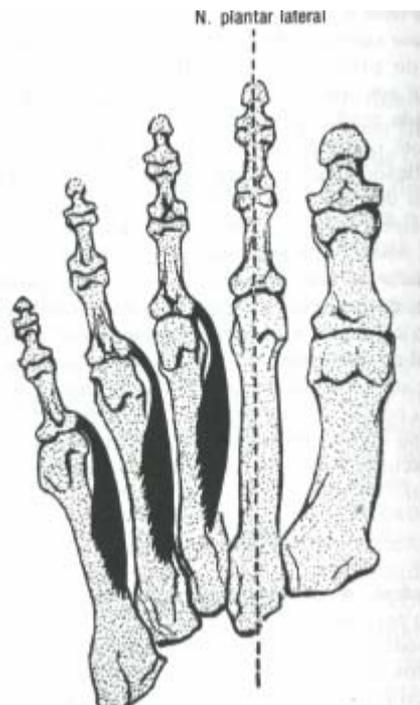
### **Músculos do pé ( 3, 4, 5, 6)**

A musculatura do pé pode ser dividida em músculos do dorso e da planta. Os músculos do dorso do pé são apenas dois: o extensor curto dos dedos, que auxilia na extensão dos quatro primeiros dedos do pé, e o extensor curto do hálux, que nada mais é do que o ventre medial do músculo anterior e tem a função de auxiliar na extensão do primeiro dedo. Esses músculos são inervados pelo nervo fibular profundo.

Os músculos da planta do pé podem ser subdivididos em três grupos: medial, medio e lateral. São especializados na manutenção dos arcos do pé.

Os músculos da região plantar medial relacionam-se com o hálux e são em número de três: o abductor do hálux, como o nome indica, desloca o primeiro dedo para o plano medial, afastando-o do segundo dedo; o flexor curto do hálux, que flete a falange proximal do primeiro dedo, e o adutor do hálux, que o aproxima do segundo dedo.

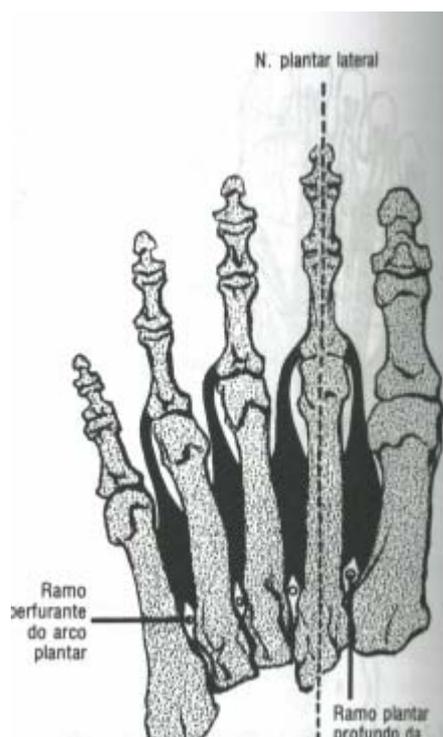
Os músculos da região plantar lateral relacionam-se com o dedo mínimo. São apenas dois músculos, o abductor do dedo mínimo, que, nessa função, afasta-o dos demais, e o flexor curto do dedo mínimo, que flete a falange proximal do quinto dedo.



**Figura 1- Músculos interósseos plantares** (reproduzido da referência 7)

Os músculos da região plantar média relacionam-se com os quatro dedos laterais do pé. São eles: o flexor curto dos dedos, que flete a falange média dos quatro dedos laterais do pé, o quadrado da planta, os lumbricais e os interósseos. Os lumbricais do pé são quatro pequenos músculos, que se prendem nos tendões do flexor longo dos dedos e, anteriormente, vão se fixar na base das falanges proximais dos quatro dedos laterais do pé; são responsáveis pela flexão da falange proximal e extensão das falanges média e distal. Os interósseos plantares (Figura 1), em número de três, inserem-se na base e face medial dos metatársicos III, IV e V e, distalmente, na face medial das falanges proximais do terceiro ao quinto dedos. Os interósseos dorsais (Figura 2), em número de quatro, têm inserção proximal na diáfise dos quatro últimos metatársicos. A inserção distal do primeiro interósseo dorsal é na face medial da falange proximal do segundo dedo, e os demais, nas faces laterais do segundo ao quarto dedos. O hálux não tem

interósseo. Os interósseos fletem a falange proximal e estendem as falanges média e distal. Além disso, os plantares são adutores e os dorsais são abdutores dos três dedos intermediários do pé. A abertura entre os dedos II, III e IV é função realizada unicamente pelos músculos interósseos dorsais.



**Figura 2- Músculos interósseos dorsais** (reproduzido da referência 7)

Todos os músculos da região plantar são inervados por ramos dos nervos plantares medial e lateral, que, por sua vez, são ramos terminais do nervo tibial.

### **Os arcos do pé (6)**

Os ossos do pé são dispostos em arcos, longitudinais e transversos, projetados como amortecedores de choque para auxiliar na sustentação do peso do corpo e impulsioná-lo durante a marcha. Os pontos de apoio do pé estão no calcâneo e nas cabeças dos metatársicos. As cabeças do quinto e do primeiro metatársicos são mais proeminentes, de maneira que esses são os principais

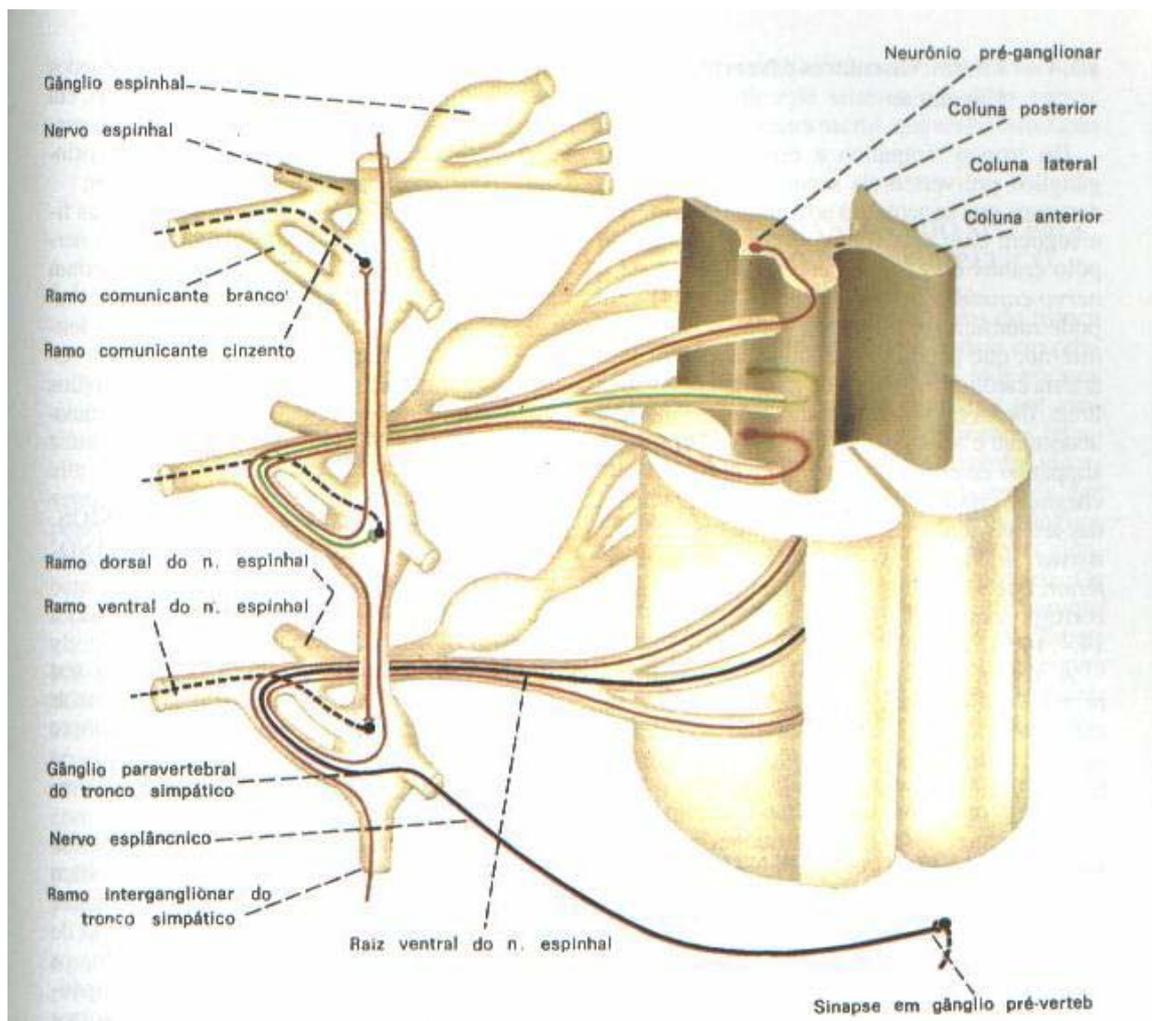
pontos de apoio do antepé. Entre os pontos de sustentação, estão os arcos do pé, formados pelos ossos do tarso e do metatarso. O arco longitudinal medial é mais elevado e mais importante, sendo composto pelo calcâneo, tálus, navicular, três cuneiformes e três metatársicos mediais. O arco longitudinal lateral é plano, sendo composto pelo calcâneo, cubóide e dois metatársicos laterais. O arco transversal é formado pelos ossos cubóide, três cuneiformes e as bases dos metatársicos. Os arcos do pé são mantidos pela forma dos ossos articulados, pela resistência dos ligamentos e aponeurose plantares e pelos músculos do pé.

### **Neuranatomia (3, 5, 7)**

Os neurônios ou células nervosas apresentam um corpo celular, pericário ou soma, do qual saem prolongamentos chamados dendritos e axônios. Os corpos celulares estão situados sempre na substância cinzenta do sistema nervoso, a qual é encontrada somente no sistema nervoso central e nos gânglios. Os axônios constituem as fibras nervosas, cujo conjunto constitui os nervos. Os dendritos geralmente são múltiplos para cada célula e conectam-se com receptores sensitivos ou formam sinapses com neurônios adjacentes dos quais recebem estímulos. O axônio é único para cada neurônio, pode atingir até um metro de comprimento e termina em órgãos efetores através de botões terminais. Os dendritos recebem impulsos nervosos e conduzem na direção do corpo celular, portanto são aferentes, ao passo que os axônios conduzem impulsos que se afastam do corpo da célula nervosa, sendo chamados eferentes.

O sistema nervoso pode ser classificado como central, correspondendo ao encéfalo e medula espinhal, e periférico, constituído pelos nervos cranianos e espinhais. São as fibras nervosas dos nervos que fazem a ligação dos diversos tecidos do organismo com o sistema nervoso central – SNC. As fibras sensitivas trazem informação dos tecidos para o SNC, e as fibras motoras conduzem o impulso nervoso para a periferia. Cada neurônio possui apenas um axônio, que

mantém seu diâmetro constante em toda extensão até chegar à sinapse. Alguns axônios são curtos e outros longos, como é o caso dos nervos motores que vão ao pé, os quais podem alcançar um metro de comprimento.



**Figura 3 - Medula espinhal, sistema nervoso autônomo e nervos espinhais.**  
(reproduzido da referência 7)

A medula espinhal, num corte transversal, mostra-se constituída de substância branca por fora e cinzenta por dentro. A parte interna tem o formato da

letra “H” e suas extremidades são denominadas cornos posterior e anterior. Na região torácica e lombar alta, existe também o corno lateral, onde se localizam os corpos celulares dos neurônios motores do sistema nervoso simpático. No corno anterior, estão os corpos celulares dos neurônios motores somáticos, cujos axônios, ao deixarem a medula, vão formar a raiz ventral. Os axônios dos neurônios situados nos gânglios espinhais dirigem-se para o corno posterior da medula, constituindo a raiz dorsal. Os nervos espinhais são o resultado da união da raiz ventral com a raiz dorsal. São 31 pares, direito e esquerdo, constituídos por fibras somáticas, motoras e sensitivas, e autonômicas. Portanto, o nervo espinhal é misto, resultado da união de fibras motoras que deixam a medula através da raiz ventral e de fibras sensitivas que se dirigem ao gânglio espinhal e, desse, até a medula, através da raiz dorsal (Figura 3).

Logo após atravessar o forame intervertebral, o nervo se bifurca em ramos ventral e dorsal, os quais continuam sendo nervos mistos. Pode haver confusão entre ramo e raiz, porém eles são diferentes: o ramo dorsal ou ventral é misto, enquanto a raiz anterior é constituída de fibras motoras e a raiz dorsal, de fibras sensitivas. Os ramos dorsais são finos e curtos e distribuem-se pelas regiões vizinhas; os ramos ventrais são mais calibrosos e longos que os anteriores e tendem a constituir plexos nervosos.

O plexo que aqui nos interessa é o sacral, formado pelos ramos ventrais de L5, que recebem um ramo anastomótico de L4, e pelos quatro primeiros nervos sacros. Este plexo sai da pelve pelo forame isquiático maior, emite alguns ramos colaterais e segue para baixo como nervo isquiático. Este nervo desce pela face posterior da coxa e, na região poplítea, divide-se em nervo tibial e fibular comum.

O nervo tibial desce até o pé, passando atrás do maléolo medial e, na região plantar, divide-se em nervo plantar medial e lateral. Este nervo dá ramos motores aos músculos da região posterior da perna e aos da planta do pé e ramos

sensitivos para a cútis da face posterior da perna, planta do pé e dedos. O nervo fibular comum dirige-se para a face lateral da perna onde se bifurca em nervo fibular superficial e profundo. Um feixe de fibras do nervo tibial e outro do nervo fibular se unem e constituem o nervo sural, que inerva a face posterior da perna.

O sistema nervoso autonômico ou autônomo – SNA - tem centros localizados na medula espinhal, tronco cerebral, hipotálamo e sistema límbico. Esses locais processam informações que são transmitidas para tecidos glandulares, musculatura lisa e coração. As fibras autonômicas que deixam o sistema nervoso central são motoras, sendo classificadas como sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático.

Os nervos simpáticos originam-se na medula espinhal entre os segmentos T1 até L2, dirigem-se para os gânglios da cadeia simpática e, daí, para os órgãos a que estão destinados. Existem duas cadeias de gânglios simpáticos que se localizam a cada lado da coluna vertebral e outros dois, de localização pré-vertebral, denominados celíaco e hipogástrico.

As fibras do sistema nervoso simpático fazem parte da composição dos nervos que alcançam os membros inferiores. O trajeto percorrido pela fibra autonômica é composto de dois neurônios. O primeiro tem o corpo celular no corno lateral da medula, sai acompanhando a raiz motora somática, chega ao nervo espinhal e, em seguida, na altura do forame intervertebral, segue pelo ramo comunicante branco até um gânglio da cadeia simpática. Nesse local, as fibras fazem sinapse com o segundo neurônio, localizado no gânglio, ou podem subir ou descer na cadeia ganglionar para fazer sinapse com outro neurônio. O primeiro neurônio é chamado pré-ganglionar e o segundo, pós-ganglionar. O segundo neurônio tem seu corpo celular no gânglio da cadeia simpática paravertebral ou em um dos gânglios pré-vertebrais. As fibras simpáticas, quando saem dos gânglios, voltam para os nervos espinhais através dos ramos comunicantes cinzentos. As

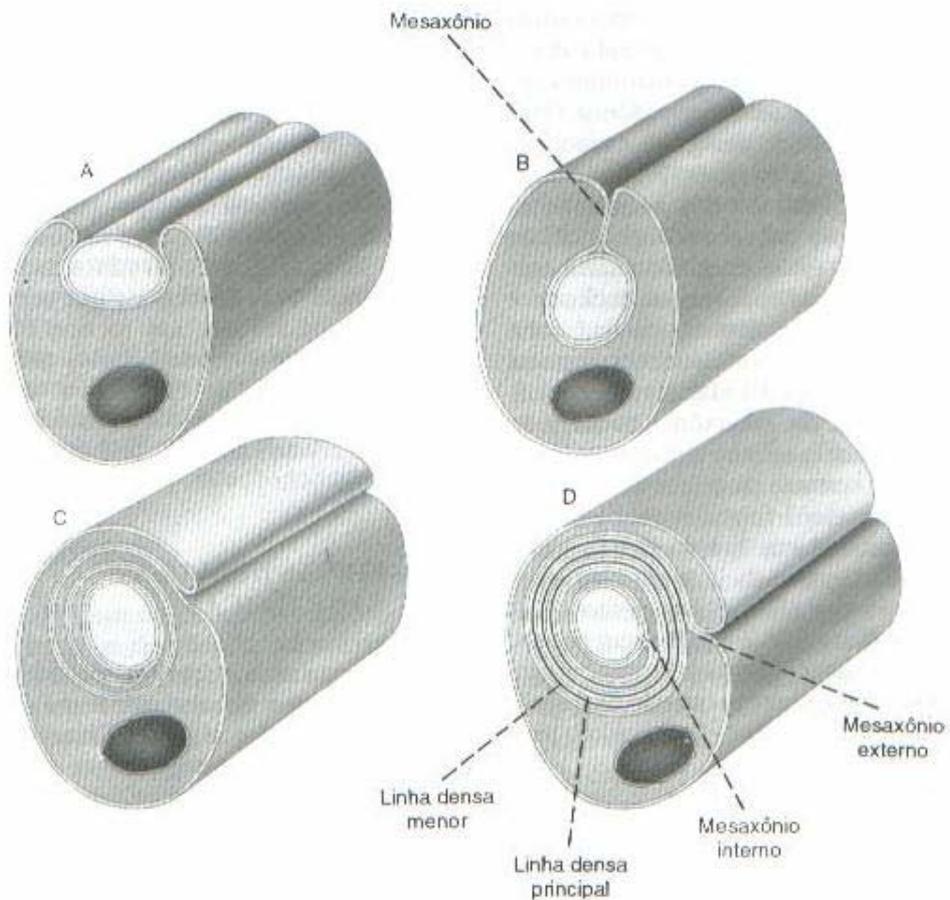
fibras autonômicas são bastante finas, classificadas como tipo C e acompanham os nervos espinhais até seu destino em vários órgãos.

Os membros inferiores são desprovidos de fibras do sistema parassimpático, apresentando apenas fibras nervosas autonômicas do simpático. O sistema simpático enerva a musculatura lisa dos vasos sanguíneos, as glândulas sebáceas e sudoríparas e o músculo piloerector.

O nervo espinhal, para os membros inferiores, é misto, composto de fibras sensitivas e motoras e cerca de 8% de fibras autonômicas tipo C. Os nervos periféricos podem conter qualquer combinação de fibras nervosas, aferentes ou eferentes, dos sistemas nervosos somático ou autônomo. Os corpos celulares de fibras que seguem nos nervos periféricos estão localizados na medula ou em gânglios.

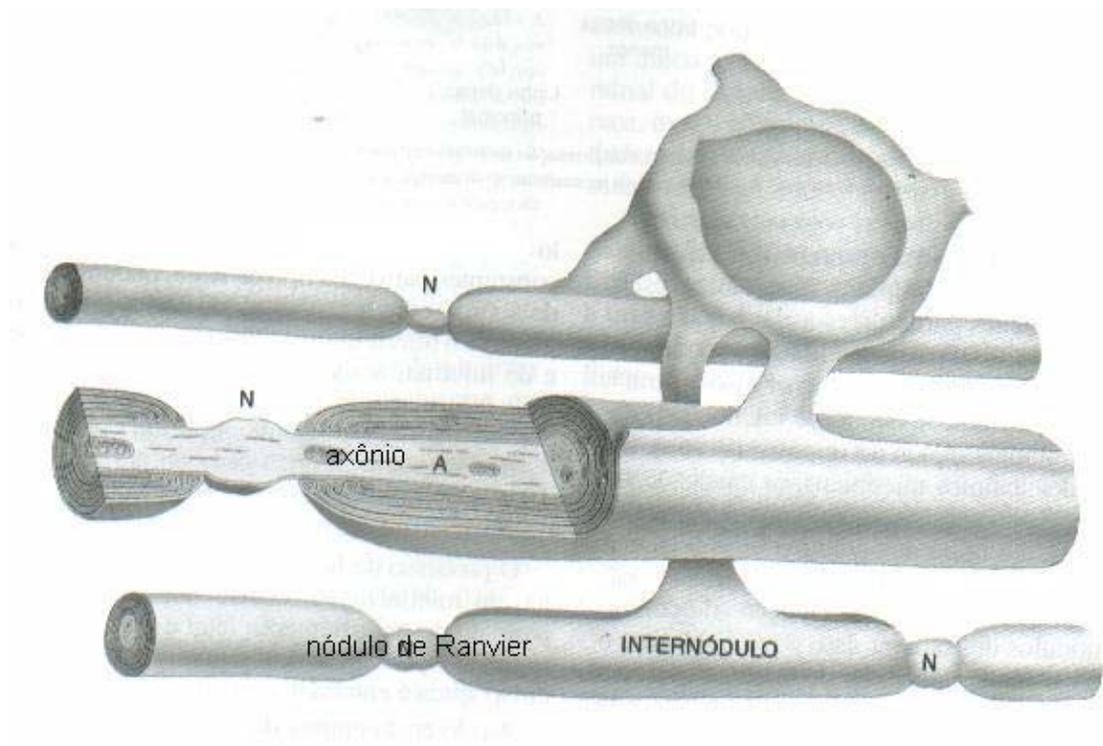
## **HISTOLOGIA (8, 9)**

No sistema nervoso periférico, todos os axônios são envolvidos por células altamente especializadas denominadas células de Schwann (CS), que proporcionam suporte estrutural e metabólico. Em geral, axônios de pequeno diâmetro são simplesmente envolvidos pelo citoplasma da CS, recebendo o nome de fibras não-mielinizadas. As fibras de grande diâmetro são envolvidas por um número variável de lâminas concêntricas de membrana plasmática da célula de Schwann, ao que se chama fibras mielinizadas. Uma única CS pode sustentar vários axônios de diferentes diâmetros, envolvendo-os com o seu citoplasma. A bainha de mielina, ao longo de um único axônio, é produzida pela membrana plasmática de várias células de Schwann contíguas (Figura 4).



**Figura 4 - Nervo periférico, célula de Schwann e a bainha de mielina.**  
(reproduzido da referência 7)

Entre as células há curtos intervalos nos quais o axônio não é recoberto pela bainha de mielina, pontos esses conhecidos como nódulos de Ranvier. O impulso nervoso é transmitido rapidamente na região mielinizada entre um nódulo e outro; essa forma de condução, conhecida como saltatória, aumenta muito a velocidade da transmissão nervosa (Figura 5).



**Figura 5 - Nervo periférico, bainha de mielina, nóculo de Ranvier e região internódulo.** (reproduzido da referência 7)

Um axônio, com sua célula de Schwann, é chamado de fibra nervosa e é circundado por um envoltório delicado de tecido de sustentação frouxo, ricamente vascularizado, denominado endoneuro. Um conjunto de fibras é um tronco nervoso, feixe ou fascículo. Cada fascículo é circundado por uma lâmina de tecido colágeno denominado perineuro. Nervos periféricos constituídos por mais de um fascículo são recobertos por uma camada adicional de tecido conjuntivo chamado epineuro.

Cada axônio é circundado pelo citoplasma e pela membrana da célula de Schwann, ficando um sulco no local onde a fibra nervosa invaginou, denominado mesaxônio; fibras nervosas amielínicas têm essa composição. Nos axônios de maior diâmetro, a membrana citoplasmática enrola-se inúmeras vezes, dispondo-se de forma concêntrica em volta do axônio, constituindo as fibras nervosas mielinizadas. A bainha de mielina, portanto, é constituída pela membrana

plasmática da célula de Schwann. O citoplasma entre as várias voltas de membrana celular é absorvido, restando em apenas alguns pontos ao longo do axônio. Esses restos de citoplasma entre as várias camadas de membrana plasmática, quando vistos ao microscópio óptico, têm a forma de cones e se chamam incisuras de Schmidt-Lantermann.

## **FISIOLOGIA**

### **Bomba sódio-potássio-ATPase (10, 11)**

A bomba sódio-potássio-ATPase está localizada na membrana celular. Quando funciona na sua capacidade máxima, ela transporta três íons sódio para fora e dois íons potássio para dentro da célula, para cada ATP hidrolisado. Em todos os tecidos animais, a concentração de sódio é maior no meio extracelular, enquanto o potássio encontra-se em maiores concentrações dentro do citoplasma. A bomba Na, K - ATPase é uma proteína de membrana e consiste em uma subunidade alfa catalítica com cerca de 100.000 dáltons e numa subunidade beta glicoprotéica com 50.000 dáltons. A fosforilação e desfosforilação cíclicas da proteína produzem duas configurações espaciais. Um dos lados da bomba apresenta alta afinidade para o sódio e ATP e está voltado para dentro do citoplasma; o outro lado tem afinidade para íons potássio e está voltado para o meio extracelular. Como a atividade da ATPase em cada ciclo movimenta três íons sódio e dois íons potássio, o interior da membrana fica negativo em relação ao exterior. Essa situação mantida pela bomba é chamada de potencial de repouso.

### **Sistema nervoso autônomo ou vegetativo (10, 11)**

O mecanismo de transmissão do sistema nervoso autônomo se faz através de neurotransmissores liberados nas placas sinápticas. As fibras nervosas dos neurônios pré-ganglionares, tanto do sistema nervoso simpático como do parassimpático, liberam acetilcolina na placa de sinapse, razão pela qual se

classificam como colinérgicas. Os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático também secretam acetilcolina e são classificados da mesma forma. Já os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático, em sua maioria, liberam norepinefrina na placa de sinapse e são classificados com adrenérgicos. A exceção são as fibras nervosas pós-ganglionares simpáticas para as glândulas sudoríparas, músculos piloerectores e alguns vasos sanguíneos, as quais são colinérgicas. O neurotransmissor clássico dos gânglios autonômicos, simpático e parassimpático, é a acetilcolina. Além dela, os neurônios pré-ganglionares simpáticos podem conter encefalina, substância P, hormônio liberador do hormônio luteinizante, neurotensina, somatostatina, norepinefrina e dopamina. Os neurônios pós-ganglionares simpáticos tipicamente liberam norepinefrina. Além dela, os neurônios pós-ganglionares simpáticos contêm neuropeptídeos como a somatostatina, neuropeptídeo Y, acetilcolina e polipeptídeo intestinal vasoativo.

Há dois tipos de receptores para a acetilcolina: os receptores muscarínicos e os nicotínicos. As células efectoras inervadas pelas fibras pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, bem como aquelas que recebem inervação de neurônios pós-ganglionares colinérgicos do sistema nervoso simpático, apresentam receptores muscarínicos. Os receptores nicotínicos são encontrados nas sinapses entre o neurônio pré-ganglionar e o pós-ganglionar, tanto para o sistema nervoso simpático como para o parassimpático. Há também dois tipos de receptores adrenérgicos: os receptores alfa e os receptores beta.

### **A placa motora (12)**

O axônio de um único neurônio motor inerva várias fibras musculares esqueléticas. O conjunto formado pelo corpo celular, axônio e fibras musculares por ele inervadas constitui uma unidade motora. A conexão da fibra nervosa com a muscular denomina-se placa motora. O nervo libera acetilcolina na área de sinapse,

a qual, em contato com a fibra muscular, produz despolarização da membrana e a propagação do potencial de ação.

### **A fibra nervosa (10, 11)**

Existem fibras nervosas de vários calibres, entre 0,2 e 20  $\mu\text{m}$  de diâmetro. A velocidade de condução nervosa também varia amplamente desde 0,5 até 120 metros/ segundo, sendo que as fibras nervosas mais calibrosas são as mais rápidas. As fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas são classificadas em tipos "A" e "C". Uma subdivisão existe para as fibras do tipo "A":  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ . As do tipo A são as fibras mielinizadas típicas dos nervos espinhais, têm maior diâmetro e nódulos de Ranvier mais espaçados, o que lhes permite elevada velocidade de condução nervosa, graças ao mecanismo de condução saltatória. As do tipo C são fibras nervosas delgadas, sem a camada de mielina e conduzem o impulso nervoso com baixa velocidade. As fibras C constituem mais da metade das fibras sensoriais na maioria dos nervos periféricos, bem como a totalidade das fibras autonômicas pós-ganglionares. Os neurofisiologistas também adotam uma outra classificação, especialmente usada para fibras nervosas sensitivas. O grupo Ia é constituído por fibras das terminações anuloespirais dos fusos neuromusculares que têm, em média, 17  $\mu\text{m}$  de diâmetro e correspondem às fibras  $A\alpha$  na classificação geral; o grupo Ib é constituído pelas fibras dos órgãos tendíneos de Golgi com 16  $\mu\text{m}$  de diâmetro, sendo também fibras  $A\alpha$ . O grupo II abrange as fibras dos receptores táteis cutâneos mais discretos e das terminações em buquê dos fusos neuromusculares com diâmetro médio de 8  $\mu\text{m}$ , que correspondem às fibras  $\beta$  e  $\gamma$  do tipo A na classificação geral. No grupo III, estão as fibras que conduzem sensações de temperatura, tato e dor em alfinetada, as quais têm, em média, 3  $\mu\text{m}$  de diâmetro; são as fibras do tipo  $A\delta$  na classificação geral. O grupo IV é constituído pelas fibras amielínicas que conduzem dor, prurido, temperatura e

sensações de tato grosseiro, com 0,5 a 2  $\mu\text{m}$  de diâmetro; são chamadas de fibras tipo C na classificação geral.

### **Os sentidos somáticos (7, 11)**

São os mecanismos nervosos que coletam informações sensoriais a partir do corpo. Os impulsos sensitivos não apenas participam da atividade reflexa, mas também originam a sensação consciente. A sensação iniciada pela estimulação dos receptores sensitivos é conduzida pelas fibras nervosas aferentes até a medula espinhal. Após penetrar na medula, o impulso sensitivo ou faz sinapse com neurônios do corno anterior da medula espinhal, obtendo uma resposta reflexa, ou segue para cima, pelos tratos espinotalâmicos e pelas colunas posteriores. A sensação de tato fino, posição e vibração sobe na medula espinhal pelas colunas posteriores até o bulbo, onde faz sinapse com neurônios sensitivos secundários e, deste, para o tálamo. O tato grosseiro, como a sensação percebida pelo toque leve, mas sem localização exata, é conduzido pelo trato espinotalâmico anterior. As sensações de dor e temperatura são captadas por terminações nervosas livres e são carreadas por fibras nervosas sensitivas que sobem na medula espinhal pelo trato espinotalâmico lateral.

O tato e a pressão são detectados pelo mesmo tipo de receptor. A sensação do tato geralmente resulta da estimulação de receptores táteis da pele ou de tecidos imediatamente abaixo dela; a sensação de pressão resulta da deformação de tecidos mais profundos. Os receptores táteis podem ser terminações nervosas livres, corpúsculo de Meissner e corpúsculo de Ruffini. Esses receptores transmitem seus sinais pelas fibras mielinizadas do tipo  $A\beta$  com velocidade de 30 a 70 metros/segundo.

A sensibilidade vibratória é captada pelos corpúsculos de Vater-Pacini e a sensação de vibração resulta de sinais sensoriais rapidamente repetitivos. Os corpúsculos de Vater-Pacini podem sinalizar vibrações de 30 a 800 ciclos por

segundo porque respondem de modo extremamente rápido a pequenas e rápidas deformações nos tecidos e também transmitem seu sinal através de fibras A $\beta$ .

O reflexo aquileu se dá através do estiramento súbito dos fusos neuromusculares. A partir do estímulo desses fusos, o impulso nervoso é transmitido por fibras aferentes do nervo tibial até o gânglio espinhal da raiz dorsal e, daí, para a medula espinhal, onde faz sinapse com neurônios do corno anterior. Neurônios motores aí localizados enviam sua resposta através de fibras eferentes até o músculo. Esses neurônios, chamados neurônios motores alfa, dão origem a fibras nervosas calibrosas A  $\alpha$ , com diâmetro médio de 14  $\mu\text{m}$ , que inervam as fibras musculares esqueléticas. Existem também os neurônios motores gama que transmitem seu sinal através de fibras A  $\gamma$  para pequenas fibras musculares especiais chamadas de intrafusais, que são parte dos fusos neuromusculares.

### **Classificação morfológica dos receptores (7)**

Os receptores ou terminações nervosas sensitivas podem ser classificados em: especiais, responsáveis pela visão, audição e equilíbrio, gustação e olfação, e gerais. Do ponto de vista morfológico, os receptores gerais classificam-se em livres e encapsulados.

Os receptores livres são os mais freqüentes e ocorrem em todo tipo de pele; são as terminações nervosas livres e os discos de Merkel. Além das funções de tato, as terminações livres são também responsáveis pela sensibilidade térmica e dolorosa.

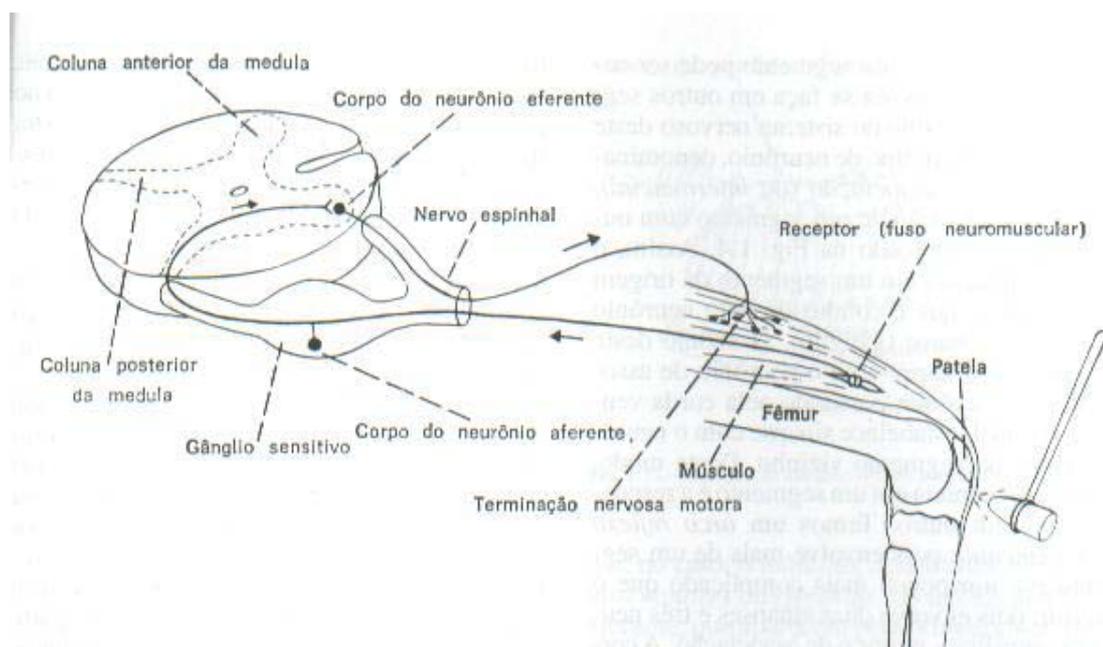
Os receptores encapsulados são de vários tipos:

Corpúsculo de Meissner: Ocorrem nas papilas dérmicas, principalmente nas da pele espessa das mãos e dos pés; são receptores de tato e pressão;

Corpúsculo de Ruffini: Ocorrem nas papilas dérmicas tanto da pele espessa das mãos e pés como na pele pilosa do restante do corpo; são receptores de tato e pressão;

Corpúsculo de Vater-Paccini: Têm distribuição muito ampla, ocorrendo principalmente no tecido celular subcutâneo das mãos e dos pés ou, mesmo, em territórios mais profundos, como nos septos intermusculares e no periósteo; são os responsáveis pela sensibilidade vibratória.

Fusos neuromusculares: São pequenas estruturas em forma de fuso localizadas no ventre dos músculos esqueléticos. Cada fuso é constituído por fibras intrafusais, as quais apresentam uma região central e duas regiões polares. O fuso tem fibras sensitivas que se enrolam na região central constituindo as terminações anuloespirais; os impulsos nervosos seguem por fibras aferentes e terminam na medula fazendo sinapse com neurônios motores alfa. Os axônios desses neurônios seguem seu trajeto terminando nas fibras musculares extrafusais. Os fusos também apresentam inervação motora através de fibras eferentes gama que inervam as duas regiões polares intrafusais. A ativação destas contrai as fibras intrafusais e permite que os fusos neuromusculares continuem a mandar informações para o SNC durante todo processo de contração muscular (Figura 6).



**Figura 6 - Reflexo miotático, fuso muscular.** (reproduzido da referência 7)

Órgão tendinoso de Golgi: São receptores localizados nos tendões e são ativados pela contração muscular. Têm a função de informar o SNC sobre a tensão exercida pelo músculo nas inserções do tendão com o osso, permitindo avaliar a força muscular que está sendo exercida.

## **NEUROPATIAS PERIFÉRICAS (13,14)**

Neuropatia periférica é o termo usado para caracterizar afecções do sistema nervoso periférico.

### **Classificação Geral das Neuropatias Periféricas**

1) POLINEUROPATIA - É o acometimento bilateral, simétrico e geralmente distal de nervos periféricos. Quando a raiz nervosa também está comprometida, usa-se o termo polirradiculoneuropatia.

#### 1.1-Causa Metabólica

Etilíco-carenciais,

Diabetes melito,

Uremia,

Hipotireoidismo,

Porfíria,

#### 1.2-Causa infecciosa

Vírus da imunodeficiência adquirida (HIV),

Hanseníase,

Difteria,

Doença de Lyme,

### 1.3-Causa Tóxica

Pesticidas,

Metais (chumbo, arsênio, mercúrio, tálio),

Sintéticos (acrilamida, tricloroetileno),

Gases tóxicos (monóxido de carbono, óxido de etileno),

Antimicrobianos (isoniazida, nitrofurantoína, metronidazol),

Cardiovascular (hidralazina, procainamida, amiodarona),

Outros (fenitoína, colchicina, dissulfiran, piridoxina, vincristina, cis-platina, taxol, talidomida),

### 1.4-Causa inflamatória e doença do colágeno

Síndrome de Guillain-Barré ou polirradiculoneuropatia desmielinizante aguda,

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica,

Neuropatia sensitiva não carcinomatosa,

Lúpus eritematoso sistêmico,

Poliarterite nodosa,

Síndrome de Sjögren,

Artrite reumatóide,

### 1.5-Causa neoplásica

Carcinomatosa,

Paraproteinemia, discrasias plasmocitárias,

Gamopatia monoclonal benígna,

Macroglobulinemia de Waldenström,

Crioglobulinemia,

## 1.6-Hereditárias

Neuropatia hereditária motora e sensitiva (HMSN tipos I, II, III),

Amiloidose,

Disautonomia (Riley-Day),

Doença de Tangier,

Doença de Fabry.

## 2) MONONEUROPATIA - Lesão focal de um nervo periférico isolado.

2.1-Síndrome do túnel do carpo,

2.2-Lesões traumáticas do nervo,

2.3-Herpes zoster,

2.4-Neurofibroma e linfoma,

2.5-Injeção de penicilina no nervo ciático,

## 3) MULTINEUROPATIA - Lesão de dois ou mais nervos periféricos.

3.1-Mononeuropatia múltipla:

Vasculite do DM, da poliarterite nodosa, da artrite reumatóide e da lepra.

3.2-Plexopatia:

Paralisia obstétrica,

Infiltração do plexo lombar por tumores ou radioterapia,

3.3-Multirradiculopatia:

Estreitamento do canal medular,

## **Epidemiologia:**

No Brasil, Barreira et al. (13) estudaram pacientes atendidos em ambiente hospitalar. Do ponto de vista sindrômico, as polineuropatias constituem a

apresentação clínica mais freqüente, com 49% dos casos de neuropatia periférica. As mononeuropatias contribuem com 27%, seguindo-se as multineuropatias, com 23%. A maior incidência de neuropatia periférica ocorre entre as idades de vinte a trinta anos.

### **Fisiopatologia das neuropatias periféricas**

Degeneração Walleriana: Ocorre quando há lesão no axônio em virtude de trauma ou isquemia. Um exemplo é o ferimento por arma branca. No local da lesão, inicia-se um processo de degeneração em direção distal, tanto do axônio como da mielina, que irá provocar desaparecimento dessas estruturas. Ocorre também atrofia do axônio proximal e pode haver desintegração do corpo celular. Precocemente, haverá tentativa de regeneração do axônio lesado. A lâmina basal tem função semelhante à de um cano; se estiver íntegra, o processo regenerativo se dá no mesmo trajeto anterior, fazendo com que o nervo novamente entre em contato com o músculo ou com o receptor sensitivo.

Degeneração axonal (axonopatia): A nutrição do axônio depende de substâncias enviadas pelo corpo celular do neurônio. Distúrbio metabólico ou tóxico que o acometam causa alteração no transporte axoplasmático de substâncias vitais para as porções mais periféricas do axônio, provocando deterioração distal-proximal. Esse tipo de degeneração é conhecido pelo termo *dying back*.

Desmielinização (mielinopatia): Neste caso, a lesão é restrita, inicialmente, à bainha de mielina, traduzindo-se clinicamente pela diminuição da velocidade de condução. Causas metabólicas e tóxicas podem produzir alargamento do espaço nodal por descolamento da bainha de mielina nos extremos do nódulo de Ranvier. Outra possibilidade é a intussuscepção da bainha de mielina causada por

encarceramento do nervo, como na síndrome do túnel do carpo. Uma terceira causa é por anticorpos contra a mielina com ativação de macrófagos, que fagocitam a bainha; esse mecanismo pode ocorrer no DM tipo 1 e na síndrome de Guillain Barré.

Degeneração neuronal primária (neuronopatia): É decorrente da destruição do corpo celular do neurônio. Quando atinge o neurônio motor, as manifestações são unicamente musculares, como é o caso da poliomielite. Quando o gânglio da raiz dorsal é acometido, as manifestações são sensitivas, como no caso do herpes-zoster e da neuropatia sensitiva carcinomatosa.

### **Manifestações clínicas das neuropatias periféricas**

Sensibilidade: Todos os tipos de sensibilidade podem vir a ser comprometidos. A perda da sensibilidade térmica e dolorosa corresponde ao comprometimento de fibras nervosas não mielinizadas de fino calibre. A perda da sensibilidade tátil, vibratória e cinético-postural corresponde à lesão nervosa de fibras mielínicas de maior espessura. A apresentação clínica mais comum é o acometimento de extremidades, mais frequentemente dos membros inferiores do que dos superiores. É clássica a perda de sensibilidade em bota e em luva. Os sintomas de parestesias podem dominar o quadro clínico, inclusive podendo ficar restrito a essa sintomatologia. Essa alteração é traduzida como sensação de formigamento, queimação ou alfinetadas nos pés e ou nas mãos.

Ataxia: A ataxia é causada pela perda da sensibilidade proprioceptiva e manifesta-se por distúrbio da marcha com alteração da sensibilidade cinetico-postural, tremor de ação com frequência rápida sem grande déficit motor. Corresponde ao comprometimento dos fusos neuromusculares.

Motricidade: Pode ocorrer fraqueza e atrofia de músculos correspondentes ao nervo comprometido pela neuropatia. A apresentação mais comum é o acometimento de pés e pernas, mãos e braços, mas pode acometer musculatura respiratória, como no caso da síndrome de Guillian Barré.

Reflexos tendinosos: O reflexo miotático (figura 6) está sempre afetado a partir de algum momento da neuropatia. A hiporreflexia pode evoluir ou não para arreflexia, dependendo da gravidade da lesão. Deve-se ao envolvimento de fibras nervosas aferentes e eferentes dos fusos musculares.

Disfunção autonômica: O acometimento do sistema nervoso autônomo é freqüente nas neuropatias periféricas, porém a sintomatologia passa muitas vezes despercebida. Pode apresentar-se clinicamente como sudorese em áreas localizadas, vasodilatação com aumento da temperatura, especialmente dos pés, dando uma falsa impressão de saudável, pele seca pela atrofia de glândulas sebáceas, impotência, retenção urinária e taquicardia de repouso sem resposta ao exercício devida a envolvimento do nervo vago.

### **Investigação da neuropatia periférica**

O primeiro passo na investigação de um paciente com neuropatia periférica consiste em classificar clinicamente o tipo de comprometimento nervoso: polineuropatia, polirradiculoneuropatia, mononeuropatia ou multineuropatia. Na história clínica, são relevantes doenças virais, medicamentos, exposição a drogas potencialmente tóxicas, como pesticidas, tintas, solventes ou metais pesados. Deve-se interrogar o paciente sobre a possibilidade de quadro clínico semelhante ter ocorrido em familiares ou algum colega de trabalho. Também se devem investigar alcoolismo, drogas e doenças preexistentes, como diabetes melito, insuficiência renal, anemias e hipotireoidismo. O tempo de instalação e a evolução

da doença são importantes. A instalação aguda, dias a semanas, indica etiologia inflamatória, imunológica ou vascular; a crônica, com duração de anos, sugere etiologia hereditária ou metabólica; enquanto a subaguda, de semanas a meses, indica causa tóxica, nutricional ou doença sistêmica. A evolução autolimitada sugere processo traumático; no entanto, o curso progressivo, por si só, não sugere uma etiologia específica. Quando ocorre flutuação dos sintomas, pode-se pensar em neuropatia recidivante, como a polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, ou repetidas exposições a substâncias tóxicas. O exame físico auxilia na classificação da neuropatia quando identifica se a doença é distal ou proximal, simétrica ou assimétrica. Pesquisam-se também os reflexos, a sensibilidade vibratória, tátil, térmica, dolorosa e cinetico-postural. O exame complementar, do qual não se pode prescindir na investigação das neuropatias, é o estudo eletrofisiológico, composto da eletromiografia e da neurocondução.

## **NEUROPATIA DIABÉTICA**

**1. Conceito:** Neuropatia diabética é um termo descritivo que significa doença subclínica ou clinicamente evidente, que ocorre no diabetes melito afastadas as outras causas de neuropatia periférica. A doença neuropatia inclui manifestações da parte somática e autonômica do sistema nervoso periférico (15).

### **2. Classificação da neuropatia diabética (16)**

1) Neuropatia reversível ou neuropatia hiperglicêmica

2) Neuropatia estabelecida

2.1) Focal e multifocal

Com comprometimento de nervos cranianos

Com comprometimento de nervos toracoabdominais

Com comprometimento de nervos de apenas um membro (superior ou inferior)

Amiotrofia

2.2) Polineuropatia simétrica

Polineuropatia sensitiva

Polineuropatia sensitivo-motora

Polineuropatia dolorosa aguda

2.3) Neuropatia autonômica

### **3. Patologia da neuropatia diabética**

As alterações do tecido nervoso acometido pela neuropatia diabética podem ser encontradas em diferentes níveis, atingindo a medula espinhal, raiz nervosa, gânglios e nervos periféricos.

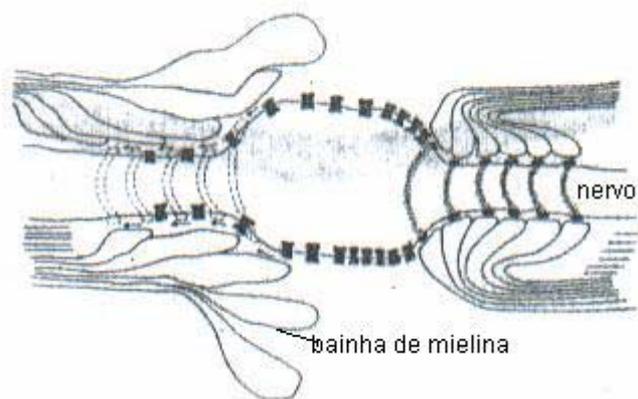
Perdas de células do corno anterior da medula e do gânglio espinhal foram descritas por Greenbaum et al. (17) e Bosanquet et al. (18). Também foi descrito

aumento do gânglio simpático com células contendo material PAS-positivo (19, 20). Na neuropatia autonômica, Duchen et al. (21) descreveram infiltrado inflamatório do gânglio autônomo e nos terminais nervosos de fibras não mielinizadas na parede visceral. Smith (22) descreveu infiltrado inflamatório no gânglio do plexo mioentérico do esôfago.

Na neuropatia sensitivo motora periférica crônica, ocorre perda de fibras mielinizadas e não mielinizadas. Embora esse processo possa ocorrer, inclusive, na raiz nervosa, a característica mais freqüentemente encontrada é o acometimento das regiões distais do nervo. Outro achado freqüente é a lesão multifocal e, outras vezes, comprometimento multifocal na região proximal e lesão difusa na região distal do nervo periférico.

Nos estágios iniciais da neuropatia, podem-se encontrar grupamentos de fibras, mielinizadas e não mielinizadas, que se regeneraram. Esse fenômeno costuma ocorrer nas primeiras fases da neuropatia, mas não ocorre em estágios avançados da doença.

A desmielinização e a remielinização podem ocorrer na neuropatia diabética. A lesão, quando atinge a região do nódulo de Ranvier, é chamada desmielinização paranodal. O mesmo processo pode afetar completamente o segmento internodal, denominando-se, neste caso, desmielinização segmentar. A recuperação ocorre através da remielinização. A bainha de mielina normal interrompe-se nos nódulos de Ranvier. Cada extremo do nódulo apresenta uma porção afilada de camadas de mielina que se dispõem ordenadamente. Quando esta porção afilada da mielina se solta nos extremos do nódulo, corresponde à disjunção axoglial (Figura 7) descrita por Sima et al. (23).



**Figura 7 - Disjunção axoglial** (reproduzido da referência 38)

Os nervos periféricos são ricamente banhados pelo sangue. Na neuropatia diabética, ocorre a reduplicação da lâmina basal e hiperplasia das células endoteliais, com oclusão parcial ou total da luz dos capilares.

#### **4. Fatores de risco para neuropatia diabética**

A neuropatia periférica ocorre igualmente em DM do tipo 1, do tipo 2 e no DM secundário a várias causas. Isso sugere um mecanismo etiológico comum baseado na hiperglicemia crônica. A associação da hiperglicemia com neuropatia em DM do tipo 1 foi demonstrada no "Diabetes Control and Complications Trial - DCCT" (24). Em DM do tipo 2, o "United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS" (25) encontrou menor prevalência de neuropatia nos pacientes com controle estrito da glicemia do que naqueles em tratamento convencional. A neuropatia periférica está associada à duração do diabetes; Pirart (26) mostrou que a prevalência da neuropatia aumenta de forma diretamente proporcional ao tempo de doença.

## 5. Fisiologia da utilização da glicose (27)

A utilização da glicose pelos tecidos começa com a sua captação para dentro das células. O transporte de glicose através da membrana plasmática, dos tecidos muscular e adiposo, é dependente da insulina. É necessária a ligação do hormônio ao receptor de membrana, sinalização aos transportadores de glicose e, por fim, a sua captação. Nesse caso, a glicose intracelular é dependente da disponibilidade de insulina. Outros tecidos são independentes do hormônio e a glicose passa livremente para dentro das células, sendo que a concentração intracelular depende apenas da oferta no meio extracelular.

Dentro da célula, a glicose é fosforilada pela adenosina 5' trifosfato (ATP), reação essa catalisada pela enzima hexoquinase para produzir glicose-6-fosfato. A partir desse passo, o metabolismo deve continuar por uma via metabólica ou outra, já que a glicose-6-fosfato não consegue deixar a célula através da membrana plasmática. Para exercer esse metabolismo, o citoplasma contém quatro isoenzimas da hexoquinase; os tipos I, II e III possuem baixa constante de afinidade ( $K_m$ ) para a glicose e são inibidas pela própria glicose-6-fosfato. Esse sistema de retroalimentação assegura equilíbrio entre a fosforilação e a utilização pelas vias metabólicas. Uma característica dos tecidos insulino-dependentes é a alta proporção de hexoquinase II. Grande parte da enzima está localizada na mitocôndria, local preferencial para utilização do ATP mitocondrial. A glicose-6-fosfato exerce sua atividade inibitória, deslocando a enzima da organela respiratória. A hexoquinase tipo IV, também conhecida pelo nome de glucoquinase, é encontrada quase que exclusivamente no citoplasma das células hepáticas. Esta isoenzima é responsável por 80% da capacidade normal do fígado em fosforilar a glicose; suas propriedades cinéticas são importantes na homeostase da glicose. Ao contrário das demais isoenzimas, a glucoquinase tem alta afinidade para a glicose, o que significa que essa enzima é capaz de aumentar ou diminuir sua ação frente

às diferentes concentrações de glicose, sendo particularmente importante na regulação da glicemia. Após uma refeição rica em carboidratos, quando a circulação porta está repleta de glicose, a glucoquinase entra em ação para fosforilar a glicose, auxiliando no controle metabólico. Além disso, diferentemente das outras isoenzimas, a glucoquinase não sofre inibição pela glicose-6-fosfato. Essa característica aumenta a importância da glucoquinase na estocagem hepática de glicogênio e na regulação da glicose no sangue.

No diabetes melito, a deficiência absoluta ou relativa de insulina causa uma série de alterações metabólicas: glicogenólise, neoglicogênese, oxidação de ácidos graxos, produção de cetonas, formação de uréia e elevação da glicemia. Nos tecidos dependentes da insulina, ocorre diminuição na síntese de glicogênio, lipídios e proteínas. Na falta do hormônio insulina, as células do tecido muscular e adiposo não conseguem captar glicose e o tecido hepático lança enorme quantidade de glicose na circulação, como resultado da glicogenólise. Essas células dependentes da insulina ficam com pouca glicose no seu interior apesar da elevada taxa de glicose no sangue. Por outro lado, os outros tecidos do organismo humano não dependem da insulina para a entrada da glicose no seu interior. Neste caso, a glicemia dentro das células fica apenas na dependência da concentração de glicose no extracelular. Conseqüentemente, quando a glicemia está elevada, o interior dessas células recebe alta concentração de glicose. No caso do DM mal controlado, as células adiposas e musculares ficam depletadas de glicose no seu interior; enquanto as demais células, apresentam altas concentrações da glicose que precisa ser metabolizada.

## 6. Fisiopatologia da neuropatia diabética

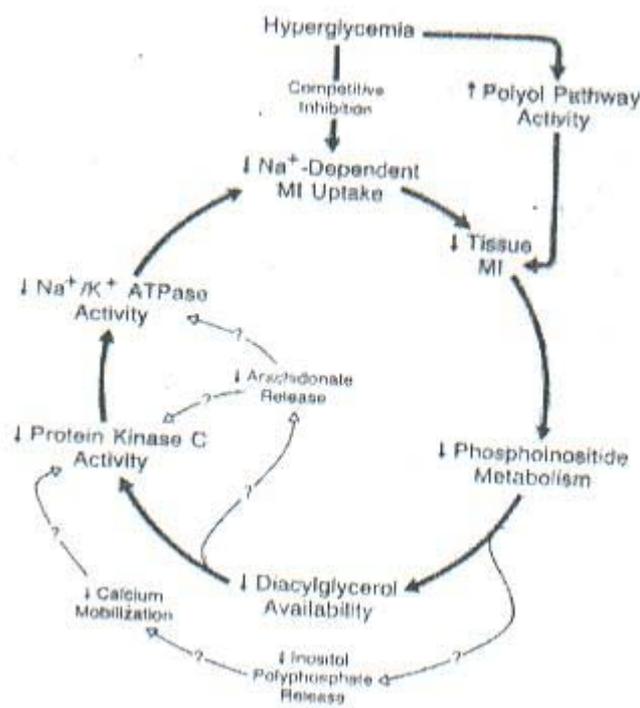
A neuropatia diabética é uma das complicações crônicas mais freqüentes do diabetes melito. Várias teorias tentam explicar o mecanismo pelo qual o tecido nervoso é lesado.

Teoria auto-imune O mecanismo imunológico tem sido proposto na etiologia da neuropatia autonômica. Existem relatos de associação de irite auto-imune, níveis elevados de imuno complexos, linfócitos T circulantes e anticorpos contra o nervo em pacientes com neuropatia autonômica. Também foi encontrado infiltrado inflamatório com linfócitos e macrófagos atingindo o nervo (28). Parece haver associação entre neuropatia diabética autonômica e auto-anticorpos contra o nervo vago e gânglio simpático. (29)

### Teoria metabólica

A hipótese metabólica é substanciada pelo fato de que o controle glicêmico influencia o início e a progressão da neuropatia diabética, como mostrado no "DCCT" (30) e outros estudos de controle metabólico intensivo e complicações crônicas do diabetes (31, 32, 33). As isoenzimas da hexoquinase, distribuídas na maioria dos tecidos, apresentam limitação na sua capacidade de fosforilar a glicose para formar glicose-6-fosfato e seguir a rota metabólica. Quando há acúmulo de glicose no interior das células, essas acabam tomando outros rumos do metabolismo. Quando a hexoquinase não consegue fosforilar a demanda de glicose, a rota alternativa é a via dos polióis, produzindo sorbitol através da aldose reductase (Figura 8). O sorbitol é, depois, convertido em frutose pela sorbitol deidrogenase (34, 35, 36). A neuropatia periférica e a menor velocidade de condução nervosa, que ocorrem freqüentemente em indivíduos diabéticos, parecem estar ligadas ao excesso de sorbitol. Altas taxas de sorbitol inibem a síntese de mioinositol pelo nervo; o déficit de mioinositol diminui o metabolismo dos

fosfoinosítidos, que, por sua vez, diminuem a atividade da bomba  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ , com conseqüente redução da velocidade de condução nervosa (37, 38).



**Figura 8 - Modelo proposto para o defeito metabólico envolvendo a via dos polióis, metabolismo dos fosfoinosítidos e a bomba sódio-potássio-ATPase.**  
(reproduzido da referência 38)

Portanto, a hiperglicemia é lesiva para os tecidos que não apresentam o mecanismo de transporte da glicose mediado pela insulina. O excesso de oferta satura a capacidade da hexoquinase transformar glicose em glicose-6-fosfato. A via metabólica alternativa é a via dos polióis, que forma sorbitol e frutose. O aumento de sorbitol intraneural causa diminuição do mioinositol do nervo e conseqüente diminuição da atividade da bomba sódio-potássio-ATPase.

### Teoria da glicação

Um outro mecanismo causador da neuropatia é a glicação ou glicosilação não enzimática, que começa com a reação entre a glicose e proteínas. A reação

está na dependência da concentração de glicose e do tempo de exposição às proteínas. O mecanismo de glicação envolve a formação de uma base de Schiff entre o grupamento aldeído ou cetona da glicose e o aminoácido da proteína, produzindo a glicosilamina, a qual, através de outras reações, forma o produto de Amadori (39). Essa primeira etapa origina produtos iniciais da glicosilação que são estáveis e podem ser reversíveis com a baixa da glicemia. Um exemplo de produto de Amadori, ou produto inicial da glicosilação, é a hemoglobina A1c. Quando a glicemia se encontra elevada, reage com a hemoglobina até encontrar um valor estável, que tem relação com a meia-vida da proteína; ao contrário, havendo diminuição da glicemia, ocorre rebaixamento do percentual da glicação. Uma etapa seguinte, irreversível, origina os produtos finais da glicação AGEs, que provocam alterações definitivas na estrutura e função das proteínas (40). Os macrófagos são munidos de receptores para produtos avançados da glicosilação RAGEs. Quando a mielina glicosilada é reconhecida pelos macrófagos, eles a fagocitam. Esse é o provável mecanismo da desmielinização segmentar, lesão característica da neuropatia diabética. Outra consequência desse mecanismo é a glicosilação não enzimática de proteínas intraneurais, como a tubulina, que, ao ser modificada pela glicação, altera o transporte axonal retrógrado (41). A aminoguanidina inibe a formação de produtos finais da glicação avançada - AGEs; estudos em animais mostram melhora na velocidade de condução nervosa com o uso da aminoguanidina (41).

### Teoria hipóxica

A anóxia pode ser causa de lesão nervosa, independentemente da hiperglicemia. Uma baixa na tensão de oxigênio, na ordem de 25%, ocasiona diminuição na velocidade de condução nervosa, no conteúdo de mioinositol intraneural, no transporte axoplasmático e na função da bomba sódio-potássio-

ATPase. As alterações hemorreológicas, encontradas nas hemácias de diabéticos, provocam hipóxia tecidual já que essas células modificadas carregam menos oxigênio (42).

### Teoria vascular

Ocorreriam alterações dos *vasa nervorum*, como espessamento e duplicação da membrana basal e proliferação do epitélio vascular com conseqüente obstrução do lúmen dos microvasos. O processo isquêmico, desencadeado pela obstrução dos vasos sangüíneos que irrigam o nervo, provocaria lesão multifocal do nervo. A alteração patológica característica é a degeneração axonal multifocal, que se inicia em segmentos proximais e se torna mais freqüente e grave nas porções distais dos nervos (42).

## **7. Manifestações clínicas**

A neuropatia diabética é uma doença que pode apresentar-se com manifestações clínicas ou ser subclínica, isto é, demonstrável apenas através de testes diagnósticos apropriados. Existe uma gama enorme de causas de neuropatia periférica que podem apresentar-se de maneira semelhante à neuropatia diabética, como é o caso do alcoolismo, uremia, hipotireoidismo, etc (14). Cerca de 10% dos pacientes diabéticos com neuropatia podem apresentar uma outra causa concomitante, além do diabetes (43). A neuropatia subclínica é diagnosticada com o emprego de testes eletrofisiológicos em indivíduos com DM que não apresentam manifestações clínicas (44). A utilidade do diagnóstico na fase subclínica da neuropatia em prever o início e a progressão para doença clínica ainda não foi demonstrada (15).

A neuropatia reversível ou hiperglicêmica caracteriza-se por sintomas sensitivos, mais proeminentes nos membros inferiores. A etiologia é provavelmente

metabólica uma vez que as manifestações podem desaparecer com o controle adequado da glicemia, e não se encontram lesões estruturais do nervo; não há perda de axônios nem de mielina (16).

As neuropatias focais encontradas no DM têm por característica manifestarem-se com assimetria, início súbito, comprometimento sensitivo e motor, e apresentarem evolução clínica limitada em quatro a oito semanas, melhorando espontaneamente. A neuropatia por compressão mecânica do nervo tem quadro clínico semelhante e é mais freqüente em populações de indivíduos diabéticos do que em não-diabéticos (45). Também a polineuropatia desmielinizante inflamatória é mais freqüente em indivíduos diabéticos (46).

A polineuropatia sensitivo motora periférica crônica é a forma clínica mais freqüentemente encontrada em populações de indivíduos com diabetes melito. Apresenta curso crônico, lentamente progressivo e pode se associar com ulcerações dos pés, artropatias e disautonomias. Compromete nervos sensitivos e motores em áreas distais, com distribuição em bota ou em luva, sendo os membros inferiores os mais acometidos. Os sintomas nos pés, parestesias e disestesias, caracteristicamente, pioram à noite. O comprometimento de fibras sensitivas de pequeno calibre manifesta-se clinicamente pela perda da sensibilidade térmica e dolorosa (47). A lesão de fibras sensitivas grossas e mielinizadas manifesta-se pela perda de sensibilidade proprioceptiva, tátil e vibratória (48). O comprometimento de fibras nervosas motoras causa atrofia dos músculos intrínsecos do pé manifestando-se pelos dedos em garra, cabeças dos metatarsos proeminentes e alterações dos arcos do pé (49, 50). A polineuropatia dolorosa aguda se dá pelo comprometimento de fibras nervosas de fino calibre, provavelmente em virtude do fenômeno de brotamento de axônios (43).

A neuropatia autonômica nos membros inferiores deve-se ao acometimento de fibras do sistema nervoso simpático. Essas fibras acompanham os nervos

somáticos e podem estar lesadas ao mesmo tempo que as fibras motoras e sensitivas. A denervação das fibras autonômicas do sistema nervoso simpático manifesta-se pela pele seca (51), vasodilatação e ausência ou diminuição da sudorese dos pés e pernas (49). A denervação simpática também está associada com calcificação da túnica média da parede arterial (52).

## **8. O pé diabético**

O pé diabético pode ser dividido em neuropático e neuroisquêmico. O pé neuropático é quente, tem pele seca, pulsos palpáveis e pouca sensibilidade aos estímulos táteis, térmicos, dolorosos e vibratórios. Essas alterações facilitam a formação de úlceras. O pé neuroisquêmico apresenta-se com neuropatia e ausência de pulsos arteriais; o pé é frio e pálido, podendo apresentar dor em repouso, ulceração e gangrena. A avaliação neurológica é realizada através da pesquisa da sensibilidade dolorosa, da sensibilidade tátil, da sensibilidade vibratória e do reflexo aquileu. Estabelecendo-se o diagnóstico de neuropatia, é importante avaliar a sensação protetora plantar, uma vez que a falta dessa sensibilidade está associada a risco de ulceração (53). O método indicado nessa pesquisa é o monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 gramas (53). A avaliação vascular é realizada com a palpação dos pulsos arteriais e a medida do índice isquêmico, que consiste na fração entre a pressão arterial da perna sobre a do braço (57).

A complicação mais freqüente do pé diabético com neuropatia é a úlcera neuropática, cuja localização clássica é sob as cabeças dos metatarsos, mas também pode ser encontrada no dorso e na ponta dos dedos, entre os dedos e no calcanhar. A úlcera na superfície plantar do pé é usualmente circular, rodeada por tecido endurecido e insensível. A úlcera neuropática resulta de trauma químico, térmico ou mecânico não percebido pelo paciente devido à perda da sensibilidade. A atrofia da musculatura intrínseca do pé também contribui para o aparecimento da

úlceras, uma vez que a fraqueza dos músculos leva à alteração da biomecânica, com proeminência da cabeça dos metatarsos. O principal trauma mecânico são as calosidades do pé. Pelo fato de serem indolores, são negligenciadas pelo paciente e acabam funcionando como corpo estranho, penetrando nos tecidos, causando hemorragia e necrose. A localização das calosidades se dá nos pontos mais proeminentes do pé, atuando em sentido contrário, favorecendo o surgimento da úlcera. Ocorrendo solução de continuidade da pele, esta permite que as bactérias habitantes naturais da região invadam a úlcera. São frequentes o estafilococo aureos e o estreptococo; os produtos desses organismos têm a propriedade de causar trombose, podendo acometer os vasos dos dedos dos pés levando à necrose e gangrena do dedo correspondente. O quadro clínico resultante pode apresentar-se com pé de temperatura normal, pulsos das artérias dorsal do pé presentes e necrose de um dedo. Outros organismos podem infectar a úlcera diabética, como os aeróbios gram-negativos e anaeróbios, bacteróides, escherichia e fungos. Trauma térmico pode ser causado pelo contato do pé insensível com estufas elétricas, água quente, areia quente e bolsas de água quente, e trauma químico pode ser o resultado do uso de agentes queratolíticos para tratamento dos calos, o que deve ser evitado.

Pessoas com DM e neuropatia periférica muitas vezes têm dificuldade para se locomover; quando caminham, oscilam de um lado para o outro e estão quinze vezes mais propensas a quedas do que pessoas da mesma idade sem neuropatia (54).

## **9. Diagnóstico**

O método tradicional para rastreamento e detecção da neuropatia periférica é o exame clínico neurológico, porém esse método despende muito tempo, é subjetivo e apresenta grande variação interexaminador (55). Boulton et al. (2), em

suas recomendações para diagnóstico da neuropatia periférica em pacientes diabéticos, e Pedrosa et al. (56), do projeto "Salvando o Pé Diabético", utilizam a pesquisa da sensibilidade dolorosa com um pino ou palito; a sensibilidade tátil superficial, com um pedaço de algodão; a sensibilidade vibratória, com diapásão de 128 Hz; a sensação protetora plantar, com o monofilamento de 10 gramas, e a pesquisa do reflexo aquileu, com o martelo de reflexos.

Dyck et al. (57) estabeleceram os critérios mínimos para diagnóstico da polineuropatia diabética. Utilizando um questionário de sintomas de neuropatia "NSS" (Figura 9) e um exame neurológico padronizado "NDS" (Figura 10), associados à teste quantitativo da força motora "QME", teste quantitativo de sensibilidade "QSE", teste quantitativo autonômico "QAE" e a condução nervosa "NC", esse grupo de pesquisadores classificou a polineuropatia de indivíduos com DM em quatro estágios:

Estágio 0 (sem neuropatia): pacientes com menos de duas anormalidades entre NC; NDS; QME, QSE ou QAE; ou NSS,

Estágio 1 (neuropatia assintomática): definido com duas ou mais anormalidades entre NC; NDS; QME, QSE ou QAE, mas nenhuma anormalidade no NSS.

Estágio 2 (neuropatia sintomática): ocorrem duas ou mais anormalidades entre NC; NE; QME, QSE ou QAE; ou NSS. Sintomas de neuropatia estão presentes, porém de menor gravidade que no estágio 3.

Estágio 3 (neuropatia incapacitante): também neste ocorrem duas ou mais anormalidades entre as mesmas variáveis do Estágio 2; no entanto, sintomas incapacitantes estão presentes.

Para pesquisar sintomas de neuropatia, Dyck et al. (58) criaram o "Neuropathy Symptom Score - NSS" (Figura 9) e, para o exame neurológico, o "Neurological Disability Score - NDS" (Figura 10).

**Figura 9 – Neurological Symptom Score - NSS** (reproduzido da referência 58 )

Neurological Symptom Score	
Score 1 point for presence of a symptom.	
<i>I. Symptoms of muscle weakness</i>	
A. Bulbar	
1. Extraocular	_____
2. Facial	_____
3. Tongue	_____
4. Throat	_____
B. Limbs	
5. Shoulder girdle and upper arm	_____
6. Hand	_____
7. Glutei and thigh	_____
8. Legs	_____
<i>II. Sensory disturbances</i>	
A. Negative symptoms	
9. Difficulty identifying objects in mouth	_____
10. Difficulty identifying objects in hands	_____
11. Unsteadiness in walking	_____
B. Positive symptoms	
12. "Numbness," "asleep feeling," "like Novocain," "prickling," —at any site	_____
13. Pain—burning, deep aching, tenderness—at any location	_____
<i>III. Autonomic symptoms</i>	
14. Postural fainting	_____
15. Impotence in male	_____
16. Loss of urinary control	_____
17. Night diarrhea	_____

**Figura 10 – Neurological Disability Score – NDS** (reproduzido da referência 58)

Neurological Disability Score		
Name _____		
MC # _____ Evaluation # _____ Date _____		
Scoring: Enter 0 for no deficit, 1 for mild deficit, 2 for moderate deficit, 3 for severe deficit, and 4 for complete absence of function or severest deficit.		
Evaluation	Right	Left
<b>Cranial nerves</b>		
Papilledema	_____	_____
EOM weakness, Cr III	_____	_____
EOM weakness, Cr VI	_____	_____
Face weakness	_____	_____
Palate weakness	_____	_____
Tongue weakness	_____	_____
<b>Muscle weakness</b>		
Respiratory	_____	_____
Shoulder abduction	_____	_____
Biceps brachii	_____	_____
Brachioradialis	_____	_____
Extension at elbow	_____	_____
Extension at wrist	_____	_____
Flexion at wrist	_____	_____
Extension of fingers	_____	_____
Flexion of fingers	_____	_____
Intrinsic hand	_____	_____
Iliopsoas	_____	_____
Glutei	_____	_____
Quadriceps	_____	_____
Hamstrings	_____	_____
Dorsiflexors	_____	_____
Plantar flexors	_____	_____
<b>Reflexes</b>		
Biceps brachii	_____	_____
Triceps brachii	_____	_____
Brachioradialis	_____	_____
Quadriceps femoris	_____	_____
Triceps surae	_____	_____
<b>Sensation</b>		
Index finger (below base of nail)		
Touch-pressure	_____	_____
Pricking pain	_____	_____
Vibration	_____	_____
JP	_____	_____
Great toe (below base of nail)		
Touch-pressure	_____	_____
Pricking pain	_____	_____
Vibration	_____	_____
JP	_____	_____
Sum	_____	_____
Total	_____	_____

Feldman et al. (59) criaram o "Michigan Neuropathy Screening Instrument - MNSI" (Figura 11) e o "Michigan Diabetic Neuropathy Score - MDNS" (Figura 12).

### Neuropathy Screening Instrument Questionnaire

Please take a few minutes to answer the questions below about the feeling in your legs and feet. Check yes or no based on how you usually feel.

- |   |                                 |                                |
|---|---------------------------------|--------------------------------|
| 1. Are your legs and/or feet numb?  | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 2. Do you ever have any burning pain in your legs and/or feet?                                  | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 3. Are your feet too sensitive to touch?  | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 4. Do you get muscle cramps in your legs and/or feet?   | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 5. Do you ever have any prickling feelings in your legs or feet?                                | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 6. Does it hurt when the bed covers touch your skin?  | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 7. When you get into the tub or shower, are you able to tell the hot water from the cold water? | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 8. Have you ever had an open sore on your foot?   | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 9. Has your doctor ever told you that you have diabetic neuropathy?                             | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 10. Do you feel weak all over most of the time?   | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 11. Are your symptoms worse at night?   | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 12. Do your legs hurt when you walk?  | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 13. Are you able to sense your feet when you walk?  | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 14. Is the skin on your feet so dry that it cracks open?  | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |
| 15. Have you ever had an amputation?  | 1. yes <input type="checkbox"/> | 2. no <input type="checkbox"/> |

TOTAL: \_\_\_\_\_/15 Pts.

Figura 11-Questionário do Michigan Neuropathy Screening Instrument para rastreamento de manifestações clínicas de neuropatia (reproduzido da referência 59)

			Yes (0)	No (1)
* Appearance of feet	Right	Normal		
			If no, check all that apply:	
			_____	Deformed
			_____	Dry skin, Callus
			_____	Infection, Fissure
			Yes (0)	No (1)
Appearance of feet	Left	Normal		
			If no, check all that apply:	
			_____	Deformed
			_____	Dry skin, Callus
			_____	Infection, Fissure
			Absent (0)	Present (1)
Ulceration	Right		_____	_____
	Left		_____	_____
		Present (0)	Present/reinforcement (0.5)	Absent (1)
Ankle reflexes	Right	_____	_____	_____
	Left	_____	_____	_____
		Present (0)	Reduced (0.5)	Absent (1)
Vibration perception at great toe	Right	_____	_____	_____
	Left	_____	_____	_____
			TOTAL _____/8 Pts.	

**Figura 12 - Exame físico do *Michigan Neuropathy Screening Instrument***  
(reproduzido da referência 59)

O *MNSI* constitui-se de duas partes, um questionário e um exame clínico. Quando o paciente pesquisado apresenta sete ou mais respostas positivas no questionário (Figura 11), ou apresenta mais que duas anormalidades no exame clínico (Figura 12), passa a ser considerado com provável neuropatia e deve realizar a segunda parte do exame.

Na seqüência da investigação, o paciente é avaliado pelo *MDNS*, que também é composto de duas etapas: o exame neurológico (Figura 13) e o estudo

da condução nervosa do nervo sural, peroneal motor, mediano sensitivo e motor e nervo ulnar sensitivo (Figura 14). Cada paciente avaliado recebe uma nota de zero a cinco, correspondente ao número de nervos com anormalidade na condução nervosa. No exame neurológico, o número de pontos pode variar de zero a quarenta e seis.

<i>Diabetic neuropathy score</i>				
<b>Sensory impairment</b>				
<i>Right</i>	Normal	Decreased	Absent	
Vibration at big toe	0	1	2	
10-g filament	0	1	2	
Pin prick on dorsum of great toe	Painful	Not painful		
	0	2		
<i>Left</i>	Normal	Decreased	Absent	
Vibration at big toe	0	1	2	
10-g filament	0	1	2	
Pin prick on dorsum of great toe	Painful	Not painful		
	0	2		
<b>Muscle strength testing</b>				
<i>Right</i>	Normal	Mild to moderate	Severe	Absent
Finger spread	0	1	2	3
Great toe extension	0	1	2	3
Ankle dorsiflexion	0	1	2	3
<i>Left</i>	Normal	Mild to moderate	Severe	Absent
Finger spread	0	1	2	3
Great toe extension	0	1	2	3
Ankle dorsiflexion	0	1	2	3
<b>Reflexes</b>				
<i>Right</i>	Present	Present with reinforcement	Absent	
Biceps brachii	0	1	2	
Triceps brachii	0	1	2	
Quadriceps femoris	0	1	2	
Achilles	0	1	2	
<i>Left</i>	Present	Present with reinforcement	Absent	
Biceps brachii	0	1	2	
Triceps brachii	0	1	2	
Quadriceps femoris	0	1	2	
Achilles	0	1	2	
Total: 46 points				

**Figura 13 - Exame neurológico do *Michigan Diabetes Neuropathy Score*** (reproduzido da referência 59)

Pelo método de Michigan, a neuropatia diabética pode ser classificada em quatro classes:

Classe 0 ou sem neuropatia: são os pacientes com uma anormalidade ou menos na condução nervosa e seis pontos ou menos no exame clínico;

Classe I ou neuropatia leve: corresponde a duas anormalidades na condução nervosa e doze pontos ou menos no exame clínico;

Classe II ou neuropatia moderada: inclui pacientes com três ou quatro alterações na condução nervosa e 29 pontos ou menos no exame clínico;

Classe III ou neuropatia severa: corresponde à anormalidade de cinco etapas da condução nervosa e de 30 a 46 pontos no exame clínico.

VISIT		Date	Date	Date	Date	Date	CLASS
Abnormal Nerves	Clinical Points	Score	Score	Score	Score	Score	
0-1	0						<b>0</b> no neuropathy
	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	6						
	>6						
	<7						
2	7						<b>1</b> mild neuropathy
	8						
	9						
	10						
	11						
	12						
	>12						
	<13						
3-4	13						<b>2</b> moderate neuropathy
	14						
	15						
	16						
	17						
	18						
	19						
	20						
	21						
	22						
	23						
	24						
	25						
	26						
27							
28							
29							
	>29						
	<30						
5	30						<b>3</b> severe neuropathy
	31						
	32						
	33						
	34						
	35						
	36						
	37						
	38						
	39						
	40						
	41						
	42						
43							
44							
45							

Figura 14 - Estudo da condução nervosa do *Michigan Diabetes Neuropathy Score* (reproduzido da referência 59 )

## 9.1 Estudo Eletrofisiológico

O estudo da condução nervosa pode ser definido como a indução de um potencial de ação que se propaga no sistema nervoso periférico e o subsequente registro em algum local distante do estímulo inicial. A velocidade com que esse impulso nervoso é conduzido ao longo de um nervo motor ou sensitivo pode ser medida com grande acurácia. Para diagnóstico de neuropatia nos membros inferiores de um indivíduo com diabetes melito, estuda-se a velocidade de condução nervosa nos nervos peroneal, tibial e sural. Esse método não é específico de neuropatia diabética e costuma identificar alterações antes que o paciente apresente manifestações clínicas de neuropatia (60, 61). Através de técnicas eletrofisiológicas, podem-se investigar três tipos de estudos da condução nervosa: a condução nervosa motora, através do potencial de ação muscular composto - PAMC; a condução nervosa sensitiva, através do potencial de ação nervoso sensitivo - PANS, e a condução nervosa em nervos mistos, através do potencial de ação nervoso composto - PANC. Com base na habilidade de os nervos periféricos conduzirem um impulso elétrico, é possível avaliar seu estado funcional normal e suas respostas a vários processos patológicos. Nas lesões mielínicas, a principal característica é a redução da velocidade de condução nervosa, abaixo de 70% do limite inferior da normalidade, ficando a amplitude do potencial de ação relativamente normal. Nas lesões axonais, a característica principal é uma redução difusa na amplitude dos potenciais evocados em função da perda de axônios, acompanhada de uma velocidade de condução nervosa normal ou pouco reduzida, acima de 70% do limite inferior da normalidade (60, 61). A eletromiografia avalia o músculo com um eletrodo de agulha nele inserido para examinar o potencial da unidade motora (neurônio, axônio e o grupo de fibras musculares por ele inervadas) (13). A eletromiografia pode revelar denervação parcial nos músculos intrínsecos do pé como um sinal precoce de neuropatia diabética (62). Estudos com agulha

também elucidam manifestações clínicas assimétricas ou focais não detectáveis pelo estudo da condução nervosa. Essa técnica é um indicador sensível da degeneração axonal motora, demonstrando alterações precoces mesmo em pacientes diabéticos assintomáticos (62).

Os testes eletrofisiológicos devem ser realizados em ambiente calmo e aquecido, com controle da temperatura cutânea. O ideal é que se mantenha a temperatura cutânea entre 32 e 36 graus centígrados durante a realização completa do estudo. As técnicas para aquecer o local do exame incluem: submergir o membro em água quente, uso de cobertores aquecidos e lâmpada infravermelha (63). Devem-se considerar a idade do paciente e o comprimento da perna como fator para correção. Sabe-se que indivíduos mais altos têm menor velocidade de condução nervosa para medidas distais e que, a partir de cinquenta e, especialmente, setenta anos, ocorre diminuição na velocidade de condução nervosa (63).

## **9.2 O Monofilamento de Semmes-Weinstein**

Consiste em um fio de náilon calibrado para exercer pressão de 10 gramas quando pressionado perpendicularmente à superfície da pele. É amplamente utilizado para avaliar a sensibilidade protetora plantar e a sensibilidade tátil superficial. A desvantagem é que o aparelho não gera valores numéricos, apenas resultados qualitativos. O Consenso Brasileiro (64) recomenda o uso do monofilamento aplicado em seis pontos dos pés, aleatoriamente. Esses locais são a região plantar do primeiro, terceiro e quinto dedos, a região da cabeça do primeiro, terceiro e quinto metatarsos. É um aparelho barato e tem sido amplamente recomendado para o rastreamento do risco de ulceração dos pés (65, 66). O monofilamento também tem sido recomendado pela "International Diabetes Federation" e "World Health Organization European St. Vincent Declaration" (67). Quando o monofilamento é aplicado no pé e o paciente não o detecta, diz-se que

ele perdeu a capacidade de perceber a dor causada pela maioria dos pequenos estímulos iniciais da úlcera e, portanto, a sensibilidade protetora plantar.

### **9.3 O Biotesiômetro**

O biotesiômetro consiste em um aparelho ligado à luz elétrica que produz vibração medida em volts. Um cabo apropriado é colocado de encontro ao hálux e uma voltagem conhecida é aplicada de forma crescente. Quando o paciente começa a detectar a vibração, é realizada a leitura do aparelho. O biotesiômetro fornece medida semiquantitativa da função das fibras nervosas de grosso calibre (55). É fácil e rápido de usar e está indicado no rastreamento de pacientes diabéticos quanto ao risco de ulceração nos pés. Young et al. (68) estudaram o risco para ulceração dos pés de indivíduos diabéticos, usando o biotesiômetro. Consideraram risco quando a sensibilidade vibratória não era detectada pelo paciente abaixo de 25 volts; nesses pacientes, a incidência de úlceras foi de 19,8% e o "odds ratio" para ulceração, de 7.99. Variáveis como temperatura da sala de exames e da pele do paciente precisam ser controladas; idade, altura e sexo devem ser considerados na interpretação do exame (69). O exame da biotesiometria não é específico da neuropatia diabética. Qualquer causa de neuropatia que lesiona fibras sensitivas pode elevar o limiar da sensibilidade vibratória (62). O resultado da biotesiometria pode ser enviesado pela pressão com que o terminal do aparelho é aplicado de encontro ao hálux (55). Em indivíduos diabéticos, o coeficiente de variação para o limiar da sensibilidade vibratória é de 10 a 20% (55). A modernização do aparelho, controlando essa variável, deve melhorar a reprodutibilidade do teste (62).

### **9.4 Conclusão**

A neuropatia periférica é uma complicação crônica freqüentemente encontrada nos indivíduos com DM sendo a principal causa de úlcera do pé, podendo ou não evoluir para amputação (2, 49, 55, 67). Esse curso evolutivo pode

ser modificado através da detecção precoce do pé em risco de ulceração (49, 55, 67). Existem meios diagnósticos sofisticados como o biotensiômetro e a eletroneuromiografia, porém estão limitados a poucos centros médicos em nosso país. O método diagnóstico proposto por Dick et al. (57, 58) e o método proposto por Feldman et al. (59) associam achados clínicos com a utilização de aparelhos. Apesar de se utilizarem de questionários validados e dos chamados critérios mínimos para diagnóstico de neuropatia, seu emprego fica limitado porque demanda tempo e são necessários aparelhos para complementar a investigação.

No Brasil, o DM tem prevalência elevada (1) e a maioria dos pacientes diabéticos recebem atendimento em ambulatórios desprovidos de maiores recursos técnicos. Dessa forma, para atender o enorme contingente de pacientes diabéticos e detectar precocemente o pé em risco de ulceração, faz-se necessário o emprego de testes clínicos de baixo custo, de fácil execução e com boa reprodutibilidade. Os métodos clínicos: pesquisa da sensibilidade vibratória, reflexo aquileu e o uso do monofilamento de 10 gramas estão indicados na identificação dos pacientes com neuropatia (2, 56), porém apresentam baixa reprodutibilidade interexaminador (55).

A associação entre a dificuldade na abertura dos dedos dos pés e neuropatia em pacientes diabéticos tem sido comentada informalmente por diversos diabetólogos. A revisão da bibliografia mostrou vários fundamentos para tal observação, contudo não se encontrou nenhuma pesquisa realizada que houvesse testado a possível associação.

## **10. Objetivos**

Estudar a associação de manifestações clínicas da neuropatia periférica em pacientes diabéticos com a capacidade de abertura dos dedos dos pés.

Estudar a reprodutibilidade dos testes clínicos: sensibilidade vibratória, reflexo aquileu e monofilamento de Semmes-Weinstein na pesquisa da neuropatia periférica em pacientes diabéticos.

## 11. Bibliografia

1. Malerbi DA, Franco LJ, and the Brazilian Cooperative Group on the study of diabetes prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 1992; 15:1509-1516.
2. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 1998; 15: 508-14.
3. Gardner E, Gray DJ, O'Rahilly R. *Anatomia Estudo Regional do Corpo Humano*. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
4. Goss CM editor. *Gray Anatomia*. 29ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
5. Castro SV. *Anatomia Fundamental*. 3ª ed. São Paulo: Makron Books;1985.
6. Moore KL, Agur AM. *Fundamentos de Anatomia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1998.
7. Machado A . *Neuroanatomia Funcional*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998.
8. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
9. Burkitt HG, Young B, Heath JW. *Wheater Histologia Funcional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.
10. Berne RM, Levy MN. *Fisiologia*. 3ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
11. Guyton AC, Hall JE: *Tratado de Fisiologia Médica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
12. Cabral G, Lara AMD, Fonseca Filho GA, Gusmão SNS. Função motora, coordenação e equilíbrio. In: López M, Medeiros JL. *Semiologia Médica*. As

- bases do diagnóstico clínico. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p. 1038-49.
13. Marrone CD. Neuropatias periféricas. In: Souza CEL. Medicina Interna do diagnóstico ao tratamento. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995. p. 113-19.
  14. Corse AM, Kuncl RW. Peripheral neuropathy. In: Barker LR, Burton JR, Zieve PD editors. Principles of Ambulatory Medicine. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 1240-47.
  15. American Diabetes Association: Diabetic neuropathy (consensus statement). Diabetes Care 1995; 18 suppl 1: 53-58.
  16. Thomas PK. The Pathology of diabetic neuropathy. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2<sup>nd</sup> ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1997. p. 1507-15.
  17. Greenbaum D, Richardson PC, Salmon MV, Urich H. Pathological observation on six cases of diabetic neuropathy. Brain 1964; 87: 201-14.
  18. Bosanquet FD, Henson RA. Sensory neuropathy in diabetes mellitus. Fol Psychiat Neurol Neurochir Nederland 1957; 60:107-17.
  19. Appenzeller O, Richardson EP Jr. The sympathetic chain in patients with diabetic and alcoholic neuropathy. Neurology 1966; 16: 1203-9.
  20. Hensley GT, Soergel KH. Neuropathologic findings in diabetic diarrhea. Arch Pathol 1968; 85: 341-8.
  21. Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes. Ann Intern Med 1980; 92: 301-3.
  22. Smith B. Neuropathology of the oesophagus in diabetes mellitus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974; 37: 1151-4.
  23. Sima AAF, Lattimer S, Yagihashi S, Greene DA. Axo-glial dysjunction, a novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve

- conduction in the spontaneously diabetic bio-breeding rat. *J. Clin Invest.* 1986; 77:474-76.
24. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122:561-568.
  25. UK Prospective Diabetes Study 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). *Lancet* 1998; 352:837-853.
  26. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-88, 252-61.
  27. Brook C, Marshall N. *Essential Endocrinology*. 3<sup>rd</sup> ed. Cambridge UK: Blackwell Science; 1996.
  28. Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. *Diabet. Med.* 1998; 15:97-112.
  29. Ejksjaer NT, Zanone MM, Peakman M. Autoimmunity in diabetic autonomic neuropathy: Does the immune system get on your nerves? *Diabet. Med.* 1998; 15: 723-729.
  30. DCCT 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: 977-986.
  31. Wan PH, Lau J, Chalmore TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on the late diabetic complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341: 877-890.

32. Reichard P, Nilson BY, Rosenquist U. The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-309.
33. Amthor KF, Dahl Jorgensen K, Berg TJ, Heier MS, Sandvik L, Aagenfs O, et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia* 1995; 37: 579-584.
34. Gabbay KH, Merola LO, Field RA. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science* 1966; 151: 209-210.
35. Tomlinson DR. Aldose reductase inhibitors and the complications of diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1993; 10: 214-230.
36. Raskin P, Rosenstock J. Aldose reductase inhibitors and diabetic complications. *Am J Med* 1987; 83: 298-306.
37. Greene DA. Myo-inositol: the mystery molecule of diabetic complications. *Clin Diabetes* 1985; 3:80-91.
38. Greene DA, Lattimer S A, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987; 316: 599-06.
39. Furt AJ. Methods for assaying nonensymatic glycosylation. *Anal Biochem* 1988; 175: 347-360.
40. Brownlee M. Glycation and diabetic complication. *Diabetes* 1994; 43: 836-841.
41. Edelstein D, Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* 1992; 41: 26-9.
42. Jadzinsky MN. Cambios estructurales de la neuropatía diabética. In: Rull J A, Zorrilla E, Jadzinsky MN, Santiago JV. *Diabetes Mellitus Complicaciones Crónicas*. México: Interamericana; 1992. p. 283-94.

43. O'Brien SP, Schwedler M, Kerstein MD. Peripheral neuropathies in diabetes. In: Nonoperative management of lower extremity arterial disease, part I. Surgical Clinics of North America 1998; 78: 393-408.
44. The DCCT Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy: baseline analysis of neuropathy in feasibility phase Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetes 1988; 37: 476-81.
45. Muldner DW, Lambert EH, Bastron J A, Sprague RG. The neuropathies associated with diabetes mellitus: a clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patient. Neurology 1961; 11: 275-84.
46. Cornblath DR, Drachman DB, Griffin JW. Demyelinating motor neuropathy in patients with diabetic polyneuropathy. Ann Neurol 1987; 22: 126-31.
47. Said B, Slama G, Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre type diabetic polyneuropathy. A clinical and pathological study. Brain 1983; 106: 791-807.
48. Guy RJC, Clark CA, Malcolm PN, Watkins PJ. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. Diabetologia 1985; 28: 131-7.
49. Edmonds ME, Watkins PJ. The Diabetic Foot. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H editors. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2<sup>nd</sup> ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1997. p. 1657-69.
50. Shaw JE, Boulton AJM. The Pathogenesis of diabetic foot problems. Diabetes 1997; 46 suppl. 2: 58-61.
51. Watkins PJ, Edmonds ME. Sympathetic nerve failure in diabetes. Diabetologia 1983; 25: 73-7.
52. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. Br Med J 1982; 284: 928-30.
53. Kummar S, Fernando DJS, Veves A, Knowles A, Young MJ, Boulton AJM. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive

- screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diab Res Clin Pract* 1993;13: 63-67.
54. Cavanagh PR, Derr J A, Ulbrecht JS, Maser RE, Orchard TJ. Problems with gait and posture in neuropathic patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1992; 9: 496-74.
55. Mc Gill M, Yue DK. The Prevention and screening of diabetic complications. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2<sup>nd</sup> ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1997. p. 1671-83.
56. Pedrosa HC, Nery ES, Sena FV, Novaes C, Feldkircher TC, Dias MS, et al. O desafio do projeto Salvando o Pé Diabético. *Terapêutica em Diabetes. Boletim do centro BD* 1998; 19: 1-10.
57. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985; 108: 861-880.
58. Dyck PJ, Scherman WR, Hallcher LM, Service FJ, O'Brien PC, Grina LA, et al. Human diabetic endoneurial sorbital , fructose and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol* 1980; 8:590-596.
59. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Grene DA. A Practical two-step quantitative clinical and eletrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 11: 1281-1289.
60. Dumitru D. *Electrodiagnostic Medicine*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1995.
61. Oh SJ. *Clinical Electromiography - Nerve Conduction Studies*. 2<sup>nd</sup>ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
62. American Diabetes Association: Standardized measures in diabetic neuropathy (consensus statement). *Diabetes Care* 1995;18 suppl 1: 59-82.

63. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45: 1115-1121.
64. Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia: Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito (Consenso Brasileiro). *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43: 7-13 .
65. Oleos P, Catalan S, O' Dorisio M. 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.
66. Mueller M. Identifying patients with diabetes who are at risk of extremity complications: Use of the Semmes -Weinstein monofilament. *Physical Therapy* 1996; 76: 68-71.
67. Edmonds M, Boulton AKM, Buckenham T, Every N, Foster A, Freeman D, et al. Report of the diabetic foot and amputation group, Saint Vincent and improving diabetes care specialist UK workgroup report. *Diabet. Med.* 1996; 13: S27-S42.
68. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration thresholds. *Diabetes Care* 1994; 17: 557-560.
69. Gadia MT, Nator N, Ramos LB, Ayyar DR, Skyler JS, Sosenko JM. Influence of height on quantitative sensory, nerve-conduction, and clinical indices of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1987; 10: 613-16.

## **PARTE 2**

**Artigo científico redigido em inglês**

**A versão em português do artigo**

## OPENING OF THE TOES – CLINICAL SIGN OF NEUROPATHY ?

Paulo Roberto Weinert

Mauro Antônio Czepielewski

### **Abstract**

**Objective** - To study the association of diabetic neuropathy with the ability to open the toes, and the intra-individual reproducibility in the clinical detection of peripheral neuropathy.

**Research Design and Methods** - This is a cross-sectional study in which the clinical signs of peripheral neuropathy and the ability to open the toes, in diabetic individuals, have been studied. A hundred and twenty diabetic patients, aged 18 to 69, who had appointments at one of the researcher's practice (PRW), between September, 1999 and March, 2000, or who attended the weekly meetings of the Diabetic Club from Passo Fundo City Hall, in the months of October and November, 1999 were studied. A control group constituted by fifty-two non-diabetic individuals was also studied.

**Results** - The group of diabetic patients without neuropathy showed a mean of opening of the toes of  $6,15 \pm 1,01$  millimeters, while in the group with neuropathy this mean was  $2,10 \pm 1,92$  millimeters ( $p=0,0001$ ). The intra-individual agreement for the clinical signs of neuropathy, analysed separately, varied from 76% to 91%. The agreement in the identification of individuals with neuropathy, through the association of clinical signs, was 97%.

**Conclusions** - In the studied sample, a significant association between the difficulty in the opening of the toes with clinical signs of neuropathy was found. The clinical

tests, for detection of peripheral neuropathy, show good intra-individual reproducibility.

**Key words:** Diabetes mellitus, chronic complications, peripheral neuropathy, screening, clinical manifestations, diabetic foot.

## **Introduction**

It has been observed that patients with diabetes mellitus (DM) and peripheral neuropathy (PN) show difficulty in the opening of the toes.

The abduction of the intermediary toes is performed exclusively by the dorsal interosseous muscles (1, 2, 3). When these muscles produce the abduction of the toes, four spaces, normally, are established: between the second and third and between this and the fourth toe of each foot. It was verified that patients with DM and peripheral neuropathy cannot open their toes, or show a minimal opening in all spaces, or show opening of the toes in only one or two of the described spaces, not being able to open the others. Searching the MEDLINE, it was not found any article addressing this issue.

The nerves of the lower limbs are composed of sensitive, motor and autonomic fibers (4). The clinical manifestations of neuropathy in the feet are due to the involvement of the different fibers. The lesion of motor fibers causes atrophy of the foot's intrinsic muscles: lumbricals and interosseous (5, 6).

The lumbricals are the four little muscles responsible for the flexion of the proximal phalanx, and extension of the medium and distal phalanx of the second, third, fourth and fifth toes (1, 2). The interosseous muscles are divided into three plantar and four dorsal; both inflect the proximal phalanx and extend the medium and distal ones. Besides that, the plantar interosseous promote the adduction and the dorsal the abduction of the three intermediary toes (1, 2, 3).

The prevalence of diabetic neuropathy is 30% to 70%, varying according to the criteria used (7, 8). The most frequent clinical presentation is the chronic sensorimotor peripheral neuropathy, with or without the concomitance of the autonomic neuropathy, which affects the feet symmetrically (9).

Diabetes mellitus is associated with risk of ulcers and amputation, and the neuropathic foot is the main antecedent (10, 11, 12). There are devices, like the biothesiometer and the electrophysiological studies to detect and assess the neuropathy, but their cost and complexity limit their use in most outpatients. Thus, the clinical examination is the fundamental step for the investigation of the neuropathy (13). The recommended tests, in primary care, are the vibration perception threshold with the 128 Hz tuning fork, ankle reflex, and the pressure perception with a 10 gram monofilament. Besides these, it is also recommended to perform the light touch test with a cotton wisp, the pinprick test with a dressmaker's pin, and thermal sensitivity with the handle of the tuning fork (7, 8, 14).

The clinical tests show low reproducibility (5, 15); however, they are easily performed, not requiring big investment or specialized personnel. In the majority of the countries, 80 to 90% of patients with DM receive care from general practitioners, who need to have practical and simple tests to facilitate the maximal adoption (7). Simple techniques of clinical examination, for detection of neuropathy in these patients, may prevent the majority of catastrophic events (16).

The observation that little or no opening of the toes may be associated with neuropathy meets the above criteria, and, if confirmed, the association might serve as a semiological test in the assessment of peripheral neuropathy.

The purpose of this article is to study the association of clinical manifestations of PN in diabetic individuals with the ability of opening of the toes, and to study the reproducibility of the clinical tests applied by the same investigator.

## **Methods**

### **Subjects**

A hundred and twenty individuals with diabetes mellitus were studied, seventy-one females and forty-nine males, forty-one type 1 and seventy-nine type 2 (17), ages 18 to 69 years. Eighty-seven, (72,5%) patients had appointments in one of the author's practice, in the period from September/99 to March/00. Thirty-three, (27,5%) patients were attendees of the weekly meetings of the Diabetic Club at the Passo Fundo City Hall, in October and November/99. After the meetings, the participants were interviewed and examined. Fifty-two non-diabetic patients, without clinical signs of neuropathy, without history of rheumatic disease or foot trauma, and without peripheral edema were also studied as a control group. These patients had appointments in the researcher's practice at the same time of the diabetic patients, and were aged 18 to 69 years. All diabetic patients met the diagnostic criteria for diabetes mellitus (17), and were classified as type 1 or 2 based on the clinical criteria (age, use of insulin and history of ketoacidosis). All subjects gave informed consent. The study was approved by the Institutional Ethics Committee.

The patients were divided into three groups: group A, constituted by diabetic individuals who, at the physical examination, had normal response to the three clinical test; group B, constituted by patients with DM who showed abnormality in one, two or three of the clinical test, and group C, constituted by twenty-four patients, from the control group, and matched for age, sex and BMI.

### **Clinical measurements**

The vibration sensitivity with 128 Hz tuning fork was examined, bilaterally, on the dorsal surface of the hallux (14, 18); the Achilles reflex, being the patient on his knees (14, 18); and the pressure perception, with the 10 gram monofilament applied against six points of the plantar surface of each foot (19). The clinical examination

was considered altered when, either the Achilles reflex was absent, vibration sensation was absent or there was a lack of perception of the monofilament in one or more points of the feet, or any combination of the three. Smoking was defined as pack years (number of packs of twenty cigarettes smoked daily, multiplied by duration of smoking in years). The capillary glycemia was analysed during the physical examination (Advantage™ Roche). The body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight by squared height.

The group of thirty-three patients, from the Diabetic Club from Passo Fundo City Hall, was reassessed with a one-week interval with the objective of studying the intra-individual variance in the measurements.

#### Test of opening of the toes

The measurement of opening between the second and the third and between this and the fourth toe of the feet, in the toe base, was taken with the patient in the supine position. A set of Chesco™ screw-drivers, with diameters of 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0 and 6,0 millimeters, and drills with diameters of 7,0, 8,0, 9,0 and 10,0 millimeters were used. For the study, the mean of four measurements was used.

#### Statistical analysis

The sample size had been previously estimated with the Epi Info 6.04b software (1997). An alpha error of 5% and power of 80% were used; prevalence of the disease in the exposed is 30% to 70% (7, 8) and in the non-exposed, 10% (20).

The data were analysed by the same software. For the analysis between the two groups, a Student's t-test was used and, when the variances were not homogeneous, a Kruskal-Wallis test was used. For qualitative variables, a chi-square test was used. In all tests, a level of significance of 5% was adopted. In the

description of the results, values are expressed as mean  $\pm$  standard deviation and amplitude.

The intra-individual reproducibility was expressed as percentage of agreement. Besides this, the kappa test was used as a manner of correcting the agreement that could occur by chance. When complete agreement occurs,  $k = +1$ ; when values are above zero, they indicate agreement greater than expected by chance; and when values are below zero, indicate agreement less than expected by chance. The kappa may be expressed in numbers, which vary from  $+1$  up to  $-1$ , passing by zero, or as percentage. The kappa values may be arbitrarily classified in: below 20%, poor; from 20 to 40%, minimal; from 40 to 60%, fair; from 60 to 80%, good and above 80%, excellent (21).

## **Results**

The characteristics of the subjects are shown in Table 1. The patients with neuropathy showed opening of the toes significantly lower than those without clinical signs of the disease. In patients without clinical signs of neuropathy (group A), the mean opening of the toes did not differ significantly ( $p=0,414$ ) in type1 vs. type2 diabetes. The same occurred in patients (group B) with one or more clinical signs of neuropathy ( $p=0,306$ ). The mean opening of the toes of the patients from group C was similar to the patients of group A ( $p=0,06$ ).

Table 1 – Characteristics of the studied patients

	Group A (n=66)	Group B (n=54)	Group C (n=24)	statistics (B x C)	statistics (A x B)
Age (years)	44.68 ± 14.18 [18-69]	53.48 ± 12.26 [18 – 69]	55.17± 7.61 [37-68]	p= 0.836	p= 0.0005
Sex	f=47 (71.2%) m=19 (28.8%)	f=24 (44.4%) m=30(56.6%)	f=15 (62.5%) m=9(37.5%)	p=0.329	p=0.005
DM Duration (years)	4.56 ± 2.96 [1 – 13]	11.76 ± 6.42 [1 – 31]			p=0.0001
Smokers	20 (30.3%)	29 (53.7%)	5 (20.83%)	p=0.0001	p=0.0001
Duration of smoking (years)	9.55 ± 7.37	19.28 ± 15.4	8 ± 4.06	p=0.18	p=0.057
Glycemia mg/dl	140.42 ± 55.43 [59-368]	221.37 ± 88.16 [71 – 481]	89.79 ± 8.46 [76-102]	p=0.0001	p= 0.0001
BMI (kg/m2)	24.81 ± 4.02	27.55 ± 3.79	27.08 ± 1.90	p= 0.528	p=0.0002
Height (cm)	164 ± 8.0	166 ± 9.0	165 ± 0.07	p=0.481	p=0.12
Opening the toes (mm)	6.15 ± 1.01 [4.25-9.50]	2.10 ± 1.92 [0.00-7.00]	5.68 ± 1.19 [4.0 – 8.0]	p=0.0001	p=0.0001

\* Group A: Diabetic patients without clinical signs of neuropathy,

†Group B: Diabetic patients with one, two or three clinical signs of neuropathy,

‡ Group C: Non-diabetic patients, without clinical signs of neuropathy (control group)

f= female, m=male, DM=diabetes mellitus, BMI=body mass index.

In the group of patients with neuropathy, 81,5% of them had a mean opening of the toes equal or below the minimal value found in the group without peripheral neuropathy (Table 2).

Table 2 –Opening of the toes in the group with neuropathy (group B)

Mean opening toes (mm)	Patients	Percentage
0.00	10	18.5
> 0 and < 4.25	34	63.0
> 4.25 and < 7.00	10	18.5
Total	54	100

The reproducibility of the clinical examination was studied in the 33 patients from the Diabetic Club in two occasions, with a one-week interval. Table 3 shows the results of the clinical tests, Table 4 shows the agreement between the sets of three test when repeated with a one-week interval, and Table 5 shows the mean values found in the measurement between the toes, with a one-week interval.

Table 3 – Reproducibility of the clinical examination, performed with a one-week interval, in the patients from the Diabetes Club

	Agreement	Kappa
Achilles reflex	88%	0.64
Vibration sensation	76%	0.49
Monofilament	91%	0.82

Table 4 – Reproducibility between the two stages of the clinical examination, performed by the same investigator, with a one-week interval, in the identification of the neuropathy

Second observation	First observation		
	Neuropathy	normal	total
Neuropathy	28	0	28
Normal	1	4	5
Total	29	4	33

Neuropathy: when one, two or three signs were altered.

Normal: when the three clinical signs were normal.

Agreement=97%, k=0.87

Table 5 – Measurements of opening between the toes, in two occasions, with a one - week interval, in the individuals from the Diabetes Club

Assessments	Mean measurement of opening between the toes
1	2.54 millimeters
2	2.52 millimeters

p=0.84

## Discussion

This study assessed associations of clinical signs: vibration sensitivity, Achilles reflex and pressure perception with the ability of opening the toes. It also analysed the intra-observer variability in the performance of the neurological examination for the investigation of neuropathy.

In the paper of Liniger and co-workers (22), two endocrinologists studied, in a double-blind fashion in the same day, and a week later, one hundred patients with diabetes (8 type 1, and 92 type 2; 58 males and 42 females, aged  $57 \pm 8$  years, duration of diabetes  $12 \pm 7$  years), performing various clinical examinations, among which the Achilles reflex and the vibration perception with 128 Hz tuning fork. The intra-operator reproducibility for the first physician was  $k=0.55$  and  $0.64$ , respectively, for the Achilles reflex and vibratory sensitivity; the second endocrinologist obtained  $k=0.55$  and  $0.52$ . Maser and collaborators (23) assessed the intra-individual reproducibility of a physician experienced in clinical research of the diabetic neuropathy. Six individuals with DM were studied (age between 12 and 38 years, duration of diabetes from 10 to 18 years) in two occasions, with a two-week interval. The concordance was from 83 to 100% for various signs and symptoms of neuropathy. In this study, one of the researchers (PRW) examined 33 individuals with diabetes mellitus (age =  $54.73 \pm 11.26$  years, duration of diabetes =  $9.97 \pm 6$  years, eight patients type 1 and 25 type 2) using the same neurological examination with a one-week interval. The concordance and the kappa values were similar to those found by the other authors. The measurement of opening between the toes of the diabetic individuals, measured in two occasions with a one-week interval, was very similar ( $p= 0.84$ ). When the reproducibility of the clinical signs in identifying the neuropathy was investigated, the agreement reached 97% (Table 4). This result is explained by the training of the investigator and by the use of dichotomous answer instead of various intermediary options. These findings lead to the possibility of using these clinical signs to identify patients with peripheral neuropathy, meeting the orientation of the Consensus, which focuses on the use of simple and practical tests making it possible the adoption by a higher number of physicians (7, 19).

The prevalence of diabetic neuropathy is associated to the individual's age, duration of diabetes, male sex, bad glycemic control, smoking (5) and patient's height (24). In this study, signs of neuropathy were associated with older age, longer duration of diabetes, male sex, and higher glycemias. On the other hand, no association were found with smoking, nor with patient's height (Table 1).

The diabetic individuals without clinical signs of neuropathy showed a mean opening of the toes between 4.25 and 9 millimeters, whereas in those with signs of neuropathy this number was between 0.00 and 7 millimeters. Only 10 (18.5%) of these patients with neuropathy showed opening of the toes higher than 4.25 millimeters, values also found in the group of patients without neuropathy. On the other hand, 44 (81.5%) of these patients with neuropathy showed means equal to or lower than 4.25 millimeters and 10 (18.5%) had opening of the toes equal to zero (Table 2).

The involvement of the motor fibers of the nerves of the lower limbs in patients with diabetes causes changes in the force lines of the feet, provoking extension of the first phalanx over the metatarsus and flexion of the second over the first one. The toes take a position different from normal, called "hammer toe or claw toe", a finding which has already been widely studied and which corresponds to the atrophy of the foot's intrinsic muscles (5, 6, 25). All the patients in whom the opening of the toes was equal to zero showed "hammer toe". This finding corroborates the association of limited opening of the toes with probable involvement of the motor fibers of the peripheral nerves. In this study, electromyography was not used; this might elucidate whether the motor fibers of the medial and lateral plantar nerve (which innervate the interosseous) were affected.

In acquired symmetric neuropathy, the muscles responsible for the extension and abduction are more involved by the disease than the muscles of flexion and adduction (26). In peripheral neuropathy the legs are more severely affected than

the arms, and the distal muscles, more than the proximal ones (26). The dorsal interosseous muscles, responsible for abduction of the toes, are abducent muscles and localized on the extremity of the limbs, thus passible of preferential involvement by neuropathy.

Corse and Kuncel (27) describe the difficulty of opening and extending the toes as a clinical sign of peripheral neuropathy due to the involvement of the foot intrinsic muscles.

In the sample of patients studied, it was found significant association between the mean of opening of the toes and the clinical signs of peripheral neuropathy. It was concluded, that the inability or difficulty to open the intermediary toes might be a clinical sign of peripheral neuropathy.

Thus, the data presented show, objectively, that the evaluation of opening of the toes constitutes a simple and useful clinical method for detection of peripheral neuropathy, specially, in patients with diabetes mellitus.

## **Bibliography**

1. Moore KL. Anatomia Orientada Para a Clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 1994.
2. Goss CM editor. Gray Anatomia. 29ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
3. Testut L, Jacob O. Tratado de Anatomia Topográfica com aplicaciones medicoquirúrgicas. 8ª ed. Barcelona: Salvat; 1972.
4. Burkitt HG, Young B, Heath JW. Wheater Histologia Funcional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.
5. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 2161-2177.

6. Edmond ME, Watkins PJ. The Diabetic foot. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H editors. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2<sup>nd</sup> ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1997. p.1657-1669.
7. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 1998; 15: 508-14.
8. Pedrosa HC, Nery ES, Sena FV, Novaes C, Feldkircher TC, Dias MSO, et al. O desafio do Projeto Salvando o Pé Diabético. *Terapêutica em Diabetes. Boletim do Centro BD* 1998; 19: 1-10.
9. American Diabetes Association: Standardized measures in diabetic neuropathy (consensus statement). *Diabetes Care* 1995; 18 suppl 1: 59-82.
10. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6: 87-91.
11. Nelson RG, Gohdes DM, Everhart JE, Hartner J A, Zwemer FL, Pettitt DJ, et al. Lower-extremity amputations in NIDDM: 12 yr follow up study in Pima indians. *Diabetes Care* 1988; 11: 8-16.
12. Boulton AJM, Kubrusly DB, Bowker JH. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabet. Med.* 1986; 3: 335-37.
13. McGill M, Molyneaux L, Yue DK. Use of the Semmes-Weinstein 5.07/10 gram monofilament: the long and the short of it. *Diabet. Med.* 1998; 15: 615-17.
14. Pedrosa HC. Pé diabético: aspectos fisiopatológicos, tratamento e prevenção. *Rev Bras Neurol Psiquiat* 1997; 1: 131-5.
15. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle & Nerve* 1988; 11: 21-32.

16. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibson GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 29: 854-60.
17. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
18. Bates B. *A Guide to Physical Examination and History Taking*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1987.
19. Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia: Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito (consenso brasileiro). *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43: 7-13.
20. O'Brien SP, Schwedler M, Kerstein MD. Peripheral neuropathies in diabetes. *Surg Clin North Am* 1998; 78:393-408.
21. Jekel JF, Elmore JG, Katz DL. *Epidemiology, biostatistics and preventive medicine*. New Haven: W. B. Saunders Company; 1996.
22. Liniger C, Albenau A, Moody JK, Richez J, Bloise D, Assal JP. The thermocross: a simple tool for rapid assessment of thermal sensation threshold. *Diab Res Clin Pract* 1991; 312: 25-34.
23. Maser RE, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, Dorman JS, Kelsey SF, et al. Measuring diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1989; 12: 270-75.
24. Gadia MT, Natori N, Ramos LB, Ayyaar DR, Skyler JS, Sosenko JM. Influence of height on quantitative sensory, nerve conduction, and clinical indices of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1987; 10: 613-616.
25. Shaw JE, Boulton AJM. The pathogenesis of diabetic foot problems. *Diabetes* 1997; 46 suppl 2: 58-61.
26. Asbury AK. Diseases of the peripheral nervous system. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL editors. *Harrison's*

Principles of Internal Medicine. 13<sup>th</sup> ed. New York: McGraw - Hill; 1994. p 2368-78.

27. Corse AM, Kuncel RW. Peripheral neuropathy. In: Barker LR, Burton JR, Zieve PD editors Principles of Ambulatory Medicine. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999; 1296-1314.

## ABERTURA DOS DEDOS DOS PÉS – SINAL CLÍNICO DE NEUROPATIA?

Paulo Roberto Weinert

Mauro Antônio Czepielewsky

### **Resumo**

**Objetivos:** Estudar a associação de neuropatia diabética com a capacidade de abertura dos dedos dos pés e a reprodutibilidade, intra-observador, na pesquisa de sinais clínicos para detecção da neuropatia periférica.

**Desenho, local onde o estudo foi realizado e seleção de pacientes:** Este é um estudo transversal no qual foram estudados sinais clínicos de neuropatia periférica e a capacidade de abertura dos dedos dos pés em indivíduos diabéticos. Os pacientes selecionados foram cento e vinte indivíduos com diabetes melito, com idade entre 18 e 69 anos, que consultaram na clínica de endocrinologia de um dos pesquisadores (PRW), no período de setembro de 1999 a março de 2000, e os indivíduos diabéticos que freqüentaram as reuniões semanais do Clube dos Diabéticos da Prefeitura Municipal de Passo Fundo nos meses de outubro e novembro de 1999. Também se estudou um grupo controle constituído de cinquenta e dois pacientes não-diabéticos.

**Resultados principais:** O grupo de pacientes diabéticos sem neuropatia apresentou média de abertura dos dedos de  $6,15 \pm 1,01$  milímetros, enquanto que, no grupo com neuropatia, essa média foi de  $2,10 \pm 1,92$  milímetros ( $p=0,0001$ ). A concordância, intra-observador, para os sinais clínicos de neuropatia, analisados isoladamente, variou entre 76% e 91%. A concordância na identificação dos indivíduos com neuropatia, através da associação de sinais clínicos, foi de 97%.

**Conclusões principais:** Na amostra de pacientes estudada, encontrou-se associação significativa entre a dificuldade na abertura dos dedos dos pés com

sinais clínicos de neuropatia. Os testes clínicos para detecção de neuropatia periférica apresentam boa reprodutibilidade intra-observador.

**Palavras-chave:** Diabetes melito, complicações crônicas, neuropatia periférica, rastreamento, manifestações clínicas, pé diabético.

## **Introdução**

Observou-se que pacientes com diabetes melito (DM) e neuropatia periférica (NP) apresentam dificuldade na abertura dos dedos dos pés.

A abdução dos dedos intermediários dos pés é realizada exclusivamente pelos músculos interósseos dorsais (1, 2, 3). Quando esses músculos provocam a abdução dos dedos, estabelecem-se, normalmente, quatro espaços: entre o segundo e terceiro e entre este e o quarto dedo de cada pé. Constatou-se que pacientes com DM e neuropatia periférica não conseguem abrir os dedos dos pés, ou apresentam abertura mínima em todos os espaços ou, ainda, apresentam abertura dos dedos apenas em um ou dois dos espaços descritos, não conseguindo abrir os demais. Pesquisando o MEDLINE, não se encontrou nenhuma publicação que aborde o tema.

Os nervos dos membros inferiores são compostos por fibras sensitivas, motoras e autonômicas (4). As manifestações clínicas da neuropatia nos pés devem-se ao comprometimento das diferentes fibras. A lesão de fibras motoras causa atrofia dos músculos intrínsecos do pé: lumbricais e interósseos (5, 6).

Os lumbricais são quatro pequenos músculos responsáveis pela flexão das falanges proximais e extensão das falanges média e distal do segundo, terceiro, quarto e quinto dedos dos pés (1, 2). Os músculos interósseos dividem-se em três plantares e quatro dorsais; ambos flexionam as falanges proximais e estendem as

falanges médias e distais. Além disso, os interósseos plantares promovem a adução, e os dorsais, a abdução dos três dedos intermediários do pé. (1, 2 ,3).

A prevalência de neuropatia nos indivíduos com DM é de 30% a 70%, variando de acordo com o critério empregado (7, 8 ). A apresentação clínica mais freqüente é a neuropatia sensitivo-motora periférica crônica (NSMPC), com ou sem a concomitância da neuropatia autonômica, que afeta os pés simetricamente (9).

Diabetes melito está associado com alto risco de úlceras e amputação em membros inferiores, e o pé neuropático é o principal antecedente (10, 11, 12). Existem aparelhos, como o biotesiômetro e a eletroneuromiografia, para detectar e avaliar a neuropatia, mas o custo e a complexidade limitam seu uso na maioria dos ambulatorios onde grande parte, das pessoas com diabetes, recebem atendimento. Portanto, o exame clínico constitui-se no passo fundamental para o rastreamento da neuropatia (13). Os testes recomendados em nível primário são a pesquisa da sensibilidade vibratória, com diapásão de 128 Hz; da sensação profunda, através da pesquisa do reflexo aquileu, e da sensação protetora plantar, pesquisada com o monofilamento de 10 gramas. Além desses, também é recomendado testar a sensibilidade tátil com chumaço de algodão; a dolorosa, com um palito de dentes e a térmica, com o cabo do diapásão (7, 8, 14).

Os testes clínicos apresentam baixa reprodutibilidade (5, 15), contudo são facilmente exeqüíveis, não requerendo grandes investimentos nem pessoal especializado. Na maioria dos países, 80 a 90% dos pacientes com DM recebem atendimento de médicos não especialistas, que necessitam dispor de testes práticos e simples para facilitar a máxima adoção (7). Técnicas simples do exame clínico para detecção da neuropatia nesses pacientes podem prevenir a maioria dos eventos catastróficos. (16).

A observação de que pouca ou nenhuma abertura dos dedos dos pés pode estar associada com neuropatia atende aos critérios acima descritos e, se

confirmada, a associação poderia servir como teste semiológico na avaliação clínica da neuropatia periférica.

O objetivo deste trabalho é estudar a associação de manifestações clínicas da neuropatia periférica em indivíduos diabéticos com a capacidade de abertura dos dedos dos pés e, ainda, estudar a reprodutibilidade dos testes empregados para um mesmo pesquisador.

## **Material e métodos**

### **Pacientes**

Estudaram-se cento e vinte indivíduos com diabetes melito, setenta e um do sexo feminino e quarenta e nove do sexo masculino, sendo quarenta e um do tipo 1 e setenta e nove do tipo 2 (17), selecionados apenas quanto à idade, de 18 a 69 anos. Oitenta e sete (72,5%) pacientes consultaram na clínica de endocrinologia de um dos autores no período de setembro/99 a março/00. Trinta e três (27,5%) pacientes eram provenientes das reuniões semanais no Clube dos Diabéticos da Prefeitura Municipal de Passo Fundo (RS) nos meses de outubro e novembro/99. Após as reuniões, os participantes foram entrevistados e examinados. Também foram estudados, como grupo controle, cinquenta e dois pacientes não diabéticos sem sinais clínicos de neuropatia, sem história de doença reumática ou trauma dos pés e, sem edema dos membros inferiores. Esses pacientes consultaram na clínica do pesquisador na mesma época que os pacientes diabéticos deste estudo e foram selecionados pela idade de 18 a 69 anos. Todos os pacientes diabéticos preencheram critérios diagnósticos para diabetes melito (17) e foram classificados em DM tipos 1 e 2 com base em critérios clínicos (idade, uso de insulina e história de cetoacidose). De todos os participantes do estudo obteve-se consentimento informado. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Os pacientes foram divididos em três grupos: o grupo A, constituído pelos indivíduos diabéticos que, ao exame físico, apresentaram os três sinais clínicos pesquisados normais; o grupo B, constituído pelos pacientes com DM que apresentaram anormalidade em um, dois ou três dos sinais clínicos de neuropatia, e o grupo C, constituído por vinte e quatro pacientes oriundos do grupo controle e emparelhados para idade, sexo e índice de massa corporal.

## **Método**

Examinou-se, bilateralmente, a sensibilidade vibratória com diapasão de 128 Hz na superfície dorsal do hálux (14, 18), o reflexo aquileu, estando o paciente ajoelhado (14, 18), e a sensação protetora plantar com o monofilamento de 10 gramas aplicado contra a superfície plantar de seis pontos de cada pé (19). O exame clínico foi considerado alterado quando se encontrou ausência do reflexo aquileu nos dois pés e/ou sensibilidade vibratória ausente bilateralmente e/ou falta da percepção do monofilamento em um ou mais pontos dos pés. Tempo de tabagismo foi definido como carteira/ano (número de carteiras de vinte cigarros fumados diariamente multiplicado pelo tempo em anos). A glicemia capilar foi analisada por ocasião do exame físico (Advantage® Roche). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso pela altura ao quadrado.

O grupo de 33 pacientes, provenientes do Clube dos Diabéticos da Prefeitura Municipal de Passo Fundo, foi reavaliado com intervalo de uma semana com o objetivo de estudar a variação, intra-observador, na medida da abertura dos dedos e dos sinais clínicos.

### Teste da abertura dos dedos

Realizou-se a medida da abertura entre o segundo e o terceiro e entre este e o quarto dedo de ambos os pés na região da base dos dedos, com o paciente na posição supino. Utilizou-se um jogo de chaves de fenda Chesco® com diâmetros de

1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0 e 6,0 milímetros e brocas de furadeira com diâmetros de 7,0, 8,0, 9,0 e 10 milímetros. Para o estudo, foi usada a média das quatro medidas.

#### Métodos estatísticos

A amostra foi calculada no programa Epi Info 6.04b (1997). Usou-se um erro alfa de 5% e poder de 80%; prevalência de doença nos expostos de 30% a 70% (7, 8) e nos não-expostos de 10% (20).

Os dados coletados foram arquivados e analisados no mesmo *software*. Para análise entre os dois grupos, utilizou-se o teste “t” de Student e, quando as variâncias eram não homogêneas, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Para variáveis qualitativas, usou-se o chi quadrado. Em todos os testes utilizados, fixou-se em 5% o nível de significância estatística. Na descrição dos resultados, as medidas de tendência central foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão e amplitude.

A reprodutibilidade, intra-observador, foi expressa como percentual de concordância. Além disso, utilizou-se o teste kappa como maneira de corrigir a concordância que poderia ocorrer ao acaso. Quando ocorre completo acordo o valor de  $k=+1$ ; valores maiores que zero indicam concordância maior que o esperado pelo acaso e valores menores que zero indicam concordância menores que a esperada pelo acaso. O kappa pode ser expresso em números que variam de +1 até -1, passando pelo zero ou como percentagem. Os valores de kappa podem ser, arbitrariamente, classificados em: abaixo de 20%, desprezível; de 20 a 40%, mínimo; de 40 a 60%, ruim; de 60 a 80%, bom e, acima de 80%, excelente (21).

## Resultados

As características dos pacientes estudados são apresentadas na Tabela 1. Os pacientes com neuropatia apresentaram abertura dos dedos dos pés

significativamente menor que aqueles sem sinais clínicos da doença. Quando estudados dentro do mesmo grupo, os pacientes sem sinais clínicos de neuropatia (grupo A) não apresentaram diferença significativa ( $p=0,414$ ) entre as médias da abertura dos dedos dos pés quanto ao tipo de diabetes. Da mesma forma, os pacientes com um ou mais sinais clínicos de neuropatia (grupo B) não apresentaram diferença significativa ( $p=0,306$ ) na medida da abertura dos dedos quanto ao tipo de diabetes. A média de abertura dos dedos dos pés dos pacientes do grupo C foi semelhante à dos pacientes do grupo A ( $p=0,06$ ).

Tabela 1 – Características dos pacientes estudados

	Grupo A (n=66)	Grupo B (n=54)	Grupo C (n=24)	estatística (B x C)	estatística (A x B)
idade (anos)	44,68 ± 14,18 [18-69]	53,48 ± 12,26 [18 – 69]	55,17± 7,61 [37-68]	p= 0,836	p= 0,0005
Sexo	f=47 (71,2%) m=19 (28,8%)	f=24 (44,4%) m=30(56,6%)	f=15 (62,5%) m=9(37,5%)	p=0,329	p=0,005
Duração do DM (anos)	4,56 ± 2,96 [1 – 13]	11,76 ± 6,42 [1 – 31]			p=0,0001
Fumantes	20 (30,3%)	29 (53,7%)	5 (20,83%)	p=0,0001	p=0,0001
Tempo de tabagismo (anos)	9,55 ± 7,37	19,28 ± 15,4	8 ± 4,06	p=0,18	p=0,057
Glicemia (mg/dl)	140,42 ± 55,43 [59-368]	221,37 ± 88,16 [71 – 481]	89,79 ± 8,46 [76-102]	p=0,0001	p= 0,0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,81 ± 4,02	27,55 ± 3,79	27,08 ± 1,90	p= 0,528	p=0,0002
Altura (cm)	164 ± 8,0	166 ± 9,0	165 ± 0,07	p=0,481	p=0,12
Abertura dos dedos (mm)	6,15 ± 1,01 [4,25-9,50]	2,10 ± 1,92 [0,00-7,00]	5,68 ± 1,19 [4,0 – 8,0]	p=0,0001	p=0,0001

\* Grupo A: Pacientes diabéticos sem sinais clínicos de neuropatia,

†Grupo B: Pacientes diabéticos com um, dois ou três sinais clínicos de neuropatia,

‡ Grupo C: Pacientes não-diabéticos sem sinais clínicos de neuropatia (grupo controle)

f= feminino, m=masculino, DM=diabetes mellitus, IMC=índice de massa corpórea.

No grupo de pacientes com neuropatia, 81,5% deles apresentaram média de abertura dos dedos igual ou abaixo do valor mínimo encontrado no grupo sem neuropatia periférica (Tabela 2).

Tabela 2 - Abertura dos dedos no grupo com neuropatia (grupo B)

Média abertura dedos (mm)	Pacientes	Percentual
0,00	10	18,5
> 0 e < 4,25	34	63,0
> 4,25 e < 7,00	10	18,5
Total	54	100

A reprodutibilidade do exame clínico foi estudada nos 33 pacientes provenientes do Clube dos Diabéticos em duas ocasiões, com intervalo de uma semana. A Tabela 3 mostra os resultados dos testes clínicos, a Tabela 4 mostra a capacidade de identificação dos pacientes diabéticos, com e sem neuropatia, através do exame clínico, e a Tabela 5 mostra a média das medidas entre os dedos dos pés dos pacientes, realizadas com intervalo de uma semana.

Tabela 3 - Reprodutibilidade do exame clínico, realizadas com intervalo de uma semana, nos pacientes do Clube dos Diabéticos

	Concordância	Kappa
Reflexo aquileu	88%	0,64
Sensibilidade vibratória	76%	0,49
Monofilamento	91%	0,82

Tabela 4 – Reprodutibilidade entre as duas etapas do exame clínico, realizado pelo mesmo pesquisador, com intervalo de uma semana, na identificação da neuropatia

Segunda observação	Primeira observação	
	Neuropatia	Normal
Neuropatia	28	0
Normal	1	4
Total	29	4

Neuropatia: quando um, dois ou três sinais clínicos estavam alterados.

Normal: quando os três sinais clínicos estavam normais.

Concordância=97%,  $k=0,87$

Tabela 5 – Medidas da abertura entre os dedos dos pés, em duas ocasiões, com intervalo de uma semana, nos indivíduos do Clube dos Diabéticos

Avaliações	Medida da abertura entre os dedos
1	2,54 milímetros
2	2,52 milímetros

$P=0,84$

## Discussão

Este trabalho avaliou a associação entre os sinais clínicos: sensibilidade vibratória, reflexo aquileu e sensação protetora plantar com a capacidade de abertura dos dedos dos pés. Também estudou a variação, intra-observador, na realização do exame neurológico para pesquisa de neuropatia.

No estudo de Liniger e colaboradores (22), dois endocrinologistas estudaram, na forma duplo cego, no mesmo dia e uma semana mais tarde, cem pacientes com diabetes (8 tipo 1 e 92 do tipo 2, 58 homens e 42 mulheres, idade de  $57\pm 8$  anos,

duração do diabetes  $12 \pm 7$  anos), realizando vários exames clínicos, entre os quais o reflexo aquileu e a sensibilidade vibratória com diapasão de 128 Hz. A reprodutibilidade intra-operador para o primeiro médico foi de  $k=0,55$  e  $0,64$ , respectivamente, para o reflexo aquileu e sensibilidade vibratória; já, o segundo endocrinologista obteve  $k=0,55$  e  $0,52$ . Maser e colaboradores (23) avaliaram a reprodutibilidade intra-individual de um médico treinado na pesquisa clínica da neuropatia diabética. Foram estudados seis indivíduos com DM (idade entre 12 e 38 anos, duração do diabetes de 10 a 18 anos) em duas ocasiões, com intervalo de duas semanas. A concordância foi de 83 a 100% para vários sinais e sintomas de neuropatia. Neste estudo, um dos pesquisadores (PRW) examinou 33 indivíduos com diabetes melito (idade= $54,73 \pm 11,26$  anos, duração do diabetes= $9,97 \pm 6$  anos, oito pacientes tipo1 e vinte e cinco do tipo2) utilizando o mesmo exame neurológico, com intervalo de uma semana. A concordância e os valores do teste kappa foram semelhantes aos encontrados pelos outros autores. As medidas da abertura entre os dedos dos pés dos indivíduos diabéticos, mensurada em duas ocasiões com intervalo de uma semana foram bastante semelhantes ( $p=0,84$ ). Quando se pesquisou a reprodutibilidade dos sinais clínicos em identificar a neuropatia, a concordância alcançou 97% (Tabela 4). Este resultado explica-se pelo treinamento do examinador e pela utilização de resposta dicotômica ao invés de várias opções intermediárias. Os achados orientam para a possibilidade de se poder usar esses sinais clínicos para identificar pacientes com neuropatia periférica, atendendo à orientação dos Consensos, que enfatizam a utilização de testes simples e práticos, possibilitando a adoção por um maior número de médicos (7, 19).

A prevalência de neuropatia diabética está associada com a idade do indivíduo, duração do diabetes, sexo masculino, mau controle glicêmico, fumo (5) e altura do paciente (24). Neste estudo, o grupo com sinais de neuropatia esteve associado com idade mais avançada, maior duração do diabetes, sexo masculino e

glicemias mais elevadas. Por outro lado, não se encontrou associação com fumo, nem com a altura do paciente (Tabela 1).

Os indivíduos diabéticos sem sinais clínicos de neuropatia apresentaram média da abertura dos dedos entre 4,25 e 9 milímetros, ao passo que naqueles com sinais de neuropatia esse número esteve entre 0,00 e 7 milímetros. Apenas 10 (18,5%) dos pacientes com neuropatia apresentaram abertura dos dedos maior que 4,225 milímetros, valores também encontrados no grupo de pacientes sem neuropatia. Por outro lado, 44 (81,5%) desses pacientes apresentaram médias iguais ou menores de 4,25 milímetros e 10 (18,5%) tiveram abertura dos dedos igual a zero (Tabela 2).

O comprometimento de fibras motoras nos nervos dos membros inferiores em pacientes com diabetes causa modificação nas linhas de força dos pés, provocando extensão da primeira falange sobre o metatarso e flexão da segunda sobre a primeira. Os dedos, então, assumem uma posição diferente da normal, chamada “dedos em garra” ou “dedos em martelo”, achado que já foi amplamente estudado (5, 6, 25) e que corresponde à atrofia dos músculos intrínsecos do pé. Todos os pacientes em que se encontrou abertura dos dedos igual a zero apresentaram dedos em garra. Esse achado corrobora a associação da menor abertura dos dedos com provável comprometimento de fibras motoras dos nervos periféricos. Neste estudo, não se utilizou eletromiografia, que poderia elucidar se as fibras motoras do nervo plantar medial e lateral, que inervam os interósseos, estavam afetadas.

Na neuropatia simétrica adquirida, os músculos responsáveis pela extensão e abdução são mais comprometidos pela doença que os músculos da flexão e adução (26). Na neuropatia, os membros inferiores são mais severamente afetados do que os membros superiores e os músculos distais, mais que os proximais (26). Os músculos interósseos dorsais, responsáveis pela abdução dos dedos dos pés,

são músculos abdutores e de extremidade dos membros, portanto passíveis de comprometimento preferencial pela neuropatia.

Corse e Kuncl (27) descrevem a dificuldade de abrir e de estender os dedos dos pés como sinal clínico de neuropatia periférica devido ao comprometimento dos músculos intrínsecos do pé.

Na amostra de pacientes estudada, foi encontrada associação significativa entre a média de abertura dos dedos dos pés e sinais clínicos de neuropatia periférica. Conclui-se, pois, que a incapacidade ou a dificuldade na abertura dos dedos intermediários dos pés pode ser um sinal clínico de neuropatia periférica.

Assim, os dados apresentados demonstram, objetivamente, que a pesquisa da abertura dos dedos dos pés constitui-se em um método clínico simples e útil para detecção da neuropatia periférica, especialmente em pacientes com diabetes melito.

## **Bibliografia**

1. Moore KL. Anatomia Orientada Para a Clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.
2. Goss CM editor. Gray Anatomia. 29ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
3. Testut L, Jacob O. Tratado de Anatomia Topográfica com aplicaciones medicoquirúrgicas. 8ª ed. Barcelona: Salvat; 1972.
4. Burkitt HG, Young B, Heath JW. Wheater Histologia Funcional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.
5. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive Foot Care in People With Diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 2161-2177.

6. Edmond ME, Watkins PJ. The Diabetic Foot. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H editors. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2<sup>nd</sup> ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 1997. p.1657-1669.
7. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the Diagnosis and Outpatient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. Diabet. Med.1998; 15: 508-14.
8. Pedrosa HC, Nery ES, Sena FV, Novaes C, Feldkircher TC, Dias MSO, et al. O Desafio do Projeto Salvando o Pé Diabético. Terapêutica em Diabetes. Boletim do Centro BD 1998; 19: 1-10.
9. American Diabetes Association Standardized Measures in Diabetic Neuropathy (Consensus Statement). Diabetes Care 1995; 18 suppl 1: 59-82.
10. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes Care 1983; 6: 87-91.
11. Nelson RG, Gohdes DM, Everhart JE, Hartner J A, Zwemer FL, Pettitt DJ, et al. Lower- Extremity Amputations in NIDDM: 12 Yr Follow Up Study in Pima Indians. Diabetes Care 1988; 11: 8-16.
12. Boulton AJM, Kubrusly DB, Bowker JH. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. Diabet. Med. 1986; 3: 335-37.
13. McGill M, Molyneaux L, Yue DK. Use of the Semmes-Weinstein 5.07/10 Gram Monofilament: the Long and the Short of it. Diabet. Med. 1998; 15: 615-17.
14. Pedrosa HC. Pé diabético: aspectos fisiopatológicos, tratamento e prevenção. Rev Bras Neurol Psiquiat 1997; 1: 131-5.
15. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle & Nerve 1988; 11: 21-32

16. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibson GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 29: 854-60.
17. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
18. Bates B. *A Guide to Physical Examination and History Taking*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1987.
19. Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. Detecção e Tratamento das Complicações Crônicas do Diabete Melito. Consenso Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43: 7-13.
20. O' Brien SP, Schwedler M, Kerstein MD. Peripheral neuropathies in diabetes. *Surg Clin North Am* 1998; 78:393-408.
21. Jekel JF, Elmore JG, Katz DL. *Epidemiology biostatistics and preventive medicine*. New Haven: W. B. Saunders Company; 1996.
22. Liniger C, Albenau A, Moody JK, Richez J, Bloise D, Assal JP. The thermocross: a simple tool for rapid assessment of thermal sensation threshold. *Diab Res Clin Pract* 1991; 312: 25-34.
23. Maser RE, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, Dorman JS, Kelsey SF, et al. Measuring Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1989; 12: 270-75.
24. Gadia MT, Natori N, Ramos LB, Ayyaar DR, Skyler JS, Sosenko JM. Influence of height on quantitative sensory, nerve conduction, and clinical indices of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1987; 10: 613-16.
25. Shaw JE, Boulton AJM. The pathogenesis of diabetic foot problems. *Diabetes* 1997; 46 suppl 2: 58-61.
26. Asbury AK. Diseases of the peripheral nervous system. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL editors. *Harrison's*

Principles of Internal Medicine. 13<sup>th</sup> ed. New York: McGraw - Hill; 1994. p 2368-78.

27. Corse AM, Kuncel RW. Peripheral Neuropathy. In: Barker LR, Burton JR, Zieve PD editors Principles of Ambulatory Medicine. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999; 1296-1314.

**PARTE 3**

**QUESTIONÁRIO DE PESQUISA**

**INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA PESQUISA**

**ÍNDICE DAS FIGURAS**

## QUESTIONÁRIO DE PESQUISA

Número:

Nome:

Idade:

Sexo:

Procedência:

DM há quantos anos:

Tipo de diabetes:

Glicemia capilar:

Fumo: SIM NÃO

Fumo há quantos anos?

Peso:           Altura:

Sensibilidade vibratória:   Normal           Doença

Reflexo Aquileu:           Normal           Doença

Monofilamento:           Normal           Doença

Média da abertura entre os dedos:           milímetros

História de doença reumática:   Sim   Não

História de trauma dos pés:   Sim   Não

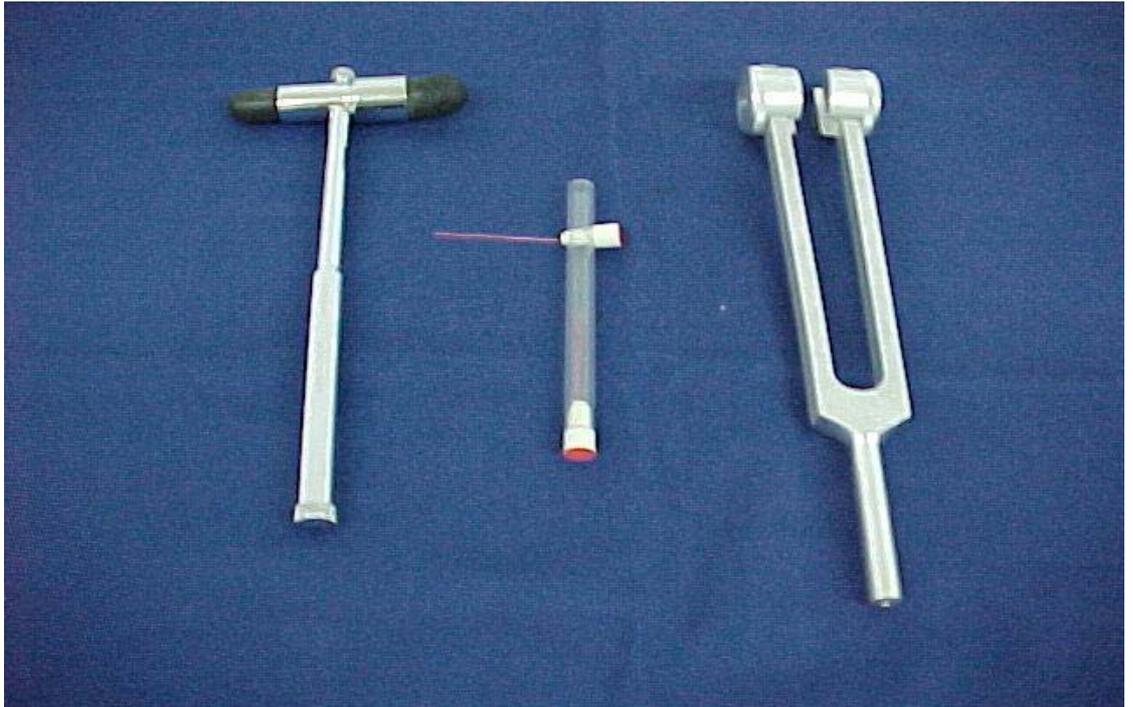
Edema dos pés:           Sim   Não



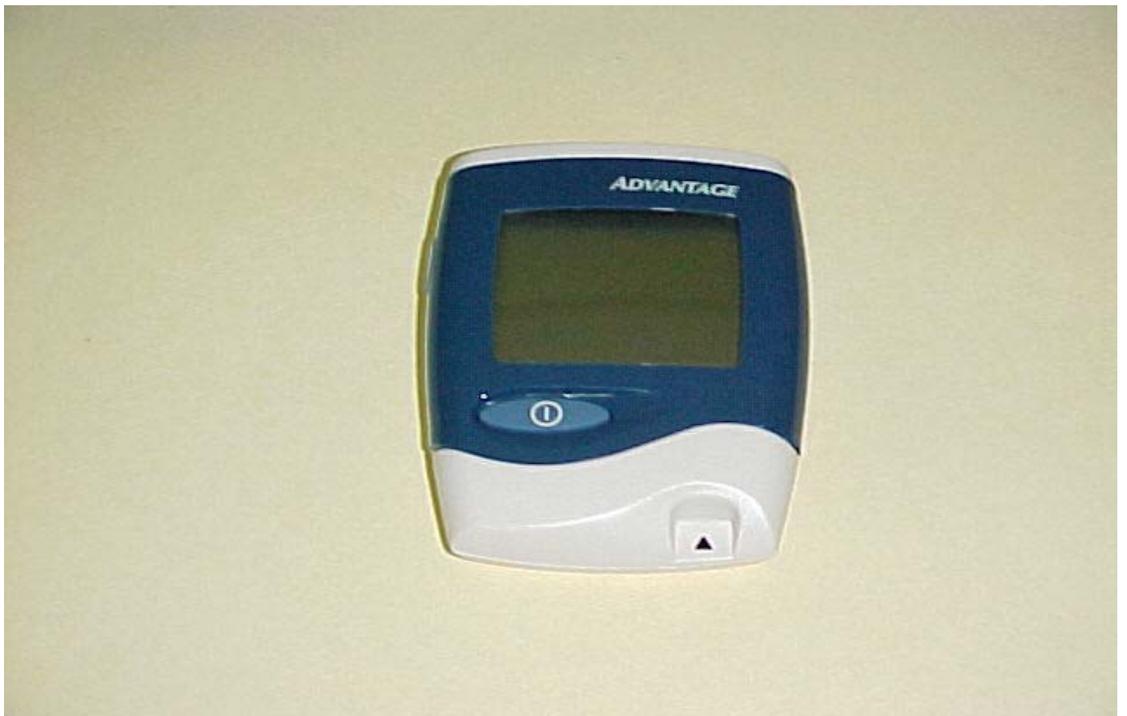
**Chaves de fenda com diâmetros de 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0 e 6,0 mm**



**Brocas de furadeira com diâmetro de 7,0; 8,0; 9,0 e 10 mm**



**Martelo, monofilamento de 10 gramas e diapásão de 128 Hz**



**Monitor de glicemia capilar Advantage® Roche**



**Pesquisa da sensibilidade vibratória**



**Pesquisa do reflexo aquileu**



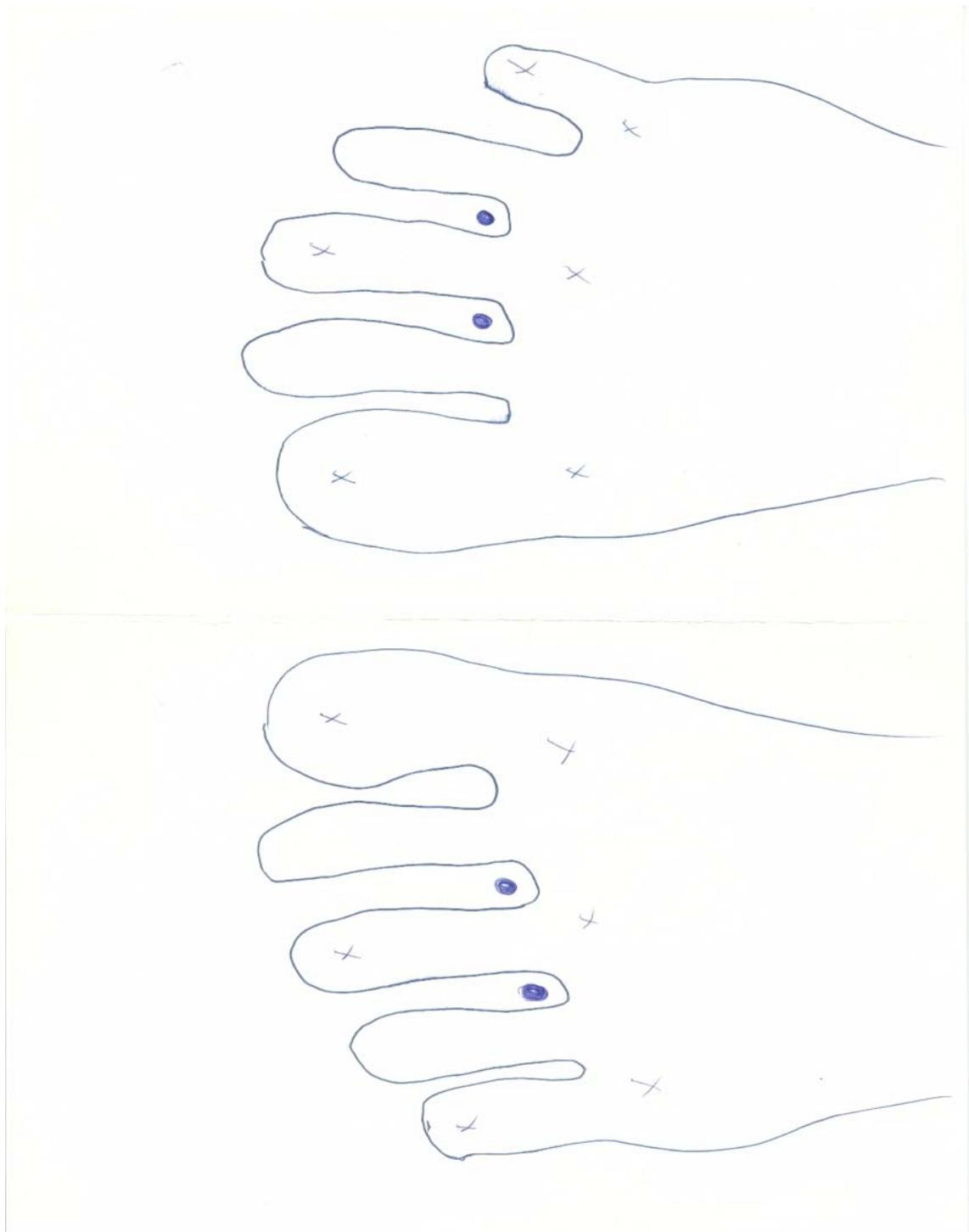
**Pesquisa da sensibilidade ao monofilamento de 10 gramas**



**Pesquisa da abertura entre os dedos com a broca**



**Pesquisa da abertura entre os dedos com a chave de fenda**



**Diagrama dos pés indicando os locais onde se pesquisa a abertura entre os dedos e a sensibilidade ao monofilamento de 10 gramas**

## **ÍNDICE DAS FIGURAS**

<b>1. Músculos interósseos plantares</b>	<b>página 09</b>
<b>2. Músculos interósseos dorsais</b>	<b>página 10</b>
<b>3. Sistema nervoso autônomo e nervos espinhais</b>	<b>página 12</b>
<b>4. Célula de Schwann e bainha de mielina</b>	<b>página 16</b>
<b>5. Bainha de mielina e nódulo de Ranvier</b>	<b>página 17</b>
<b>6. Reflexo miotático e fuso neuromuscular</b>	<b>página 23</b>
<b>7. Disjunção axônio-glial</b>	<b>página 33</b>
<b>8. Via dos polióis</b>	<b>página 37</b>
<b>9. Neurological Symptom Score</b>	<b>página 44</b>
<b>10. Neurological Disability Score</b>	<b>página 45</b>
<b>11. Neuropathy Screening Instrument Questionnaire</b>	<b>página 46</b>
<b>12. Michigan Neuropathy Screening Instrument</b>	<b>página 47</b>
<b>13. Michigan Diabetes Neuropathy Score 1</b>	<b>página 48</b>
<b>14. Michigan Diabetes Neuropathy Score 2</b>	<b>página 49</b>