

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA
MESTRADO

**USO DA ESTESIOMETRIA E BIOTESIOMETRIA PARA O DIAGNÓSTICO
DE POLINEUROPATIA PERIFÉRICA DO DIABETE MELITO E DO PÉ
DIABÉTICO EM RISCO DE ULCERAÇÃO NEUROPÁTICA**

ANTHERO SARMENTO FERREIRA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre em Medicina, área de concentração Clínica Médica.

Orientador: Profa. Dra. Helena Schmid

Porto Alegre, março de 1997.

MED

05906489

T

WA100 F383u 1997

[000601699] Ferreira, Anthero Sarmiento. Uso da estesiometria e biotesiometria para o diagnóstico de polineuropatia periférica do diabete melito e do pé diabético em risco de ulceração neuropática. 1997. 112 f.

F383u Ferreira, Anthero Sarmiento

**Uso da Estesiometria e biotesiometria para o diagnóstico de polineuropatia periférica do diabete melito e do pé diabético em risco de ulceração neuropática / Anthero Sarmiento Ferreira ; orient. Helena Schmid. - Porto Alegre : UFRGS, 1997.
112 p.**

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica.

**1. Neuropatias amiloides : diagnóstico. 2. Diabetes mellitus.
3. Pé diabético. I. Schmid, Helena. II. Título.**

À Ronice, Luciana e Alice.

AGRADECIMENTOS

Ao buscar realizar um estudo científico em nível de pós-graduação envolvendo minha especialidade - Neurofisiologia Clínica e, dentro desta, mais especificamente a eletroneuromiografia, encontrei na linha de pesquisa de minha orientadora, Professora Helena Schmid, a neuropatia diabética, a oportunidade de realizá-lo. Devo a realização deste estudo a oportunidade que a Professora Helena Schmid me propiciou de trabalhar sob a sua orientação e ao seu inestimável apoio na execução de todas as suas etapas. Naturalmente que este também não teria sido realizado se não fosse o esforço e a dedicação de algumas pessoas, as quais menciono abaixo:

- Colegas da equipe da Professora Helena Schmid, em especial Dra. Cristina Rolim Neumann, Doutoranda Ana Luiza Mandelli Gleisner, Dr. Airton Golbert e Dra. Ângela Jacob Reichelt, pelo auxílio na coleta e análise de dados e na seleção de pacientes.
- Dr. Armando Pereira Carneiro, Diretor Médico e responsável pelo Serviço de Neurofisiologia Clínica do Hospital Arapiara de Belo Horizonte, MG, meu mestre na Eletroneuromiografia e amigo, a quem devo, em grande parte, minha realização profissional.
- Minha esposa Ronice Borges Ferreira, incansável companheira e colaboradora, pela paciência e compreensão quanto ao tempo subtraído de nosso convívio familiar para a execução deste trabalho.

- Meu colega e amigo, Dr. Gilson Luis da Rocha Herdina, pelo auxílio na correção ortográfica desta dissertação.
- Minha mãe, Therezinha Sarmiento Ferreira, por me ensinar que todas as coisas são possíveis.
- Meu pai, Dr. José Carlos Heredia Ferreira, pioneiro na Eletroneuromiografia no Brasil, com quem iniciei minha formação.
- Às pessoas que se submeteram aos testes discutidos nesta dissertação, na qualidade de controles.
- Pacientes diabéticos do Ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que também se submeteram a estes testes.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	12
RESUMO	14
SUMMARY	16
1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Conceito de neuropatia diabética	21
1.2. Classificação	21
1.3. Quadro clínico da polineuropatia periférica somática	22
1.4. Patogênese da neuropatia diabética	24
1.4.1. Hipótese vascular	24
1.4.2. Hipótese metabólica	24
1.4.2.1. Acúmulo de sorbitol-deficiência de mio-inositol	25
1.4.2.2. Proteínas glicosiladas não enzimaticamente	26
1.4.3. Síntese protéica e transporte axonal alterados	27
1.4.4. Alterações imunológicas	27
1.5. Alterações patológicas na neuropatia diabética	28
1.5.1. Alterações patológicas na polineuropatia periférica simétrica	28
1.6. Diagnóstico da polineuropatia periférica diabética	29
1.6.1. Diagnóstico neurofisiológico	29
1.6.1.1. Aspectos históricos	29
1.6.1.2. Bases eletrofisiológicas	30
1.6.1.3. Anatomia dos nervos periféricos	33

1.6.1.4. Eletroneurografia	36
1.6.1.5. Alterações dos estudos de condução nervosa decorrentes das lesões nervosas periféricas	36
1.6.1.5.1. Lesão mielínica	36
1.6.1.5.2. Lesão axonal	38
1.6.1.5.3. Alterações dos estudos de condução nervosa na polineuropatia diabética	38
1.6.1.5.4. Disfunções axonais funcionais e bioquímicas determinando alterações nas velocidades de condução nervosa e amplitude dos potenciais evocados	41
1.6.2. Biotesiometria	43
1.6.3. Estesiometria	43
2. OBJETIVOS	45
3. PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS	46
3.1. Indivíduos	46
3.2. Estudos de condução nervosa	46
3.2.1. Velocidade de condução nervosa motora.....	46
3.2.2. Velocidade de condução nervosa sensitiva.....	50
3.2.3. Fatores que afetam a neurocondução.....	51
3.2.3.1. Variações anatômicas	51
3.2.3.2. Altura e variações entre diferentes nervos e segmentos	52
3.2.3.3. Idade	53
3.2.3.4. Temperatura	54
3.2.3.5. Erros técnicos	54
3.2.4. Descrição do método	56
3.3. Estesiometria	59
3.4. Biotesiometria	60
3.5. Análise estatística	61

4. RESULTADOS	62
4.1. Avaliação sobre a presença de correlação entre os resultados obtidos na biotesiometria x velocidade de condução nervosa x amplitude dos potenciais de ação nervosos sensitivo e muscular composto	62
4.2. Avaliação sobre a presença de correlação entre os resultados obtidos na estesiometria x velocidade de condução nervosa e amplitude dos potenciais de ação nervosos sensitivo e muscular composto	63
4.3. Biotesiometria	63
4.3.1. Desempenho da biotesiometria quando ambos a velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial foram utilizados como padrão-ouro	64
4.3.2. Desempenho da biotesiometria quando a amplitude do potencial foi utilizada como padrão-ouro	64
4.3.3. Desempenho da biotesiometria quando a velocidade de condução nervosa foi utilizada como padrão-ouro	64
4.4. Estesiometria	65
4.4.1. Desempenho da estesiometria quando ambos a velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial foram utilizados como padrão-ouro	65
4.4.2. Desempenho da estesiometria quando a amplitude do potencial foi utilizada como padrão-ouro	65
4.4.3. Desempenho da estesiometria quando a velocidade de condução nervosa foi utilizada como padrão-ouro	66
4.5. Estesiometria e biotesiometria avaliadas em conjunto	66
4.6. Desempenho da estesiometria para diagnóstico do pé diabético em risco de ulceração (padrão-ouro = limiar de sensibilidade vibratória $\geq 25v$ pela biotesiometria)	67

5. DISCUSSÃO	86
6. CONCLUSÕES	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Classificação das fibras nervosas	35
TABELA 2 -	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial)	68
TABELA 3 -	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = amplitude do potencial) ...	70
TABELA 4 -	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa)	72
TABELA 5 -	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial)	74
TABELA 6 -	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = amplitude do potencial) ...	76
TABELA 7 -	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa)	78
TABELA 8 -	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria e biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial)	80

- TABELA 9 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria ou biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial)..... 82**
- TABELA 10 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar o risco de úlcera (Padrão-ouro = biotesiometria com limiar de 25V ou mais) 84**

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Mapa dos sítios nos quais aplicou-se o monofilamento 60**
- FIGURA 2 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para biotesiometria (padrão-ouro = velocidade de condução e amplitude do potencial). Pontos de corte de sensibilidade vibratória em volts (5,10,15,20,25,30,35) 69**
- FIGURA 3 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para biotesiometria (padrão-ouro = amplitude do potencial). Pontos de corte de sensibilidade vibratória em volts (5,10,15,20,25,30,35) 71**
- FIGURA 4 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para biotesiometria (padrão-ouro = velocidade da condução nervosa). Pontos de corte de sensibilidade vibratória em volts (5,10,15,20,25,30,35) 73**
- FIGURA 5 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para estesiometria (padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial). Pontos de corte da estesiometria em 2,4,9,14,24,34, e 44 erros 75**
- FIGURA 6 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para estesiometria (padrão-ouro = amplitude do potencial). Pontos de corte da estesiometria em 2,4,9,14,24,34, e 44 erros 77**
- FIGURA 7 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para estesiometria (padrão-ouro = velocidade de condução nervosa). Pontos de corte da estesiometria em 2,4,9,14,24,34, e 44 erros 79**

FIGURA 8 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para estesiometria (padrão-ouro = biotesiometria com limiar de 25V ou mais). Pontos de corte da estesiometria em 2,4,9,14,24,34, e 44 erros 85

RESUMO

Embora a estesiometria e biotesiometria venham sendo propostas como métodos válidos para diagnosticar a polineuropatia diabética e para classificação do pé diabético quanto ao risco de ulceração neuropática, seus desempenhos em relação à velocidade de condução nervosa sensitiva e motora e à amplitude dos potenciais de ação nervosos sensitivos e musculares compostos (considerados padrão-ouro para o diagnóstico de neuropatia) não estão bem estabelecidos.

No presente estudo buscou-se:

1. Avaliar o desempenho (quanto a sensibilidade, especificidade e valores preditivos), da estesiometria e biotesiometria, separadamente e em conjunto, no diagnóstico da polineuropatia periférica sensitiva e motora do diabetes melito; 2. Caracterizar os resultados que se obtém na estesiometria quando o paciente examinado é considerado em risco para o desenvolvimento de úlcera neuropática (ou seja, com limiar de sensibilidade vibratória definido pela biotesiometria como maior ou igual a 25V).

Foram estudados 26 indivíduos hígidos (18 mulheres e 8 homens, com idade variando entre 15 e 61 anos) e 30 pacientes diabéticos (15 mulheres e 15 homens, com idade variando entre 23 e 73 anos). A sensibilidade cutânea à pressão de 10 gramas, obtida com o monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein foi avaliada por seis vezes em 9 pontos diferentes das regiões plantares dos pés dos pacientes. O resultado foi quantificado conforme o número de erros (zero a 54).

Para avaliar o limiar de sensibilidade vibratória utilizou-se a biotesiometria, sendo testada a região plantar do primeiro dedo de cada pé.

A condução nervosa foi avaliada pela medida das velocidades de condução nervosa sensitiva do nervo sural e motora dos nervos peroneal e tibial e da amplitude do potencial de ação nervoso sensitivo do primeiro e dos potenciais de ação musculares compostos dos dois últimos.

Foi considerado neuropata o paciente que apresentou pelo menos um teste de condução nervosa alterado.

Observou-se:

1. Correlação entre as medidas obtidas para a biotesiometria e estesiometria e os testes eletrofisiológicos utilizados para avaliar a velocidade de condução nervosa e amplitude dos potenciais de ação nervosos sensitivos e musculares compostos; 2. Bom desempenho da estesiometria para o diagnóstico de polineuropatia diabética (sensibilidade de 82,4% e especificidade de 81,1%) e para o diagnóstico do pé com limiar para sensibilidade vibratória de 25V ou mais (sensibilidade de 87,5% e especificidade de 93%).

Concluiu-se que:

1. Para o diagnóstico de polineuropatia diabética - 1a) a biotesiometria e a estesiometria são métodos válidos; 1b) o desempenho da estesiometria é melhor que o da biotesiometria; 1c) o ponto de corte na estesiometria é a insensibilidade à pressão plantar em 2 de 54 tentativas (4% ou mais de erros nos testes).

2. Para o diagnóstico do pé diabético em risco de apresentar ulceração neuropática pode-se utilizar a estesiometria - insensibilidade à pressão de 10 gramas obtida com o monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein em 9 de 54 tentativas (17% ou mais de erros nos testes realizados), o que corresponde a um limiar de sensibilidade vibratória de 25V ou mais, com sensibilidade de 87,5% e especificidade de 93%.

SUMMARY

Although aesthesiometry and biothesiometry have been used as valid methods for the diagnosis of diabetic polyneuropathy and classification of diabetic foot at risk of developing neuropathic ulceration, their performance in relation to sensory and motor nerve conduction velocity and to the amplitude of sensory nerve action potentials and compound muscle action potentials (considered golden standards for the diagnosis of neuropathy) is not well established.

The purpose of this study is to:

1. Evaluate the performance (as to sensitivity, specificity and predictive values) of aesthesiometry and biothesiometry, separately and together, for the diagnosis of sensory and motor peripheral neuropathy of diabetes mellitus;
2. Characterize the results obtained from aesthesiometry when the patient examined is considered to be at risk to develop neuropathic ulceration (i.e. with vibration perception threshold defined by biothesiometry as higher or equal to 25V).

26 healthy individuals (18 women and 8 men, aging 25-61 yrs old) and 30 diabetic patients (15 women and 15 men, aging 23-73 yrs old) were studied. Skin sensibility (pressure of 10g obtained with Semmes-Weinstein 5.07 monofilament test) was evaluated for 6 times in different points on the sole of the patients' feet. The result was quantified according to the number of errors (from 0 to 54).

In order to evaluate the vibration perception threshold, biothesiometry was used and tested on the sole region of the patients' great toes.

Nerve conduction was evaluated by using measures obtained from

sensory nerve conduction velocity and amplitude of sensory nerve action potentials of the sural nerve and motor nerve conduction velocity and amplitude of compound muscle nerve action potentials of the peroneal and tibial nerves.

Patients who presented at least one altered test were considered with neuropathy.

It was observed:

1. Correlation between measures obtained for biothesiometry and aesthesiometry and the electrophysiological tests used to evaluate nerve conduction velocity and amplitude of sensory nerve action potentials and compound muscle action potentials; 2. Good performance of aesthesiometry for the diagnosis of diabetic polyneuropathy (sensitivity of 82.4% and specificity of 81.1%) and for the diagnosis of the foot with vibration perception threshold of 25V or higher (sensitivity of 87.5% and specificity of 93%).

It was concluded that:

1. For the diagnosis of diabetic polyneuropathy - 1a) both biothesiometry and aesthesiometry are proved to be valid methods; 1b) aesthesiometry performance is better than biothesiometry. 1c) the cutoff point in aesthesiometry is the insensibility to 10g pressure on the sole region of the patients' feet in two of 54 tries (error percentage of 4% or more on the tests performed).

2. For the diagnosis of diabetic foot at risk of developing neuropathic ulceration, aesthesiometry - insensibility to 10g pressure obtained with Semmes-Weinstein 5.07 monofilament test in 9 of 54 tries (error percentage of 17% or more on the tests performed), which corresponds to vibration perception threshold of 25V or more, with sensibility of 87,5% and specificity of 93% - was used.

1. INTRODUÇÃO

A neuropatia é provavelmente a complicação crônica mais freqüente do diabetes mérito (Jaspan, 1987), apresentando uma prevalência de 7-80%, variável em função dos diferentes critérios de definição e métodos diagnósticos empregados (Melton, 1987; Palumbo et al., 1978; Thomas, 1984a). Segundo Pirart (1978), a neuropatia diabética ocorre em 50% dos pacientes com diabetes de 25 anos de duração.

Embora o diabetes mérito seja uma síndrome conhecida há milhares de anos, havendo descrição de seus sintomas no Oriente e no Egito há mais de 1500 anos AC (Marble, 1971), as desordens neurológicas a ela associadas foram pela primeira vez citadas em 1798 por John Rollo no livro "Cases of Diabetes Mellitus". A relação causal entre diabetes mérito e doença neurológica, no entanto, só foi estabelecida em 1864 no estudo pioneiro de Marchal di Calvi. Mesmo assim, somente um século após (Rundles, 1945) surge na literatura médica uma descrição detalhada da neuropatia diabética, na qual é descrita a correlação existente entre a neuropatia periférica e autonômica e entre a neuropatia e a retinopatia diabética.

Sob o nome "neuropatia diabética" estão incluídos o comprometimento tanto dos nervos periféricos, de alguns nervos cranianos e do sistema nervoso autonômico.

A polineuropatia periférica diabética é a causa das úlceras de pés diabéticos em 80% dos pacientes (Pecoraro et al., 1990; Edmonds, 1987; Boulton, 1990).

Nos Estados Unidos foi estimado que, devido a estas úlceras, 5-15% dos pacientes diabéticos necessitarão sofrer uma amputação em membros inferiores em algum momento de suas vidas (Report of the National Commission on Diabetes, 1975), sendo também calculado que os pacientes diabéticos teriam um risco 15 vezes maior de amputação de membros inferiores do que a população em geral (Bild et al., 1989; Boulton, 1988).

Além disto, as complicações do pé diabético geram um custo social muito elevado. Na Inglaterra as internações relacionadas aos problemas do pé diabético e suas complicações apresentam um índice mais elevado do que em relação às demais complicações desta doença em conjunto (Malins, 1968). O custo de uma amputação nos Estados Unidos, incluindo hospitalização, cirurgia e anestesia é de 8.000-12.000 dólares por caso e o custo médico total anual por todas as amputações na população diabética é de aproximadamente 500 milhões de dólares, não incluindo os custos com reabilitação (Bild et al., 1989). No Reino Unido foram gastos no tratamento de úlceras de pés diabéticos 13,5 milhões de libras esterlinas nos anos de 1985-1986 (Connor, 1987).

Segundo Levin (1988), os problemas dos pés em pacientes diabéticos são responsáveis por 20% das internações de todos os pacientes diabéticos.

Considerando que, devido a progressão das úlceras, são realizadas aproximadamente 40.000 amputações anualmente em pacientes diabéticos nos Estados Unidos (Sinnock, 1985), e que 50-70% das amputações não traumáticas ocorrem em pacientes diabéticos neste país (Brand, 1983), seria importante estabelecer métodos simples para o diagnóstico da neuropatia periférica do diabete visando prevenir o aparecimento das úlceras.

Estima-se que mais de 50% das amputações em pacientes diabéticos pode ser prevenida pela redução dos fatores de risco para estas, onde incluem-se as úlceras de pé, além da melhora nos cuidados com os pés (National Diabetes Advisory Board, 1983).

A avaliação do acometimento dos nervos periféricos no diabetes mérito vem sendo realizada por estudos neurofisiológicos há aproximadamente 40 anos, sendo estes considerados o “padrão-ouro” no diagnóstico da polineuropatia periférica diabética.

A eletromiografia, isoladamente, ainda não acompanhada dos estudos de condução nervosa, foi inicialmente empregada por Garland em 1953 e Marinacci em 1954 para o diagnóstico da neuropatia periférica.

Após a introdução dos estudos de condução nervosa na prática clínica, ocorreu um grande avanço no diagnóstico da neuropatia periférica diabética e uma série de trabalhos foram publicados a respeito do diagnóstico eletroneuromiográfico desta patologia (Ferrari-Forcade et al., 1960; Johnson, 1960; Mulder et al., 1961; Gilliatt et al., 1961; Downie, 1961).

Mais recentemente estão sendo propostos métodos diagnósticos mais simples, tais como a biotesiometria e a estesiometria o que poderiam tornar mais acessível o diagnóstico da polineuropatia periférica grave a qual estaria relacionada ao aparecimento de úlceras (Young et al., 1994; Kumar et al., 1991; Olmos et al., 1995; Mueller, 1996).

O emprego da biotesiometria no diagnóstico da polineuropatia periférica diabética iniciou-se com Maser et al., em 1989, embora o equipamento tenha sido produzido muito anteriormente, em 1937, por Laidlaw. O método permite avaliar o limiar de sensibilidade vibratória através de um instrumento eletromecânico (o biotesiômetro).

Na estesiometria, são utilizados como instrumento de trabalho os monofilamentos de Semmes-Weinstein. O método é muito simples, tem baixo custo e avalia a sensibilidade cutânea à pressão, tendo sido amplamente empregado na identificação de pacientes com lepra com risco de desenvolverem úlcera de pé (Birke, 1986, Owen, 1995) e também em pacientes diabéticos com a mesma finalidade (Holewski, 1988; Kumar, 1991; Olmos, 1995; Mueller, 1996).

Sabe-se que nos pacientes em risco, a utilização de medidas como uso de calçados e meias especiais, remoção de calos e uso de cremes pode reduzir a formação de úlceras.

Assim, identificando-se os pacientes com pé em risco é possível:

1) Prevenir as ulcerações e todos os gastos relacionados (antibioticoterapia, internação, curativos e não comparecimento ao trabalho).

2) Prevenir as amputações e custos a ela relacionadas (internação, antibioticoterapia e má qualidade de vida).

No presente estudo pretende-se avaliar a sensibilidade e especificidade da biotesiometria e estesiometria para o diagnóstico de neuropatia diabética somática. Para um melhor entendimento desta patologia faremos uma revisão sumária do conceito, classificação, patogênese e métodos diagnósticos desta condição.

1.1. Conceito de neuropatia diabética

Neuropatia diabética é um termo genérico usado para descrever uma desordem demonstrável clinicamente ou por métodos diagnósticos que ocorre em pacientes portadores de diabetes sem outras causas de neuropatia (San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy, 1988). As desordens neuropáticas incluem manifestações somáticas ou do sistema nervoso autonômico.

1.2. Classificação

Segundo Dyck et al. (1987), a neuropatia diabética pode ser classificada da seguinte maneira:

I. Polineuropatia simétrica distal (Polineuropatia periférica): engloba o envolvimento de axônios sensitivos, motores e autonômicos.

II. Neuropatia simétrica proximal.

III. Neuropatia assimétrica:

- A. de pares cranianos;
- B. do tronco (radiculopatia ou mononeuropatia);
- C. de plexo (amiotrofia diabética, plexopatia lombo-sacra);
- D. mononeuropatia múltipla;
- E. neuropatia por "entrapment" (ex: síndrome do túnel do carpo);
- F. lesão nervosa isquêmica por oclusão arterial aguda.

IV. Associação de I, II e III.

Embora, conforme visto acima, o termo "neuropatia diabética" englobe várias síndromes clínicas, este trabalho é especificamente direcionado para a avaliação da polineuropatia periférica diabética (polineuropatia somática distal), que acomete os nervos sensitivos e motores.

Uma polineuropatia sensitiva distal é a forma mais comum de neuropatia diabética (Thomas, 1993). Ela é freqüentemente associada com envolvimento autonômico e com alterações motoras menores.

Palumbo (1978), em um estudo realizado entre os anos de 1945 e 1970, mostrou que este é o tipo mais comum de neuropatia diabética e que sua freqüência aumenta com a duração do diabetes de 4% nos primeiros cinco anos para 15% após vinte anos.

1.3. Quadro clínico da polineuropatia periférica somática

As alterações sensitivas apresentam um padrão típico de distribuição dos sintomas. Os sintomas sensitivos iniciais ocorrem nos dedos dos pés, evoluindo para o resto do pé e para a perna.

Os membros superiores são muito menos envolvidos nesta patologia. Quando ocorre o seu acometimento, também é seguido o mesmo padrão de distribuição dos sintomas, ou seja, inicialmente são afetados os dedos, após a mão e finalmente o antebraço.

Esta distribuição de perda da sensibilidade é chamada de padrão em "bota e luva". Com o avanço da neuropatia, a região da linha média da porção inferior do abdômen é acometida e, a seguir há uma disseminação dos sintomas em sentido lateral e na direção da porção anterior do tronco (Thomas, 1987). Em casos mais graves, o vértex da cabeça é afetado e a região posterior do tronco sempre é preservada (Thomas, 1987).

Este padrão de acometimento distal "relacionado ao comprimento (dos axônios)" indica uma maior vulnerabilidade das fibras nervosas mais longas. Isto pode dever-se a uma axonopatia distal, tipo "dying-back", na qual os neurônios com os axônios mais longos não conseguem manter suas porções mais distantes do corpo celular, talvez por redução na síntese protéica ou a um defeito no transporte axonal (Thomas, 1987).

Brown et al. (1976), concluiu que a polineuropatia diabética sensitiva apresenta sinais e sintomas relacionados ao comprometimento de axônios de grosso e/ou fino calibre.

O acometimento dos axônios de grosso calibre gera inicialmente sintomas de parestesias nos pés e porção inferior das pernas. O exame físico revela perda de sensibilidade distal, particularmente tátil, de posição articular e vibratória em um padrão de bota e luva, associada com uma diminuição ou ausência de reflexos tendinosos. Também pode ocorrer paralisia moderada da musculatura distal (Brown et al., 1976).

Já o acometimento dos axônios de fino calibre caracteriza-se pelo surgimento de dor e disestesias em extremidades. Também pode ocorrer a sensação de queimação na sola dos pés, sendo pior à noite. O exame físico revela perda da sensibilidade dolorosa e térmica em um padrão de bota e luva. Quando este tipo de acometimento ocorre isoladamente é preservada a força muscular, os reflexos tendinosos e as sensibilidades tátil, vibratória e de posição articular (Brown et al., 1976).

Na polineuropatia periférica diabética geralmente ocorre o comprometimento simultâneo dos axônios de fino e grosso calibre, havendo uma sobreposição dos sintomas descritos acima (Levy et al., 1987).

1.4. Patogênese da neuropatia diabética

Como a própria diabetes, as neuropatias diabéticas são patologias heterogêneas, cuja patogênese não pode ser explicada por apenas um mecanismo (Levy et al., 1987).

É mais provável que múltiplos fatores interajam como mecanismo causal desta patologia (Thomas, 1993), o que permite discuti-los em quatro hipóteses: vascular, metabólica, alterações na síntese protéica e transporte axonal e imunológica.

1.4.1 Hipótese vascular

Fagerberg (1959), postulou que uma patologia de pequenos vasos fosse a responsável pela neuropatia diabética, embora estudos subsequentes *post mortem* e estudos de biópsia de nervo não tenham constatado uma associação entre estas alterações microvasculares e a neuropatia diabética (Dolman, 1963).

Mais recentemente, estudos experimentais em ratos tem renovado uma hipótese vascular para a neuropatia diabética (Tuck, 1984).

Dyck et al. (1986), também em estudo *post mortem* de nervos de 15 pacientes diabéticos com polineuropatia periférica encontrou evidências de perda multifocal de fibras nervosas cuja gênese atribuiu à isquemia.

Segundo Jaspán (1987), embora a isquemia provavelmente não seja o distúrbio básico na grande maioria das lesões nervosas no diabetes mérito, ela pode estar sobreposta às lesões induzidas metabolicamente e contribuir para a gênese da neuropatia.

1.4.2. Hipótese metabólica

O primeiro fator etiológico a ser analisado é a hiperglicemia.

A hiperglicemia produz pelo menos três defeitos químicos que podem ter conseqüências adversas nos nervos periféricos: um aumento na atividade da via do sorbitol (Brown et al., 1976; Greene et al., 1987), uma redução na quantidade de mio-inositol e taurina (Brown et al., 1976; Greene et al., 1987; Stevens et al., 1993) e um aumento na formação de proteínas glicosiladas não enzimaticamente (Brownlee et al., 1988). A depleção de mio-inositol no nervo, no entanto, pode ser produzida em ratos normais pela administração de dieta rica em L-fucose, um inibidor competitivo do transporte de mio-inositol sódio-dependente. Estes ratos apresentam diminuição da velocidade de condução nervosa, diminuição da atividade de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ e atrofia axonal, as quais podem ser prevenidas pela administração de mio-inositol sugerindo que as alterações metabólicas tenham um papel significativo na patogênese da neuropatia diabética. (Yorek et al., 1993; Sima et al., 1997)

A deficiência de insulina em si é improvável de ser causadora da neuropatia diabética uma vez que os nervos periféricos, bem como o sistema nervoso central, não são dependentes de insulina para a captação de glicose ou utilização de energia (Greene, 1979).

Descreveremos a seguir as três alterações bioquímicas decorrentes da hiperglicemia descritas acima.

1.4.2.1. Acúmulo de sorbitol-deficiência de mio-inositol

Uma importante alteração bioquímica nos nervos periféricos de indivíduos diabéticos é um acúmulo intracelular de sorbitol, provocado pela hiperglicemia, a qual determina aumento intracelular de glicose e conseqüentemente conversão da glicose em sorbitol pelo aumento da atividade da enzima aldose redutase.

O acúmulo de sorbitol nos nervos periféricos não é comprovadamente causador de neuropatia (Thomas, 1993). O aspecto mais importante, entretanto, do acúmulo do sorbitol talvez seja sua propriedade de provocar uma diminuição do transporte ativo de vários metabólitos como o aminoácido taurina e mio-inositol. O transporte do mio-inositol é também reduzido competitivamente pelo aumento da entrada de glicose para a célula. O maior papel do mio-inositol intracelular é a incorporação reversível aos fosfoinosítídeos. Estes são ligados a importantes mecanismos de regulação intracelular que envolvem a mobilização do cálcio, ativação da proteína quinase C e ativação do metabolismo das prostaglandinas via IP3 e Diacilglicerol (Greene et al., 1985). A redução da atividade da proteína C quinase reduz, por sua vez, a atividade da sódio-potássio ATPase a qual contribui para a anormalidade aguda da condução nervosa no diabetes (Finegold et al., 1983).

É proposto que a redução na atividade da sódio-potássio ATPase leva a uma redução na extrusão dos íons sódio do axônio, determinando um acúmulo intra-axonal deste íon com conseqüente lesão celular, inflamação paranodal e disjunção axoglial, o que pode afetar a geração do potencial de ação (Sima et al., 1988).

A correção dos níveis de mio-inositol obtida com inibidores da aldose redutase melhora a condução nervosa (Greene et al., 1985). No entanto, associadas a melhora da condução nervosa também há aumento do fluxo sangüíneo perineural (Cameron et al., 1994).

1.4.2.2 Proteínas glicosiladas não enzimaticamente

Outro mecanismo que pode ligar a hiperglicemia à neuropatia periférica é a formação de proteínas glicosiladas não enzimaticamente *in vivo*. A glicosilação de proteínas é dependente do nível glicêmico e pode alterar a função das mesmas (Liang et al., 1986; Cerami et al., 1979; Schnider, 1981). A glicosilação das membranas celulares parece ser responsável pelo encurtamento da vida dos eritrócitos (Petersen et al.,

1977). A glicosilação da membrana, pode também reduzir a capacidade de adaptação da forma dos eritrócitos, resultando em uma tendência à obstrução de capilares a qual está provavelmente relacionada à isquemia periférica do diabetes (Schmid-Shonbein, 1976; McMillan et al., 1978).

1.4.3. Síntese protéica e transporte axonal alterados

Estudos em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina demonstraram uma lentificação no transporte axonal dos componentes lentos (Jakobsen, 1980) e também no transporte axonal retrógrado (Jakobsen, 1979a). Outros estudos também em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina demonstraram que a síntese protéica e a captação de aminoácidos e sua incorporação às proteínas é reduzida no gânglio da raiz dorsal destes animais (Thomas et al., 1984b).

Deste modo, existe a possibilidade de que possa ocorrer uma degeneração axonal distal resultante de uma falha na chegada de macromoléculas para a periferia dos axônios.

1.4.4 Alterações imunológicas

A possibilidade da existência de distúrbios imunológicos implicados na neuropatia diabética autonômica foi levantada pelos achados de células mononucleares inflamatórias em gânglios simpáticos e nervos autônomos (Duchen et al., 1980; Smith, 1974).

A presença de anticorpos anti-gânglio simpático foi demonstrada em pacientes com diabetes mérito não insulino-dependentes (Brown et al., 1989).

Também a presença de irite em uma percentagem de pacientes com neuropatia autonômica grave sugere um distúrbio imunológico (Guy et al., 1984).

1.5. Alterações patológicas na neuropatia diabética.

Apesar de inúmeras pesquisas a respeito das alterações patológicas provocadas pela neuropatia diabética, não foi possível definir com precisão qual o processo patológico preponderante nesta doença.

Trata-se de um processo predominantemente degenerativo e heterogêneo que acomete o sistema nervoso periférico e a medula espinhal, incluindo desmielinização e remielinização dos nervos periféricos, degeneração e perda axonal, fibrose e perda do gânglio da raiz dorsal e neurônios motores do corno anterior da medula, degeneração dos cordões posteriores da medula e raízes nervosas e atrofia de fibras musculares (Jaspan, 1987).

Embora não seja possível precisar com exatidão qual é o processo primário da lesão, o mais provável é que a degeneração da medula espinhal e raízes nervosas e a atrofia de fibras musculares sejam secundárias ao envolvimento dos nervos periféricos (Jaspan, 1987).

1.5.1. Alterações patológicas na polineuropatia periférica simétrica

A lesão das fibras nervosas nesta patologia consiste tanto de degeneração axonal quanto desmielinização.

A desmielinização é uma alteração decorrente de um efeito direto da doença sobre a função da célula de Schwann (Chopra et al., 1969; Behse et al., 1977).

Além disso, é bem estabelecido que ocorre perda axonal nos troncos nervosos periféricos (Greenbaum et al., 1964; Thomas 1966; Chopra et al., 1969).

Sugimura, (1981, 1982) e Llewelyn et al., (1991) não encontraram evidências de que a atrofia axonal precedesse a desmielinização segmentar e também não encontraram processos inflamatórios axonais focais. Embora tenham observado a ocorrência de desmielinização segmentar de porções proximais de fibras com degeneração axonal distal, concluíram que o comprometimento axonal e da função da célula de Schwann ocorreu de



maneira independente.

Tanto o processo de desmielinização como a degeneração axonal podem, pelo menos em fases iniciais, serem reversíveis embora ciclos de degeneração e regeneração possam levar a uma desorganização extensa da morfologia normal da bainha de mielina (Jaspan, 1987).

Os dois processos (degeneração axonal e desmielinização) encontram-se sobrepostos na neuropatia diabética e apresentam manifestações diferenciadas do ponto de vista neurofisiológico, conforme será visto a seguir.

1.6. Diagnóstico da polineuropatia periférica diabética

1.6.1. Diagnóstico neurofisiológico

1.6.1.1. Aspectos históricos

O emprego médico da corrente elétrica remonta provavelmente ao início da humanidade. Existem descrições da utilização do peixe elétrico para tratamento de artrite nos pés no Império Romano, na época do imperador Tiberius (Licht, 1956).

Em 1791, Galvani demonstrou a relação entre a eletricidade e a contração muscular através de experiências que provocavam a contração muscular da rã (Galvani, 1791).

Em 1795, Humboldt aplicou corrente elétrica e obteve contração muscular em si próprio (Humboldt, 1797).

Duchenne de Boulogne, em 1833, desenvolveu eletrodos para a estimulação elétrica percutânea (Duchenne, 1871).

Helmholtz, em 1850, mediu a velocidade de condução do impulso nervoso na rã, registrando mecanicamente a contração muscular (Helmholtz, 1870).

Dubois-Reymond, em 1851, registrou potenciais de ação gerados no músculo usando jarras de líquidos como eletrodos, o que provavelmente foi a primeira eletromiografia (Dubois-Reymond, 1866).

Em 1937, Eichler registrou o potencial de ação nervoso humano percutaneamente em resposta à estimulação elétrica dos nervos mediano e ulnar (Eicheler, 1937).

Hodes, Larrabee e German, em 1948, calcularam a velocidade de condução estimulando o nervo em diferentes locais, sendo a primeira descrição da aplicação clínica da velocidade de condução nervosa motora (Hodes et al., 1948).

Em 1960 e 1962, Lambert demonstrou alterações da velocidade de condução nervosa motora nas doenças neuromusculares (Lambert, 1960, Lambert, 1962).

1.6.1.2. Bases eletrofisiológicas

O entendimento da fisiologia da membrana celular, tanto nervosa quanto muscular, forma a base da aplicação clínica da avaliação da velocidade de condução nervosa e da eletromiografia.

A membrana celular constitui a barreira entre o fluido intracelular no citoplasma celular e o fluido intersticial extracelular. É formada por uma bicamada lipídica e por moléculas de proteínas que encontram-se depositadas entre estas duas camadas, muitas vezes atravessando toda sua espessura (Singer, 1974). As proteínas situadas na membrana celular possuem uma função de transportar íons que não conseguem passar através de sua substância lipídica.

Existe um potencial elétrico através da membrana celular, estando o interior negativo em relação ao exterior. Este potencial transmembrana mede aproximadamente -90 mV na células dos músculos esqueléticos e nervos humanos (Katz, 1966; Ruch, 1973). O potencial elétrico é determinado por uma concentração muito maior de íons potássio (K^+) e uma baixa concentração de íons sódio (Na^+) e cloretos (Cl^-) no interior da célula em relação ao fluido extracelular (Patton et al., 1976).

Devido a este gradiente de concentração, existe uma tendência dos íons potássio a saírem da célula e dos íons sódio e cloretos a penetrar no interior da célula.

Ocorre que existe uma impermeabilidade da membrana celular aos íons sódio através de uma barreira mecânica imposta por sua estrutura em condições basais.

Por outro lado, nestas condições, existe uma permeabilidade seletiva da membrana celular aos íons potássio que é cerca de 50 vezes maior que a permeabilidade aos íons de sódio (Hodgkin, 1955).

Outro fator que determina a diferença de potencial elétrico entre os meios intra e extracelular é a bomba de sódio-potássio que empurra os íons potássio de fora para dentro da célula e no caso dos íons sódio, em função da relativa impermeabilidade da membrana celular, a pequena quantidade deste íon que penetra na célula também é removida por este mecanismo de transporte ativo (Skou, 1965).

A bomba de sódio-potássio está ligada a proteínas carreadoras que, na verdade, são um complexo de duas proteínas globulares distintas, sendo que a maior apresenta importância funcional. Ela possui três sítios receptores para a fixação de íons sódio e dois sítios receptores para os íons potássio. Além disto sua porção interna apresenta atividade ATPase (ATPase sódio-potássio).

O funcionamento da bomba de sódio-potássio assim se dá: quando três íons sódio se fixam à parte interna da proteína e dois íons potássio à sua parte externa, a função ATPase da proteína é ativada. Ocorre então a clivagem de uma molécula de ATP formando uma molécula de difosfato de adenosina (ADP) e liberando a energia de uma ligação fosfato de alta energia. Esta energia gerada promove uma alteração na morfologia da molécula da proteína carreadora, expulsando os íons sódio para o exterior e levando os íons potássio para o interior da célula.

A bomba de sódio-potássio apresenta uma atividade eletrogênica, ou seja, cria um potencial elétrico entre as duas faces da membrana celular.

Como decorrência de seu bombeamento, ao transportar três íons sódio para o exterior e somente dois íons potássio para o interior, uma carga positiva é efetivamente deslocada do interior para o exterior a cada ciclo da bomba. Este fato cria uma positividade no exterior da célula, mas pela falta de íons positivos no seu interior gera uma negatividade na porção intracelular, resultando em uma diferença de potencial elétrico entre o interior e o exterior da célula.

O equilíbrio destes mecanismos é o responsável pela diferença de potencial entre o interior e o exterior da célula, denominado potencial de repouso e, neste caso, a célula encontra-se polarizada.

Quando a membrana celular é estimulada eletricamente ou por outros meios, uma vez que este estímulo atinja o nível crítico, chamado limiar, ocorre a geração de um potencial de ação, que propagando-se através da membrana celular, despolariza a célula (Cole, 1939; Hodgkin et al., 1949a).

A geração do potencial de ação ocorre uma vez que o estímulo elétrico atinja o nível crítico (limiar) de despolarização que leva o potencial da membrana de -90mV para -65 a -75mV (Ruch, 1973). Uma vez gerado o potencial de ação ocorre a abertura dos canais de sódio da membrana celular, aumentando em 5000 vezes a permeabilidade aos íons sódio (Guyton, 1991), permitindo sua entrada no interior da célula, despolarizando-a, o que leva o potencial de membrana a $+20$ - $+30$ mV. Na célula despolarizada, passando aproximadamente 1ms, ocorre um aumento da permeabilidade dos íons potássio e uma diminuição da permeabilidade aos íons sódio, o que leva à repolarização celular e, conseqüentemente, ao potencial transmembrana de repouso.

Em um axônio não mielinizado um potencial de ação iniciando em um local da membrana celular torna o interior da célula positivo neste local (Guyton, 1991).

A corrente flui intracelularmente desta área para uma área adjacente inativa, despolarizando-a.

Este impulso nervoso, uma vez gerado no axônio do nervo, propaga-se em ambas as direções do mesmo a partir do local inicial da despolarização, gerando descargas ortodrômicas (no sentido fisiológico da condução nervosa) e antidrômicas (no sentido contrário ao sentido fisiológico da condução nervosa) do potencial de ação ao longo do axônio.

1.6.1.3. Anatomia dos nervos periféricos

Antes de iniciarmos a descrever aspectos básicos da anatomia dos nervos periféricos, definiremos o que é sistema nervoso periférico.

Para facilitar a definição de sistema nervoso periférico, definiremos inicialmente o que é sistema nervoso central: é aquele que se localiza dentro do esqueleto axial (cavidade craniana e canal vertebral). O sistema nervoso periférico é aquele que se localiza fora deste esqueleto (Machado, 1993). Esta definição não é totalmente precisa uma vez que os nervos cranianos, que se originam no encéfalo, as raízes nervosas e nervos espinhais, que se originam na medula espinhal e os gânglios, cuja topografia é bastante variada, sendo que alguns localizam-se dentro do esqueleto axial, também pertencem ao sistema nervoso periférico (Machado, 1993; Contu, 1972).

Os troncos nervosos contém axônios mielinizados e não mielinizados.

Existem três tipos de tecido conjuntivo que circundam os axônios no tronco nervoso (Webster, 1974).

O endoneuro fornece a estrutura de suporte envolvendo axônios individualmente dentro de cada fascículo.

O perineuro consiste de tecido colagenoso que engloba cada fascículo, que por sua vez é formado por um grupo de axônios, com fibras elásticas e células mesoteliais.

Finalmente, o epineuro, composto de tecido colagenoso, fibras elásticas e tecido gorduroso, engloba todos os fascículos do tronco nervoso.

Nos limitaremos a discutir as fibras nervosas mielinizadas, aquelas que são avaliadas pelas técnicas de neurocondução convencionais.

Nas fibras nervosas mielinizadas a membrana superficial de uma célula de Schwann enrola-se em torno do axônio para formar a bainha de mielina (Katz, 1966; Noback, 1967; Barchi, 1980).

Cada axônio mielinizado possui sua própria célula de Schwann, a qual regula o volume de mielina formado e, portanto, sua espessura (Smith et al., 1982).

Os axônios mielinizados são completamente circundados por mielina exceto nas regiões onde uma célula de Schwann encontra a outra.

Os nódulos de Ranvier localizam-se nestas regiões, nas junções entre as células de Schwann adjacentes e representam portões não isolados ao longo das fibras mielinizadas.

Nas fibras nervosas mielinizadas os potenciais de ação ocorrem apenas nos nódulos de Ranvier, onde encontram-se os canais de sódio, enquanto nestes locais a condutância do potássio pode ser mínima ou ausente (Chiu et al., 1979; Kocsis, 1980) e propagam-se de um nódulo para o outro (condução saltatória) (Barchi, 1980; Guyton, 1991), sendo a velocidade de propagação proporcional ao diâmetro da fibra nervosa.

Conforme visto anteriormente, os troncos nervosos são constituídos de vários tipos de axônios (fibras nervosas) mielinizados e não mielinizados, com diferentes diâmetros e funções.

Existem duas classificações que correlacionam a velocidade de condução nervosa e o diâmetro da fibra nervosa.

Erlanger, (1937) desenvolveu uma classificação das fibras nervosas sensitivas e motoras em que utiliza uma combinação de letras maiúsculas e letras gregas. (Tabela 1)

Já LLoyd, (1943) apenas classificou as fibras nervosas sensitivas utilizando números romanos de I-IV. (Tabela 1)

TABELA 1 - Classificação das fibras nervosas

Fibras Sensitivas e Motoras (Classific. de Erlanger)	Fibras Sensitivas (Classif. de Loyd)	Diâmetro (mm)	Velocidade (m/s)	Função
A-Alfa	Ia	10-20	50-120	Motora: Motoneurônios Alfa. Sensitiva: Aferentes dos fusos musculares.
A-Alfa	Ib	10-20	50-120	Sensitiva: Órgão tendinoso de Golgi, tato, pressão.
A-Beta	II	4-12	25-70	Motora: Motoneurônio de fibras musculares intra e extrafusais. Sensitiva: Aferentes secundários dos fusos musculares, tato, pressão, vibração.
A-Gama	—	2-8	10-50	Motora: Pequenos motoneurônios gama para fibras musculares intrafusais.
A-Delta	III	1-5	3-30	Sensitiva: Pequenas fibras de tato, dor e temperatura
B	—	1-3	3-15	Motora: Pequenas fibras autonômicas pré-ganglionares não mielinizadas.
C	IV	< 1	< 2	Motora: Todas as fibras autonômicas pré-ganglionares. Sensitiva: Fibras de dor e temperatura

As fibras nervosas pertencentes aos grupos A e B e I-III são mielinizadas enquanto aquelas pertencentes aos grupos C e IV são amielínicas.

Conforme demonstra a tabela, as fibras mais grossas tem maior velocidade de condução do que as fibras mais finas e os axônios mielinizados conduzem os impulsos mais rapidamente do que os axônios não mielinizados.

As fibras nervosas mais rápidas e grossas são as fibras sensitivas Ia, Ib e II que transmitem a sensação de propriocepção, posição articular e tato e as fibras motoras A-alfa. Estas últimas, que originam-se dos motoneurônios alfa, são responsáveis pela inervação dos músculos esqueléticos. Todas estas fibras (Ia, Ib, II e A-Alfa) são avaliadas pelas técnicas que medem as velocidades de condução nervosa e pela eletromiografia.

1.6.1.4. Eletroneurografia

Consiste do estudo das velocidades de condução nervosa motora e sensitiva (a avaliação da condução do nervo misto não será abordada neste trabalho).

As técnicas de neurocondução, tanto sensitiva quanto motora, avaliam apenas as fibras nervosas grossas mielinizadas e servem para identificar e localizar patologias nos troncos nervosos auxiliando a topografar a lesão em uma determinada porção da unidade motora (neurônio motor, raiz, plexo, nervo periférico, placa mioneural e músculo), sua distribuição (focal, multifocal ou difusa) e a sua fisiopatologia (desmielinização ou degeneração axonal).

1.6.1.5. Alterações dos estudos de condução nervosa decorrentes das lesões nervosas periféricas

1.6.1.5.1. Lesão miélnica

A principal característica das lesões miélnicas é uma importante redução na velocidade de condução nervosa (abaixo de 70% do limite inferior da normalidade) associada com um potencial de ação com amplitude relativamente normal (Gilliat, 1966; McLeod et al., 1973; Oh, 1982).

Este tipo de alteração é o que ocorre nas desmielinizações que acometem uniformemente os axônios.

Pode haver, também, uma desmielinização multifocal, em que a velocidade de condução nervosa encontra-se diminuída grandemente

(abaixo de 70% do limite inferior da normalidade) e o potencial de ação obtido com estimulação distal à lesão apresenta uma amplitude relativamente normal. A diferença é que a estimulação do nervo proximalmente à lesão resulta em uma dispersão temporal anormal da resposta, que também apresenta uma substancial redução na amplitude e uma maior duração que a resposta distal. Este fato deve-se a uma diminuição na velocidade de condução em algumas fibras nervosas o que aumenta a dispersão temporal por acentuar as diferenças de condução dos diferentes axônios dentro do nervo (Lewis et al., 1982; Oh, 1982).

Em uma desmielinização das porções distais do nervo ocorre um aumento no tempo de latência distal (McLeod et al., 1973).

Outra alteração característica de uma lesão desmielinizante é o bloqueio de condução.

Existem dois tipos de bloqueio de condução: o isquêmico, assim chamado porque costuma ser decorrente de uma isquemia de curta duração e resulta em um bloqueio de condução fisiológico rapidamente reversível e o desmielinizante, que resulta em um dano físico a um segmento de mielina, necessitando de remoção do tecido lesado e uma remielinização subsequente. Este tipo de lesão pode levar de várias semanas a meses para uma recuperação que, no entanto, é completa.

Um bloqueio de condução é definido como uma redução na amplitude e área do potencial proximal de 50% em relação ao potencial distal (Dumitru, 1995; Oh, 1993a).

Quando ocorre uma diminuição apenas na amplitude, estando a área normal, trata-se de uma dispersão temporal normal em função do aumento da duração do potencial.

Infelizmente não é possível avaliar a existência de um bloqueio de condução em fibras sensitivas, uma vez que estas apresentam dispersão temporal fisiológica muito acentuada quando são estimuladas proximalmente (Dorfman et al., 1982; Dorfman, 1984).

1.6.1.5.2. Lesão axonal

A principal característica das lesões axonais é uma redução difusa na amplitude dos potenciais evocados, tanto proximal quanto distal, em função de uma perda de axônios, acompanhada de uma velocidade de condução normal ou pouco reduzida (acima de 70% do limite inferior da normalidade) (Gilliat, 1966; McLeod et al., 1973; Buchthal et al., 1975).

A velocidade de condução é preservada às custas da integridade de alguns axônios de condução rápida.

A medida que ocorre uma maior redução na amplitude dos potenciais evocados, ocorre uma maior redução na velocidade de condução nervosa em função da perda de axônios de condução rápida.

Em casos graves, as fibras sensitivas podem tornar-se inexcitáveis, não sendo possível obter potencial de ação nervoso sensitivo (Oh, 1993a).

Outra característica importante das lesões axonais é observada na eletromiografia que evidencia sinais de desnervação (potenciais de fibrilação e ondas positivas) e de reinervação (potenciais polifásicos) e que não será discutida aqui por fugir aos objetivos deste estudo.

É importante salientar que as alterações observadas nas polineuropatias periféricas em geral são inicialmente observadas nos nervos dos membros inferiores, especialmente em suas fibras sensitivas e que com a evolução da doença estendem-se para os membros superiores.

1.6.1.5.3. Alterações dos estudos de condução nervosa na polineuropatia diabética

Embora, conforme visto anteriormente, as alterações patológicas decorrentes da neuropatia diabética causem uma sobreposição de degeneração axonal e desmielinização e não haja uma definição sobre qual é a alteração primária e predominante, é provável que o processo de perda axonal ocorra mais freqüentemente (Thomas et al., 1984a; Brown, 1984; Greene et al., 1990; Brown, 1984).

Na vigência de um processo de degeneração axonal, também conforme visto anteriormente, a velocidade de condução nervosa encontra-se normal ou discretamente reduzida, quando há uma perda de fibras nervosas de condução rápida.

Conseqüentemente, fica claro que a avaliação pura e simples da velocidade de condução é pouco sensível no diagnóstico de degeneração axonal, mesmo quando esta é grave a ponto de produzir paresia e alteração de sensibilidade clinicamente detectáveis.

Por outro lado, a avaliação da amplitude dos potenciais de ação das fibras sensitivas e motoras fornecem uma estimativa do número de axônios funcionantes, conforme já descrito.

Trata-se, portanto, de um critério neurofisiológico útil na demonstração dos dois processos fisiopatológicos que correlacionam-se diretamente com fraqueza muscular: perda axonal e bloqueio de condução (Wilbourn, 1989) e que na avaliação da neuropatia diabética apresenta uma significância clínica muito maior (Daube, 1987).

Além disto, a redução da velocidade de condução, embora ocorra caracteristicamente nas neuropatias desmielinizantes, conforme visto anteriormente, costuma ocorrer também na vigência de alterações metabólicas nos troncos nervosos e, neste caso, esta redução pode responder rapidamente ao tratamento (Daube, 1987; Greene et al., 1987; Ward et al., 1971).

Fica claro, assim, a importância de avaliar tanto a velocidade de condução nervosa quanto a amplitude dos potenciais evocados no diagnóstico da polineuropatia diabética.

A polineuropatia periférica distal simétrica, sensitiva e motora, é facilmente detectada pelos estudos neurofisiológicos.

Os estudos de condução dos nervos sensitivos são mais sensíveis para detectar neuropatia diabética sendo que uma redução na amplitude do potencial de ação nervoso sensitivo é a alteração neurofisiológica mais precocemente observada nesta síndrome, podendo inclusive preceder as manifestações clínicas (Lamontagne, 1970; Gilliat, 1962).

Como ocorre com as polineuropatias em geral, os potenciais sensitivos podem estar ausentes, com amplitude reduzida, com dispersão temporal aumentada ou com latência aumentada (e, conseqüentemente, velocidade de condução diminuída), enquanto os estudos de condução nervosa motora ainda encontram-se normais. Além disto, as anormalidades nos estudos de condução nervosa sensitiva apresentam alterações mais freqüentes nos nervos dos membros inferiores do que nos dos membros superiores (Daube, 1987; Eng et al., 1976; Buchthal, 1971; Tackmann et al., 1981).

A avaliação dos estudos de condução nervosa sensitiva dos nervos plantar medial e plantar lateral constitui o método mais sensível no diagnóstico da polineuropatia diabética, uma vez que estes estão situados mais distalmente (Levy et al., 1987), embora sejam muitas vezes tecnicamente de difícil avaliação.

Já as avaliações dos nervos sural e peroneal superficial, que tecnicamente são mais fáceis, também apresentam uma boa sensibilidade diagnóstica, podendo haver uma redução na amplitude do potencial de ação nervoso sensitivo ou sua ausência e uma redução em sua velocidade de condução (Izzo et al., 1986).

A principal limitação dos estudos de condução nervosa sensitiva dos nervos dos membros inferiores é que os potenciais de ação nervosos sensitivos podem estar ausentes bilateralmente em indivíduos normais com 60 anos de idade ou mais (Wilbourn, 1993).

As alterações nos estudos de condução nervosa motora apresentam alterações semelhantes àquelas dos estudos de condução nervosa sensitiva, com exceção de um envolvimento menos grave no início da doença (Brown, 1984). A redução na velocidade de condução nervosa é

semelhante à que ocorre nos nervos sensitivos, ou seja em torno de 15-30% abaixo dos valores normais e o nervo peroneal costuma ser mais afetado (Eng et al., 1976; Kimura et al., 1979). Pode haver um aumento, leve à moderado, na latência distal em nervos dos membros inferiores e uma redução na amplitude dos potenciais evocados em 50% ou mais ou uma ausência de resposta (Kraft et al., 1970; Mulder et al., 1961).

As correlações com a duração da doença e a hiperglicemia são mais proeminentes nos estudos de condução do nervo peroneal (Lamontagne, 1970) e existe uma correlação entre o grau de alteração nos estudos de condução nervosa e a gravidade da neuropatia (Braddom et al., 1977; Odusote et al., 1985).

Apesar da existência de desmielinização segmentar na neuropatia diabética, a presença de bloqueio de condução é raramente observada (Abu-Shakra et al., 1991).

1.6.1.5.4. Disfunções axonais funcionais e bioquímicas determinando alterações nas velocidades de condução nervosa e amplitude dos potenciais evocados

As alterações nas neuroconduções e amplitude dos potenciais evocados que ocorrem na neuropatia diabética podem, em uma etapa inicial, refletir disfunções bioquímicas e biofísicas em função de modificações metabólicas, relacionadas à hiperglicemia e deficiência de insulina, sem haver, no entanto, anormalidades estruturais no axônio e bainha de mielina dos troncos nervosos.

Estas alterações podem ocorrer na "neuropatia hiperglicêmica" em pacientes sem o diagnóstico prévio de diabete com sintomas de parestesias, disestesias e dor nas extremidades ou que desenvolvem estes sintomas após um coma cetótico. Estes sintomas sofrem uma remissão uma vez que haja o controle do diabete e devem estar relacionados a alterações não estruturais nos axônios, do tipo funcional ou bioquímica.

Em pacientes com diabetes tipo I as velocidades de condução nervosa estão discretamente diminuídas quando do diagnóstico e tendem à normalidade rapidamente com o tratamento com insulina e a se alterarem novamente com a retirada desta, sugerindo uma alteração axonal metabólica reversível inicialmente (Gregersen, 1968; Ward et al., 1971).

A velocidade de condução nervosa é inversamente correlacionada com a hemoglobina glicosilada e melhora proporcionalmente com o nível desta em resposta à terapêutica do diabetes tipo II crônico e estável (Graf et al., 1981).

Estudos experimentais em ratos com diabetes induzido por aloxano ou estreptozotocina confirmam a existência de alterações funcionais e bioquímicas nos axônios levando a uma redução nas velocidades de condução nervosa (Eliasson, 1964; Goto, 1974; Greene, 1975; Hildebrand et al., 1968). Também foi demonstrado que a velocidade de condução pode ser normalizada, pelo menos em estágios iniciais, pelo uso de insulina (Greene, 1975; Jakobsen, 1979b).

Alterações bioquímicas

O provável mecanismo responsável pela redução nas neuroconduções relaciona-se com uma diminuição da atividade da bomba de sódio-potássio-ATPase que por sua vez é secundária a uma redução da quantidade de mio-inositol no tecido nervoso. Este fato leva a uma redução na extrusão dos íons sódio de dentro do axônio, o que pode afetar a geração do potencial de ação.

Em ratos "BB Wistar" com diabetes agudo, a utilização de insulina leva a normalização das neuroconduções e amplitudes dos potenciais. Já no mesmo animal, porém com diabetes crônico, ocorre apenas uma reversão parcial nas neuroconduções e amplitudes dos potenciais após tratamento com insulina (Greene et al., 1984). A não normalização completa destes testes deve-se à danos axonais estruturais irreversíveis e a uma baixa excitabilidade da membrana nodal.

1.6.2. Biotesiometria

A biotesiometria é um método diagnóstico que permite avaliar as fibras sensitivas grossas mielinizadas, através de um aparelho (biotesiômetro) - que é um instrumento eletromecânico.

Embora avalie a sensibilidade vibratória da mesma forma que o diapasão, apresenta a grande vantagem de poder quantificar o limiar de percepção vibratória em uma escala própria, o que não ocorre com este.

Além disto, é capaz de detectar alterações de sensibilidade mais precocemente que o diapasão e também apresenta maior reprodutibilidade já que este possui uma grande variabilidade interexaminador (Jadzinsky et al., 1994).

Através de estudo longitudinal, utilizando 469 pacientes com diabetes melito, foi demonstrado que quando o limiar vibratório é superior a 25 volts o risco para desenvolver úlcera nos pés aumenta seis vezes (Young et al., 1994). Desta forma, através da biotesiometria é possível identificar os pacientes para os quais os recursos de prevenção do pé diabético, como sapatos e meias especiais e atendimento podiátrico deve ser direcionado.

Como o biotesiômetro é um aparelho portátil e de baixo custo, poderia ser facilmente utilizado para definir grupos de riscos os quais devem tomar todas as medidas para prevenir estas complicações da neuropatia diabética.

1.6.3. Estesiometria

Segundo Kumar et al. (1991), o emprego dos monofilamentos de Semmes-Weinstein com o fim de avaliar a sensibilidade cutânea à pressão é um método alternativo satisfatório para detectar neuropatia. O teste é baseado no princípio de von Frey (von Frey, 1922) que usou crina de cavalo de várias espessuras e comprimentos como teste de sensibilidade e observou que a força necessária para curvar um determinado fio era a mesma em todas as tentativas, o que permitia uma boa reprodutibilidade do método.

Semmes (1960) usou o mesmo princípio com uma série de fibras de monofilamentos de nylon de vários diâmetros, os quais foram calibrados para curvarem-se sob diferentes forças aplicadas na extremidade dos mesmos.

Trata-se de um método simples, fácil de utilizar, confiável e quantificável, ao contrário do exame neurológico convencional, que não fornece uma avaliação quantificável da sensibilidade e é fortemente dependente da técnica do examinador e da subjetividade do paciente (Holewski et al., 1988; Mueller, 1996).

Os monofilamentos de Semmes Weinstein tem sido empregados na avaliação da evolução da lesão nervosa da mão (Bell, 1984; Szabo et al., 1984), na avaliação de alteração de sensibilidade em pacientes com lepra (Birke, 1986; Owen, 1995) e na neuropatia diabética (Chochinov et al., 1972; Heinrichs, 1969; Mueller, 1996; Birke, 1986; Olmos et al., 1995).

Desconhecemos na literatura estudos que definam para a biotesiometria e a estesiometria os pontos de corte para o diagnóstico de neuropatia diabética, bem como estudos que avaliem se estes pontos de corte correspondem aos pontos que descrevem o pé diabético em risco.

Além disto, pressupõe-se que em uma região de clima tropical, onde durante longos períodos do ano a maioria dos indivíduos vistam calçados abertos, os quais determinam o ressecamento da pele e aparecimento de calosidades, os testes com monofilamentos possam ser de baixa sensibilidade.

Assim, planejamos a realização do presente estudo com o objetivo de definir a possibilidade de utilização do biotesiômetro e da estesiometria para detecção de pacientes diabéticos com neuropatia e de definir se estes pontos correspondem aos considerados de risco para ulceração.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

- 1) Avaliar o desempenho de dois testes, biotesiometria e estesiometria, separadamente e em conjunto, no diagnóstico da polineuropatia periférica sensitiva e motora do diabetes mellitus;
- 2) Definir os resultados obtidos na estesiometria quando o pé do paciente com diabetes mellitus é considerado em risco (limiar vibratório maior ou igual a 25V).

3. PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Indivíduos

Foram estudados 26 indivíduos hígidos, sem história de doença aguda ou crônica e sem uso de drogas ou álcool (18 mulheres e 8 homens, com idade variando entre 15 e 61 anos; média=35 +/- 14,1 anos) e 30 indivíduos com diabetes mérito (15 mulheres e 15 homens, com idade variando entre 23 e 73 anos; média=50 +/- 13,7 anos), sendo 10 portadores de diabetes mérito tipo I (4 mulheres e 6 homens, com idade variando entre 23 e 56 anos; média=35 +/- 10,8 anos), com tempo médio de doença de 13 anos +/- 5,6 anos e 20 portadores de diabetes mérito tipo II (11 mulheres e 9 homens, com idade variando entre 40 e 73 anos; média=57 +/- 7,9 anos), com tempo médio de doença de 12 anos +/- 7,3 anos.

3.2. Estudos de condução nervosa

Com o objetivo de facilitar o entendimento do método e cuidados necessários para avaliação da condução nervosa descreveremos os fatores que afetam a neurocondução.

3.2.1. Velocidade de condução nervosa motora

O estudo da neurocondução motora é realizado aplicando-se um estímulo elétrico supramáximo (intensidade de estímulo 20-30% acima daquele necessário para gerar uma resposta máxima, ou seja, com a maior amplitude possível) sobre um nervo periférico (Simpson, 1964). Este estímulo provoca uma onda de despolarização nos axônios (potencial de ação) que é captada em um eletrodo de registro superficial localizado no

ponto motor de um músculo inervado por este nervo (eletrodo ativo) e em outro eletrodo, o de referência, localizado sobre o tendão deste músculo. A resposta gerada é registrada sob a forma de um potencial bifásico, com uma deflexão inicial negativa (para cima, por convenção) (Rosenfalck, 1969).

O ponto motor (região da placa terminal ou mioneural), na maioria dos músculos, situa-se em um ponto médio do músculo entre sua origem e inserção (Chiu, 1980).

Este potencial é chamado de potencial de ação muscular composto por ser gerado pela somação da atividade elétrica das fibras musculares que estão na região do eletrodo de registro.

O potencial de ação muscular composto é avaliado quanto à uma série de parâmetros incluindo amplitude, duração, morfologia e latência (que permite determinar a velocidade de condução nervosa).

A amplitude é uma estimativa do número de fibras musculares ativadas pela estimulação nervosa e representa a soma das amplitudes das fibras musculares individuais que estão sob a área de captação do eletrodo ativo e é medida do pico negativo ao pico positivo.

Assim, ao contrário do potencial de ação nervoso sensitivo, cuja amplitude é um indicativo do número de axônios sensitivos ativados, a amplitude do potencial de ação muscular composto é um indicativo do número de fibras musculares ativadas e não do número de axônios motores ativados, embora também forneça uma estimativa da quantidade de axônios funcionantes.

É importante salientar que a medida que o nervo é estimulado em regiões mais proximais, ocorre uma redução na amplitude do potencial de ação muscular composto em relação aquele gerado com estimulação mais distal, mais próximo, portanto, do eletrodo de registro.

Em nervos de indivíduos normais existe uma diferença de aproximadamente 13 m/s entre as fibras nervosas de condução rápida e lenta (Dorfman et al., 1982; Dorfman, 1984).

À medida que aumenta a distância entre o local do estímulo e o eletrodo de registro, a separação entre estas populações de axônios aumenta. A partir daí, a fase positiva terminal das fibras de condução rápida irá progressivamente sobrepor-se à fase negativa das fibras de condução lenta. Conforme vai aumentando este processo de cancelamento de fases irá ocorrendo uma redução progressiva na amplitude do potencial de ação muscular composto com estimulação proximal (Rhee et al., 1990).

Esta dispersão temporal fisiológica, embora resulte em alguma redução tanto na amplitude quanto na área e em um aumento na duração do potencial gerado com estimulação proximal, não gera alterações significativas nos nervos motores, de maneira que quando ocorre um decréscimo significativo na amplitude e área do potencial proximal em relação ao distal trata-se de um bloqueio de condução.

Para avaliar a amplitude do potencial deve-se registrar a resposta com eletrodos de superfície uma vez que ao fazê-lo com um eletrodo de agulha apenas um pequeno número de fibras musculares estão na área de captação desta e este número varia grandemente a cada inserção da mesma ou com o movimento da agulha decorrente da contração muscular provocada pela estimulação elétrica (Kaeser, 1970).

A área do potencial, medida exclusivamente no pico negativo do potencial, é diretamente proporcional ao número de fibras musculares despolarizadas e apresenta apenas alterações muito discretas quando varia o local de estímulo do nervo em sentido mais proximal, mantendo-se o eletrodo de registro no mesmo local.

A duração do potencial mede a dispersão temporal de todas as fibras musculares e as diferenças de condução de seus potenciais de ação individuais e é medida do início da deflexão negativa ao ponto em que o potencial cruza novamente a linha de base.

Quando algumas fibras musculares conduzem muito lentamente, ocorre um maior assincronismo das respostas das diversas fibras musculares, havendo um aumento na duração, diminuição na amplitude e aumento do número de fases do potencial.

A duração é normalmente maior quando estimula-se o nervo proximalmente porque a variação do tempo de condução entre fibras musculares individuais aumenta com distâncias maiores.

A morfologia do potencial, geralmente bifásica, pode tornar-se polifásica quando alguns axônios conduzem lentamente o estímulo elétrico.

Para efetuar-se a avaliação da velocidade de condução nervosa motora deve-se estimular o nervo em dois pontos (proximal e distal), determinando suas respectivas latências.

A latência, no estudo de um nervo motor, consiste do tempo de condução nervosa do ponto de estímulo ao término do nervo e do tempo de transmissão neuromuscular (do término do axônio para a placa motora, incluindo o tempo necessário para a geração do potencial de ação muscular composto) e determina a condução das fibras nervosas mais rápidas.

Esta latência é medida no início da deflexão negativa do potencial.

Para determinar a velocidade de condução nervosa motora deve ser eliminado o tempo gasto para a transmissão neuromuscular e geração do potencial.

A diferença de latência entre as duas respostas obtidas pela estimulação em dois pontos distintos (distal e proximal), exclui os dois componentes comuns a ambos os estímulos, representando o tempo necessário para o impulso nervoso percorrer estes dois pontos.

O cálculo da velocidade de condução é feito dividindo-se a distância entre os pontos de estímulo, que é medida através de uma fita métrica percutaneamente, pela diferença das latências (velocidade = distância/tempo).

3.2.2. Velocidade de condução nervosa sensitiva

Neste caso, o potencial de ação é gerado diretamente pelo nervo, não havendo o comprometimento da transmissão neuromuscular.

A obtenção do potencial sensitivo pode ser efetuada de duas maneiras: estimulando-se uma área cutânea inervada pelo nervo em questão e captando-se a resposta proximalmente sobre o tronco do nervo (técnica ortodrômica ou no sentido fisiológico da condução nervosa) ou o inverso, estimulando-se o tronco do nervo e captando-se a resposta em uma área cutânea inervada pelo mesmo (técnica antidrômica ou no sentido não fisiológico da condução nervosa).

A utilização das técnicas antidrômica ou ortodrômica é equivalente em relação ao tempo de latência e, conseqüentemente, à velocidade de condução, mas não em relação à amplitude (Buchthal, 1966).

Embora vários estudos tenham sugerido que ocorre uma variação na latência de uma técnica para a outra, estes estudos não controlaram a temperatura cutânea e a distância dos eletrodos de registro (Chodoroff et al., 1985; Murai, 1975; Tashjian et al., 1987).

Um estudo subsequente demonstrou que uma vez controlados estes fatores não existe diferença significativa na latência do potencial de ação nervoso sensitivo obtido com qualquer uma destas técnicas (Cohn et al., 1990).

Já em relação à amplitude deste potencial, esta é geralmente maior com a técnica antidrômica uma vez que com esta técnica os eletrodos de registro estão localizados mais próximos ao tecido neural subcutâneo (Buchthal, 1966).

Para efetuar o cálculo de velocidade de condução nervosa sensitiva basta estimular o nervo em um só ponto, determinando sua latência e dividir o valor da distância do ponto de estímulo ao ponto de captação pelo valor da latência, já que neste caso não existe a placa mioneural interposta atrasando a resposta.

A medida da latência também é realizada a partir do início da deflexão negativa do potencial .

O potencial obtido com a estimulação das fibras sensitivas de um nervo sensitivo ou misto é chamado potencial de ação nervoso sensitivo, uma vez que representa a somação dos potenciais de ação de todos os axônios sensitivos individuais do nervo estimulado.

A amplitude deste potencial é uma estimativa do número de fibras nervosas ativadas, sendo diretamente proporcional à distância entre o nervo e o eletrodo de registro.

Já a duração do potencial de ação nervoso sensitivo não possui uma padronização adequada em indivíduos normais e portanto não possui uma utilidade diagnóstica definida.

3.2.3. Fatores que afetam a neurocondução

3.2.3.1. Variações anatômicas

As variações anatômicas podem levar a erro na avaliação das velocidades de condução.

O examinador deve estar atento para identificá-las, evitando considerar as alterações observadas como patológicas.

Uma das variações mais comuns é a "anastomose de Martin-Gruber" (Martin, 1763; Gruber, 1870) em que existe uma comunicação das fibras nervosas do mediano com as do ulnar no antebraço, fazendo com que os músculos da mão normalmente inervados pelo ulnar passem a ser inervados também pelo mediano.

Deve-se suspeitar desta anastomose quando a amplitude do potencial muscular composto do nervo ulnar é maior com estimulação no punho do que no cotovelo ou quando ao estimular-se o mediano no cotovelo observa-se uma fase inicial positiva no potencial de ação muscular composto, também apresentando uma grande amplitude em relação a do potencial obtido com estimulação no punho. Além disto a velocidade de condução

nervosa motora do nervo mediano pode encontrar-se anormalmente aumentada.

Outra variação anatômica a ser identificada é a presença do nervo peroneal acessório, normalmente inexistente, um ramo do nervo peroneal superficial que, por sua vez, é um ramo do nervo peroneal comum e que quando presente contribui para a inervação do músculo extensor curto dos dedos dos pés (Winkler, 1934). Como este músculo é usado para captar as respostas obtidas com estimulação do nervo peroneal comum, quando existe esta variação anatômica observa-se que ao estimular este nervo no tornozelo obtém-se um potencial de ação muscular composto de baixa amplitude comparativamente a do potencial obtido com estimulação na cabeça do perônio, o qual apresenta amplitude normal.

3.2.3.2. Altura e variações entre diferentes nervos e segmentos

Vários estudos demonstraram uma menor velocidade de condução em indivíduos altos do que naqueles de baixa estatura (Campbell et. al., 1981; Lang et. al., 1977).

Também foi demonstrado que a velocidade de condução no segmento proximal de um nervo é mais rápida do que aquela medida no segmento distal do mesmo (Behse, 1971; Mavor, 1962).

Tanto as fibras motoras quanto as sensitivas conduzem mais lentamente o estímulo elétrico nos membros inferiores do que nos membros superiores (Kimura et. al., 1979; Thomas et. al., 1959).

Isto deve-se ao fato de que existe uma diminuição gradual de espessura dos axônios dos membros inferiores e uma menor distância internodal, além de haver uma temperatura mais baixa na porção distal dos membros inferiores.

3.2.3.3. Idade

A velocidade de condução varia com a idade.

No nascimento ela é lenta, correspondendo a aproximadamente 50% do valor do adulto e vai aumentando rapidamente à medida que as fibras nervosas vão mielinizando-se, atingindo-se os valores encontrados no adulto entre os 3 e os 5 anos de idade (Baer, 1965; Thomas, 1960).

A velocidade de condução em prematuros é significativamente menor do que em recém-nascidos a termo (Cruz Martinez et. al., 1983; Miller, 1986).

Após os 50 anos de idade existe um declínio progressivo na velocidade de condução nervosa, em torno de 1-2 m/s por década, além de um aumento na latência distal, uma redução na amplitude e um aumento na duração do potencial (Chodoroff et. al., 1985; Buchthal, 1966; Norris et. al., 1953; Taylor, 1984; Wagnam, 1952).

Estas variações nas velocidades de condução nervosa e nos demais parâmetros citados acima podem ser explicados pelas alterações histológicas associadas com o envelhecimento do sistema nervoso periférico. A fase da vida em que existe a maior velocidade de condução nervosa acontece coincidentemente quando a mielinização das fibras grossas é completada, geralmente aos 5 anos de idade (Baer, 1965).

A subsequente redução na velocidade de condução sensitiva e motora e amplitude dos potenciais, com aumento na latência distal e duração do potencial, correlaciona-se com o avanço da idade.

O envelhecimento do sistema nervoso periférico corresponde a uma perda de fibras nervosas grossas e sinais de desmielinização progressiva e remielinização, especialmente após a sexta década (Lascelles, 1966; Vizoso, 1948).

3.2.3.4. Temperatura

A velocidade de condução nervosa aumenta com o aumento da temperatura e vice-versa (De Jesus, 1973).

Ocorre um aumento na velocidade de condução de 2,4 m/s ou 5% por grau, a medida que a temperatura medida próxima ao nervo aumenta de 29 para 38 graus centígrados (Johnson, 1960).

Por outro lado, a latência distal aumenta 0,2 ms por grau, tanto no nervo mediano quanto no ulnar, quando há um resfriamento da mão (Halar et. al., 1980)

A diminuição da temperatura aumenta a amplitude do potencial de ação como demonstrado no axônio da lula (Hodgkin et. al., 1949b) e em estudos em humanos (Bolton et. al., 1981). Este aumento de amplitude é devido a uma lentificação na inativação dos canais de sódio (Louis, 1986).

A temperatura aferida através de um termômetro cutâneo correlaciona-se linearmente com a temperatura subcutânea e intramuscular (Halar et. al., 1980). Uma temperatura cutânea de 34 graus centígrados ou acima disto, indica uma temperatura muscular próxima aos 37 graus centígrados (Desmedt, 1973).

Para a realização da avaliação das velocidades de condução nervosa a temperatura cutânea deve ser mantida em pelo menos 32 graus centígrados. Se a temperatura estiver abaixo deste valor, deve-se aquecer o membro em questão com uma lâmpada de infravermelho e após reavaliar a temperatura cutânea.

3.2.3.5. Erros técnicos

Um dos possíveis problemas na avaliação da velocidade de condução nervosa motora é a colocação em local inadequado dos eletrodos de registro, especialmente do eletrodo ativo, um eletrodo superficial e que deve estar sobre o ponto motor do músculo.

Este ponto motor geralmente situa-se no meio da massa muscular e quando o eletrodo ativo não encontra-se posicionado sobre o mesmo o potencial de ação muscular composto apresenta uma deflexão inicial positiva, ao contrário do potencial padrão que apresenta uma deflexão inicial negativa. Este fato impede a correta determinação do tempo de latência e conseqüentemente da velocidade de condução (Henriksen, 1966).

Outro fator a ser observado é a posição dos pólos do estimulador, que realiza a estimulação nervosa percutaneamente.

Existem dois pólos: o cátodo (polo negativo) e o ânodo (polo positivo). O cátodo deve estar sempre voltado para o eletrodo de captação, portanto colocado distalmente.

Ocorre que, embora, conforme visto anteriormente, o nervo despolarize-se nos dois sentidos, o posicionamento do cátodo voltado para o eletrodo ativo de captação evitará o fenômeno do bloqueio anódico, que é um retardo de cerca de 0,5 msec que ocorre quando o potencial de ação passa sob o ânodo do estimulador, em função da hiperpolarização da membrana neste ponto.

A mudança de posição colocando o ânodo distalmente, mais próximo do eletrodo ativo de captação, leva a um aumento na latência e, conseqüentemente, uma redução na velocidade de condução (Trojaberg, 1964).

Também é importante observar a intensidade do estímulo que, conforme visto anteriormente, deve ser supramáxima. Um estímulo muito fraco gera um potencial evocado com latência aumentada, por não estimular algumas fibras de condução rápida (Gassel, 1964).

Por outro lado, estímulos de muito forte intensidade provocam uma diminuição na latência por estimularem o nervo em um ponto distal ao cátodo ou por provocarem a estimulação de outros nervos vizinhos, mascarando o resultado (Gassel, 1964).

3.2.4. Descrição do método

Os nervos estudados foram o sural, peroneal e tibial.

No primeiro foram avaliadas a velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial de ação nervoso sensitivo, de maneira antidrômica. Nos nervos peroneal e tibial foram avaliadas a velocidade de condução nervosa motora e amplitude dos potenciais de ação musculares compostos.

A temperatura da sala de exame foi mantida em 25 graus centígrados.

Após posicionar o paciente confortavelmente em uma mesa de exames em decúbito dorsal, o método do exame lhe era explicado de modo a tranquilizá-lo e assim obter o máximo relaxamento muscular possível (cuidados como estes objetivam evitar o surgimento de uma contração muscular induzida pela ansiedade, podendo obliterar a resposta pesquisada que, especialmente ao nível dos nervos sensitivos, costuma ser muito pequena e necessita de significativa amplificação para ser obtida).

A temperatura cutânea foi controlada com um termômetro da marca Electro-Therm-TM 99A cujo transdutor foi colocado sobre o dorso da mão por 15 segundos. Quando esta encontrava-se inferior à 32 graus centígrados, a região a ser examinada era aquecida com uma lâmpada de infravermelho por dez minutos e a temperatura novamente aferida.

Para avaliar a condução nervosa foi utilizado um eletromiógrafo LBM 4E da marca Neuro Diagnostics Inc-USA. Eletrodos de superfície foram utilizados tanto para a estimulação, como para a captação, estando o cátodo (polo negativo) colocado distalmente e o ânodo a três centímetros, proximalmente.

No estudo das fibras motoras dos nervos peroneal e tibial e das fibras sensitivas do nervo sural os eletrodos de registro consistiram de um par de discos de aço inoxidável de 5mm de diâmetro.

A avaliação das fibras sensitivas foi realizada de forma antidrômica (direção do estímulo oposta ao da condução fisiológica), por gerar um potencial de ação nervoso sensitivo de maior amplitude do que com a técnica ortodrômica (direção do estímulo no sentido da medula, ou seja, na direção da condução fisiológica).

Quando a amplitude dos potenciais de ação nervosos sensitivos foi muito baixa (menos de 5 μV) utilizou-se a técnica de promediação da resposta.

A promediação da resposta é realizada através de um dispositivo eletrônico que soma amostras consecutivas de potenciais de ação armazenadas digitalmente após cada estímulo. A voltagem do ruído que muda ao acaso sua relação temporal com o estímulo em traços sucessivos, é promediada para próxima de zero em cada estímulo. Por outro lado, os sinais acoplados em tempo ao estímulo são somados em uma latência constante e aparecem como um potencial de ação distinto do ruído de fundo.

Para a avaliação tanto das fibras sensitivas quanto motoras foi utilizado um pulso elétrico de 0,1 mseg de duração e uma frequência de 1HZ.

Os filtros utilizados para a avaliação das fibras sensitivas foram de 3KHZ (alta frequência) e 20HZ (baixa frequência) e a calibração do aparelho utilizada para estudar estas fibras foi de 20 μV /divisão vertical e 1 mseg/divisão horizontal.

Os filtros utilizados para a avaliação das fibras motoras foram de 10KHZ (alta frequência) e 2HZ (baixa frequência) e a calibração do aparelho utilizada foi de 1 mV/divisão vertical e 2mseg/divisão horizontal.

As latências foram medidas no início da deflexão negativa do potencial e a amplitude medida do pico negativo ao pico positivo (pico a pico).

Descreveremos a seguir a técnica utilizada para avaliar a neurocondução de cada nervo:

1. NERVO SURAL

CAPTAÇÃO:

- A. Eletrodo ativo: disco metálico situado atrás e abaixo do maléolo lateral, no ponto médio de uma linha imaginária que liga este ao calcâneo.
- B. Eletrodo de referência: 3 cm distal

ESTIMULAÇÃO

14 cm proximal, na porção póstero-lateral do terço inferior da perna.

2. NERVO PERONEAL

CAPTAÇÃO:

- A. Eletrodo ativo: disco metálico situado sobre o músculo extensor curto dos dedos.
- B. Eletrodo de referência: disco metálico situado na face lateral do quinto dedo do pé.

ESTIMULAÇÃO

- A. Distal: aspecto dorsal da porção distal da perna entre os tendões do músculo tibial anterior, situado medialmente e do extensor do hálux, situado lateralmente, 9 cm proximal ao eletrodo ativo.
- B. Proximal: 3 cm distal à cabeça do perônio.

3. NERVO TIBIAL

CAPTAÇÃO

- A. Eletrodo ativo: disco metálico sobre o músculo abductor do hálux.
- B. Eletrodo de referência: disco metálico situado na face medial do hálux.

ESTIMULAÇÃO

- A. Distal: posterior ao maléolo medial, 10 cm proximal ao eletrodo ativo.
- B. Proximal: fossa poplítea.

Em todos os nervos examinados o eletrodo terra foi posicionado entre o eletrodo ativo de captação e o cátodo.

Os limites da normalidade utilizados para avaliação das velocidades de condução nervosa e amplitude dos potenciais evocados foram os descritos por Schuchmann, 1977; Di Benedetto, 1970; Oh, 1993b; Rigshospitalet Laboratory of Clinical Neurophysiology, 1975.

Valores Normais

1) Nervo Sural:	Velocidade de Condução: ≥ 40 m/s Amplitude do Potencial: $\geq 5\mu\text{V}$
2) Nervo Peroneal:	Velocidade de Condução: ≥ 43 m/s Amplitude do Potencial: ≥ 4 mV
3) Nervo Tibial	Velocidade de Condução: ≥ 43 m/s Amplitude do Potencial: ≥ 5 mV

Os resultados destes testes foram apresentados como a média dos resultados obtidos nos membros inferiores de cada paciente.

3.3. Estesiometria

Avaliou-se a sensação de pressão cutânea através de utilização do estesiômetro de Semmes-Weinstein, o qual corresponde a um monofilamento de nylon que é apresentado em vários diâmetros e é fixado a uma base plástica. Foi escolhido o monofilamento de 5.07 log gramas marca SORRI. Este número significa o logaritmo natural de 10 vezes a força em miligramas necessária para provocar o curvamento do monofilamento. Obtém-se como resultado uma pressão cutânea de 10g.

Os indivíduos foram testados em posição supina em um ambiente quieto e sem estímulos que diminuíssem sua concentração. O indivíduo foi orientado a manter os olhos cerrados para não observar o examinador ou o estesiômetro durante o teste. Nove sítios na planta de cada pé (o mapa destes pontos é apresentado na Figura 1) foram testados em seqüência

aleatória. A cada um destes pontos o monofilamento foi aplicado 6 vezes com pressão suficiente para provocar o curvamento do mesmo por um tempo de aproximadamente 1 segundo. Foram anotados o número de acertos em cada pé, sendo o máximo obtido igual a 54 pontos. O resultado foi expresso como a média dos resultados obtidos nos dois pés, variando portanto de 0 a 54. Quando a média entre os dois pés correspondeu a um valor decimal, o valor do resultado foi aumentado em 0,5 (ex.: 3,5 erros = 4 erros).



FIGURA 1 - Mapa dos sítios nos quais aplicou-se o monofilamento

3.4. Biotesiometria

O limiar de sensibilidade vibratória foi determinado usando um biotesiômetro manual (Bio Medical Instruments Co., Munn Road, Newbury, Ohio, USA) cuja sonda plástica vibra a 100Hz, quando alimentado por corrente elétrica com voltagem de 110. A sonda vibratória foi aplicada à superfície plantar do primeiro dedo de cada pé e a voltagem foi gradualmente aumentada a partir de zero até que a vibração fosse sentida pelo paciente. A média de 3 leituras foi registrada.

Os resultados destes testes foram apresentados como a média dos resultados obtidos nos membros inferiores de cada paciente.

3.5. Análise estatística

Foi utilizado um pacote estatístico SPSS-PC.

Comparou-se os resultados obtidos na análise da condução nervosa com aqueles obtidos na biotesiometria e estesiometria através de testes de correlação.

Utilizou-se uma correlação não paramétrica (correlação de Spearman), visto que a distribuição da estesiometria e das amplitudes dos potenciais de ação é não gauseana.

A avaliação do desempenho da biotesiometria e estesiometria foi baseada nos cálculos de sensibilidade e a especificidade dos testes.

Considerou-se a presença de polineuropatia periférica quando a velocidade de condução nervosa ou amplitude do potencial de ação (padrão-ouro) estivessem fora dos valores de normalidade descritos na página 59 em pelo menos um dos nervos estudados.

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação sobre a presença de correlação entre os resultados obtidos na biotesiometria x velocidade de condução nervosa x amplitude dos potenciais de ação nervosos sensitivo e muscular composto

Houve correlação inversa significativa entre os resultados obtidos na biotesiometria e:

- Velocidade de condução nervosa sensitiva do nervo sural ($r = -0,4624$; $p = 0,0002$)
- Velocidade de condução nervosa motora do nervo tibial ($r = -0,3752$; $p = 0,0013$)
- Amplitude do potencial de ação nervoso sensitivo do nervo sural ($r = -0,4967$; $p = 0,001$)
- Amplitude do potencial de ação muscular composto distal do nervo peroneal ($r = -0,3752$; $p = 0,013$)
- Amplitude do potencial de ação muscular composto distal do nervo tibial ($r = -0,5559$; $p = 0,000$)
- Amplitude do potencial de ação muscular composto proximal do nervo tibial ($r = -0,5938$; $p = 0,000$)

Não observou-se correlação entre os resultados obtidos na biotesiometria e:

- Velocidade de condução nervosa motora do nervo peroneal ($r = -0,4083$; $p = 0,07$)
- Amplitude do potencial de ação muscular composto proximal do nervo peroneal ($r = -0,2748$; $p = 0,075$)

4.2. Avaliação sobre a presença de correlação entre os resultados obtidos na estesiometria x velocidade de condução nervosa e amplitude dos potenciais de ação nervosos sensitivo e muscular composto

Houve correlação inversa significativa entre os resultados obtidos na estesiometria e:

- Velocidade de condução nervosa sensitiva do nervo sural ($r = -0,4623$; $p = 0,0002$)
- Velocidade de condução nervosa motora do nervo peroneal ($r = -0,7294$; $p = 0,000$)
- Velocidade de condução nervosa motora do nervo tibial ($r = -0,6118$; $p = 0,000$)
- Amplitude do potencial de ação nervoso sensitivo do nervo sural ($r = -0,7672$; $p = 0,000$)
- Amplitude do potencial de ação muscular composto distal do nervo peroneal ($r = -0,56$; $p = 0,000$)
- Amplitude do potencial de ação muscular composto proximal do nervo peroneal ($r = -0,4699$; $p = 0,001$)
- Amplitude do potencial de ação muscular composto distal do nervo tibial ($r = -0,7345$; $p = 0,000$)
- Amplitude do potencial de ação muscular composto proximal do nervo tibial ($r = -0,6883$; $p = 0,000$)

4.3. Biotesiometria

A análise do desempenho da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia foi realizada utilizando 7 pontos de corte, a saber, 5v, 10v, 15v, 20v, 25v, 30v e 35v. Como padrão-ouro foram utilizados os resultados da medida da velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial juntos ou separadamente. Considerou-se como neuropata o paciente que apresentasse um resultado anormal nos testes de condução nervosa.

4.3.1. Desempenho da biotesiometria quando a velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial foram utilizados como padrão-ouro

A análise da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia quando utilizamos a velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial juntos como padrão-ouro estão apresentados na Tabela 2 e Figura 2. Os resultados mostram que com ponto de corte de 10v obtém-se a maior sensibilidade (64,7%) associada a uma especificidade de 81,8%, sugerindo que a biotesiometria não representa com acurácia o conjunto de resultados obtidos quando se determinam as velocidades de condução nervosa dos nervos sural (sensitiva) e tibial e peroneal (motora) e amplitudes dos potenciais de ação musculares compostos proximais e distais dos nervos tibial e peroneal e sensitivo do nervo sural.

4.3.2. Desempenho da biotesiometria quando a amplitude do potencial foi utilizada como padrão-ouro

A análise da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia quando utilizamos a amplitude do potencial como padrão-ouro estão apresentados na Tabela 3 e Figura 3. Os resultados mostram que com ponto de corte de 10V obtém-se a maior sensibilidade (60,0%), associada a uma especificidade de 77,1%, sugerindo que a biotesiometria não é acurada para representar os resultados obtidos com as determinações das amplitudes dos potenciais de ação musculares compostos proximais e distais dos nervos tibial e peroneal e sensitivo do nervo sural.

4.3.3. Desempenho da biotesiometria quando a velocidade de condução nervosa foi utilizada como padrão-ouro

A análise da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia quando utilizamos a velocidade de condução nervosa como padrão-ouro estão apresentados na

Tabela 4 e Figura 4. Os resultados mostram que com ponto de corte de 10v obtém-se a maior sensibilidade (58,3%) associada a uma especificidade de 73,6%, sugerindo que a biotesiometria não é acurada para representar os resultados obtidos com as determinações das velocidades de condução dos nervos sural (sensitivo) e tibial e peroneal (motores).

4.4. Estesiometria

A análise do desempenho da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia foi realizada utilizando 7 pontos de corte, a saber, ≥ 2 erros, ≥ 4 erros, ≥ 9 erros, ≥ 14 erros, ≥ 24 erros, ≥ 34 erros, ≥ 44 erros. Como padrão-ouro foram utilizados os resultados da medida da velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial juntos ou separadamente. Considerou-se como neuropata o paciente que apresentasse um resultado anormal nos testes de condução nervosa.

4.4.1. Desempenho da estesiometria quando a velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial foram utilizados como padrão-ouro

A análise da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia quando utilizamos a velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial juntos como padrão-ouro estão apresentados na Tabela 5 e Figura 5. Os resultados mostram que com ponto de corte de 2 erros obtém-se boa sensibilidade (82,4%) associada a uma especificidade de 81,1%. Com pontos de corte maiores, embora se observe melhor especificidade, ela ocorre às custas da perda da sensibilidade.

4.4.2. Desempenho da estesiometria quando a amplitude do potencial foi utilizada como padrão-ouro

A análise da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia, quando utilizamos a

amplitude do potencial como padrão-ouro estão apresentados na Tabela 6 e Figura 6. Os resultados mostram que com ponto de corte de 2 erros obtém-se a maior sensibilidade (82,4%) associada a uma especificidade de 81,1%, sugerindo que a estesiometria seja um método de regular acurácia para representar os resultados obtidos com as determinações das amplitudes dos potenciais de ação musculares compostos proximais e distais dos nervos tibial e peroneal e sensitivo do nervo sural.

4.4.3. Desempenho da estesiometria quando a velocidade de condução nervosa foi utilizada como padrão-ouro

A análise da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia quando utilizamos a velocidade de condução como padrão-ouro estão apresentados na Tabela 7 e Figura 7. Os resultados mostram que com ponto de corte de 4 erros obtém-se a maior sensibilidade (85,7%) associada a uma especificidade de 77,5%, sugerindo que a estesiometria seja um método de regular acurácia para representar os resultados obtidos com as determinações das velocidades de condução dos nervos sural (sensitivo) e tibial e peroneal (motores).

4.5. Estesiometria e biotesiometria avaliadas em conjunto

A análise do desempenho da estesiometria e biotesiometria, em conjunto, para avaliar a presença de neuropatia foi realizada utilizando os seguintes pontos de corte:

- ≥ 2 erros na estesiometria e/ou ≥ 5v na biotesiometria
- ≥ 2 erros na estesiometria e/ou ≥ 10v na biotesiometria
- ≥ 2 erros na estesiometria e/ou ≥ 20v na biotesiometria
- ≥ 4 erros na estesiometria e/ou ≥ 5v na biotesiometria
- ≥ 4 erros na estesiometria e/ou ≥ 10v na biotesiometria
- ≥ 4 erros na estesiometria e/ou ≥ 20v na biotesiometria

- ≥ 9 erros na estesiometria e/ou ≥ 5v na biotesiometria
- ≥ 9 erros na estesiometria e/ou ≥ 10v na biotesiometria
- ≥ 9 erros na estesiometria e/ou ≥ 20v na biotesiometria

Como padrão-ouro foram utilizados os resultados da medida da velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial juntos.

A análise da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria e biotesiometria em conjunto, para avaliar a presença de neuropatia, estão apresentados na Tabela 8. Os resultados mostram que com ponto de corte de ≥ 2 erros na estesiometria e ≥ 5v na biotesiometria, associados, obtém-se a maior sensibilidade (75%) associada a uma especificidade de 87,5% sugerindo que a estesiometria e biotesiometria, quando em conjunto, não apresentam, como método para diagnosticar a neuropatia, vantagens em relação à estesiometria isoladamente.

Quando a avaliação foi realizada considerando a possibilidade de alterações na biotesiometria ou estesiometria (por exemplo, ≥ 2 erros na estesiometria ou ≥ 5v na biotesiometria) também não encontrou-se melhor sensibilidade sem perder especificidade (Tabela 9).

4.6. Desempenho da estesiometria para diagnóstico do pé diabético em risco de ulceração (padrão-ouro = limiar de sensibilidade vibratória ≥ 25v pela biotesiometria)

A análise da sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de pé diabético em risco de ulceração (padrão-ouro = limiar de sensibilidade vibratória ≥ 25v pela biotesiometria) estão apresentados na Tabela 10 e Figura 8. Os resultados mostram que com ponto de corte de 9 erros obtém-se alta sensibilidade (87,5%) associada a uma especificidade de 93,0%, sugerindo que a estesiometria seja um método de similar acurácia em relação à biotesiometria, para definir a necessidade de cuidados especiais dos pés, objetivando evitar as úlceras e suas complicações.

TABELA 2 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial)

Em ponto de corte de 5V		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Bioteseiometria	Sim	13	14
	Não	04	19
Sensibilidade: 76,5%		Valor Preditivo Positivo: 48,1%	
Especificidade: 57,6%		Valor Preditivo Negativo: 82,6%	
Em ponto de corte de 10V		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Bioteseiometria	Sim	11	06
	Não	06	27
Sensibilidade: 64,7%		Valor Preditivo Positivo: 64,7%	
Especificidade: 81,8%		Valor Preditivo Negativo: 81,8%	
Em ponto de corte de 15V		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Bioteseiometria	Sim	10	04
	Não	07	29
Sensibilidade: 58,8%		Valor Preditivo Positivo: 71,4%	
Especificidade: 87,9%		Valor Preditivo Negativo: 80,6%	
Em ponto de corte de 20V		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Bioteseiometria	Sim	10	02
	Não	07	31
Sensibilidade: 58,8%		Valor Preditivo Positivo: 83,3%	
Especificidade: 93,9%		Valor Preditivo Negativo: 81,6%	
Em ponto de corte de 25V		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Bioteseiometria	Sim	07	00
	Não	10	33
Sensibilidade: 41,2%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 76,7%	
Em ponto de corte de 30V		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Bioteseiometria	Sim	05	00
	Não	12	33
Sensibilidade: 29,4%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 73,3%	
Em ponto de corte de 35V		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Bioteseiometria	Sim	04	00
	Não	13	33
Sensibilidade: 23,5%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 71,7%	

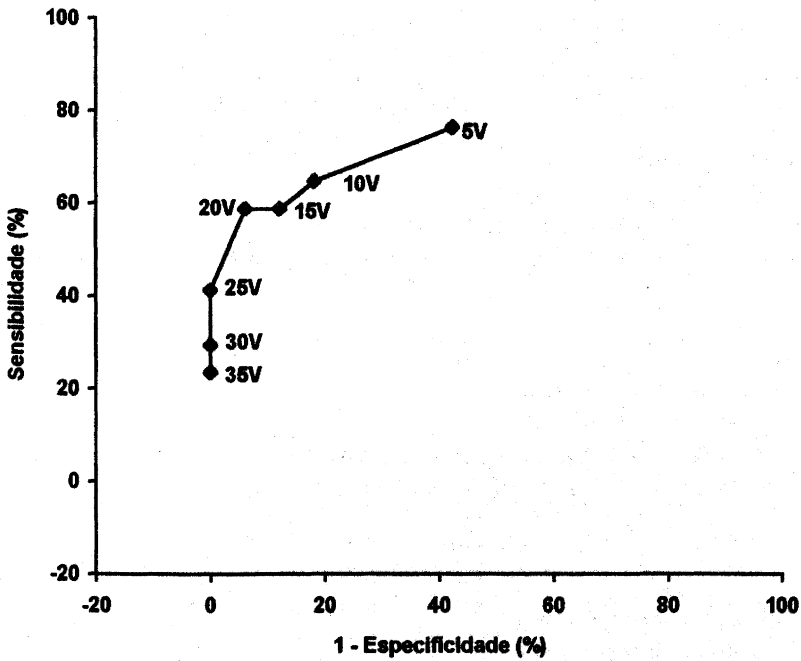


FIGURA 2 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para biotesiometria (padrão-ouro = velocidade de condução e amplitude do potencial). Pontos de corte de sensibilidade vibratória em volts (5,10,15,20,25,30,35)

TABELA 3 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = amplitude do potencial)

Em ponto de corte de 5V		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	11	16
	Não	04	19
Sensibilidade: 73,3%		Valor Preditivo Positivo: 40,7%	
Especificidade: 54,3%		Valor Preditivo Negativo: 82,6%	
Em ponto de corte de 10V		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	09	08
	Não	06	27
Sensibilidade: 60,0%		Valor Preditivo Positivo: 52,9%	
Especificidade: 77,1%		Valor Preditivo Negativo: 81,8%	
Em ponto de corte de 15V		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	08	06
	Não	07	29
Sensibilidade: 53,3%		Valor Preditivo Positivo: 57,1%	
Especificidade: 82,8%		Valor Preditivo Negativo: 80,5%	
Em ponto de corte de 20V		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	08	04
	Não	07	31
Sensibilidade: 53,3%		Valor Preditivo Positivo: 66,7%	
Especificidade: 88,5%		Valor Preditivo Negativo: 81,6%	
Em ponto de corte de 25V		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	05	01
	Não	10	34
Sensibilidade: 33,3%		Valor Preditivo Positivo: 83,3%	
Especificidade: 97,1%		Valor Preditivo Negativo: 77,3%	
Em ponto de corte de 30V		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	03	01
	Não	12	34
Sensibilidade: 20,0%		Valor Preditivo Positivo: 75,0%	
Especificidade: 97,1%		Valor Preditivo Negativo: 73,9%	
Em ponto de corte de 35V		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	02	01
	Não	13	34
Sensibilidade: 13,3%		Valor Preditivo Positivo: 66,7%	
Especificidade: 97,1%		Valor Preditivo Negativo: 72,3%	

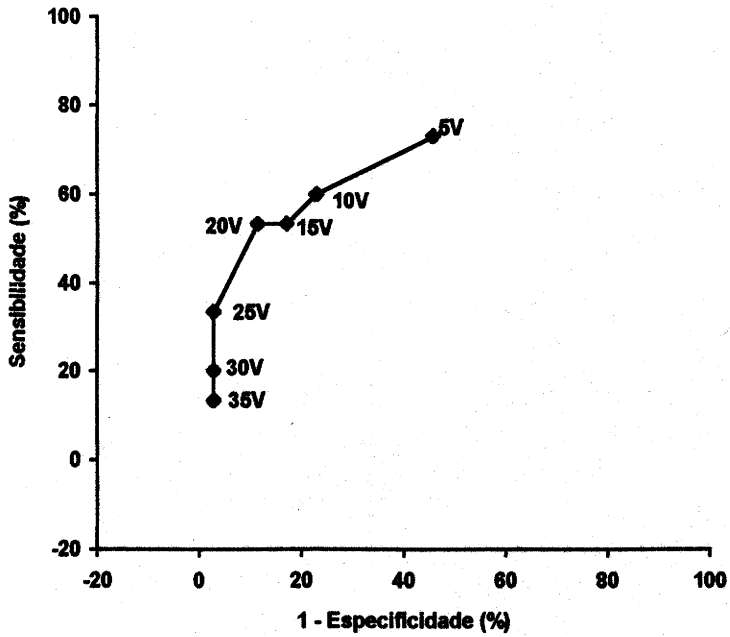


FIGURA 3 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para biotesiometria (padrão-ouro = amplitude do potencial). Pontos de corte de sensibilidade vibratória em volts (5,10,15,20,25,30,35)

TABELA 4 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa)

Em ponto de corte de 5V		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	08	19
	Não	04	19
Sensibilidade: 66,6%		Valor Preditivo Positivo: 29,6%	
Especificidade: 50,0%		Valor Preditivo Negativo: 82,6%	
Em ponto de corte de 10V		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	07	10
	Não	05	28
Sensibilidade: 58,3%		Valor Preditivo Positivo: 41,2%	
Especificidade: 73,6%		Valor Preditivo Negativo: 84,8%	
Em ponto de corte de 15V		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	06	08
	Não	06	30
Sensibilidade: 50,0%		Valor Preditivo Positivo: 42,9%	
Especificidade: 78,9%		Valor Preditivo Negativo: 83,3%	
Em ponto de corte de 20V		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	06	06
	Não	06	32
Sensibilidade: 50,0%		Valor Preditivo Positivo: 50,0%	
Especificidade: 84,2%		Valor Preditivo Negativo: 84,2%	
Em ponto de corte de 25V		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	04	02
	Não	08	36
Sensibilidade: 33,3%		Valor Preditivo Positivo: 66,7%	
Especificidade: 94,7%		Valor Preditivo Negativo: 81,8%	
Em ponto de corte de 30V		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	02	02
	Não	10	36
Sensibilidade: 16,6%		Valor Preditivo Positivo: 50,0%	
Especificidade: 94,7%		Valor Preditivo Negativo: 78,3%	
Em ponto de corte de 35V		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Biotesiometria	Sim	01	02
	Não	11	36
Sensibilidade: 8,3%		Valor Preditivo Positivo: 33,3%	
Especificidade: 94,7%		Valor Preditivo Negativo: 76,6%	

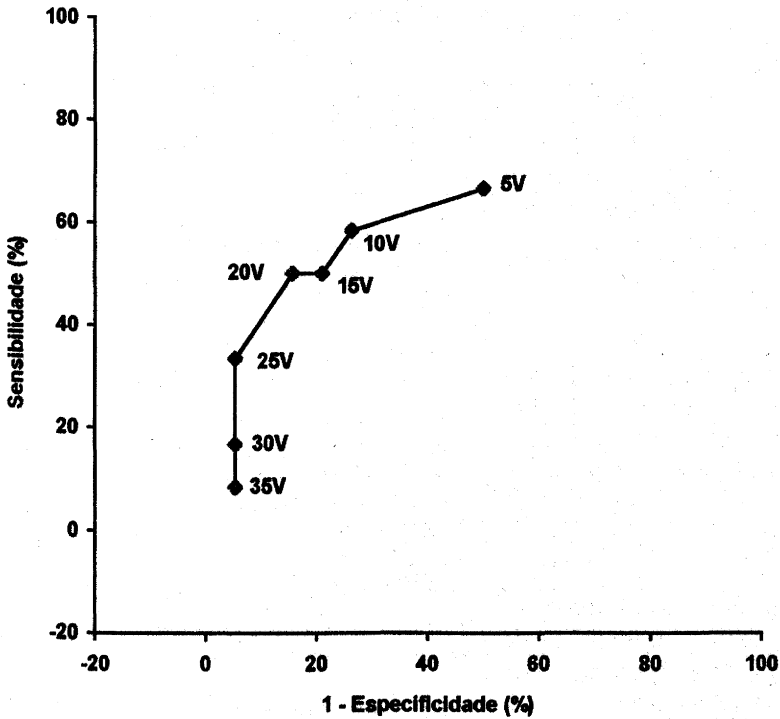


FIGURA 4 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para biotesiometria (padrão-ouro = velocidade da condução nervosa). Pontos de corte de sensibilidade vibratória em volts (5,10,15,20,25,30,35)

TABELA 5 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial)

Com ponto de corte correspondente a 2 erros (4% ou mais erros)		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	14	07
	Não	03	30
Sensibilidade: 82,4%		Valor Preditivo Positivo: 66,7%	
Especificidade: 81,1%		Valor Preditivo Negativo: 90,9%	
Com ponto de corte correspondente a 4 erros (7% ou mais erros)		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	13	03
	Não	04	34
Sensibilidade: 76,5%		Valor Preditivo Positivo: 81,3%	
Especificidade: 91,9		Valor Preditivo Negativo: 89,5%	
Com ponto de corte correspondente a 9 erros (17% ou mais erros)		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	08	00
	Não	09	37
Sensibilidade: 47,1%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 80,4%	
Com ponto de corte correspondente a 14 erros (26% ou mais erros)		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	06	00
	Não	11	37
Sensibilidade: 35,3%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 77,1%	
Com ponto de corte correspondente a 24 erros (44% ou mais erros)		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	04	00
	Não	13	37
Sensibilidade: 23,5%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 74,0%	
Com ponto de corte correspondente a 34 erros (63% ou mais erros)		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	04	00
	Não	13	37
Sensibilidade: 23,5%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 74,0%	
Com ponto de corte correspondente a 44 erros (81% ou mais erros)		Neuropatia pela Velocidade de Condução e Amplitude dos Potenciais	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	02	00
	Não	15	37
Sensibilidade: 11,7%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 71,2%	

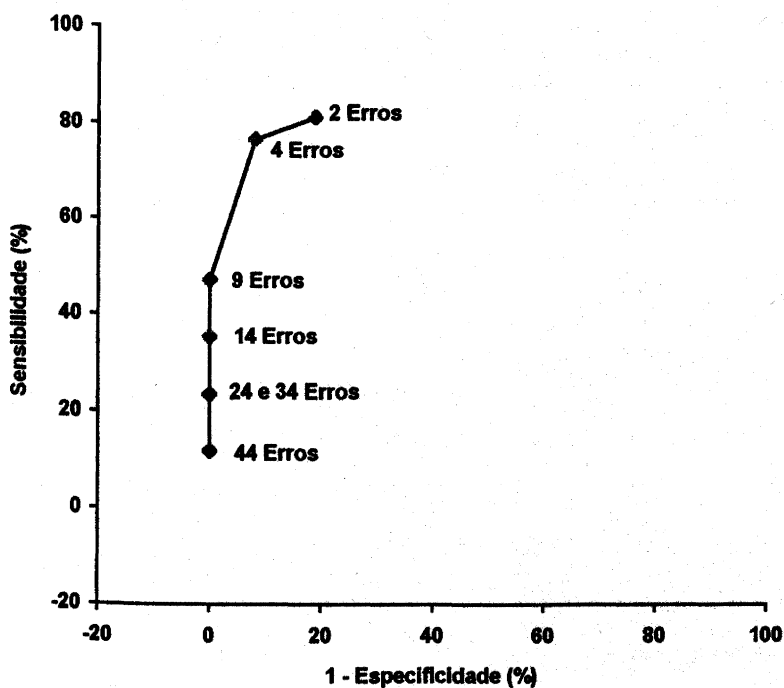


FIGURA 5 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para estesiometria (padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial). Pontos de corte da estesiometria em 2,4,9,14,24,34, e 44 erros

TABELA 6 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = amplitude do potencial)

Com estesiometria de 2 erros ou mais (4% ou mais)		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	14	07
	Não	03	30
Sensibilidade: 82,4%		Valor Preditivo Positivo: 66,7%	
Especificidade: 81,1%		Valor Preditivo Negativo: 90,9%	
Com estesiometria de 4 erros ou mais (7% ou mais)		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	13	03
	Não	04	34
Sensibilidade: 76,5%		Valor Preditivo Positivo: 81,3%	
Especificidade: 91,9%		Valor Preditivo Negativo: 89,5%	
Com estesiometria de 9 erros ou mais (17% ou mais)		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	08	00
	Não	09	37
Sensibilidade: 47,1%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 80,4%	
Com estesiometria de 14 erros ou mais (26% ou mais)		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	06	00
	Não	11	37
Sensibilidade: 35,3%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 77,1%	
Com estesiometria de 24 erros ou mais (44% ou mais)		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	04	00
	Não	13	37
Sensibilidade: 23,5%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 74,0%	
Com estesiometria de 34 erros ou mais (63% ou mais)		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	04	00
	Não	13	37
Sensibilidade: 23,5%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 74,0%	
Com estesiometria de 44 erros ou mais (81% ou mais)		Neuropatia pela Amplitude do Potencial de Ação Nervoso Sensitivo e Potenciais de Ação Musculares Compostos	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	02	00
	Não	15	37
Sensibilidade: 11,8%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 71,2%	

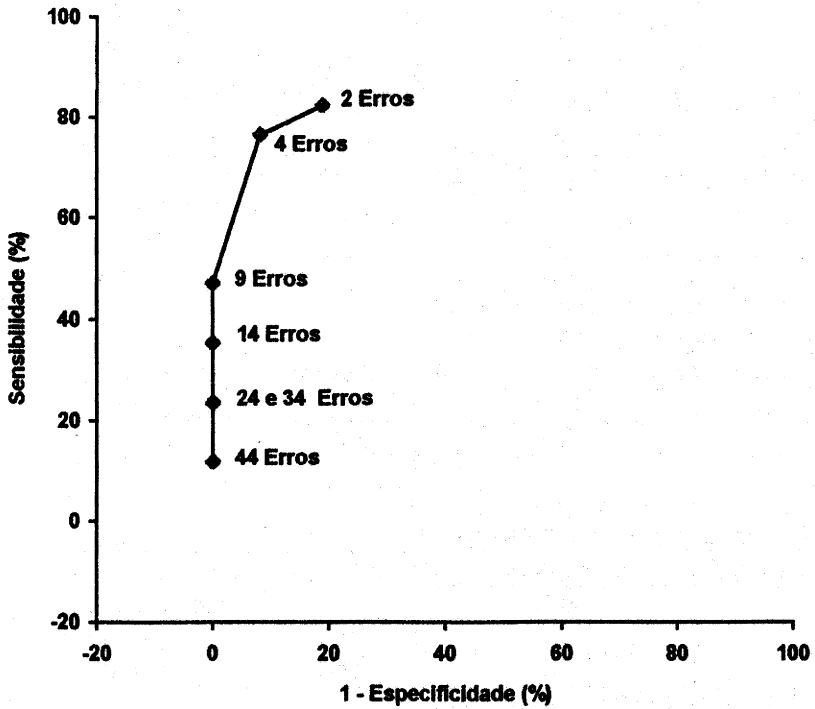


FIGURA 6 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para estesiometria (padrão-ouro = amplitude do potencial). Pontos de corte da estesiometria em 2,4,9,14,24,34, e 44 erros

TABELA 7 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa)

Com estesiometria de 2 erros ou mais (4% ou mais)		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	12	09
	Não	02	31
Sensibilidade: 85,7%		Valor Preditivo Positivo: 57,1%	
Especificidade: 77,5%		Valor Preditivo Negativo: 93,9%	
Com estesiometria de 4 erros ou mais (7% ou mais)		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	11	05
	Não	03	35
Sensibilidade: 78,6%		Valor Preditivo Positivo: 68,8%	
Especificidade: 87,5%		Valor Preditivo Negativo: 92,1%	
Com estesiometria de 9 erros ou mais (17% ou mais)		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	07	01
	Não	07	39
Sensibilidade: 50,0%		Valor Preditivo Positivo: 87,5%	
Especificidade: 97,5%		Valor Preditivo Negativo: 84,8%	
Com estesiometria de 14 erros ou mais (26% ou mais)		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	05	01
	Não	09	39
Sensibilidade: 35,7%		Valor Preditivo Positivo: 83,3%	
Especificidade: 97,5%		Valor Preditivo Negativo: 81,3%	
Com estesiometria de 24 erros ou mais (44% ou mais)		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	04	00
	Não	10	40
Sensibilidade: 28,6%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 80,0%	
Com estesiometria de 34 erros ou mais (63% ou mais)		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	04	00
	Não	10	40
Sensibilidade: 28,6%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 80,0%	
Com estesiometria de 44 erros ou mais (81% ou mais)		Neuropatia pela Velocidade de Condução	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	02	00
	Não	12	40
Sensibilidade: 14,3%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 76,9%	

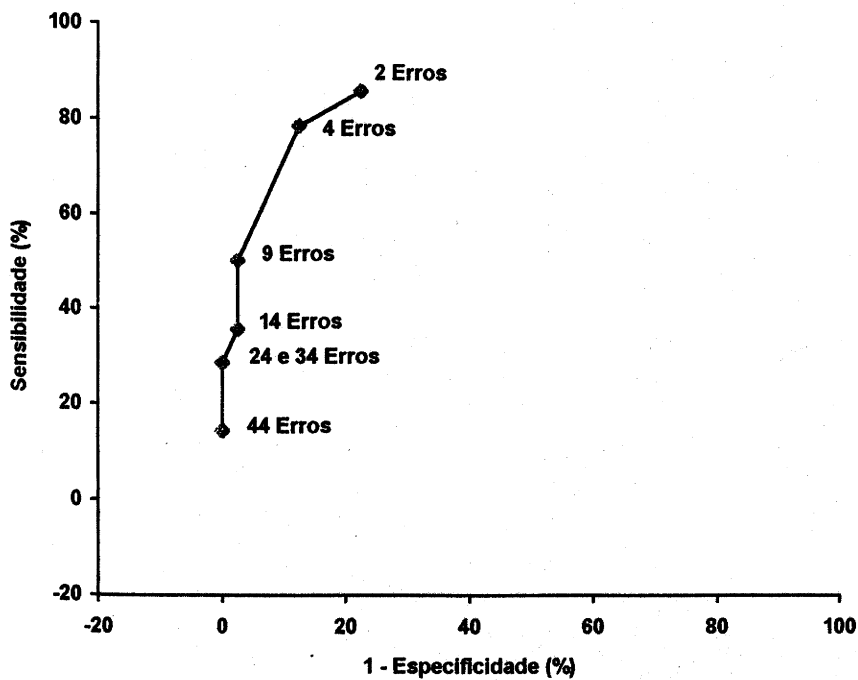


FIGURA 7 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para estesiometria (padrão-ouro = velocidade de condução nervosa). Pontos de corte da estesiometria em 2,4,9,14,24,34, e 44 erros

TABELA 8 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria e biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial)

Biotesiometria 5V e estesiometria ≥ 2 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria e estesiometria	Sim	12	04
	Não	04	28
Sensibilidade: 75,0%		Valor Preditivo Positivo: 75,0%	
Especificidade: 87,5%		Valor Preditivo Negativo: 87,5%	
Biotesiometria 10V e estesiometria ≥ 2 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria e estesiometria	Sim	11	02
	Não	05	30
Sensibilidade: 68,8%		Valor Preditivo Positivo: 84,6%	
Especificidade: 93,8%		Valor Preditivo Negativo: 85,7%	
Biotesiometria 20V e estesiometria ≥ 2 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria e estesiometria	Sim	10	01
	Não	06	31
Sensibilidade: 62,5%		Valor Preditivo Positivo: 90,9%	
Especificidade: 96,9%		Valor Preditivo Negativo: 62,5%	
Biotesiometria 5V e estesiometria ≥ 4 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria e estesiometria	Sim	12	02
	Não	04	30
Sensibilidade: 75,0%		Valor Preditivo Positivo: 85,7%	
Especificidade: 93,8%		Valor Preditivo Negativo: 88,2%	
Biotesiometria 10V e estesiometria ≥ 4 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria e estesiometria	Sim	11	01
	Não	05	31
Sensibilidade: 68,8%		Valor Preditivo Positivo: 91,7%	
Especificidade: 96,9%		Valor Preditivo Negativo: 86,1%	
Biotesiometria 20V e estesiometria ≥ 4 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria e estesiometria	Sim	10	01
	Não	06	31
Sensibilidade: 62,5%		Valor Preditivo Positivo: 90,9%	
Especificidade: 96,9%		Valor Preditivo Negativo: 83,8%	

Cont. Tabela 8

Biotesiometria 5V e estesiometria ≥ 9 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria e estesiometria	Sim	07	00
	Não	09	32
Sensibilidade: 43,8%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 78,0%	
Biotesiometria 10V e estesiometria ≥ 9 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria e estesiometria	Sim	07	00
	Não	09	32
Sensibilidade: 43,8%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 78,0%	
Biotesiometria 20V e estesiometria ≥ 9 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria e estesiometria	Sim	07	00
	Não	09	32
Sensibilidade: 43,8%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 78,0%	

TABELA 9 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria ou biotesiometria para avaliar a presença de neuropatia (Padrão-ouro = velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial)

Biotesiometria 5V ou estesiometria ≥ 2 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria ou estesiometria	Sim	14	16
	Não	02	16
Sensibilidade: 87,5%		Valor Preditivo Positivo: 46,7%	
Especificidade: 50,0%		Valor Preditivo Negativo: 88,9%	
Biotesiometria 10V ou estesiometria ≥ 2 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria ou estesiometria	Sim	14	10
	Não	02	22
Sensibilidade: 87,5%		Valor Preditivo Positivo: 58,3%	
Especificidade: 68,8%		Valor Preditivo Negativo: 91,7%	
Biotesiometria 20V ou estesiometria ≥ 2 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria ou estesiometria	Sim	14	07
	Não	02	25
Sensibilidade: 87,5%		Valor Preditivo Positivo: 66,7%	
Especificidade: 78,1%		Valor Preditivo Negativo: 92,6%	
Biotesiometria 5V ou estesiometria ≥ 4 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria ou estesiometria	Sim	13	14
	Não	03	18
Sensibilidade: 81,3%		Valor Preditivo Positivo: 48,1%	
Especificidade: 56,3%		Valor Preditivo Negativo: 85,7%	
Biotesiometria 10V ou estesiometria ≥ 4 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria ou estesiometria	Sim	13	07
	Não	03	25
Sensibilidade: 81,3%		Valor Preditivo Positivo: 65,0%	
Especificidade: 78,1%		Valor Preditivo Negativo: 89,3%	
Biotesiometria 20V ou estesiometria ≥ 4 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria ou estesiometria	Sim	13	03
	Não	03	29
Sensibilidade: 81,3%		Valor Preditivo Positivo: 81,3%	
Especificidade: 90,6%		Valor Preditivo Negativo: 90,6%	

Cont. Tabela 9

Biotesiometria 5V ou estesiometria ≥ 9 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria ou estesiometria	Sim	13	13
	Não	03	19
Sensibilidade: 81,3%		Valor Preditivo Positivo: 50,0%	
Especificidade: 59,4%		Valor Preditivo Negativo: 86,4%	
Biotesiometria 10V ou estesiometria ≥ 9 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria ou estesiometria	Sim	12	05
	Não	04	27
Sensibilidade: 75,0%		Valor Preditivo Positivo: 70,6%	
Especificidade: 84,4%		Valor Preditivo Negativo: 87,1%	
Biotesiometria 20V ou estesiometria ≥ 9 erros		Neuropatia pela velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial	
		Sim	Não
Neuropatia pela biotesiometria ou estesiometria	Sim	11	01
	Não	05	31
Sensibilidade: 68,8%		Valor Preditivo Positivo: 91,7%	
Especificidade: 96,9%		Valor Preditivo Negativo: 86,1%	

TABELA 10 - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos da estesiometria para avaliar o risco de úlcera (Padrão-ouro = biotesiometria com limiar de 25V ou mais)

Com estesiometria de 2 erros ou mais (4% ou mais)		Neuropatia pela Biotesiometria	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	08	15
	Não	00	28
Sensibilidade: 100,0%		Valor Preditivo Positivo: 34,8%	
Especificidade: 65,1%		Valor Preditivo Negativo: 100,0%	
Com estesiometria de 4 erros ou mais (7% ou mais)		Neuropatia pela Biotesiometria	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	08	10
	Não	00	33
Sensibilidade: 100,0%		Valor Preditivo Positivo: 44,4%	
Especificidade: 76,7%		Valor Preditivo Negativo: 100,0%	
Com estesiometria de 9 erros ou mais (17% ou mais)		Neuropatia pela Biotesiometria	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	07	03
	Não	01	40
Sensibilidade: 87,5%		Valor Preditivo Positivo: 70,0%	
Especificidade: 93,0%		Valor Preditivo Negativo: 97,6%	
Com estesiometria de 14 erros ou mais (26% ou mais)		Neuropatia pela Biotesiometria	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	06	01
	Não	02	42
Sensibilidade: 75,0%		Valor Preditivo Positivo: 85,7%	
Especificidade: 97,6%		Valor Preditivo Negativo: 95,4%	
Com estesiometria de 24 erros ou mais (44% ou mais)		Neuropatia pela Biotesiometria	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	04	01
	Não	04	42
Sensibilidade: 50,0%		Valor Preditivo Positivo: 80,0%	
Especificidade: 97,6%		Valor Preditivo Negativo: 91,3%	
Com estesiometria de 34 erros ou mais (63% ou mais)		Neuropatia pela Biotesiometria	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	04	01
	Não	04	42
Sensibilidade: 50,0%		Valor Preditivo Positivo: 80,0%	
Especificidade: 97,6%		Valor Preditivo Negativo: 91,3%	
Com estesiometria de 44 erros ou mais (81% ou mais)		Neuropatia pela Biotesiometria	
		Sim	Não
Neuropatia pela Estesiometria	Sim	02	00
	Não	06	43
Sensibilidade: 25,0%		Valor Preditivo Positivo: 100,0%	
Especificidade: 100,0%		Valor Preditivo Negativo: 87,7%	

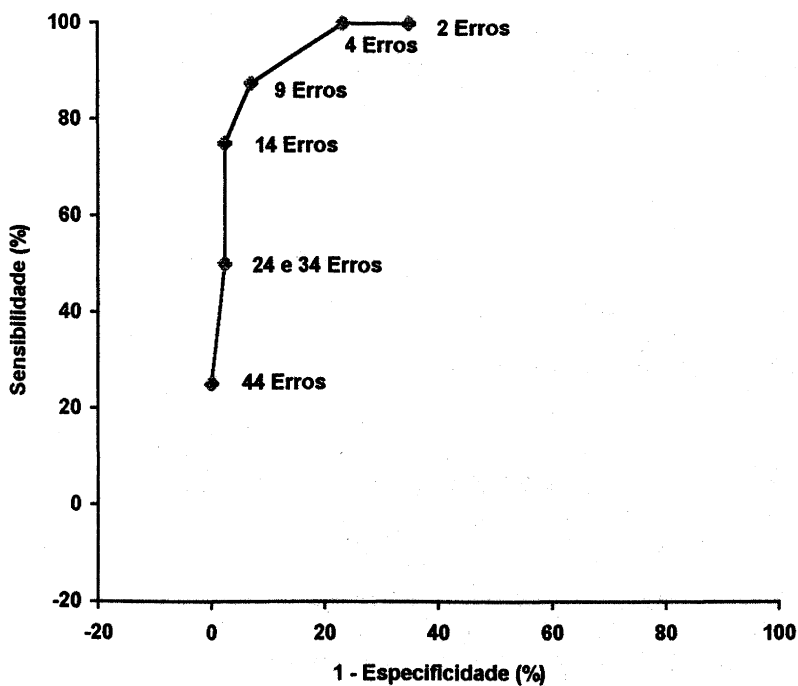


FIGURA 8 - Curva ROC ("Receiver Operator Characteristic") para estesiometria (padrão-ouro = biotesiometria com limiar de 25V ou mais). Pontos de corte da estesiometria em 2,4,9,14,24,34, e 44 erros

5. DISCUSSÃO

Em pacientes com diabetes melito, ambas, sensibilidade tátil e vibratória estão descritas como diminuídas (Levy et al., 1987). No presente estudo observamos boa correlação entre as medidas da velocidade de condução nervosa e amplitude dos potenciais, tanto com os limiares vibratórios determinados pela biotesiometria, como com as medidas da sensibilidade à pressão cutânea de 10 gramas com o monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein, o que nos sugere que, quando utilizamos estas duas técnicas observamos alterações que se relacionam em extensão com as lesões axonais e desmielinização nervosa do diabetes melito.

Tem sido descrito que as primeiras manifestações clínicas relacionadas a neuropatia periférica do diabetes melito são decorrentes de lesões em fibras finas, manifestando-se com um aumento dos limiares para sensibilidade térmica. Deste modo, a avaliação da capacidade de reconhecer pequenas variações térmicas deveria ser um método sensível para o diagnóstico da presença de neuropatia periférica. Não existe, no entanto, nenhum método simples para definir limiares de sensibilidade térmica de modo que este tipo de avaliação não parece ser vantajosa em relação à determinação dos limiares de sensibilidade vibratória e pressão cutânea para utilização ambulatorial no diagnóstico de neuropatia.

No presente estudo procurou-se avaliar o desempenho da biotesiometria e estesiometria tanto como métodos para avaliação da presença de neuropatia como para caracterizar o pé diabético em risco de ulceração.

Embora para o diagnóstico de neuropatia tenhamos observado um bom desempenho da estesiometria, o mesmo não ocorreu com a biotesiometria. Com a estesiometria o melhor desempenho foi com ponto de corte de 2 ou mais erros em 54 tentativas (sensibilidade de 82,4% e especificidade de 81,1%). Para a biotesiometria o melhor desempenho foi com ponto de corte de 10V (sensibilidade de 60,0% e especificidade de 77,1%). Deste modo consideramos que, em ambulatório, para obter-se informações sobre a existência ou não de neuropatia periférica em um determinado paciente diabético, o método de escolha seja a estesiometria com monofilamento de 5.07 de Semmes-Weinstein aplicado nas 9 áreas plantares descritas.

O ponto de corte de 10V na biotesiometria, para diagnóstico de neuropatia, está de acordo com a descrição de Young et al. (1994) de que quando o limiar vibratório determinado pela biotesiometria está abaixo de 15V, raramente existe neuropatia significativa.

Conforme descrito na introdução deste estudo, a velocidade de condução nervosa diminui sobretudo como resultado de desmielinização axonal, enquanto uma redução na amplitude dos potenciais de ação ocorre nas lesões axonais. Assim, considerando a possibilidade de a biotesiometria e a estesiometria estarem representando predominantemente lesões axonais ou desmielinização comparamos os resultados obtidos com os dois métodos (estesiometria e biotesiometria) com a velocidade de condução nervosa e a amplitude dos potenciais sendo utilizados separadamente como padrões-ouro. Os resultados foram similares aos obtidos com o padrão-ouro da velocidade e amplitude consideradas em conjunto de modo que os resultados dos dois métodos não se correlacionam predominantemente a um ou outro fenômeno (desmielinização e lesão axonal).

Além disso, para avaliar a chance de que os dois métodos, biotesiometria e estesiometria, juntos pudessem ter um melhor desempenho para diagnosticar neuropatia do que quando utilizados isoladamente, realizamos a avaliação das sensibilidades, especificidades, valores

preditivos positivos e negativos com várias combinações de pontos de corte: não observamos nenhuma combinação com desempenho superior a estesiometria isoladamente.

Para prever ulceração de origem neuropática em pacientes diabéticos Young et al. (1994) sugerem a utilização do biotesiômetro. A recomendação é decorrência da observação da evolução de 469 pacientes diabéticos que foram acompanhados por 4 anos para o desfecho de úlcera.

Como em alguns estudos a avaliação da sensibilidade à pressão cutânea com os monofilamentos tem se mostrado eficaz para o diagnóstico de neuropatia, o método também foi proposto como de utilidade para avaliar o pé diabético em risco de úlcera (Holewski et al., 1988; Kumar et al., 1991; McNeely et al., 1995; Mueller, 1996; Olmos et al., 1995; Rith-Najarian et al., 1992; Sosenko et al., 1990). Os locais em que a sensibilidade é testada e o calibre dos filamentos utilizados, no entanto, variam entre os diversos autores (Holewski et al., 1988; Kumar et al., 1991; Mueller, 1996; Olmos et al., 1995; Sosenko et al., 1990).

No estudo de Kumar et al. (1991) foi descrito uma correlação entre a perda da sensibilidade vibratória avaliada pela biotesiometria e a perda de sensibilidade à pressão cutânea avaliada pela estesiometria. Comparando os dois métodos quanto à sua capacidade de identificar pés com úlcera, estes autores observaram maior sensibilidade e especificidade dos monofilamentos, de modo que sugeriram a utilização da estesiometria para identificar o risco de pacientes apresentarem úlceras nos pés.

Em pacientes classificados clinicamente em diferentes graus de neuropatia, Holewski et al. (1988) também observaram a estesiometria como um bom método para quantificar a perda da sensibilidade à pressão de pacientes com diabetes melito. Neste estudo foram testados 6 filamentos de diferentes calibres e 10 diferentes áreas do pé - a melhor discriminação entre os diversos grupos de pacientes ocorreu com o monofilamento de 5.07 log (força de 10 gramas).

Com base nos estudos citados anteriormente, no presente estudo nos propusemos a avaliar a sensibilidade cutânea através da aplicação somente da pressão de 10 gramas em 9 diferentes sítios da região plantar de ambos os pés, sendo repetida a pressão por 6 vezes em cada sítio. Além de financeiramente mais vantajoso em relação ao biotesiometro (\$ 20.00 x \$ 800.00), o monofilamento é mais simples e fácil de usar por ser mais leve e não necessitar conexão à rede elétrica ou algum tipo de bateria.

Para o diagnóstico da presença de neuropatia a estesiometria mostrou ser mais sensível que a biotesiometria. Por outro lado, sua especificidade também é boa, de modo que pode ser utilizada, da forma como foi empregada no presente estudo, para diagnosticar neuropatia periférica em pacientes com diabete melito.

Considerando que o risco para úlcera no pé diabético pode ser definido por um limiar de percepção vibratório igual ou superior a 25 volts, procuramos definir no presente estudo o ponto de corte correspondente quando utilizou-se a estesiometria. Foi observado que quando o paciente não percebeu a pressão no pé em 9 ou mais vezes dentre as 54 tentativas, a sensibilidade para a presença de risco foi de 87,5% e a especificidade de 93,0%. Deste modo, sugere-se que a estesiometria com monofilamento de 5.07 log seja utilizada tanto para o diagnóstico clínico de neuropatia diabética (ponto de corte é a observação de 2 ou mais erros) como para definição do pé diabético em risco de úlcera (ponto de corte é a observação de 9 ou mais erros).

O pior desempenho da biotesiometria para o diagnóstico de neuropatia provavelmente é decorrente do fato de que o limiar para percepção vibratória se altere bem mais tardiamente que a condução nervosa avaliada pela medida da amplitude dos potenciais e velocidade de condução nervosa. Por outro lado, não podemos afastar a possibilidade de um melhor desempenho da biotesiometria se as medidas de percepção vibratória tivessem sido realizadas em um maior número de sítios da região plantar conforme foi feito com a estesiometria. A observação da

especificidade de 100% com ponto de corte de 25V ou mais (ponto também descrito como ponto de risco para ulceração) sugere que a medida do limiar de percepção vibratória com o biotesiômetro só tenha utilidade para identificar pacientes com neuropatia mais grave, ou seja, em fases mais tardias da evolução do diabetes melito.

6. CONCLUSÕES

1. Utilizando-se ambos, a biotesiometria a estesiometria obtém-se informações válidas sobre a presença e ausência de polineuropatia periférica em pacientes com diabete melito.
2. Considerando as sensibilidades, especificidades e valores preditivos positivos e negativos dos métodos testados, o desempenho da estesiometria é superior à biotesiometria para diagnóstico de polineuropatia periférica em pacientes com diabete melito.
3. Utilizando a estesiometria, diagnostica-se polineuropatia do diabete melito com 82,4% de sensibilidade e 81,1% de especificidade, quando o paciente é insensível à pressão plantar de 10 gramas obtida com o monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein em 4% ou mais dos testes realizados.
4. A observação de insensibilidade à pressão de 10 gramas obtida com o monofilamento 5.07 de Semmes-Weinstein em 17,0% ou mais dos testes realizados indica que o pé avaliado deverá receber cuidados especiais pelo risco elevado de desenvolver úlcera neuropática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABU-SHAKRA, S.R.; CORNBATH, D.R.; AVILA, O.L.; CHAUDHRY, V.; FREIMER, M.; GLASS, J.D.; REIM, J.W.; RONNETT, G.V. Conduction block in diabetic neuropathy. **Muscle Nerve**, v. 14, n. 9, p. 858-62, 1991.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 11, n. 7, p. 592-596, 1988.
- BAER, R.D.; JOHNSON, E.W. Motor nerve conduction velocities in normal children. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 46, p. 698-704, 1965.
- BARCHI, R.L. Excitation and conduction in nerve. In: SUMMER, AJ (ed). **The Physiology of Peripheral Nerve Disease**. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 1-40, 1980.
- BEHSE, F.; BUCHTHAL, F. Normal sensory conduction in the nerves of the leg in man. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 34, p. 404-414, 1971.
- BEHSE, F.; BUCHTHAL, F.; CARLSEN, F. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 40, n. 11, p. 1072-82, 1977.
- BELL, J.A. Light touch-deep pressure testing using Semmes-Weinstein monofilaments. In: HUNTER J.M.; SCHNEIDER, L.H.; MACKIN, E.J. et al. (eds). **Rehabilitation of the Hand**, St. Louis: MOSBY, p. 399-406, 1984.

- BILD, D.E.; SELBY, J.V.; SINNOCK, P.; BROWNER, W.S.; BRAVEMAN, P.; SHOWSTACK, J.A. Lower-extremity amputation in people with diabetes. Epidemiology and prevention. **Diabetes Care**, v. 12, p. 24-31, 1989.
- BIRKE, J.A.; SIMS, D.S. Plantar sensory threshold in the ulcerative foot. **Lepr Rev.** v. 57, p. 261-267, 1986.
- BOLTON, C.F.; SAWA, G.M.; CARTER, K. The effects of temperature on human compound action potentials. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 44, p. 407-413, 1981.
- BOULTON, A.J.M. The diabetic foot: neuropathic in aetiology? **Diabet Med**, v. 7, p. 852-8, 1990.
- BOULTON, A.J.M. The diabetic foot. **Med Clin North Am**, v. 72, p. 1513-1530, 1988.
- BRADDOM, R.L.; HOLLIS, J.B.; CASTELL, D.O. Diabetic peripheral neuropathy: a correlation of nerve conduction studies and clinical findings. **Arch Phys Med Rehab**, v. 58, n. 7, p. 308-13, 1977.
- BRAND, P.W. The diabetic foot. In: ELLENBERG, M.; RIFKIN, H., (eds). **Diabetes Mellitus**. New York: Medical Examination Publishing Co., Inc., p.829, 1983.
- BROWN, F.M.; BRINK, S.J.; FREEMAN, R.; RABINOWE, S.L. Anti-sympathetic nervous system autoantibodies. Diminished catecholamines with orthostasis. **Diabetes**, v. 38, n. 7, p. 938-41, 1989.
- BROWN, M.J.; ASBURY, A.K. Diabetic neuropathy. **Ann Neurol**, v. 15, p. 2-12, 1984.
- BROWN, M.J.; MARTIN, J.R.; ASBURY, A.K. Painful diabetic neuropathy: A morphometric study. **Arch Neurol**, v. 33, n. 3, p. 164-71, 1976.

- BROWNLEE, M.; CERAMI, A; VLASSARA, H.: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. **N Engl J Med**, v. 318, n. 20, p. 1315-21, 1988.
- BUCHTHAL, F., ROSENFALCK A.; BEHSE F. Sensory potentials of normal and diseased nerves. In: DYCK PJ, THOMAS PK, LAMBERT EH, eds. **Peripheral neuropathy**, Philadelphia : WB Saunders, p. 442-464, 1975.
- BUCHTHAL, F.; ROSENFALCK, A. Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. **Brain Res**, v. 3, p. 1-122, 1966.
- BUCHTHAL, F.; ROSENFALCK, A. Sensory potentials in polyneuropathy. **Brain**, v. 94, n. 2, p. 241-62, 1971.
- CAMERON, N.E.; COTTER, M.A.; DINES, K.C.; MAXFIELD, E.K.; CAREY, F.; MIRLESS, D. Aldose reductase inhibition, nerve perfusion, oxygenation and function in streptozotocin-diabetic rats: dose response considerations and independence from myo-inositol mechanism. **Diabetologia**, v. 37, p. 651-663, 1994.
- CAMPBELL, W.W.; WARD, L.C.; SWIFT, T.R. Nerve conduction velocity varies inversely with height. **Muscle Nerve**, v. 4, p. 520-523, 1981.
- CERAMI A.; STEVENS V.J.; MONIER, V.M. Role of nonenzymatic glycosylation in the development of the sequelae of diabetes mellitus. **Metabolism**, v. 28, n. 4, Suppl 1, p. 431-437, 1979.
- CHIU, S.Y. Assymetry currents in the mammalian myelinated nerve. **J Physiol**, v. 309, p. 499-519, 1980.
- CHIU, S.Y.; RITCHIE, J.M.; ROGART, R.B.; STAGG, D. A quantitative description of membrane currents in rabbit myelinated nerve. **J Physiol (Lond)**, v. 292, p. 149-166, 1980.

- CHOCHINOV, R.H.; ULLYOT, G.L.E.; MOORHOUSE, J.A. Sensory perception thresholds in patients with juvenile diabetes and their close relatives. **N Engl J Med**, v. 286, p. 1233-1237, 1972.
- CHODOROFF, G.; TASHJIAN, E.A.; ELLENBERG, M.R. Orthodromic vs antidromic sensory nerve latencies in healthy persons. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 66, p. 589-591, 1985.
- CHOPRA, J.S.; HURWITZ, L.J.; MONTGOMERY, D.A. The pathogenesis of sural nerve changes in diabetes mellitus. **Brain**, v. 92, n. 2, p. 391-418, 1969.
- COHN, T.G.; WERTSCH, J.J.; PASUPULETI, D.V.; LOFTSGAARDEN, J.D.; SCHENK, V.A. Nerve Conduction Studies: orthodromic vs antidromic latencies. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 71, n. 8, p. 579-82, 1990.
- COLE, K.S.; CURTIS, H.J. Electric impedance of squid giant axon during activity. **J Gen Physiol**, v. 22, p. 649-670, 1939
- CONNOR, H. The economic impact of diabetic foot disease. In: CONNOR, H.; BOULTON, A.J.M.; WARD, J.D. (eds.). **The Foot in Diabets**, Eds. Chichster, England, John Wiley and Sons, p. 145-149, 1987.
- CONTU, P.; OSÓRIO P.A. Generalidades. In: CONTU, P.; OSÓRIO P.A. **Anatomia Funcional do sistema nervoso**. Edições Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p. 11-45, 1972.
- CRUZ MARTINEZ, A. ; FERRER, M.T.; MARTIN, M.J. Motor conduction velocity and H-reflex in prematures with very short gestational age. **Electromyogr Clin Neurophysiol**, v. 23, p. 13-19, 1983.
- DAUBE, J.R. Electrophysiological testing in neuropathy. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; ASBURY, A.K., et al. (eds.) **Diabetic neuropathy**. Philadelphia: WB Saunders, p. 162-176, 1987.

- DE JESUS, P.V.; HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I.; BARCHI, R.L. The effect of cold on nerve conduction of human slow and fast nerve fibers. **Neurology**, v. 23, p. 1182-1189, 1973.
- DESMEDT, J.E. The neuromuscular disorder in myasthenia gravis.1. Electrical and mechanical response to nerve stimulation in hand muscle. In: DESMEDT, J.E. (ed): **New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology**, Vol 1. Karger, Basel, 1973.
- DI BENEDETTO, M. Sensory nerve conduction in lower extremities. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 51, n. 5, p. 238-8, 1970.
- DI CALVI M. **Recherches sur les accidents diabétiques**. Paris, P. Asselin, 1864.
- DOLMAN, C.L. The morbid anatomy of diabetic neuropathy. **Neurology** (Minneap.), v. 13, p. 135-137, 1963.
- DORFMAN L.J. The distribution of conduction velocities (DCV) in peripheral nerves: a review. **Muscle Nerve**, v. 7, p. 2-11, 1984.
- DORFMAN, L.J.; CUMMINS, K.L.; ABRAHAM, G.S. Conduction velocity distributions of the human median nerve: comparison of methods. **Muscle Nerve**, v. 5, n. 95, p. 148-53, 1982.
- DOWNIE, M.B.; NEWEL, M.A. Sensory nerve conduction in patientes with diabetes and controls. **Neurology**, v. 11, p. 876-882, 1961.
- DUBOIS-REYMOND, E. On the time required for the transmission of volition and sensation through the nerves. **R Inst Great Britain Proc.** v. 4, p. 575-593, 1866.
- DUCHEN, L.W.; ANJORIN, A.; WATKINS, P.J.; MACKAY, J.D. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. **Ann Intern Med**, v. 92, n. 2, Pt2, p. 301-3, 1980.

- DUCHENNE, G. **De L'electrisation Localisee et de son application a la Physiologie, a la Pathologie et a la Therapeutique.** JB Baillieri, Paris, 1855. Translated into English by Tibbits. H. Lindsay and Blakiston, Philadelphia, 1871.
- DUMITRU, D. Nerve conduction studies. In: DUMITRU, D. **Electrodiagnostic Medicine**, Philadelphia, Hanley Belfus, cap 4, p. 111-176, 1995.
- DYCK, P.J.; KARNES, J.; O'BRIEN, P.C. Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and associations with other complications. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; ASBURY, A. et al. eds. **Diabetic Neuropathy.** Philadelphia: WB Saunders, p. 36-44, 1987.
- DYCK, P.T.; KARNES, J.L.; O'BRIEN, P.; OKASAKI, H.; LOIS, A.; ENGELSTAD, J. The spatial distribution of fiber loss in diabetic neuropathy suggests ischemia. **Ann Neurol**, v. 19, p. 440-449, 1986.
- EDMONDS, M.E. Experience in a multidisciplinary diabetic foot clinic. In: CONNOR, H.; BOULTON, A.J.M.; WARD, J.D. (eds.). **The foot in diabetes: proceedings of the First National Conference on the Diabetic Foot.** Malvern: England. May 1986. Chichester, England: John Wiley, p. 121-134, 1987.
- EICHLER, W. Uber die Ableitung der Aktionspotentiale vom menschlichen Nerven in situ. **Zeit Biol**, v. 98, p. 182-214, 1937.
- ELIASSON SG: Nerve conduction changes in experimental diabetes. **J Clin Invest**, v. 43, p. 2353-2356, 1964.
- ENG, G.D.; HUNG, W.; AUGUST, G.P.; SMOKVINA, M.D. Nerve conduction velocity determinations in juvenile diabetes: continuing study of 190 patients. **Arch Phys Med Rehab**, v. 57, n. 1, p. 1-5, 1976.
- ERLANGER, J.; GASSER, H.S. **Electrical Signs of Nervous Activity.** Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1937.

- FAGERBERG, S.E. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. **Acta Med. Scand**, v. 164, Suppl. 345, p. 1-6, 1959.
- FERRARI-FORCADE, A.; TEMESIO P.; GOMENSORO, J.B. Estudio de la velocidad de conduccion nerviosa en la diabetes. **Acta Neurol Lat Am**, v. 6, p. 43-48, 1960.
- FINEGOLD, D.; LATTIMER, S.; NOLLE, S.; BERNSTEIN, M.; GREENE, D.A. Polyol pathway activity and myo-inositol metabolism. **Diabetes**, v. 32, p. 988-992, 1983.
- GALVANI, L. De Viribus Electrocitatis in Motu Musculari Commentarius. **Proc Bologna Academy and Institute of Sciences and Arts**, v. 7, p. 363-418, 1791.
- GARLAND, H.; TAVERNER, D. Diabetic myelopathy. **Br Med J**, v. 1, p. 1405-1408, 1953.
- GASSEL, M.M. Source of error in motor nerve conduction studies. **Neurology**, v. 14, p. 825-835, 1964
- GILLIATT, R.W. Nerve conduction in human and experimental neuropathies. **Proc R Soc Med**, v. 59, p. 989-992, 1966.
- GILLIATT, R.W.; GOODMAN, H.V.; WILLISON, R.G. The recording of lateral popliteal nerve action potentials in man. **J Neurol Neurosurg Psychiat**, v. 24, p. 305-318, 1961.
- GILLIATT, R.W.; WILLISON, R.G. Peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 25, p. 11-18, 1962.
- GOTO, I.; PETERS, H.A. Serial in vivo determination of motor conduction velocity in tails of alloxanized non-diabetic and diabetic rats. **J Neurol Sci**, v. 22, n. 2, p. 177-82, 1974.

- GRAF R.J.; HALTER, J.B.; PFEIFER, M.A.; HALAR, E.; BROZOVICH, F.; PORTE, D., Jr. Glycemic control and nerve conduction abnormalities in non-insulin-dependent diabetic subjects. **Ann Intern Med**, v. 94, n. 3, p. 307-11, 1981.
- GREENBAUM, D.; RICHARDSON, P.C.; SALMON, M.V.; URICH, H. Pathological observations on six cases of diabetic neuropathy. **Brain**, v. 87, p. 201-206, 1964.
- GREENE, D.A.; LATTIMER, S.A.; SIMA, A. A. Sorbitol, phosphoinositide and sodium potassium - ATPase. In: The pathogenesis of diabetic complications. **N Eng J Med**, v. 316, n. 10, p. 599-606, 1987.
- GREENE, D.A.; WINEGRAD, A.I. In: vitro studies of the substrates for energy production and the effects of insulin on glucose utilization in the neural components of peripheral nerves. **Diabetes**, v. 28, n. 10, p. 878-87, 1979.
- GREENE, D.A.; De JESUS, P.V. Jr.; WINEGRAD, A.I. Effects of insulin and dietary myoinositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes. **J Clin Invest**, v. 55, n. 6, p. 1326-36, 1975.
- GREENE, D.A.; LATTIMER, S.; ULBRECHT, J.; CARROL, P. Glucose-induced alterations in nerve metabolism: current perspective on the pathogenesis of diabetes neuropathy, and future directions for research and therapy. **Diabetes Care**, v. 8, p. 290-299, 1985.
- GREENE, D.A.; SIMA A.A.F.; ALBERS J.W., et al. Diabetic neuropathy. In: RIFKIN, H.; PORTE, D. (eds.). **Diabetes mellitus: Theory and practice**, ed 4. New York: Elsevier, 1990.
- GREENE, D.A.; YAGIHASHI, S.; LATTIMER, S.A.; SIMA, A.A. Nerve Na^+ - K^+ - ATPase, conduction, and myo-inositol in the insulin-deficient BB rat. **Am J Physiol**, v. 247, n. 4, Pt1:E, p. 534-9, 1984.

- GREGERSEN, G. Variations in motor conduction velocity produced by acute changes of the metabolic state in diabetic patients. **Diabetologia**, v. 4, n. 5, p. 273-7, 1968.
- GRUBER, W. Uber die verbindung des nervus median-us mit dem nervus ulnaris am unterarm des menshen und der saugethiere. **Arch Anat Pysiol Wissenschaft Med**, v. 37, 501-522, 1870.
- GUY, R.J.; RICHARDS, F.; EDMONDS, M.E.; WATKINS, P.J. Diabetic autonomic neuropathy and iritis: an association suggesting an immunological cause. **Br Med J Clin Res**, v. 289, n. 6441, p. 343-5, 1984.
- GUYTON, A.C. **Textbook of Medical Physiology**, 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 38-50, 1991.
- HALAR, E.M.; DELISA, J.A.; BROZOVICH, F.V. Nerve conduction velocity: relationship of skin, subcutaneous and intramuscular temperatures. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 61, p. 199-203, 1980.
- HEINRICHS, R.W.; MOORHOUSE, J.A. Touch-perception thresholds in blind diabetic subjects in relation to the reading of Braille type. **N Engl J Med**, v. 280, p. 72-75, 1969.
- HELMHOLTZ, H.; BAXT, N. Neue Versuche uber die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den motorischen Nerven der Menschen. **Monatsberichte Der Koniglich Preussischen**. Berlin: Akademic der Wissenschaften, p. 184-191, 1870.
- HENRIKSEN, J.D. Conduction velocity of motor nerves in normal subjects and in patients with neuromuscular disorders. Thesis, University of Minnesota, Minneapolis, 1966.
- HILDEBRAND, J.; JOFFROY, A.; GRAFF, G.; COERS, C. Neuromuscular changes with alloxan hyperglycemia. Eletrophysiological, biochemical and histological study in rats. **Arch Neurol**, v. 18, n. 6, p. 633-41, 1968.

- HODES, R.; LARRABEE, M.G.; GERMAN, W. The human electromyogram in response to nerve stimulation and the conduction velocity of motor axons: Studies on normal and on injured peripheral nerves. **Arch Neurol Psychiatry**, v. 60, p. 340-365, 1948.
- HODGKIN, A.L.; KATZ, B. The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. **J Physiol (Lond)** v. 109, p. 240-249, 1949.
- HODGKIN, A.L.; KATZ, B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. **J Physiol (Lond)** v. 108, p. 37-77, 1949.
- HODGKIN, A.L.; KEYNES, R. Active transport of cations in giant axons from *Sepia* and *Loligo*. **J Physiol (Lond)** v. 128, p. 28-60, 1955.
- HOLEWSKI, J.J.; STRESS, R.M.; GRAF, P.M.; GRUNFELD, C. Aesthesiometry: quantification of cutaneous pressure sensation in diabetic peripheral neuropathy. **J Rehabil Res Dev**, v. 25, p. 1-10, 1988.
- HUMBOLDT, F.A. Versuche uber die gereizte muskel-und nervenfaser nebst vermutunge uber den chemischen process des hebens in der thier-und pflanzenwelt. Vol 2. Becker, Posen und Rottmann, Berlin, 1797.
- IZZO, K.L.; SOBEL, E.; DEMOPOULOS, J.T. Diabetic neuropathy: Electrophysiological abnormalities of distal lower extremity sensory nerves. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 67, p. 7-11, 1986.
- JADZINSKY MN, VARELA A, GARCIA C.; FUENTE, G.; GARFINKEL, E. Neuropatia diabética periférica: Utilizacion del Biothesiometer para su Diagnóstico. **Revista de la ALAD**, v. 2, p. 11-15, 1994.
- JAKOBSEN J, SIDENIUS P. Decreased axonal flux of retrogradely transported glycoproteins in early experimental diabetes. **J Neurochem**, v. 33, p. 1055-61, 1979.

- JAKOBSEN J.; SIDENIUS P. Decreased axonal transport of structural proteins in streptozotocin diabetic rats. **J Clin Invest**, v. 66, p. 292-7, 1980.
- JASPAN, J. The neuropathies of diabetes. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; ASBURY, A.K.; WINEGRAD A.I. **Diabetic Neuropathy**. Philadelphia: Porte D, Cap. 90, p.1475-1511, 1987.
- JOHNSON, E.W.; OLSEN, K.J. Clinical value of motor nerve conduction velocity determination. **JAMA**, v. 172, p. 2030-2035, 1960.
- KAESER, H.E. Nerve conduction velocity measurements. In: VINKEN, P.J.; BRUYN, G.W., (eds.). **Handbook of clinical neurology**, vol 7. Amsterdam: North Holland Press; p. 116-196, 1970.
- KATZ, B. **Nerve, Muscle and Synapse**. New York: McGraw-Hill, 1966.
- KIMURA, J.; YAMADA, T.; STEVLAND, N. Distal slowing of motor nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy. **J. Neurol Sci**, v. 42, p. 291-302, 1979.
- KOCSIS, J.D.; WAXMAN, S.G. Absence of potassium conductance in central myelinated axons. **Nature**, v. 287, p. 348-349, 1980.
- KRAFT, G.H.; GUYTON, J.D.; HUFFMAN, J.D. Follow-up study of motor nerve conduction velocities in patients with diabetes mellitus. **Arch Phys Med Rehab**, v. 51, n. 4, p. 207-9, 1970.
- KUMAR, S.; FERNANDO, D.J.S.; VEVES, A. et al. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 13, p. 63-68, 1991.
- LIDLAW, R.W.; HAMILTON, M.A. Thresholds of vibratory sensibility as determined by pallesthesiometer: study of 60 normal subjects. **Bulletin of the Neurological Institute of New York**, v. 6, p. 494-503, 1937.

- LAMBERT, E.H. Diagnostic value of electrical stimulation of motor nerves. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl**, v. 22, p. 9-11, 1962.
- LAMBERT, E.H. Neurophysiological techniques useful in the study of neuromuscular disorders. *Res Publ Assoc. Res Nerve Ment Dis*, v. 38, p. 247-250, 1960.
- LAMONTAGNE, A.; BUCHTHAL, F. Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 33, p. 442-452, 1970.
- LANG, A.H.; FORSSTROM, J.; BJORKQVIST S.E., et al. Statistical variation of nerve conduction velocity: An analysis in normal subjects and uraemic patients. **J Neurol Sci**, v. 33, p. 229-241, 1977.
- LASCELLES, R.G.; THOMAS, P.K. Changes due to age in internodal length in the sural nerve in man. **J Neurol Psychiatry**, v. 29, p. 40-44, 1966.
- LEVIN, M.E.. **The Diabetic Foot**, ed. 4. Philadelphia, PA, CV Mosby Co., p. ix-50, 1988.
- LEVY, D.M.; ABRAHAM, R.R.; ABRAHAM, R.M. Small and large fiber involvement in early diabetic neuropathy: A study with the median plantar response and sensory thresholds. **Diabetes Care**, v. 10, p. 441-447, 1987.
- LEWIS, R.A.; SUMNER, A.J. Electrodiagnostic distinctions between chronic familial and acquired demyelinating neuropathies. **Neurology (NY)**; v. 32, p. 592-596, 1982.
- LIANG, J.N.; HERSHORIN, L.L.; CHYLACK L.T. Non-Enzymatic glycosylation in human diabetic lens crystallins. **Diabetologia**, v. 29, p. 225-228, 1986.
- LICHT, S. History. In: LICHT, S. **Electrodiagnosis and electromyography**. New Haven: Elizabeth Licht Publisher, cap 1, p. 1-21, 1956.

- LLEWELYN, J.G.; GILBEY, S.G.; THOMAS, P.K. et. al. Sural nerve morphometry in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy. A clinicopathological study. **Brain**, v. 114, Pt2, p. 867-92, 1991.
- LLOYD, D.P.C. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hindlimb reflexes in cat. **J Neurophysiol**, v. 6, p. 293-315, 1943.
- LOUIS, A.A.; HOTSON, J.R. Regional cooling of human nerve and slowed NA inactivation. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 634, p. 371-375, 1986.
- MACHADO, A.B.M. Embriologia, divisões e organização geral do sistema nervoso. In: MACHADO, AMB. **Neuroanatomia Funcional**. Theneu, 2 ed, p. 7-15, 1993.
- MALINS, J.M. **Clinical Diabetes Mellitus**. London, Eyre and Spottiswoode, 1968.
- MARBLE, A. Current concepts of diabetes. In: MARBLE, A.; WHITE, P.; BRADLEY, R. et al. eds. **Joslin's diabetes mellitus**, ed 11. Philadelphia: Lea & Febiger; p. 1-9, 1971.
- MARINACCI, A.A. The value of electromyography in neurology. **Calif Med**, v. 80, p. 314-315, 1954.
- MARTIN, F. Tal om nervers allmanna egenskaper i manniskans Kropp. Stockholm, L Salvius, 1763.
- MASER, R.E.; NIELSEN, V.K.; BASS, E.B.; MANJOO, Q.; DORMAN, J.S.; KELSEY, S.F.; BECKER, D.J.; ORCHARD, T.S.. Measuring diabetic neuropathy. Assessment and comparison of clinical examination and quantitative sensory testing. **Diabetes Care**, v. 12, n. 4, p. 270-5, 1989.
- MAVOR, H.; LIBMAN, I. Motor nerve conduction velocity measurement as a diagnostic tool. **Neurology**, v. 12, p. 733-744, 1962.

- MCNEELY, M.J., BOYKO, E.J.; AHRONI, J.H.; STENSEL, V.L. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. **Diabetes Care**, v. 18, p. 216-219, 1995.
- MCLEOD, J.G.; PRINEAS, J.W.; WALSH, J.C. The relationship of conduction velocity to pathology in peripheral nerves. A study of the sural nerve in 90 patients. In: DESMEDT, J.E., ed. **New developments in EMG and clinical neurophysiology**, vol 2. Basel: Karger, p. 248-258, 1973.
- MCMILLAN, D.E.; UTTERBACK, N.G.; LA PLUNA J. Reduced erythrocyte deformability in diabetes. **Diabetes**, v. 27, p. 895-901, 1978.
- MELTON, L.J.; DYCK, P.J.; Epidemiology. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K. ASBURY, A.K.; WINEGRAD, A.I.; PORTE, D. (eds.) **Diabetic Neuropathy**. Philadelphia: WB Saunders, p. 27-35, 1987.
- MILLER, R. and KUNTZ, N. Nerve conduction studies in infants and children. **J Child Neurol**, v. 1, p. 19-26, 1986.
- MUELLER, M.J. Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: use of Semmes- Weinstein monofilaments. **Phys Ther**, v. 76, p. 68-71, 1996.
- MULDER, D.W.; LAMBERT, E.H.; BASTRON, J.A. et al. The neuropathies associated with diabetes mellitus. **Neurology**, v. 11, p. 275-284, 1961.
- MURAI, Y.; SANDERSON, I. Studies of sensory conduction: comparison of latencies of orthodromic and antidromic sensory potentials. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 38, p. 1187-1189, 1975.
- NATIONAL DIABETES ADVISORY BOARD: The Prevention and Treatment of Five Complications of Diabetes: A Guide for Primary Care Practitioners. Atlanta, GA, Centers for Disease Control, (HHS publ. n° 83-8392), 1983.

- NOBACK, C.R. **The Human Nervous System**. McGraw-Hill. New York, 1967.
- NORRIS, A.H.; SHOCK, N.W.; WAGMAN, I.H. Age changes in the maximum conduction velocity of motor fibers of human ulnar nerves. **J Appl Physiol**, v. 5, p. 589-593, 1953.
- ODUSOTE, K.; OHWOVORIOLE, A.; ROBERTS, O. Electrophysiologic quantification of distal polyneuropathy in diabetes. **Neurology**, v. 35, n. 10, p. 1432-7, 1985.
- OH, S.J. Subacute demyelinating neuropathy responding to corticosteroid treatment: electrophysiological findings. **Muscle Nerve**, v. 5, p. 562-565, 1982.
- OH, S.J. Interpretation of nerve conduction data. In: OH, S.J. **Clinical Electromyography Nerve conduction studies**, Baltimore, William Wilkins, 2 ed., cap 20, p. 479-495, 1993.
- OH, S.J. **Clinical Electromyography Nerve Conduction Studies**, Baltimore, Williams Wilkins, Second edition, cap 7, p. 84-104, 1993.
- OLMOS, P.R.; CATALAND, S.; O'DORISIO, T.M.; CASEY, C.A.; SMEAD, W.L.; SIMON, S.R. The Semmes-Weinstein monofilament as a potential predictor of foot ulceration in patients with noninsulin-dependent diabetes. **Am J Med Sci**, v. 309, n. 2, p. 76-82, 1995.
- OWEN, B.M.; STRATFORD, C.J. Assessment of the methods available for testing sensation in leprosy patients in a rural setting. **Lepr Rev**, v. 66, p. 55-62, 1995.
- PALUMBO, P.J.; ELVEBACK, L.R.; WHISNANT, J.P. Neurological complications of diabetes mellitus: transient ischemic attack, stroke and peripheral neuropathy. In: SCHONBERG, B.S. (ed): **Advances in Neurology**. New York, Raven Press, v. 19, p. 593-601, 1978.

- PALUMBO, P.J.; ELVEBACK, L.R.; WHISNANT, J.P. Neurologic complications of diabetes mellitus: transient ischemic attack, stroke, and peripheral neuropathy. **Adv Neurol**, v. 19, p. 593-602, 1978.
- PATTON, H.D.; SUNDSTEN, J.W.; CRILL, W.E.; SWANSON, P.D. **Introduction to Basic Neurology**. Philadelphia: WB Saunders, 1976.
- PECORARO, R.E.; REIBER, G.E.; BURGESS, E.M. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. **Diabetes Care**, v. 13, p. 513-21, 1990.
- PETERSON, C.M.; JONES, R.L.; KOENING, R.J. MELVIN, E.T.; HEHRMAN, M.L. Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. **Ann Intern Med**, v. 86, n. 4, p. 425-429, 1977.
- PIRART, J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. **Diabetes Care**, v. 1, p. 168-88, 1978.
- REPORT OF THE NATIONAL COMMISSION ON DIABETES, Volume 3, Part 2. US Dept. of Health, Education and Welfare Publication No NIH. 77-1022. Washington, DC, US Government Printing Office, 1975.
- RHEE, E.K.; ENGLAND, J.D.; SUMMER, A.J. A computer simulation of conduction block: effects produced by actual block versus interphase cancellation. **Ann Neurol**, v. 28, p. 146-156, 1990.
- RIGSHOSPITALET Laboratory of Clinical Neurophysiology. **Electromyography: Sensory and Motor Conduction: Findings in Normal Subjects**. Copenhagen: Rigshospitalet, 1975.
- RITH-NAJARIAN, A.J.; STOLUSKY, T.; GOHDES, D.M. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. **Diabetes Care**, v. 15, p. 1386-9, 1992.
- ROLLO, J. **Cases of diabetes mellitus**. London. C.Dilly, 1798.

- ROSENFALCK, P. Intra and extracellular potential fields of active nerve and muscle fibers. **Acta Physiol Scand** (Suppl), v. 321, p. 1-168, 1969.
- RUCH, T.C.; FULTON, J.F. **Medical Physiology and Biophysics**, ed 20. Philadelphia: WB Saunders. 1937.
- RUNDLES, R.W. Diabetic neuropathy-general review with report of 125 cases. **Medicine**, v. 24, p. 111-171, 1945.
- SAID, G.; SLAMA, G.; SELVA, J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. **Brain**, v. 106, Pt4, p. 791-807, 1983.
- SCHMID-SHONBEIN, H.; VOLGER, E. Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes. **Diabetes**, v. 25, Supp 2, p. 897-902, 1976.
- SCHNIDER, S.H.; KOHN, R.R. Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzymatic glycosylation of human skin collagen. **J Clin Invest**, v. 67, p. 1630-1635, 1981.
- SCHUCHMANN, J.A. Sural nerve conduction: A standardized technique. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 58, p. 166-168, 1977.
- SEMMES, J. et al. **Cambridge Harvard University Press**, p 4-62, 1960.
- SIMA, A.A.F.; DUNLAP, E.P.; DAVIDSON, E.P.; WIESE, T.J.; LIGHTLE, R.L.F.; GREENE, D.A.; GOREK, M.A. Supplemental myo-inositol prevents L-fucose induced diabetic neuropathy. **Diabetes**, v. 46, n. 2, p. 301-306, 1997.
- SIMA, A.A.F.; NATHANIEL, V.; BRIL, V.; MCEWEN, T.A.J.; GREENE, D.A. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetics and demonstration of axoglial dysjunction in human diabetic neuropathy. **J Clin Invest**, v. 81, p. 349-364, 1988.

- SIMPSON, J.A. Fact and fallacy in measurement of conduction velocity in motor nerves. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 27, p. 381-385, 1964.
- SINGER, S. J. The molecular organization of membranes. **Annu Rev. Biochem**, v. 43, p. 805-835, 1974.
- SINNOCK, P. Hospital utilization for diabetes. In: HARRIS, M.I.; HAMMAN, R.F., (eds.). **Diabetes in America**. Washington, DC, Natl. Inst. Health, NIH publ. no. 85-1468, 1985.
- SKOU, S.J. Enzymatic basis for active transport of Na⁺ and K⁺ across cell membranes. **Physiol Rev**, v. 45, p. 596-617, 1965.
- SMITH, B. Neuropathology of the oesophagus in diabetes mellitus. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 37, n. 10, p. 1151-4, 1974.
- SMITH, K.J.; BLAKEMORA, W.F.; MURRAY, J.A.; PATTERSON, R.C. Internodal myelin volume and axon surface area: A relationship determining myelin thickness? **J Neurol Sci**, v. 55, p. 231-246, 1982.
- SOSENKO, J.M.; KATO, M.; SOTO, R.; BILD, D.E. Comparison of quantitative sensory-threshold measures for their association with foot ulceration in diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 13, p. 1057-1061, 1990.
- STEVENS, M.J.; LATZIMER, S.A.; KAMIYO, M.; VON HUYSEN, C.; SIMA, A.A.T.; GREENE, D.A. Osmotically induced nerve taurine depletion in experimental diabetes: an hypothetical mediator of painful neuropathy. **Diabetologia**, v. 36, p. 608-614, 1993.
- SUGIMURA, K.; DYCK, P.J. Multifocal fiber loss in proximal sciatic nerve in symmetric distal diabetic neuropathy. **J Neurol Sci**, v. 53, n. 3, p. 501-9, 1982.
- SUGIMURA, K.; DYCK, P.J. Does axonal atrophy precede segmental demyelination in human diabetic neuropathy? **Neurology (N.Y)** v. 31, p. 129-131, 1981.

- SZABO, R.M.; GELBERMAN, R.H.; DIMICK, M.P. Sensibility testing in patients with carpal tunnel syndrome. **J Bone Joint Surg Am**, v. 66, n. 1, p. 60-4, 1984.
- TASHJIAN, E.A.; ELLENBERG, M.R.; GROSS, N.; CHODOROFF, G.; HONET, J.C. Temperature effect on antidromic and orthodromic sensory nerve action potential latency and amplitude. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 68, n. 9, p. 549-52, 1987.
- TAYLOR, P.K. Nonlinear effects of age on nerve conduction in adults. **J Neurol Sci**, v. 66, p. 223-234, 1984.
- TACKMANN, W.; KAESER, H.E.; BERGER W.; RUEGER, A.N. Sensory and motor parameters in leg nerves of diabetics: intercorrelations and relationships to clinical symptoms. **Eur Neurol**, v. 20, n. 4, p. 344-50, 1981.
- THOMAS, J.E.; LAMBERT, E.H. Ulnar nerve conduction velocity and H-reflex in infants and children. **J Appl Physiol**, v. 15, p. 1-9, 1960.
- THOMAS, P.K.; ELIASSON, S.G. Diabetic neuropathy. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; ASBURY, A.; WINEGRAD, A.; PORTE, D. (eds.). **Peripheral Neuropathy**. Philadelphia: WB Saunders, p.1773-1810, 1984 (a).
- THOMAS, P.K.; BROWN M.J. Diabetic polineuropathy. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; ASBURY, A. et al. eds. **Diabetic Neuropathy**. Philadelphia: WB Saunders, p. 56-65, 1987.
- THOMAS, P.K.; WRIGHT, D.W.; TZEBELIKOS E. Amino acid uptake by dorsal root ganglia from streptozotocin-diabetic rats. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 47, p. 912-16, 1984 (b).
- THOMAS, P.K.; LASCELLES, R.G. The pathology of diabetic neuropathy. **Quart Med NS**, v. 35, p. 489-509, 1966.

- THOMAS, P.K.; SEARS, T.A.; GILLIATT, R.W. The range of conduction velocity in normal motor nerve fibres to the small muscles of the hand and foot. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 22, p. 175-181, 1959.
- THOMAS, P.K.; TOMLINSON, D.R. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: DYCK P.J.; THOMAS, P.K.; GRIFFIN, J.W.; LOW, P.A.; PODUSLO, J.F. (eds.) **Peripheral Neurophysiol.** Philadelphia: WB Saunders, 3rd edition, p. 1219-1250, 1993.
- TROJABERG W. Motor nerve conduction velocities in normal subjects with particular reference to the conduction in proximal and distal segments of median and ulnar nerves. **EEG Clin Neurophysiol**, v. 17, p. 314-324, 1964.
- TUCK, R.R.; SCHMELZER, J.D.; LOW, P.A. Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerve of rats with experimental diabetic neuropathy. **Brain**, v. 107, Pt3, p. 935-50, 1984.
- VIZOSO, A.D.; YOUNG, J.Z. Internode length and fibre diameter in developing and regenerating nerves. **J Anat**, v. 82, p. 110-134, 1948.
- VON FREY M: **Z Gesamte Neurol Psychiatry**, v. 79, p. 324-333, 1922.
- WAGMAM, I.H.; LESSE, H. Maximum conduction velocities of motor fibers of ulnar nerve in human subjects of various ages and sizes. **J Neurophysiol**, v. 15, p. 235-242, 1952.
- WARD, J.D.; BARNES, C.G.; FISHER, D.J.; JESSOP, J.D.; BAKER, R.W. Improvement in nerve conduction velocity following treatment in newly diagnosed diabetics. **Lancet**, v. 1, n. 696, p. 428-30, 1971.
- WEBSTER, H. Peripheral nerve structure. In HUBBARD, JI (ed): **The Peripheral Nervous System**, Plenum Press, New York, p. 3-26, 1974.
- WILBOURN, A.J. Diabetic Neuropathies. In: BROWN, W.F.; BOLTON C.F. (eds.). **Clinical Electromyography**. Butterworth-Heinemann, cap.18, p. 477-516, 1993.

- WILBOURN, A.J. Nerve conduction studies in axonopathies and demyelinating neuropathies. In: 1989 AAEE COURSE A: Fundamentals of Electrodiagnosis. **American Association of Electromyography and Electrodiagnosis**, Rochester, Minn, p. 7-20, 1989.
- WINKLER, G. Le nerf peronier accessoire profond: Etude d'anatomie comparee. **Arch Anat**, (Strasbourg) v. 18, p. 181-183, 1934.
- YOREK, M.A.; WIESE, T.J.; DAVIDSON, E.P.; DUNLAP, J.A.; STEFANI, M.R.; CONNER, C.E.; KAMIJO, M.; GREENE, D.A.; SIMA, A.A.F. Reduced motor nerve conduction velocity and $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ in rats maintained on a diet containing L-fucose: reversal by myo-inositol supplementation. **Diabetes**, v. 42, p. 1401-1406, 1993.
- YOUNG, M.J.; BREDDY, J.L.; VEVES, A.; BOULTON, A.J. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. **Diabetes Care**, v. 17, n. 6, p. 557-60, 1994.