

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Prevalência de polineuropatia em mulheres pré e pós menopáusicas  
com obesidade grave sem diabetes: Associações**

Aluno (a): Lisiane Stefani Dias

Porto Alegre, 2018

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Prevalência de polineuropatia em mulheres pré e pós menopáusicas  
com obesidade grave sem diabetes: Associações**

Lisiane Stefani Dias

Orientador: Prof. Dr. Helena Schmid

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2018

### CIP - Catalogação na Publicação

Dias, Lisiane Stefani  
Prevalência de polineuropatia em mulheres pré e  
pós menopáusicas com obesidade grave sem diabetes:  
Associações / Lisiane Stefani Dias. -- 2018.  
105 f.  
Orientador: Helena Schmid.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Polineuropatia. 2. Obesidade Grave. 3.  
Menopausa. 4. Envelhecimento. I. Schmid, Helena,  
orient. II. Título.

Dedico este trabalho e mais esta conquista às pessoas que são muito importantes na minha vida e, que de alguma forma, estiveram presentes e contribuíram para que eu alcançasse os meus objetivos.

Minha família, meu maior tesouro, especialmente a minha avó Geny.

Meu Amor Diego, alegria dos meus dias.

Meus amigos, eternos companheiros.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha orientadora pela oportunidade para a realização deste estudo, pelos ensinamentos sempre valiosos em toda essa jornada. E principalmente, por toda dedicação, auxílio, atenção, e pela experiência adquirida.

A minha família, meu porto seguro, pelo apoio, incentivo, amor e carinho incondicional em todos os momentos. Por me ensinarem a persistir em busca dos meus sonhos. Por todos os esforços e dedicação em mim depositados para que eu alcançasse os meus objetivos.

Ao meu namorado Diego, meu companheiro de todas as horas, pelo amor, carinho, incentivo em todos os momentos.

Ao meu grupo de pesquisa por propiciarem que este trabalho fosse possível, pela imensa colaboração, carinho, amizade, pelos conhecimentos compartilhados, e principalmente, pela convivência diária, e todo o incentivo que foram fundamentais em todos momentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia pela oportunidade de crescimento e aprendizado.

Aos professores pelos conhecimentos transformados.

A todos os profissionais e pacientes do serviço de cirurgia bariátrica do Centro de Tratamento e Obesidade do Complexo Hospitalar Santa Casa, pela colaboração recebida e principalmente, por permitirem a condução deste trabalho.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	8
LISTA DE TABELAS E QUADROS .....	10
LISTA DE FIGURAS.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT .....	13
INTRODUÇÃO .....	14
REVISÃO DA LITERATURA.....	17
1. Estratégias para localizar e selecionar as informações. ....	17
2. Mapa conceitual.....	18
3. Polineuropatias .....	20
3.1 Definição .....	20
3.2 Classificação.....	22
3.3 Polineuropatias Generalizadas Simétricas .....	22
3.4 Mecanismos fisiopatológicos das polineuropatias.....	26
3.5 Ativação da via polioliol (sorbitol) através da aldose redutase .....	27
3.6 Prevalência e fatores associados à PNP em diabéticos .....	32
3.7 Fatores associados à presença de PNP em indivíduos sem o diagnóstico de diabetes.....	38
3.8 Obesidade e os efeitos metabólicos no climatério .....	47
3.9 Avaliação diagnóstica de polineuropatia.....	50
JUSTIFICATIVA.....	59
PROBLEMA DA PESQUISA.....	61
HIPÓTESES.....	62
Hipótese Nula.....	62
Hipótese Alternativa .....	63
OBJETIVO.....	64

SELEÇÃO DE PACIENTES .....	65
REFERÊNCIAS .....	66
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	97
ANEXOS .....	99

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADA: American Diabetes Association

AGL: Ácidos Graxos Livres

AGE: Advanced Glication End Products

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono

AR: Enzima Aldose Redutase

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CC: Circunferência da Cintura

DAP: Doença Arterial Periférica

DCCT: Diabetes Control and Complications Trials

DM: Diabetes mellitus

DM1: Diabetes Mellitus Tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

FSH: Hormônio Folículo Estimulante

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1C: Glycated Hemoglobin

HDL-C: High Density Lipoprotein-Cholesterol

IDF: International Diabetes Federation

IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IMC: Índice de Massa Corporal

IPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física

ITG: Tolerância Diminuída à Glicose

LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterol

MCC: Microscopia confocal da córnea

MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument

NAD: Neuropatia Diabética Autonômica

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NIH: Nacional Institute of Health

OMS: Organização Mundial da Saúde

PND: Polineuropatia Diabética

PNP: Polineuropatia Periférica



RI: Resistência à insulina

SRA: Sistema Renina-Angiotensina

SM: Síndrome Metabólica

STOP-BANG: Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference and Gender

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TSH: Hormônio Tireoestimulante

UKPDS: UK Prospective Diabetes Study

VADT: Veterans Administration Prospective Study

VCN: Velocidade de condução nervosa

VPT: Limiar de Percepção a Vibração

VIGITEL: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por Inquérito Telefônico

## **LISTA DE TABELAS E QUADROS**

Tabela 01. Resultado da busca por referência bibliográfica.....	17
Quadro 01. Causas das neuropatias.....	21
Quadro 02. Classificação das neuropatias diabéticas.....	22

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Mapa conceitual.....	19
Figura 02. Fluxograma da seleção de pacientes no estudo.....	65

## RESUMO

**Introdução:** O Índice de Massa Corporal (IMC) e a prevalência de síndrome metabólica aumentam com o envelhecimento, especialmente no período pós-menopausa (PM). Em pacientes com obesidade severa (OS) (graus II e III) sem Diabetes Mellitus (DM) prevalência e associações de polineuropatia periférica (PNP) não estão bem caracterizadas.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de PNP de mulheres com OS, sem DM e buscar fatores independentemente associados a PNP.

**Métodos:** Um estudo transversal foi realizado em 450 mulheres OS. Foram submetidos ao *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) com PNP definido pelo ponto de corte  $\geq 2,5$  e quatro sintomas, STOP-BANG *Sleep Apnea Questionnaire* (STOP-BANG) e a forma abreviada do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), assim como a medidas de pressão arterial, IMC, circunferência da cintura, glicose sérica, hemoglobina glicada, LDL e HDL-colesterol, triglicerídeos, vitamina B12. Indivíduos com DM e aqueles com outras causas comuns de PNP foram excluídos. Para avaliar quais variáveis estavam independentemente associadas à PNP (variável dependente), foi utilizada a regressão do modelo de Poisson.

**Resultados:** A prevalência de PNP foi de 11,6%. Na análise univariada, PNP foi associada com idade, status de PM e diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p = 0,016$ , respectivamente) e houve uma tendência de associação com risco de apneia do sono ( $p = 0,101$ ). Na análise multivariada, apenas a idade (RP = 1,041, IC95% 1,012-1,072,  $p = 0,006$ ) foi independentemente associada à presença de PNP ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusão:** A PNP em mulheres com OS sem diabetes não foi independentemente associado a estar no período PM, mas foi associado a maior idade.

**Palavras-chave:** Obesidade grave; Envelhecimento; Polineuropatia; Menopausa.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Body Mass Index (BMI) and the prevalence of metabolic syndrome increase with ageing and especially in post menopause period (PM). In patients with severe (grades II and III) obesity (SO) without Diabetes Mellitus (DM). PNP prevalence and associations are not well characterized.

**Objective:** To evaluate prevalence of PNP of SO women, without DM and to look for factors independently associated to this PNP.

**Methods:** A cross-sectional study was performed on 450 SO women. They were submitted to the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) with PNP defined by cutoff point  $\geq 2.5$  plus four symptoms, STOP-BANG Sleep Apnea Questionnaire (STOPBANG) and the short form of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) as well as evaluated for seated blood pressure, BMI, waist circumference, serum glucose, glycated hemoglobin, LDL and HDL-cholesterol, triglycerides, vitamin B12. DM patients and those with other common causes of PNP were excluded. To evaluate which variables were independently associated to PNP (dependent variable), Poisson model regression was used.

**Results:** Prevalence of PNP was 11.6%. In univariate analysis, PNP was associated with age, PM status and diagnosis of systemic arterial hypertension ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.0001$ ;  $p = 0.016$ , respectively) and there was a trend for association with sleep apnea risk ( $p = 0.101$ ). In the multivariate analysis, only age (PR = 1.041, 95% CI 1.012-1.072,  $p = 0.006$ ) was independently associated with the presence of PNP ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** PNP of SO women without diabetes was not independently associated with being in the PM period but was associated with being older.

**Keywords:** severe obesity, ageing, polyneuropathy, menopause.

## INTRODUÇÃO

Polineuropatia (polineuropatia periférica) “PNP” foi descrita como uma doença altamente complexa e prevalente (1). Nos últimos anos, estudos mostraram, que esse distúrbio que pode comprometer todos os componentes do sistema nervoso periférico, se apresenta muitas vezes assintomático (50% dos casos) ou então, na forma de parestesias dolorosas (dor debilitante) e fraqueza muscular (2). Nos pacientes com Diabetes Mellitus (DM) sua presença foi considerada o fator de risco mais importante na formação de úlceras que predispõem às amputações de membros inferiores, e aumenta o risco de morte súbita (3,4) impondo assim, um pesado ônus a todo o sistema de saúde (5).

A PNP é considerada como uma complicação crônica do DM (2,6–9), bem como relacionada à outras causas como deficiência de vitaminas B1 e B12, disproteinemias, alcoolismo, lepra, hipotireoidismo (10), e há ainda uma alta prevalência (46%) de causa idiopática (11).

O estudo multicêntrico MONICA/KORA comparou a prevalência da PNP em indivíduos na faixa etária de 25-74 anos com DM do tipo 2 (DM2), tolerância diminuída à glicose (ITG) e pré diabetes com indivíduos normais. A prevalência de PNP reportada foi de 28% nos pacientes com DM2, 11,3% naqueles com hiperglicemia de jejum, 13% nos pacientes com tolerância à glicose diminuída e, os indivíduos sem alteração dos níveis de glicemia, representaram 7,4%. No estudo, dados encontrados como a idade, doença arterial periférica (DAP) e circunferência da cintura (CC) foram independentemente associados a presença de PNP (12).

Apesar do efeito neurotóxico direto na PNP, a hiperglicemia e o metabolismo da glicose alterado não são os únicos fatores que contribuem para o comprometimento das fibras nervosas no DM (13). Nos pacientes com DM2, os fatores de risco conhecidos são a circunferência da cintura (CC) e peso corporal aumentados (12,14), obesidade (15), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia (16), os componentes individuais da síndrome metabólica (SM) (7,17) em particular, níveis elevados de colesterol total e LDL-colesterol (LDL-C) (18) e triglicerídeos (18–22) e, baixo HDL-colesterol (HDL-C) (22,23).

Estudos também evidenciaram que a prevalência da PNP em diabéticos parece estar relacionada com o aumento da idade e o sexo masculino (6.7%) (11,24). No estudo BRAZUPA, indivíduos com DM2 com “sintomas” mais graves de PNP foram os que estavam acima do peso corporal recomendado, tinham mais idade e eram do sexo feminino, mas a presença de PNP apresentou maior prevalência entre o sexo masculino, assim como as amputações (25). Os motivos pelos quais as mulheres diabéticas são comprometidas menos frequentemente não estão esclarecidos (26).

Estudos recentes publicados pelo nosso grupo de trabalho (27) e outros, em obesos graves (não diabéticos), especialmente os com síndrome metabólica mostraram que a prevalência de PNP foi maior do que a observada em indivíduos de peso normal (15,23,28).

Dessa forma, a obesidade nos parece exercer alto impacto na ocorrência e progressão das PNP, e como observado em alguns estudos, o índice de massa corporal (IMC) no sexo feminino mais elevado na faixa etária próxima aos 50 anos de idade (29), período que coincide com início do período

da menopausa (30), definida como a ausência de menstruação durante 12 meses consecutivos (31).

Observamos que a relação entre a presença de PNP e a menopausa não tem sido avaliada tanto em indivíduos com DM como na população não diabética. A menopausa (pelas comorbidades que acarreta devido às mudanças hormonais, resultantes da falência ovariana) poderia estar associada com a presença de PNP. Nos parece importante determinar se a PNP estaria associada ao envelhecimento (avanço da idade) ou se ela poderia estar relacionada de forma independente. Estas informações permitirão que no futuro se estabeleçam formas de prevenção e tratamento, em indivíduos não diabéticos, obesos mórbidos, nos quais as alterações metabólicas são frequentes e tendem a se expressar clinicamente com gravidade, reduzindo a expectativa de vida em cerca de 5 a 20 anos (32,33).



## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.

A revisão da literatura foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: 1) *polyneuropathies*; 2) *prevalence* 3) *obesity*; 4) *menopause*, 5) *age* 6) *idiopathic neuropathy*, sendo realizada a busca nas seguintes bases de dados como da MEDLINE (site PubMed), LILACS e Portal CAPES. Contudo, a busca de muitas referências também foi possível pelas sugestões de leituras pelo próprio site da base de dados PUBMED, baseada nos artigos buscados, como também pela lista de referências de artigos importantes.

Tabela 01. Resultado da busca por referência bibliográfica.

	MEDLINE (PUBMED)	LILACS	CAPES
<i>Polyneuropathies AND prevalence</i>	1789	92	4190
<i>Polyneuropathies AND Obesity</i>	193	12	642
<i>Polyneuropathies AND Menopause</i>	36	01	35
<i>Polyneuropathies AND Age</i>	3922	223	2627
<i>Idiopathic neuropathy</i>	1329	0	20

## 2. Mapa conceitual

Em geral, indivíduos obesos apresentam uma ingestão excessiva de alimentos ultraprocessados, o que contribui para o aumento do peso e gordura corporal. Além disso, frequentemente, apresentam deficiências nutricionais que induzem o organismo à um estado de estresse oxidativo pela falta dos agentes antioxidantes (vitaminas e minerais).

O sedentarismo e o acúmulo de gordura abdominal estão intimamente ligados com a síndrome metabólica principalmente pelo aumento da concentração de ácidos graxos livres plasmáticos que induzem o organismo à um estado pró inflamatório, favorecendo o desenvolvimento da resistência à insulina.

A presença da obesidade grave se associa a presença de apneia do sono, e a outras comorbidades assim como a fatores de risco cardiovascular, que favorecem ao envelhecimento causando maior impacto na progressão das polineuropatias.

A condição de pós menopausa está relacionada com o envelhecimento, e favorece o aumento da gordura visceral, redução dos níveis séricos de HDL-C, dislipidemia, sedentarismo e outras comorbidades, fatores que tanto se associam à maior risco de doenças cardiovasculares como também à progressão da PNP.

O envelhecimento e o estresse oxidativo estão intimamente ligados à disfunção das fibras nervosas, contribuindo para o desenvolvimento das polineuropatias.

## Mapa conceitual

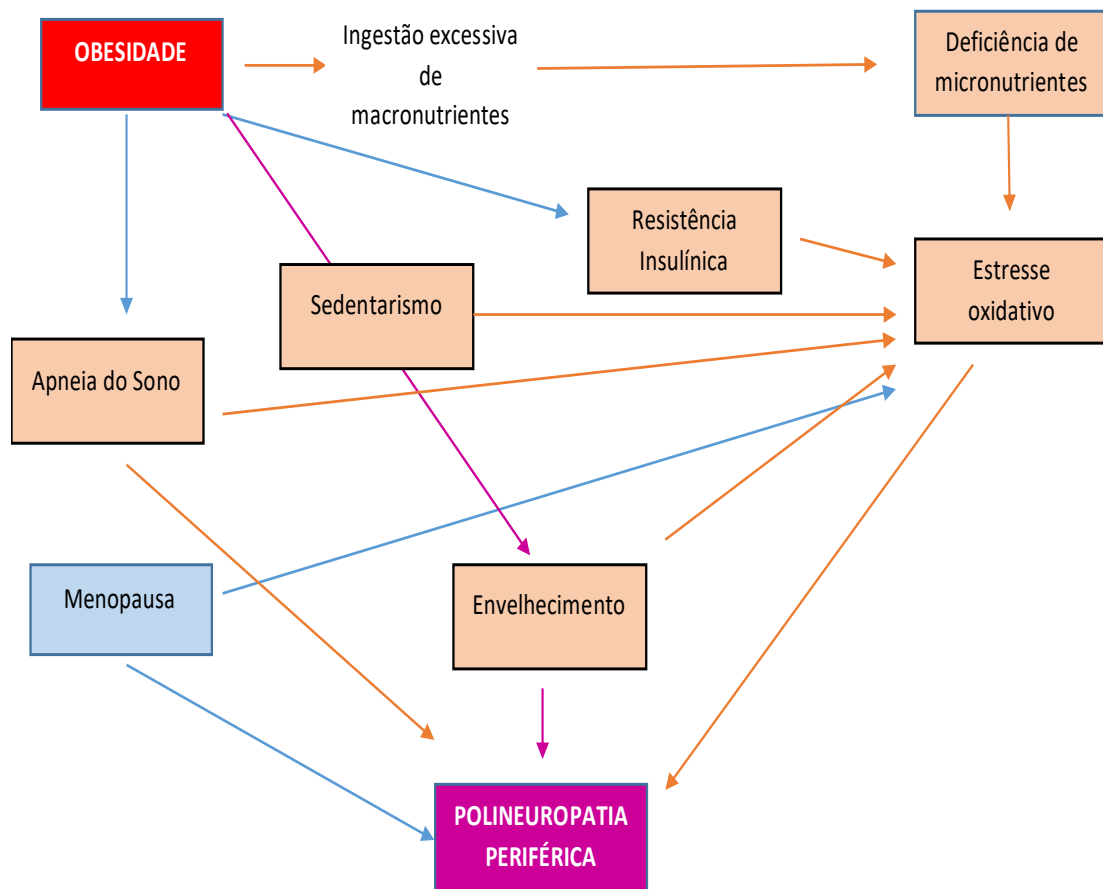


Figura 01. Mapa conceitual.

### 3. Polineuropatias

As neuropatias são distúrbios multifatoriais caracterizados por uma perda progressiva de fibras nervosas que pode afetar todos os componentes do sistema nervoso periférico, somático e autonômico, comprometendo órgãos e sistemas (34,35).

A polineuropatia periférica (PNP) é um distúrbio simétrico, distal, caracterizado por dormência e parestesias, frequentemente acompanhado de dor debilitante e fraqueza muscular (2,36). É causa de morbidade importante por determinar complicações graves como maior predisposição à úlceras e amputações de membros inferiores como também morte súbita (4,37).

As polineuropatias estão entre as complicações crônicas mais frequentes do diabetes mellitus (DM), afetando mais de 50% dos pacientes (37). As polineuropatias no diabetes (PND), são descritas tanto em pacientes com DM do tipo 1 (DM1) e DM do tipo 2 (DM2) sugerindo um mecanismo etiológico comum baseado nas alterações metabólicas e microvasculares decorrentes da exposição à hiperglicemia crônica (38).

#### 3.1 Definição

As PNDs têm sido definidas conforme a conferência de consenso de *San Antonio* (39): “A neuropatia diabética descreve uma desordem demonstrável, tanto de forma clínica como sub-clínica, que ocorre na presença de diabetes mellitus sem outras causas para neuropatia periférica. As alterações neuropáticas do diabetes incluem manifestações no sistema

nervoso somático e/ou no autonômico”. As PNDs não podem ser diagnosticadas com base num sintoma, sinal ou teste único.

Um mínimo de duas anormalidades, entre sintomas, sinais, anormalidades de condução nervosa, testes quantitativos de sensibilidade ou testes autonômicos quantitativos, é necessário (39).

A ausência de sintomas nunca pode ser equiparada a ausência de PND, pois muitas vezes ela é assintomática (35). A importância de excluir outras causas não diabéticas foi enfatizada no *Rochester Diabetic Neuropathy Study*, o qual apontou que 10% da neuropatia periférica em pacientes diabéticos é de etiologia não diabética (40). Outras causas de neuropatia periférica também podem ocorrer por efeito colateral comum e dose limitante de muitos medicamentos quimioterápicos, estar presente em pacientes HIV positivos, inerente à própria infecção e à neurotoxicidade derivada de terapias antirretrovirais, ocorrer em pacientes com hipotireoidismo não tratado, com histórico de abuso de álcool, pacientes com insuficiência renal crônica, pacientes com deficiência de vitamina B12, com hanseníase, porfiria, e em várias neoplasias malignas (41) (quadro 01).

#### **Quadro 01. Causas das polineuropatias.**

<b>PRIMÁRIAS</b>
Idiopática - Neuropatia idiopática de fibra fina - Síndrome da boca ardente
Genéticas - Mutações em Nav1.7 e Nav1.8 - Neuropatia amilóide familiar - Doença de Fabry - Doença de Tangier
<b>SECUNDÁRIAS</b>
Metabólicas - Pré-diabetes - Diabetes - Deficiência de vitamina B12 - Dislipidemias - Hipotireoidismo

- Doença Renal Crônica
Infecções - HIV - Hepatite C - Influenza
Medicamentos ou drogas - Antirretrovirais - Antibióticos (metronidazol, nitrofurantoína, linezolida) - Quimioterápicos (bortezomibe) - Flecainida - Estatinas - Álcool - Intoxicação por Vitamina B6
Processos imunes - Doença Celíaca - Sarcoidose - Síndrome de Sjogren - Artrite Reumatóide - Lúpus eritematoso - Vasculite - Doença inflamatória intestinal - Síndrome Paraneoplásica - Gamopatia Monoclonal

Adaptado ADA (2017).

### 3.2 Classificação

Várias classificações são propostas na literatura. Uma das mais utilizadas é a de Thomas (2003), adaptada por Andrew Boulton (2004) sendo apresentada no quadro 02.

#### Quadro 02. Classificação das neuropatias diabéticas.

Rapidamente reversível: Neuropatia Hiperglicêmica
Polineuropatia simétricas generalizadas
Autonômicas
Sensitivo agudas
Sensitivo-motora crônica
Neuropatias focais e multifocais
Cranianas
Radiculoneuropatia toracolombar
Focal de membros (compressivas)
Motora proximal (amiotrofia)
Polineuropatia desmielizante inflamatória crônica

### 3.3 Polineuropatias Generalizadas Simétricas

Polineuropatia crônica sensitivo-motora é a forma mais comum de PND. Tem início insidioso relacionado à descompensação metabólica do diabetes, podendo estar presente no momento do diagnóstico do diabetes mellitus tipo 2 em mais de 10% dos pacientes (42).

O quadro é irreversível e evolui para diminuição da sensibilidade nos pés, as queixas relacionadas sendo então anestesia, ocorrência de úlceras sem dor em membros inferiores e quedas relacionadas à desbalanço corporal (43). A disfunção neurológica inicia-se nas porções mais distais do sistema nervoso periférico (geralmente nos pés) e se estende proximalmente a ambas as extremidades, inferiores e superiores, mas predominantemente nas inferiores (35). Os sinais e sintomas variam conforme o espectro das fibras nervosas envolvidas. O dano às fibras sensoriais grossas produz diminuída sensação ao toque leve e posicional, enquanto o dano às fibras finas produz sensação diminuída de dor e de percepção da temperatura. Geralmente, tanto as fibras grossas como as finas estão envolvidas no processo neuropático do DM (35,44). A fraqueza motora é geralmente de grau leve e ocorre mais tardiamente, envolvendo primariamente os músculos intrínsecos mais distais das mãos e dos pés. Se existe predominância de comprometimento de fibras grossas sensoriais, os pacientes apresentam diminuída propriocepção e senso de posição, além de a sensação de vibração ficar ausente ou reduzida. Sintomas subjetivos de dor e/ou parestesias ou amortecimento estão muitas vezes ausentes, e a neuropatia pode se apresentar somente por uma complicação neuropática tardia, como uma articulação de Charcot ou uma úlcera neuropática (45).

Se a neuropatia envolve primariamente as fibras sensoriais finas, o paciente pode apresentar-se com trauma só tardiamente detectado nas extremidades (queimaduras dos pés em água quente, úlceras de pés por objetos não-percebidos dentro dos sapatos por falta de sensibilidade à dor). A lesão de fibras finas também pode causar sintomas de amortecimento ou sensação de pés frios, bem como vários tipos de dor espontânea (35,46,47). Mais frequentemente, os pacientes apresentam parestesias ou hiperestésias. Às vezes, a dor é descrita como superficial e semelhante a uma queimadura, ou como óssea, profunda e de rasgamento. Frequentemente, a dor é mais intensa à noite, produzindo insônia. Cãibras musculares, que iniciam distalmente e podem subir lentamente, são semelhantes às que ocorrem em outros distúrbios de perda de inervação muscular (42).

A presença de sintomas dolorosos na ausência de déficit neurológico marcado parece algo paradoxal; contudo a dor pode significar regeneração nervosa, a qual pode começar antes de degeneração significativa (44). O exame clínico geralmente revela um déficit sensitivo com distribuição originando-se nas regiões plantares dos pés e direcionando-se para as pernas, ou seja, “distribuição em meias”. Por vezes os sinais de disfunção motora estão presentes, com fraqueza dos músculos menores e reflexos ausentes no tornozelo.

Deve-se entender que há um grande espectro de gravidade de sintomas na neuropatia sensitivo-motora crônica sintomática, pois, em um extremo, os pacientes experimentam sintomas graves, enquanto outros não os experimentam ou os têm suaves e ocasionalmente (42). Indivíduos com PND



frequentemente evoluem para um grau de desnervação de seus membros inferiores que quase determina a anestesia.

A neuropatia autonômica do diabetes (NAD) também é uma complicação crônica prevalente de fibras finas, com grande impacto na morbidade e mortalidade por estar relacionada aos sistemas cardiovascular, gastrointestinal, genito-urinário, sudomotor, metabólico e oftalmológico (48) (49).

Entre as apresentações clínicas mais comuns da NAD estão as que envolvem o sistema cardiovascular sendo a taquicardia de repouso, intolerância ao exercício, arritmias cardíacas e hipotensão postural. Quando o sistema gastrointestinal é afetado, pode ser observado pirose, disfagia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, diarreia constipação e incontinência fecal. Os distúrbios genito-urinários incluem bexiga neurogênica, infecções urinárias de repetição, disfunção sexual masculina (impotência sexual e ejaculação retrógrada) e feminina (diminuição de libido e de lubrificação vaginal) (48). Outras manifestações envolvem anormalidades pupilares (menor diâmetro da pupila em resposta ao escuro e pupila do tipo Argyll-Robertson), áreas de anidrose simétrica e sudorese gustatória em resposta a certos alimentos (50,51).

A disfunção sudomotora caracteriza-se por degeneração de axônios não-mielinizados pós-ganglionares, levando à anidrose distal bilateral simétrica (52). Distúrbios da sudorese são classicamente descritos como sudorese excessiva em face e porção superior do tronco e perda da sudorese em membros inferiores. Menor sudorese nos pés favorece a ocorrência de rachaduras e ulceração (53). Além disso, também nos membros inferiores, o

dano autonômico impede reflexos microvasculares que são mediados por fibras vasoconstritoras e vasodilatadoras. A perda da inervação e a abertura de anastomoses arteriovenosas podem causar um aumento do fluxo sanguíneo para a pele, o que pode explicar a alta temperatura da pele e a presença de dilatações venosas nos pés de alguns pacientes neuropatas (54).

### **3.4 Mecanismos fisiopatológicos das polineuropatias**

Vários mecanismos têm sido propostos. Evidências de estudos longitudinais e recentes análises epidemiológicas demonstraram que vários fatores patogênicos estão envolvidos, tanto no início como na progressão da doença. Até recentemente, a etiologia das PNP era relacionada como decorrente de causas metabólica e vascular, as quais interagem entre si (18,55).

Os resultados de estudos longitudinais como o DCCT (1993) (56) e o UKPDS (1998) (57) sugeriram que o fator isolado mais importante no desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes mellitus é a hiperglicemia crônica. O mecanismo proposto é que um aumento dos níveis de glicose no nervo e nas células endoteliais determina alterações nos níveis de lipídeos, polióis, além de glicação proteica não-enzimática e disfunção em fatores de crescimento o que ocasiona lesão do nervo (1).

Estudos experimentais mostraram que a alteração neuronal mais precoce é a tumefação do axônio nas regiões nodal e paranodal, seguida de lentificação da velocidade de condução nervosa (VCN) e do aumento da concentração do sódio intraneural (58).

O marco inicial estrutural é uma alteração precoce em fibras finas amielínicas acompanhada de desmielinização para-nodal e segmentar das fibras mielínicas ou das finalmente mielinizadas, com posterior resposta regenerativa (59). A perda de fibras nervosas é a causa da insensibilidade muitas vezes observada na polineuropatia diabética sensitivo-motora. Além disso, foram detectadas alterações em vasos endoneuriais, tais como espessamento da membrana basal, proliferação endotelial e hipertrofia como também redução da tensão de oxigênio (60,61).

A hiperglicemia crônica provavelmente é o gatilho das alterações bioquímicas e imunológicas, constituindo a base da patologia das complicações. Ativação da via do poliol, incremento do estresse oxidativo (com geração de espécies reativas de oxigênio [ROS, *reactive oxygen species*] e de nitrogênio [RNS, *reactive nitrogen species*]) além do acúmulo de produtos finais da glicação avançada (AGE, *advanced glycation end products*) resultam em um processo inflamatório e secreção de citocinas pró-inflamatórias, com consequentes aumento da permeabilidade vascular, angiogênese, vasoconstrição e isquemia, modificações que acarretam complicações micro e macrovasculares (62).

Esse conjunto descrito pode levar a um processo inflamatório, lesão funcional e interferir no sistema de polarização/despolarização neuronal (63).

### **3.5 Ativação da via poliol (sorbitol) através da aldose redutase**

Nos neurônios, o aumento dos níveis de glicose determina ativação da enzima aldose redutase (AR) (63). A ativação da via dos polióis pela AR

determina maior conversão de glicose em sorbitol, cujo excesso ativa a enzima sorbitol desidrogenase levando à formação de frutose, potente agente de glicação, o que resulta na formação de proteínas glicadas nos resíduos de lisina (frutosilisina). A frutolisina é considerada um AGE e pode ativar vias inflamatórias. Estudo experimental com ratos diabéticos mostrou que o acúmulo de sorbitol intracelular resulta em diminuição compensatória de mioinositol (importante para a atividade neuronal) com consequentes redução na atividade da  $Na^+K^+ATPase$ , e acúmulo de sódio no nervo, ocorrendo diminuição da velocidade de condução nervosa, edema na bainha de mielina, dano estrutural e, desta forma, degeneração neuronal (62). A suplementação de mioinositol na dieta ou o uso de inibidores da aldose redutase reverteram estas alterações (64).

A transformação do sorbitol em frutose, pela enzima sorbitol desidrogenase, acarreta também, menor disponibilidade de NADPH e limita as reações dependentes da glutathione (antioxidante intracelular). Isso implica em um estado de estresse oxidativo típico: há maior oxidação sem o equivalente aumento da resposta antioxidante correspondente à diminuição do NADPH. Reduz-se ainda a oferta de NO (óxido nítrico) com alteração no fluxo sanguíneo nervoso, o que, por sua vez, diminui a capacidade do nervo em tamponar radicais livres, aumentando de resistência vascular e provocando menor tensão de oxigênio (65), como visto em biopsias de nervos ciáticos de ratos diabéticos (66). Biópsias de nervos surais de humanos demonstraram alterações vasculares como espessamento de membrana basal, edema e proliferação de células endoteliais, agregação plaquetária e oclusões de vasos (67). Esses dados sugerem que, pelo menos em parte, a perda de fibras

mielinizadas característica do diabetes mellitus deve-se a dano secundário a isquemia e hipóxia (62,63,67).

O uso de inibidores da aldose redutase, bloqueando a formação de sorbitol e, portanto, impedindo a depleção de NADPH, preveniu o aparecimento de neuropatia diabética em ratos com diabetes por estreptozotocina. A associação desses com o inibidor da sintetase do óxido nítrico (L-NAME) permitiu novamente que os animais desenvolvessem neuropatia diabética, dados que reforçam as teorias de que fluxo contínuo de glicose através da via dos polióis limita a síntese de óxido nítrico por causar depleção de NADPH, e a diminuição de óxido nítrico resulta em vasoconstrição, isquemia e diminuição da velocidade de condução nervosa (66).

Também tem sido sugerido que uma deficiência do fator de crescimento do nervo (*NGF, nerve growth factor*) esteja implicada na patogênese da neuropatia diabética (68). Em ratos com diabetes por estreptozotocina de longa duração, observou-se correlação entre as alterações no fator de crescimento do nervo e as observadas na inervação miocárdica, avaliada através de métodos radioisotópicos (69).

Em ratos normais desmamados e alimentados com uma dieta deficiente em alfa-tocoferol, foi observada peroxidação lipídica endoneural, que se associou ao desenvolvimento de neuropatia sensitiva (70), o que sugere que o estresse oxidativo em um rato normal produz sinais de neuropatia. A queda do estresse oxidativo poderia ser a principal função dos inibidores da aldose-redutase, assim como a elevação da atividade da glutathione (principal alvo

mitocondrial para a detoxificação de peróxido de hidrogênio) e o aumento de radicais de oxigênio reativos (67).

Mesmo na ausência de DM, outros aspectos têm sido relatados para causar dano neural. A dislipidemia tem sido descrita como um fator relacionado a PNP (19,71). Os ácidos graxos livres (AGL) podem estar em concentração aumentada no plasma devido a adiposidade visceral, componente central da síndrome metabólica, e poderiam contribuir para o desenvolvimento da resistência insulínica, bem como para a patogênese da PND (72,73).

Nos neurônios, a resistência insulínica (RI) também foi relacionada com PND: devido à disfunção mitocondrial e estresse oxidativo pelo rompimento de via de sinalização PI3K/Akt, ocorre ainda mais lesão nas fibras nervosas (74).

Estudos com ratos alimentados com dietas com alto teor de gordura mostraram que as lipoproteínas plasmáticas, especialmente as LDL, se modificaram por oxidação e glicação, e essas LDL modificadas podem se ligar a receptores extracelulares (LDL oxidada LOX1, receptor toll-like-4, e RAGE) (75) desencadeando cascatas de sinalização que ativam a NADPH oxidase e levam ao estresse oxidativo no nervo (76). Adicionalmente, o colesterol também tem sido descrito como capaz de causar apoptose em neurônios (72).

A hipertensão arterial, outro componente da SM, tem sido relacionada com a PND, pois o sistema renina-angiotensina (SRA), que controla a pressão arterial, encontra-se hiperativo na presença de obesidade e pode contribuir para o desenvolvimento do DM2 (em parte, através da promoção de RI e da secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo) (77). Estudos clínicos randomizados (78) e experimentais com ratos diabéticos (79)

mostraram que inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) podem melhorar a PND.

### 3.6 Prevalência e fatores associados à PNP em diabéticos

A prevalência das polineuropatias varia conforme a população avaliada e os tipos de métodos de diagnóstico empregados. Em geral estudos clínicos têm descrito a prevalência de polineuropatia em diabéticos (PND) como sendo de aproximadamente 30% dos pacientes hospitalizados e 20-30% em pacientes de ambulatório (80).

Muitos estudos têm apontado a hiperglicemia crônica como o fator mais importante na disfunção das fibras nervosas, devido ao processo inflamatório resultante das alterações enzimáticas e imunológicas que diminuem e/ou alteram a condução nervosa (7). Diante disso, dois grandes estudos multicêntricos prospectivos em indivíduos com DM1 do Canadá e Estados Unidos demonstraram a importância de um controle metabólico intensivo para a prevenção da incidência e evolução das complicações microvasculares e neurológicas.

O estudo *Diabetes Control and Complications Trials* (DCCT), ensaio clínico controlado (n=1.441 indivíduos ambos os sexos, com idade entre 13 a 39 anos, randomizados para o grupo tratamento intensivo ou o grupo de tratamento convencional com insulina) mostrou uma redução de 64% na incidência da PND no grupo com melhor controle glicêmico (81). O *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) (n=1.375 indivíduos - 90% da amostra do DCCT) mostrou que os benefícios da terapia intensiva, tanto na incidência e progressão da PND como nos eventos cardiovasculares, persistiram por 13-14 anos após o final do DCCT (82).



Contudo, a PND que ocorre no Diabetes tipo 1 quando comparada com a PND desenvolvida pelo diabetes do tipo 2, parece não se relacionar com os mesmos fatores de risco para progressão. Estudo prospectivo no Reino Unido, que avaliou a importância do controle metabólico em indivíduos com DM2, o *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), buscou obter níveis glicêmicos menores do que pacientes tratados convencionalmente e demonstrou que a terapia intensiva, apesar de prevenir complicações microvasculares, não diferiu na incidência e progressão das alterações neuropáticas (57)

Além do UKPDS, outro estudo americano prospectivo semelhante, o *Veterans Administration Prospective Study* (VADT) (n=1791 indivíduos com DM2, idade média de 60 anos) também não conseguiu mostrar nenhum benefício da terapia intensiva em quaisquer complicações microvasculares em 5,6 anos de seguimento (83).

Além do controle glicêmico, alguns estudos epidemiológicos avaliaram a prevalência das polineuropatias em indivíduos com diabetes mellitus, tanto do tipo 1 como do tipo 2, com idades entre 18 e 70 anos, ambos os sexos, e observaram que as prevalências de PND aumentaram com a idade e a duração do diabetes (84–88).

Como exemplo, no Reino Unido, Young et al (1993) (n = 6.487) reportou uma prevalência de 28% de PND (22.7% nos indivíduos DM1 e 32.1% nos DM2) (84). Em um estudo multicêntrico na Itália, Fedele, D. et al, (1997) (n= 8.757) reportou uma prevalência de 32.3% (14.6% nos indivíduos DM1 e 85.7% nos DM2) (89). Na Espanha, no estudo de Cabezas-Cerrato et. al. (1998) (n=2.644) a prevalência de PND foi reportada em 22.7% (12.9% nos DM1 e 24.1% nos DM2) (85). No Iran, estudo de Kiani, J. et al (2013) (n=600)

a PND esteve presente em 45.7% da população avaliada (21.5% em DM1 e 49.3% em DM2). Neste último, além da duração do diabetes, o nível de escolaridade foi independentemente associado com PND em indivíduos com DM1. Nos DM2, além da duração do diabetes, a história de úlceras nos pés, idade, peso corporal, nível educacional e o sexo masculino foram os fatores independentemente associados à PND (86).

Em outros dois estudos semelhantes, mas somente com indivíduos DM2, Karki, D.B. et al (2016) (n=271, idade média de  $59.81 \pm 22.85$  anos) a prevalência encontrada de PND foi de 58.7% (87), LI, L. et al (2015) (n=3.359) reportou uma prevalência de PNP na população da província de Guangdong na China em 33.1%. Nestes, além da idade e a duração do diabetes, a HbA1c foi um fator de risco para a presença de PND (90).

A prevalência da PND em indivíduos com DM2 aumenta com a idade como demonstrado em diferentes estudos (91–95). Em geral, 50% destes indivíduos (que estão na faixa etária de 50-60 anos ou mais) têm apresentado maior prevalência de disfunção de fibras nervosas, como demonstrado no estudo de Young et al (1993) (84), Gregg, Edward W. et al (2007) (94) e no estudo transversal de Kisozi, T. et. al (2017) (96). A prevalência da PND também se eleva a cada década de vida (11,80,97). No estudo de Young et al. (1993), a prevalência da PND aumentou de 5% na faixa etária de 20 a 29 anos para 44,2% na faixa etária de 70 a 79 anos (84).

Assim como a prevalência da PND aumenta com o maior tempo de duração do diabetes (98), estudos com indivíduos de ambos os sexos, mostraram que a PND, muitas vezes assintomática, pode já estar presente no momento do diagnóstico do diabetes, como reportado em 1998, no estudo *UK*

*Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (n = 3.867, mediana de idade 54 [48-60] anos) a prevalência foi de 13% (57); Em 2003, no estudo AusDiab (*Australian Diabetes Obesity and Life-style study*) (n = 2468, ambos os sexos, 73±10 anos) a prevalência de 7.1% (88). Já, em 2017, em estudo transversal (n=248, média de idade 54±12.6 anos) a prevalência de PND foi de 29.4% dos recém diagnosticados com DM2 (96).

A prevalência de PND reportada em indivíduos com DM1 em um estudo prospectivo multicêntrico - EURODIAB (n=1.668 homens e 1.582 mulheres, com idade 32,7±10,2 anos) foi de 28.5% no basal. Após seguimento de 7,3 ± 0,6 anos do estudo, com um número amostral de 1.172 indivíduos sem PND na linha de base, houve uma incidência cumulativa de 23.5% de PND (276 indivíduos desenvolveram polineuropatia ao longo dos anos). Neste estudo, a incidência de PND foi associada à fatores de risco cardiovasculares potencialmente modificáveis, incluindo um nível elevado de triglicérides, índice de massa corporal, tabagismo e hipertensão (18). A doença cardiovascular no início do estudo foi associada ao dobro de risco de PND, independente dos fatores de risco cardiovascular (99).

Dessa forma, estudos epidemiológicos observaram que outros fatores além do controle glicêmico e duração do diabetes (19,100), particularmente os de risco cardiovasculares, poderiam estar envolvidos no desenvolvimento das PNDs. Em especial, a obesidade abdominal foi associada tanto em estudos epidemiológicos como prospectivos (isoladamente ou em combinação com outros componentes da síndrome metabólica e o controle metabólico), e demonstrou ser um fator de maior impacto na progressão neuropática no diabetes (101–103).

Estudos que avaliaram obesos com DM2 como o estudo de Tomic et al. (2003) (n=156) (102) e estudo de Boyras et al, (2010) (n=70) demonstraram que a prevalência de PND também foi maior no grupo com IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> (101). O grupo obesidade apresentou níveis maiores de lipoproteínas de baixa densidade e pressão sistólica diastólica maior quando comparado ao demais grupos de peso normal ou sobrepeso (102).

A presença de hipertrigliceridemia de jejum também foi relacionada à progressão de neuropatia periférica (18). Após 7,3 ±0.6 anos de seguimento, o estudo EURODIAB também estabeleceu uma associação significativa entre os níveis séricos de colesterol e triglicérides em jejum com o desenvolvimento de neuropatia diabética (18,104). Em 2009, em outro estudo multicêntrico (n=427) a presença de altos níveis de triglicérides séricos correlacionou-se à rápida progressão de PND em indivíduos com DM (19).

Muitos estudos têm demonstrado a associação de fatores antropométricos com a presença de polineuropatia periférica entre diabéticos (100,105). A estatura corporal foi considerada um fator de risco adicional para polineuropatia em homens diabéticos principalmente (93). Foi observado que o risco de lesão nervosa aumentou com o maior comprimento do nervo em diferentes estudos (106–108). Quanto maior o comprimento do nervo, mais prolongado é o tempo para a recuperação completa do nervo lesionado (109). No entanto, este risco se estende apenas aos axônios sensoriais e não parece envolver as fibras motoras (110).

Estudo de Robinson et al (1992) observou que homens diabéticos mais altos, com média de idade 60 [40-70] anos, apresentaram menores amplitudes dos nervos sensoriais nas avaliações eletrofisiológicas sem nenhuma

correlação com o índice de massa corporal ou controle metabólico, e estatura foi um fator de risco independente para polineuropatia sensorial nesses indivíduos diabéticos (110).

Cheng, Yling et. al (2006), também demonstrou que pacientes diabéticos mais altos têm maior risco de perda sensorial periférica do que pacientes diabéticos mais baixos e, portanto, podem estar em maior risco de úlceras de extremidades inferiores como também de amputação. A cada aumento de 10 centímetros (cm) na estatura corporal houve associação significativa com maior risco de amputação de membros inferiores, principalmente no sexo masculino. O risco de PND foi significativamente maior entre os indivíduos com estatura maior de 1.75 metros (109).

Independente de outros fatores, estudos também têm demonstrado que entre os indivíduos com diabetes, o sexo masculino apresenta maior prevalência das PND (18,94,95,106,109,111).

A relação entre tabagismo e PNP também tem sido descrita em alguns estudos em indivíduos diabéticos (112). Em um estudo foi observado que fumantes atuais ou ex-fumantes foram significativamente mais propensos a desenvolver PNP do que indivíduos que nunca fumaram e ainda a prevalência de PNP se elevou com o aumento do número de maço fumado por ano. Pacientes que consumiam quantidade maior ou igual a 30 pacotes/ano foram 3,32 vezes mais propensos a desenvolver PNP do que os que fumavam menos do que esta quantidade (113).

Em suma, em diabéticos os fatores associados ou de risco mais importantes para PNP são o mau controle glicêmico, idade, duração do

diabetes, obesidade visceral, altura, hipertensão, idade, tabagismo, e dislipidemia (80).

### **3.7 Fatores associados à presença de PNP em indivíduos sem o diagnóstico de diabetes.**

Em 1993, o estudo longitudinal *Rochester Diabetic Neuropathy Study* (n=380) encontrou uma prevalência de polineuropatia em 54% dos indivíduos diabéticos avaliados. Contudo, também reportou que 10% da amostra apresentou déficits neurológicos atribuídos a causas não diabéticas (40).

Outro estudo, em 2008, o estudo multicêntrico MONICA (Monitoramento Tendências e Determinantes sobre Doenças Cardiovasculares)/ KORA (Pesquisa Cooperativa na Região de Augsburg) (n = 393 indivíduos na faixa etária de 25-74 anos com DM2, Intolerância à glicose diminuída/pré-diabetes, e normais) reportou uma prevalência na amostra em questão de 28% em DM2, 11,3% naqueles com hiperglicemia de jejum, 13% em tolerância diminuída à glicose/pré-diabetes, e os indivíduos sem alteração dos níveis de glicemia representaram 7,4%. Os dados encontrados como a idade, doença arterial periférica e circunferência da cintura foram independentemente associados à presença de PNP (12).

Em um estudo semelhante nos Estados Unidos, Gregg, E.W. et al. (2007) (n = 3.607 indivíduos com faixa etária maior de 56,7 anos) em seu estudo reportou prevalência de PNP de 19,4% nos DM2, 11,9% nos indivíduos com tolerância diminuída à glicose / pré-diabetes, e 10,5% naqueles com os

níveis glicêmicos normais, e 16.6% naqueles sem o diagnóstico de diabetes (98).

Lu, Bin et al. (2013) em um estudo transversal “ShangHai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS)” determinou a prevalência e os fatores associados à PNP em 2.035 indivíduos de ambos os sexos de uma população chinesa. A prevalência de PNP em diabetes mellitus foi de 8,4%, indivíduos com tolerância diminuída à glicose /pré-diabetes representaram 2,8%, e normais 1,5%. Entre os sujeitos sem o diagnóstico de DM, a prevalência de PNP foi mais frequente nos indivíduos mais velhos, com maior medida da cintura, com os níveis de glicose plasmática pós-prandial de 2 horas aumentados, e hipertensos. Entre os indivíduos com tolerância diminuída à glicose, a idade e o nível de glicose plasmática pós-prandial de 2 horas aumentado se associaram independentemente à PNP. Entre os diabéticos, a PNP foi associada com a glicose plasmática em jejum, duração do diabetes e diminuição da taxa de filtração glomerular.

Estudos demonstraram que sinais de PNP também ocorrem em adultos com mais de 40 anos, que também não haviam sido identificados com DM, mas com glicose de jejum aumentada (mas não acima de 125 mg/dL) (114). Outra publicação mostrou que cerca de 40% dessa perda progressiva das fibras nervosas sem causa etiológica ocorre na presença de tolerância diminuída à glicose (12,115–117) em indivíduos com pré-diabetes (12,118). Segundos especialistas, a PNP quando associada à IGT se mostrou clinicamente semelhante à neuropatia diabética precoce, com lesões preferencial nas fibras nervosas finas, resultando em dor e disfunção autonômica (106,115,119–123).

Estudos têm relacionado o peso corporal como um fator de risco para a presença da PNP (109,124). Dados do estudo “*Study of Women’s Health Across the Nation*” demonstraram que 27.8% das mulheres com disfunção nervosa periférica tinham o IMC mais alto e maior medida da circunferência da cintura (105). Em outro estudo, entre 58 indivíduos com obesidade mórbida, houve evidência de disfunção axonal de fibras finas, apesar de todos os indivíduos serem assintomáticos para PNP (125).

Em 2011, um estudo envolvendo adultos com idade maior de 40 anos (n=2514) avaliou a relação da obesidade com a presença de PNP e mostrou que o grupo com índice de massa corpórea maior que 30 Kg/m<sup>2</sup> apresentou maior prevalência de PNP quando comparado ao grupo de indivíduos de peso normal. Além disso, o risco aumentou quando a obesidade se associava à síndrome metabólica (20). O risco foi duas vezes maior nos obesos. O mecanismo pelo qual a obesidade confere um risco maior de neuropatia periférica não é totalmente claro. A adiposidade está associada à idade, aumento do estresse oxidativo, citocinas pró-inflamatórias e dislipidemia (126,127), que pode danificar os nervos periféricos, mesmo na ausência de hiperglicemia (128–130).

Em 2012, estudo transversal com obesos mórbidos realizado por nosso grupo mostrou que a PNP estava presente em 17% dos indivíduos avaliados, e esta, se associou com a glicemia aumentada de jejum. Entre os indivíduos com SM, mas sem o diagnóstico de DM, houve tendência a associação com baixos níveis séricos de vitamina B12 e com níveis diminuídos de HDL-colesterol (131). Em 2015, em um segundo estudo, quando avaliamos somente os pacientes sem a presença de DM, encontramos 11% de PNP na amostra,



e a PNP se correlacionou a presença de níveis séricos de HDL colesterol diminuído (132).

No seu estudo, Miscio, G. et al. (2005) recrutou pacientes obesos não diabéticos (mediana de idade 38.9 [20-60] anos) com sensibilidade e reflexo Aquileu normais e sem sintomas de comprometimento de nervoso e comparou com controles pareados por idade e sexo. O grupo obeso apresentou uma diminuição significativa da amplitude do potencial de ação muscular composto dos nervos tibial e peroneal e diminuição da amplitude do potencial de ação sensorial de todos os nervos. A maioria dos limiares sensoriais foi alterada no grupo dos obesos (133). O risco de progressão de PNP aumentava quando a obesidade se associava à síndrome metabólica (20,134).

A cintura aumentada como um componente da SM, também tem sido associada a PNP. Estudos mostraram que os sujeitos com PNP apresentaram maior circunferência da cintura do que os sem PNP entre os indivíduos sem diabetes (97). Em outra publicação em 2001, autores demonstraram que cada centímetro de aumento na CC, foi associada com 4% de aumento na razão de verossimilhança (LR, em inglês) de polineuropatia (135).

Ainda na ausência de DM, a ocorrência de PNP também tem sido associada a presença de síndrome metabólica e seus componentes (134), como resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia e obesidade central (16). Todos esses componentes individuais da SM têm sido implicados como fator de risco não somente para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (16,18), mas também para neuropatia de pequenas fibras (7,17,71,136,137).

A presença de HAS também foi descrita em estudos como fator de risco para o PNP (17) e alguns estudos com animais, relataram a melhora da PNP com uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (138).

Característico da SM, o aumento da concentração de ácidos graxos livres no plasma que induz um estado pró-inflamatório (139), também contribui para o desenvolvimento da RI (também relatada em alguns estudos como fator de risco para o desenvolvimento de PNP (121,140,141).

Alguns estudos mostraram também a associação da dislipidemia com a presença de PNP e vários mecanismos subjacentes têm sido identificados (19,141,142). Em estudo *in vitro*, foi observado que os ácidos graxos livres foram capazes de causar danos direto às células de Schwann (SC) (73), e promover efeitos sistêmicos, tais como a liberação de citocinas inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos (143). O estudo citado, realizado em 2011, demonstrou a lipotoxicidade induzida por ácido palmítico (PA) em culturas de células de Schwann cultivadas em concentrações normais e elevadas de glicose. Também mostrou que as células de Schwann quando expostas a níveis elevados de PA, dependendo da dose e tempo, exibem uma perda na viabilidade celular pela diminuição de cálcio no retículo endoplasmático, seguido por um aumento significativo de agentes de estresse oxidativo que induziram a despolarização da membrana mitocondrial resultando em apoptose e morte celular. O efeito citotóxico foi maior em culturas SC cultivadas sob condições de altas concentrações de glicose (73).

A idade, também tem sido descrita como um fator para o desenvolvimento de PNP, como no estudo como o de Martin, CL et al, quando comparou pacientes com neuropatia com idade avançada e pacientes sem

neuropatia (93). A atribuição do aumento de idade para maior prevalência de PNP, pode ser pelo número de fibras nervosas diminuídas, uma redução no diâmetro do nervo e mudanças na membrana da fibra característicos do envelhecimento (105). Em estudos em indivíduos normais, não diabéticos, a função neurológica, especialmente o limiar de percepção de vibração (VPT), mostrou deteriorar-se com o avanço da idade (144). Outros estudos com testes de condução nervosa demonstraram que indivíduos com idade mais avançada apresentaram latências mais longas, amplitudes menores e velocidades mais lentas nos testes de condução nervosa, quando comparados àqueles na faixa etária mais jovem. Mulheres apresentaram latência mais curta nos membros superiores e latência mais longa nos membros inferiores quando comparadas aos homens. A amplitude observada nos jovens é muito maior do que em idosos. Os valores de amplitude mais altos são vistos após uma idade de 60 anos. O aumento do edema encontrado em idosos, juntamente com o aumento da resistência da pele, também pode ter sido um problema na redução da amplitude observada com o envelhecimento (105).

Estudo mostrou que o risco de PNP aumenta com estatura maior (109). No estudo de Kote et al. (2013), os homens apresentaram risco significativo de PNP 1,27 vezes maior do que as mulheres. O risco de neuropatia periférica aumentou em indivíduos com medida de altura maior que 1.67 metros nos homens e 1.59 cm nas mulheres(107). Estudos justificam essa associação devido ao fato que a medida que a altura aumenta, os comprimentos das fibras nervosas também aumentam e a área de superfície dos axônios fica mais exposta e o dano neural é maior (145).

A PNP, como descrita, é um distúrbio distal, e se manifesta primeiramente nos pés, e portanto, claramente um processo dependente do comprimento, embora a fisiopatologia subjacente a este fenômeno não é compreendida (80). Estudos têm demonstrado que a disfunção de nervos mais longos, estão fortemente associados à ausência de percepção vibratória (144,146,147).

A apneia obstrutiva do sono (AOS), um transtorno do sono caracterizado pela interrupção repetida da ventilação durante o sono, é altamente prevalente em pacientes com obesidade, além de participar de forma sinérgica na ocorrência de comorbidades cardiometabólicas, levando a um elevado risco cardiovascular (148). A hipoxemia intermitente recorrente na AOS tem sido apontado como um fator de risco independente para o dano axonal de nervos periféricos, podendo levar a polineuropatia periférica (149). Em 2001, um estudo relatou que a hipoxemia intermitente recorrente na AOS foi um fator de risco independente para o dano axonal dos nervos periféricos (150).

Estudos clínicos randomizados têm nos mostrado a importância das mudanças de estilo de vida como estratégias para a redução de riscos de morbidade e mortalidade nos indivíduos com obesidade (151,152).

Em estudos que avaliaram a desnervação intra-dérmicas através de biópsias cutâneas foi observado um aumento da densidade de fibras nervosas devido a adesão a prática de exercícios físicos regulares e dieta alimentar (153,154). De acordo com Singleton et al (2015), a mudança no estilo de vida e a modificação comportamental, não só favoreceram a capacidade de regeneração da inervação cutânea, mas também

representaram melhora metabólica assim como da função do nervo periférico (153). Recentemente, outro estudo de Sartor et al. (2014), investigou os efeitos do fortalecimento, alongamento e treinamento funcional em pacientes com PND avaliada através do MNSI e, após 12 semanas de intervenção, houve melhora dos sintomas e sinais de PND reportados na condição basal (155).

Apesar de todo incentivo, a baixa adesão individual aos tratamentos clínicos e a todas as medidas recomendadas no combate a obesidade, muitas vezes o tratamento na prática diária é pouco efetivo na manutenção do peso perdido (156). Como alternativa, as cirurgias bariátricas vêm sendo propostas, uma vez que diminuem significativamente o peso corporal, devido à restrição gástrica, e ou diminuição da via de absorção alimentar pela alteração hormonal envolvida no balanço energético, contribuindo diretamente para a melhora do quadro clínico do paciente (157–160).

Em muitos estudos foi demonstrado que a cirurgia bariátrica se associou a efeitos metabólicos benéficos, sendo superior ao tratamento clínico (159–161), pelas resoluções das comorbidades associadas à obesidade mórbida, como perda de peso, redução do IMC, da medida da circunferência da cintura, melhora do controle metabólico como também resolução da síndrome metabólica, HAS, quadros de dislipidemia (162,163), melhora da sensibilidade insulínica periférica (164), aumento da função nervosa simpática e parassimpática pela restauração da disfunção cardíaca e sudomotora de fibras nervosas em indivíduos com diabetes (165–168).

Contudo, apesar de todos os benefícios envolvidos, alguns estudos têm chamado a atenção para o fato de o procedimento da gastroplastia em Y de Roux poder implicar em riscos, como algumas complicações neurológicas

sensório-motoras como a presença de polineuropatia periférica, além de outros (169,170). Em estudo retrospectivo, Thaisetthawatku et al. (2004) (n=435) reportou a prevalência de polineuropatia em 16% de indivíduos submetidos a procedimentos bariátricos (171). As principais complicações neurológicas reportadas após cirurgia bariátrica são as secundárias às deficiências nutricionais decorrentes da má absorção ou restrição alimentar. As deficiências de vitamina B12, folato, tiamina, vitamina D e vitamina E são as deficiências mais frequentes (172).

### 3.8 Obesidade e os efeitos metabólicos no climatério

A maioria dos grandes estudos epidemiológicos indicam que atualmente o diabetes mellitus está intimamente ligado à obesidade. Considerada a mais importante desordem nutricional, representa um alto risco para o desenvolvimento de uma série de desordens metabólicas, HAS, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral isquêmico, entre outros (173,174). O acúmulo de gordura abdominal está intimamente ligado com a SM e RI (175), sendo o tecido adiposo visceral um órgão endócrino metabolicamente ativo, cuja disfunção é responsável pelo aumento dos ácidos graxos livres no plasma e o acúmulo inapropriado de lipídios no músculo e no fígado (141) (23). Na obesidade mórbida tais efeitos são mais frequentes e tendem a se expressar clinicamente com maior gravidade, e além disso, evidências também apontam que a expectativa de vida dos obesos é reduzida em cerca de 5 a 20 anos, com alto risco de mortalidade (32,156)

Em 2016, segundo dados epidemiológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 13% da população mundial com mais de 18 anos eram obesos ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (11% dos homens e 15% das mulheres) e cerca de 39% apresentavam sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) (38% dos homens e 40% das mulheres) (176).

De acordo com dados do estudo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), nos Estados Unidos, que avaliou cerca de 2638 homens (idade média de 46,8 anos) e 2817 mulheres (idade média de 48,4 anos), 1 em 3 adultos são obesos, ou seja, a prevalência de obesidade correspondente foi 37.7% (35,0% entre os homens e 40,4% entre as mulheres)

na população americana. Outro dado importante, 1 em 13 adultos nos Estados Unidos são considerados obesos grau III ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), o que representa aproximadamente 7,7 da população adulta (5.5% dos homens e 9.9% das mulheres) (177).

No Brasil, resultados do estudo VIGITEL, com adultos com mais de 18 anos, apontaram que a obesidade ocorre em quase 18% da população (178). Como observado também por dados recentes do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), a obesidade tem se destacado entre o sexo feminino, e a maior prevalência observada na faixa etária próxima aos 50 anos de idade (179), período que coincide com início da menopausa (30), definida como a ausência de menstruação durante 12 meses consecutivos (29).

O período de transição da pré para a pós-menopausa está associado com o surgimento de alterações metabólicas, muitas delas, características da síndrome metabólica, principalmente pelo aumento de gordura corporal central (intra-abdominal), e aumento dos níveis plasmáticos de glicose, insulina, lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol), triglicérides, e a redução de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (180).

O surgimento desses fatores de risco, pode ser um resultado direto da falência ovariana, ou em alternativa, como um resultado indireto da deficiência do estrogênio, que muitas vezes, leva a consequências metabólicas implicando na redistribuição da gordura abdominal e aumento ponderal (181,182). Este aumento de peso pode resultar em aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, câncer de mama e de endométrio (29,30). Os efeitos da menopausa nas alterações do perfil lipídico também foram mostradas em um estudo transversal que comparou homens e mulheres



pré e pós menopáusicas (n= 800, 515, 518 respectivamente) a relação entre gênero, idade, marcadores séricos para doença vascular. No estudo, mulheres pós menopáusicas apresentaram maior IMC e níveis séricos de triglicérides quando comparadas as pré menopáusicas além de níveis séricos de HDL colesterol diminuídos (183).

De acordo com Rolim et al, 100% dos indivíduos com o diagnóstico de disfunção autonômica sintomática apresentaram diagnóstico de polineuropatia periférica clássica (184). Poucos estudos avaliaram a relação da menopausa com a disfunção nervosa periférica. Contudo, já foi observado que em mulheres pós-menopáusicas, o aumento significativo nos valores de colesterol total, triglicérides, LDL colesterol e uma diminuição nos valores de HDL colesterol, estava relacionado com a presença de sinais de disfunção autonômica (observados pela diminuição dos testes de variabilidade da frequência cardíaca). A presença de dislipidemia foi associada independentemente com a presença de disfunção nervosa autonômica nessas mulheres após menopausa (185), e o mesmo foi relatado em estudos que avaliaram mulheres pós menopáusicas na presença de obesidade (186,187).

### 3.9 Avaliação diagnóstica de polineuropatia

Primeiramente, na avaliação diagnóstica de polineuropatia diabética sensitivo-motora, é necessário excluir outras causas secundárias de polineuropatia, como alcoolismo, hipotireoidismo descompensado, disproteinemias, anemia, uso de drogas potencialmente neurotóxicas, sinais de compressão medular (41).

A avaliação clínica das polineuropatias deve abranger a história neurológica do paciente, exame físico e uso de instrumentos validados de avaliação de fibras finas e grossas.

#### *Velocidade de condução nervosa*

Os testes eletrofisiológicos são descritos pelo importante papel na detecção, caracterização e avaliação da progressão das diferentes formas de neuropatia diabética. Nos estudos de condução nervosa, os nervos sensitivos ou motores são estimulados com o subsequente registro do potencial de ação sensitivo ou motor. O teste avalia adequadamente fibras grossas (mielinizadas) e, dos vários parâmetros que são úteis para a avaliação da neuropatia, geralmente se utilizam a latência, a velocidade de condução e a amplitude. À eletromiografia, considera-se portador de polineuropatia diabética o paciente que apresenta alteração da condução (velocidade, amplitude ou latência) em pelo menos dois nervos (35,46).

Contudo, os testes eletrofisiológicos, além de não avaliarem fibras finas, apresentam outras desvantagens, pois o teste requer uma avaliação

demorada, custo elevado e, por vezes, invasiva e dolorosa, o que inviabiliza seu uso como um método de *screening* (188).

Como os testes de velocidade de condução nervosa avaliam apenas a função de fibras grossas e não a atividade das fibras finas (189), não detectam as polineuropatias precocemente (190). Fibras finas constituem 79,6% a 91,4% das fibras nervosas periféricas e suas lesões são a base da gênese da PND dolorosa (191,192). A perda de sensação por meio da disfunção de fibras grossas desempenha um papel-chave no desenvolvimento de ulceração, predispondo esses indivíduos às lesões. Entretanto, é a disfunção de fibra fina que tem sido descrita como fundamental para a gênese das ulcerações dos pés por meio do efeito da função sudomotora, percepção do calor e dor (193).

### ***Testes de sensibilidade***

#### *Teste de sensibilidade vibratória*

Nesse aspecto, têm sido feitas avaliações parcialmente subjetivas com a técnica do diapasão de 128Hz e, mais objetivamente, com aparelhos como o Biothesiometer, o Vibraton II e o Euroesthesiometer (46,194).

O diapasão de 128Hz é utilizado (imediatamente após ter sido submetido à vibração) na segunda falange e, dorsalmente, no primeiro pododáctilo de um dos pés, com o paciente em decúbito dorsal. O indivíduo sem comprometimento importante da sensibilidade vibratória perceberá a vibração, e ser-lhe-á solicitado, então, informar quando deixar de percebê-la.

Pacientes com marcado comprometimento de fibras grossas não percebem a vibração. Devido à simplicidade desse teste, ele pode ser utilizado em associação com outras medidas na avaliação da presença de neuropatia, como recomendado, por exemplo, no escore de rastreamento de Michigan (195).

O *Biothesiometer* (o mais utilizado na literatura) é um instrumento eletromecânico que vibra de acordo com uma escala própria, permitindo avaliar as fibras sensitivas grossas mielinizadas quantitativamente. Embora avalie a sensibilidade vibratória da mesma forma que o diapasão, possui a vantagem de poder quantificar o limiar de percepção vibratória. Além disso, é capaz de detectar alterações de sensibilidade mais precocemente que o diapasão e apresenta melhor reprodutibilidade (o diapasão tem grande variabilidade inter-examinador) (46). Os valores do teste são dados em volts. Armstrong e Young observaram que 25 volts é o ponto de corte para a presença de pé em risco de ulceração neuropática. Entre 11 e 25 volts, a sensibilidade vibratória está diminuída, mas o risco para ulceração neuropática é menor (46).

#### *Teste de sensibilidade tátil*

A sensibilidade pode ser avaliada pelo monofilamento de *Semmes-Weinstein* (estesiometria). A estesiometria é um método eficaz para detectar pés diabéticos em risco de ulceração, conforme Kumar et al. (1991) (196). O teste é baseado no princípio de que a força necessária para curvar um determinado fio é a mesma, em todas as tentativas, o que permite uma boa reprodutibilidade do método. Os monofilamento de *Semmes-Weinstein* têm

sido recomendados para avaliar se o pé de diabéticos está em risco de ulceração e amputação, tendo sido recomendados com essa finalidade no *International Consensus on the Diabetic Foot*. Quando o monofilamento foi aplicado nos pontos de maior pressão na região plantar do pé e num ponto do dorso do pé, Armstrong observou que o resultado de mais de três erros nos dez pontos testados correspondeu à ocorrência de pé em risco de ulceração neuropática (197). No instrumento de avaliação de neuropatia proposto pelo grupo da Universidade de Michigan, o monofilamento é aplicado no mesmo local do diapasão, porém com o pé apoiado

#### Teste da capacidade de discriminação térmica

Um teste mais grosseiro é utilizado na prática: solicita-se ao paciente informar se a temperatura é fria ou morna, utilizando como padrão de frio o cabo do martelo de exame neurológico (de metal) e como padrão de morno, a parte de borracha (35).

#### Teste de capacidade de discriminação da corrente elétrica

Avalia o comprometimento de fibras grossas e finas. Os resultados se correlacionam com a velocidade de condução nervosa motora e sensitiva e com os limiares de percepção térmica e dolorosa (35).

### **Avaliação Fibra Fina**

#### *Biópsia do nervo*

É um procedimento invasivo altamente especializado cuja identificação e realização requerem experiência e habilidade neurocirúrgicas. Foi

tradicionalmente utilizada para quantificar a densidade das fibras nervosas mielinizadas (198).

### *Biópsia da pele*

A biópsia da pele, um procedimento minimamente invasivo, permite a quantificação morfométria da IENFD (*IENFD, Intraepidermal nerve fiber density*), mais comumente expressa como número de IENF por comprimento da secção (IENF/mm) (199). A biópsia da pele com *punch* circular descartável de 3mm é fácil de realizar e permite, após o processamento adequado, a visualização das fibras nervosas da glândula sudorípara, dérmica e epidérmica (200). A biópsia de pele realizada geralmente 10 cm acima do maléolo lateral e analisada de acordo com as diretrizes internacionais usando microscopia, tem sido considerado um procedimento padrão-ouro para diagnóstico de PND precoce (201). Esse parâmetro diminui com a idade, mas não parece ser influenciado pela altura como demonstrado em um estudo que avaliou a presença de polineuropatia em ambos os sexos em 188 indivíduos saudáveis (202).

No diabetes mellitus, a degeneração precoce das fibras nervosas intraepidérmicas é induzida e há uma regeneração mais lenta, mesmo quando não há evidência de neuropatia. A biópsia de pele tem um valor especial no diagnóstico de neuropatia de fibras finas quando os estudos de condução nervosa são normais. Também pode ser repetido para estudar a natureza progressiva da doença e também tem o potencial de estudar a regeneração de fibras nervosas e, portanto, os efeitos do tratamento (200).

### *Microscopia confocal da córnea*

A microscopia confocal da córnea (MCC) é uma técnica oftalmológica rápida, altamente sensível, não invasiva que permite a visualização em vivo do plexo nervoso sub-basal na camada de *Bowman* da córnea (203). Estudos têm mostrado que a MCC pode observar as alterações na inervação da córnea e detectar precocemente a perda de fibra nervosa sensitiva da córnea na PND (204). Em um estudo que avaliou 30 indivíduos com DM1 houve maior sensibilidade e especificidade com a MCC do que com os testes de fibra intraepidérmica (205).

### **Disfunção sudomotora**

#### *Neuropad*

Recentemente, estudos têm demonstrado que através do teste de diagnóstico Neuropad® (*Trigocare International GmbH, Wiehl-Drabenderhohe, Germany*), é possível avaliar a polineuropatia distal simétrica e a disfunção de fibras finas (206–208). O teste é um adesivo projetado para medir a hidratação da pele. O adesivo contém um complexo de sal azul (Cloreto de cobalto-II anidro), que muda sua cor para rosa quando em contato com as moléculas de água deixadas pela transpiração (suor) (206). Se não houver umidade adequada após o tempo de 10 minutos de absorção, o adesivo aderido na sola de ambos os pés, entre o primeiro e segundo metatarso, permanecerá azul ou então se mostrará um mosaico azul/rosa irregular, o que pode indicar algum nível de dano nas fibras finas periféricas e/ou na atividade simpática periférica que regulam o suor nos pés, favorecendo à disfunção nas glândulas sudoríparas (207,209).

Estudos apontaram que a disfunção sudomotora, associada à redução da sudorese plantar contribui significativamente para a patogênese das úlceras do pé diabético (210–212).

No estudo de Ponirakis et al. (2014), que comparou a sensibilidade e especificidade do teste Neuropad® com outros testes de triagem para PND, o Neuropad® apresentou uma alta sensibilidade, mas moderada especificidade em relação às avaliações de neuropatia de fibras grossas, respectivamente: NDS (>2), 70% e 50%; limiar de percepção de vibração (> 14 V), 83% e 53% e; velocidade de condução nervosa motora peroneal, 81% e 54%. No entanto, a precisão diagnóstica do Neuropad® foi significativamente melhorada contra a medida do comprimento da fibra nervosa corneana (<14 mm/mm<sup>2</sup>), com sensibilidade e especificidade de 83% e 80%, respectivamente. Além disso, na avaliação da área sob a curva para o comprimento da fibra nervosa da córnea, foi significativamente maior (85%) do que no teste de velocidade de condução nervosa motora peroneal (70%,  $p=0,03$ ). Para os sintomas neuropáticos, a sensibilidade foi de 78% e a especificidade foi de 60% (211).

#### *Teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor*

O teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor (QSART, *Quantitative Sudomotor Axon Reflex Testing*) avalia a função sudomotora analisando a resposta de suor local à iontoforese da acetilcolina (213). No estudo de Low, VA et al. (2006) mostrou ser altamente sensível para detectar a neuropatia de fibra fina (NFF) distal (214).



## **Sistemas de pontuação clínicos**

Para avaliação epidemiológica, os testes de *screening* para as PND têm sido bem aceitos, mostrando como vantagens a fácil aplicação, baixo custo e o fato de serem minimamente invasivos (215). São sistemas de pontuação clínicos que foram desenvolvidos para resumir um grande volume de informações clínicas e para serem utilizados como rastreio. A partir da avaliação da função neurológica é gerado um valor quantitativo que pode ser acompanhado longitudinalmente (188).

### ***Michigan Screening Neuropathy Instrument (MNSI)***

Dentre testes de pontuação clínicos, destacam-se o *Michigan Screening Neuropathy Instrument (MNSI)* (195). Ele tem sido amplamente usado para avaliar a presença e o grau de PND (195) como também a PNP de indivíduos sem diabetes com obesidade (124). É um instrumento validado em diabéticos (215), traduzido para o português (216). O instrumento utiliza o ponto de corte  $\geq 2,5$ , sua especificidade e sensibilidade são de 79% e 61%, respectivamente, com a vantagem de ser um exame simples e não-invasivo (195). O MNSI é composto de duas partes: um questionário com 15 questões auto-administráveis e o exame físico dos pés. O questionário apresenta questões sobre sintomas sensoriais positivos (dor, sensibilidade térmica, formigamento) e negativos (torpor), e fraqueza muscular, úlceras nos pés, calos e amputações. No exame físico, são avaliados a aparência de ambos os pés observando a presença de calosidades, pele seca, deformações, infecções ou

fissuras. A presença de úlceras, o reflexo Aquileu e a sensibilidade vibratória e a sensibilidade à pressão são os demais itens que compõem a avaliação.

Em dois estudos transversais recentes, nosso grupo avaliou 203 indivíduos de ambos os sexos com DM2 e encontrou uma prevalência de 22% de polineuropatia periférica utilizando o critério MNSI  $\geq 2,5$  (no exame físico) em combinação com a presença de pelo menos um sintoma (217). O segundo estudo, com 218 indivíduos não diabéticos com obesidade graus II e III e síndrome metabólica, e encontrou uma prevalência de 11% de polineuropatia periférica utilizando o critério MNSI  $\geq 2,5$  (no exame físico) em combinação com a presença de pelo menos um sintoma (27).

## JUSTIFICATIVA

A motivação para realizar este estudo surgiu do fato de termos observado que a maioria dos estudos epidemiológicos que descrevem PNP em pacientes com obesidade avaliam a PNP que está associada ao Diabetes Mellitus e pouco é descrito sobre a ocorrência de PNP em indivíduos com obesidade grave sem o diagnóstico de diabetes. Como tem sido observado em estudos de coorte que ser alto, ter mais idade e obeso são fatores de risco para PNP, fatores modificáveis como o aumento do peso corporal podem estar determinando o início da PNP antes mesmo do início do Diabetes Mellitus tipo 2, ou seja, corresponderia ao começo da história natural da PNP. Se este for o caso, provavelmente os fatores de risco para o PNP da obesidade e do PNP do DM2 seriam semelhantes.

Em estudos epidemiológicos, quando homens e mulheres são avaliados juntos, pessoas mais altas são incluídas e isso pode confundir os achados observados para o sexo feminino, porque ser mais alto e ser homem freqüentemente coexistem nos mesmos indivíduos dificultando, se a amostra não consistir de um número muito grande de indivíduos, entender o real fator associado. No caso das mulheres, a idade avançada é superposta com o período pós-menopausa e o fator real associado se a menopausa ou o envelhecimento é difícil de definir. Conforme descrito em pacientes com Diabetes Mellitus, PNP é um distúrbio do sistema nervoso distal e se manifesta principalmente nas extremidades dos membros inferiores (2,36). A fisiopatologia subjacente a esse fenômeno não é bem compreendida, mas estudos sugeriram que nervos mais longos poderiam ser mais propensos a

desenvolver PNP (109). O PNP de Diabetes (PND) está fortemente associado à ausência de percepção vibratória (46), conforme demonstrado em diferentes estudos transversais e prospectivos (35,44,195). Foi descrito como relacionado à idade (84–88) e sua prevalência foi maior no sexo masculino (93,95). Outros fatores de risco associados ao PND do diabetes tipo 2 em estudos transversais e longitudinais foram superfície corporal (109), índice de massa corporal (101,102), circunferência da cintura (135), hipertensão arterial (18), tabagismo (112), hipertrigliceridemia (18,19,100), HDL baixo, síndrome metabólica (27) altos níveis glicêmicos de jejum (7,81) e hemoglobina glicada alta (80,81). Não encontramos estudos procurando uma relação do estado pós-menopausa com a presença de PND ou PNP relacionada à obesidade e / ou envelhecimento.

## PROBLEMA DA PESQUISA

Qual a prevalência de polineuropatia em mulheres pré e pós menopáusicas com obesidade grave (graus II e III) sem diabetes?

A prevalência de polineuropatia em mulheres com obesidade grave (graus II e III) sem diabetes é maior nas em *pós menopausa* comparadas com as em *pré menopausa*?

A presença de polineuropatia em mulheres com obesidade grave (graus II e III) sem diabetes apresenta associação com a pós-menopausa, faixa etária, o IMC e/ou circunferência da cintura, níveis séricos de glicose, LDL - colesterol, HDL colesterol, triglicérides, vitamina B12, menor atividade física e maior risco de apneia do sono?

## HIPÓTESES

### Hipótese Nula

A prevalência de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III) sem diabetes NÃO é maior nas pacientes em *pós menopausa* comparadas com as em *pré menopausa*

A presença de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III), sem diabetes, NÃO apresenta associação com o estado pós-menopáusicos.

A presença de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III), sem diabetes, NÃO apresenta associação com a faixa etária.

A presença de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III), sem diabetes, pré e pós menopáusicas, NÃO apresenta associação com o IMC e/ou circunferência da cintura.

A presença de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III), sem diabetes, pré e pós menopáusicas, NÃO apresenta associação com níveis séricos de glicose, HbA1c, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicerídeos, vitamina B12, pouca atividade física e maior risco de apneia do sono.

### **Hipótese Alternativa**

A prevalência de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III) sem diabetes é maior nas pacientes em *pós menopausa* comparadas com as em *pré menopausa*

A presença de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III), sem diabetes, apresenta associação com o estado pós-menopáusico.

A presença de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III), sem diabetes, apresenta associação com a faixa etária.

A presença de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III), sem diabetes, apresenta associação com o IMC e/ou circunferência da cintura.

A presença de polineuropatia em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III), sem diabetes, apresenta associação com níveis séricos de glicose, HbA1c, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicerídeos, vitamina B12, pouca atividade física e maior risco de apneia do sono.

## OBJETIVO

### Objetivo Geral

Avaliar a prevalência e fatores associados a polineuropatia periférica avaliada pelo escore de Michigan (MNSI) em *mulheres pré e pós menopáusicas* com obesidade grave (graus II e III) sem diabetes, em um centro de tratamento de obesidade.

### Objetivos Específicos

- Avaliar a prevalência de MNSI positivo em *mulheres pré e pós menopáusicas* com obesidade grave (graus II e III) sem diabetes
- Avaliar se a prevalência de MNSI em mulheres com história de obesidade grave (graus II e III), se associa ou não com a pós-menopausa, faixa etária, IMC e/ou circunferência da cintura, glicemia, colesterol total, HDL colesterol ou triglicerídeos, vitamina B12 séricos, grau baixo de atividade física e risco de apneia do sono.



## SELEÇÃO DE PACIENTES

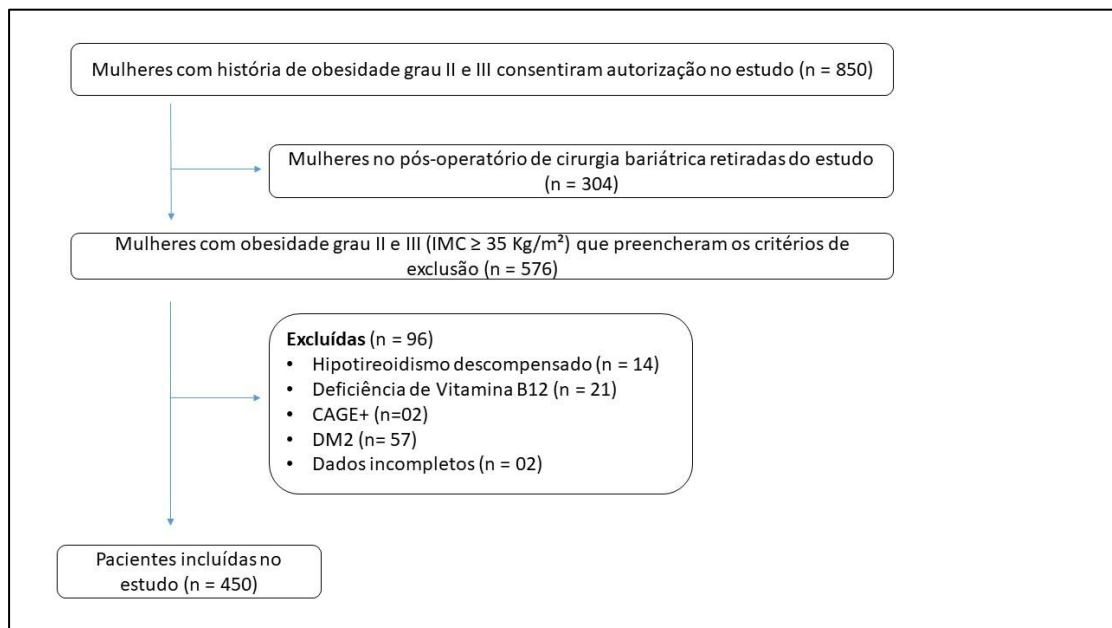


Figura 02. Fluxograma da seleção dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Feldman EL, Nave K-A, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*. 2017 Mar 22;93(6):1296–313.
2. Schmid H, Neumann C, Brugnara L. O diabetes melito e a desnervação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo. *J vasc bras*. 2003;2(1):37–48.
3. Schmid H, Matte L, Abrão L. Neuropatia Diabética. In: Lira R, Cavalcanti N, Nacional) G (Grupo E, editors. *Diabetes Mellitus*. 3rd ed. São Paulo; 2013. p. 585–607.
4. Pop-Busui R, Schmid H. Neuropatia Autonômica Cardiovascular. In: Pedrosa HC, Vilar I BA, editor. *Neuropatias e Pé Diabético*. 1st ed. São Paulo]: AC Farmacêutica; 2014. p. 42–72.
5. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology*. 2012. p. 521–34.
6. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998 Jun;15(6):508–14.
7. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956–62.
8. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285–93.
9. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*. American Medical Association; 2015 Nov 24;314(20):2172–81.
10. Pop-Busui R, Boulton AJMM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2017 Jan 20;40(1):136–54.
11. Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. American Academy of Neurology; 2016 Nov 1;87(18):1892–8.
12. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):464–9.
13. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Nov;7(11):682–90.
14. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009 Mar;10(2):393–400.

15. Callaghan B, Feldman E. The Metabolic Syndrome and Neuropathy: Therapeutic Challenges and Opportunities. *Ann Neurol.* 2013;74:397–403.
16. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Jan;30(1):8–13.
17. Pittenger GL, Mehrabyan A, Simmons K, Amandarice, Dublin C, Barlow P, et al. Small fiber neuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* Mary Ann Liebert, Inc. 2 Madison Avenue Larchmont, NY 10538 USA; 2005 Jan 3;3(2):113–21.
18. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEMM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005 Jan 27;352(4):341–50.
19. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AAF, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2009 Jul 1;58(7):1634–40.
20. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National health and nutrition examination survey 2001-2004. *Diabetes Care.* 2011;34:1642–7.
21. Hughes R a C, Umapathi T, Gray I a, Gregson N a, Noori M, Pannala a S, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain.* 2004 Aug;127(Pt 8):1723–30.
22. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci.* 2008 Oct;273(1–2):25–8.
23. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* Elsevier Inc.; 2013;27(5):436–42.
24. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int.* Deutscher Arzte-Verlag GmbH; 2018 Feb 9;115(6):83–90.
25. Parisi MCR, Moura Neto A, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, de Oliveira JEP, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr.* BioMed Central; 2016;8:25.
26. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology.* 1995 Jun;45(6):1115–21.
27. N OH, M L, D LS, S H. Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes : Association with low HDL-cholesterol. 2017;63(4):324–31.
28. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain.* European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain; 2009 Jul;13(6):582–7.
29. Teede HJ, Lombard C, Deeks AA. Obesity, metabolic complications and

- the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric*. 2010 Jun;13(3):203–9.
30. De Lorenzi DRS, Basso E, Fagundes P de O, Saciloto B. Prevalência de sobrepeso e obesidade no climatério. *Rev Bras Ginecol e Obs. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*; 2005 Aug;27(8):479–84.
  31. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):1003–13.
  32. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24;355(8):763–78.
  33. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2683–93.
  34. Hanewinckel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Peripheral neuropathies. *Handb Clin Neurol*. Elsevier; 2016 Jan 1;138:263–82.
  35. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1458–86.
  36. Hanewinckel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *European Journal of Epidemiology*. 2016. p. 5–20.
  37. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017 Sep;8(5):646–55.
  38. Boulton AJ. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Apr;14(2):141–5.
  39. ADA. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988 Jan;11(7):592–7.
  40. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):817–24.
  41. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2017 Jan 1;40(Suppl 1):S4–5.
  42. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels G-J, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):620–8.
  43. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):521–34.
  44. Gadsby R. *The Diabetic Foot in Primary Care: A UK Perspective. The Foot in Diabetes*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000. p. 95–103.

45. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120:1–34.
46. Young MJ, Veves A, Boulton AJ. The diabetic foot: aetiopathogenesis and management. *Diabetes Metab Rev.* 1993 Jul;9(2):109–27.
47. Neumann C. O diabetes melito e a desnervação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo *Diabetes and polyneuropathy of the lower limbs in the perspective of diabetologists.*
48. Schmid H. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol. ABE&M;* 2007 Mar;51(2):232–43.
49. Neumann C, Schmid H. Standardization of a computerized method for calculating autonomic function test responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30(2):197–205.
50. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010;33(2):434–41.
51. Foss-Freitas MC, Marques Junior W, Foss MC. [Autonomic neuropathy: a high risk complication for type 1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Mar;52(2):398–406.
52. Faerman I, Faccio E, Calb I, Razumny J, Franco N, Dominguez A, et al. Autonomic neuropathy in the skin: a histological study of the sympathetic nerve fibres in diabetic anhidrosis. *Diabetologia.* 1982 Feb;22(2):96–9.
53. Mendivil CO, Kattah W, Orduz A, Tique C, Cárdenas JL, Patiño JE. Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016 Jan;30(1):93–8.
54. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation.* 2007 Jan 8;115(3):387–97.
55. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285–93.
56. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977–86.
57. Group UKPDS. UKPDS. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *Lancet.* 1998;352(Ukpds 33):837–53.
58. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin Neurosci.* 1997;4(6):365–70.
59. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001 Nov 1;44(11):1973–88.
60. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care.* 1992 Dec;15(12):1902–25.
61. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, Veves A, Sharma AK, Boulton AJ, et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 1993 May;36(5):454–9.

62. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):813–20.
63. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615–25.
64. Greene DA, Stevens MJ, Obrosova I, Feldman EL. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol*. 1999 Jun 30;375(1–3):217–23.
65. Feldman EL. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem. *J Clin Invest*. 2003 Feb 15;111(4):431–3.
66. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet Med*. 1995 Jul;12(7):566–79.
67. Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, O'Brien P, Rizza R. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol*. 1986 May;19(5):425–39.
68. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Watanabe T, Yamamoto H. Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes-induced vascular injury. *J Pharmacol Sci*. 2005 Mar;97(3):305–11.
69. Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010 Feb 1;33(2):434–41.
70. Nickander KK, Schmelzer JD, Rohwer DA, Low PA. Effect of alpha-tocopherol deficiency on indices of oxidative stress in normal and diabetic peripheral nerve. *J Neurol Sci*. 1994 Oct;126(1):6–14.
71. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci*. 2008 Oct 15;273(1–2):25–8.
72. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*. 2011 Sep 13;7(10):573–83.
73. Padilla A, Descorbeth M, Almeyda AL, Payne K, De Leon M. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. *Brain Res*. 2011 Jan 25;1370:64–79.
74. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Mar;23(3):133–41.
75. Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, Backus C, Sastry AM, Lastoskie C, et al. Receptor for Advanced Glycation End Products Activation Injures Primary Sensory Neurons via Oxidative Stress. *Endocrinology*. 2007 Feb;148(2):548–58.
76. Vincent AM, Hayes JM, McLean LL, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, Feldman EL. Dyslipidemia-Induced Neuropathy in Mice: The Role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes*. 2009 Oct 1;58(10):2376–85.
77. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev*. 2012 Feb;13(2):136–49.
78. Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet (London, England)*. 1998 Dec;352(9145):1978–81.

79. Davidson EP, Coppey LJ, Holmes A, Yorek MA. Effect of inhibition of angiotensin converting enzyme and/or neutral endopeptidase on vascular and neural complications in high fat fed/low dose streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2012 Feb 29;677(1–3):180–7.
80. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:3–22.
81. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977–86.
82. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2010 May 1;33(5):1090–6.
83. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):129–39.
84. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993 Feb;36(2):150–4.
85. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). Diabetologia.* 1998 Nov;41(11):1263–9.
86. Kiani J, Moghimbeigi A, Azizkhani H, Kosarifard S. The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. *Arch Iran Med.* 2013 Jan;16(1):17–9.
87. Karki DB, Yadava SK, Pant S, Thusa N, Dangol E, Ghimire S. Prevalence of Sensory Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Correlation with Duration of Disease. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 14(54):120–4.
88. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population-based study. *Diabet Med.* 2003 Feb;20(2):105–13.
89. Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Italian Diabetic Neuropathy Committee. Diabetes Care. American Diabetes Association;* 1997 May 1;20(5):836–43.
90. Li L, Chen J, Wang J, Cai D. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obese in Guangdong province, China. *Prim Care Diabetes.* 2015 Jun;9(3):191–5.
91. Herman WH, Aubert RE, Engelgau MM, Thompson TJ, Ali MA, Sous ES, et al. Diabetes mellitus in Egypt: glycaemic control and microvascular and neuropathic complications. *Diabet Med.* Wiley-Blackwell; 1998 Dec 1;15(12):1045–51.

92. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Apr;24(2):103–11.
93. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. *Diabetes Care.* 2006 Jan 27;29(2):340–4.
94. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of Lower-Extremity Disease in the U.S. Adult Population  $\geq 40$  Years of Age With and Without Diabetes. *Diabetes Care.* American Diabetes Association; 2007 Jul 1;27(7):1591–7.
95. Parisi MCR, Moura Neto A, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, de Oliveira JEP, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr. BioMed Central Ltd.;* 2016 Dec 17;8(1):25.
96. Kisozi T, Mutebi E, Kisekka M, Lhatoo S, Sajatovic M, Kaddumukasa M, et al. Prevalence, severity and factors associated with peripheral neuropathy among newly diagnosed diabetic patients attending Mulago hospital: a cross-sectional study. *Afr Health Sci.* 2017 Jul 13;17(2):463.
97. Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, et al. Determination of Peripheral Neuropathy Prevalence and Associated Factors in Chinese Subjects with Diabetes and Pre-Diabetes – ShangHai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). Herder C, editor. *PLoS One. Public Library of Science;* 2013 Apr 16;8(4):e61053.
98. Gregg EW, Gu Q, Williams D, de Rekeneire N, Cheng YJ, Geiss L, et al. Prevalence of lower extremity diseases associated with normal glucose levels, impaired fasting glucose, and diabetes among U.S. adults aged 40 or older. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Sep;77(3):485–8.
99. Tesfaye S, Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr Diab Rep.* 2009 Dec;9(6):432–4.
100. Ugoya SO, Owolabi MO, Ugoya TA, Puepet FH, Echejoh GO, Ogunniyi A. The Association between Body Mass Index and Diabetic Peripheral Neuropathy. *Hungarian Med J. Akadémiai Kiadó ;* 2008 Mar 14;2(1):63–8.
101. Boyraz O, Saracoglu M. The effect of obesity on the assessment of diabetic peripheral neuropathy: a comparison of Michigan patient version test and Michigan physical assessment. *Diabetes Res Clin Pract. Elsevier;* 2010 Dec 1;90(3):256–60.
102. Tomić M, Poljičanin T, Pavlić-Renar I, Metelko Ž. Obesity - A risk factor for microvascular and neuropathic complications in diabetes? *Diabetol Croat.* 2003;32:73–8.
103. Wang DD, Bakhotmah BA, Hu FB, Alzahrani HA. Prevalence and Correlates of Diabetic Peripheral Neuropathy in a Saudi Arabic Population: A Cross-Sectional Study. Herder C, editor. *PLoS One.* 2014 Sep 3;9(9):e106935.
104. Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, Gandhi RA, Stevens LK, Emery C, et al. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care.* 2009 Oct 1;32(10):1896–900.



105. Ylitalo KR, Herman WH, Harlow SD. Serial anthropometry predicts peripheral nerve dysfunction in a community cohort. 2013;
106. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Jul;57(1):45–51.
107. Kote GSS, Bhat AN, K T, Ismail MH, Gupta A. Peripheral insensate neuropathy-is height a risk factor? *J Clin Diagn Res. JCDR Research & Publications Private Limited;* 2013 Feb;7(2):296–301.
108. Tseng C-H. Prevalence of lower-extremity amputation among patients with diabetes mellitus: is height a factor? *Can Med Assoc J.* 2006;174(3):319–23.
109. Cheng YJ, Gregg EW, Kahn HS, Williams DE, De Rekeneire N, Narayan KMV. Peripheral insensate neuropathy--a tall problem for US adults? *Am J Epidemiol.* 2006 Nov 1;164(9):873–80.
110. Robinson LR, Stolov WC, Rubner DE, Wahl PW, Leonetti DL, Fujimoto WY. Height is an independent risk factor for neuropathy in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract.* 1992 May;16(2):97–102.
111. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care.* NIH Public Access; 2006 Feb;29(2):340–4.
112. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2015 Aug 7;30(8):1193–203.
113. Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI. Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1990 Apr;13(4):434–7.
114. Koopman RJ, Mainous AG, Liszka HA, Colwell JA, Slate EH, Carnemolla MA, et al. Evidence of nephropathy and peripheral neuropathy in US adults with undiagnosed diabetes. *Ann Fam Med.* Jan;4(5):427–32.
115. Boulton AJM, Malik RA. Neuropathy of impaired glucose tolerance and its measurement. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(1):207–9.
116. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006 Jun;29(6):1294–9.
117. Cortez M, Singleton JR, Smith AG. Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. *Handb Clin Neurol.* Elsevier; 2014 Jan;126:109–22.
118. Gordon Smith A, Robinson Singleton J. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of the Neurological Sciences.* 2006.
119. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist.* 2008;14(1):23–9.
120. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology.* 2003. p. 108–11.
121. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients With Painful Sensory Neuropathy. *Diabetes Care.* 2001 Aug 1;24(8):1448–53.
122. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance.

- Neurology. American Academy of Neurology; 2003 Jan 14;60(1):108–11.
123. Singleton JR, Smith AG, Russell J, Feldman EL. Polyneuropathy with Impaired Glucose Tolerance: Implications for Diagnosis and Therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2005 Jan;7(1):33–42.
  124. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, Banerjee M, Burant C, Rothberg A, et al. Better diagnostic accuracy of neuropathy in obesity: A new challenge for neurologists. *Clin Neurophysiol*. 2018 Mar;129(3):654–62.
  125. Herman RM, Brower JB, Stoddard DG, Casano AR, Targovnik JH, Herman JH, et al. Prevalence of somatic small fiber neuropathy in obesity. *Int J Obes*. 2007 Feb 13;31(2):226–35.
  126. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911–9; quiz 920.
  127. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic Neuropathy: Does It Exist? *Curr Diab Rep*. Current Science Inc.; 2012 Aug 5;12(4):376–83.
  128. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17:15–21.
  129. Singer MA, Vernino SA, Wolfe GI. Idiopathic neuropathy: new paradigms, new promise. *J Peripher Nerv Syst*. 2012 May;17:43–9.
  130. Di Iorio A, Cherubini A, Volpato S, Sparvieri E, Lauretani F, Franceschi C, et al. Markers of inflammation, vitamin E and peripheral nervous system function: the InCHIANTI study. *Neurobiol Aging*. 2006 Sep;27(9):1280–8.
  131. Matte L, Schmid H. Prevalência da neuropatia diabética somática em obesos com síndrome metabólica. [Porto Alegre]: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; 2012.
  132. Nienov OH. Polineuropatia periférica em mulheres e homens obesos graves com síndrome metabólica sem diagnóstico de diabetes: prevalência e associações. 2015.
  133. Miscio G, Guastamacchia G, Brunani A, Priano L, Baudo S, Mauro A. Obesity and peripheral neuropathy risk: a dangerous liaison. *J Peripher Nerv Syst*. 2005 Dec;10(4):354–8.
  134. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356–9.
  135. Russell JW, Feldman EL. Impaired glucose tolerance--does it cause neuropathy? *Muscle Nerve*. 2001 Sep;24(9):1109–12.
  136. Zhou L, Li J, Ontaneda D, Sperling J. Metabolic Syndrome in Small Fiber Sensory Neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2011 Jun;12(4):235–43.
  137. Visser NA, Vrancken AFJE, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy Is Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2013 Apr 1;36(4):817–22.
  138. Davidson EP, Copepy LJ, Holmes A, Yorek MA. Effect of inhibition of angiotensin converting enzyme and/or neutral endopeptidase on vascular and neural complications in high fat fed/low dose streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2012 Feb 29;677(1–3):180–7.
  139. Ekberg K, Johansson B-L. Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res*. 2008 Jan;2008:457912.
  140. Barr ELM, Wong TY, Tapp RJ, Harper CA, Zimmet PZ, Atkins R, et al. Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in

- individuals with impaired glucose metabolism? The 1999-2000 AusDiab. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):1114–6.
141. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Mar;23(3):133–41.
  142. Smith a G, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:60–84.
  143. McCall KD, Holliday D, Dickerson E, Wallace B, Schwartz AL, Schwartz C, et al. Phenylmethimazole blocks palmitate-mediated induction of inflammatory cytokine pathways in 3T3L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages. *J Endocrinol*. 2010 Dec;207(3):343–53.
  144. Wiles PG, Pearce SM, Rice PJS, Mitchell JMO. Vibration Perception Threshold: Influence of Age, Height, Sex, and Smoking, and Calculation of Accurate Centile Values. *Diabet Med*. Wiley/Blackwell (10.1111); 1991 Feb 3;8(2):157–61.
  145. Gadia MT, Natori N, Ramos LB, Ayyar DR, Skyler JS, Sosenko JM. Influence of height on quantitative sensory, nerve-conduction, and clinical indices of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 1997;10(5):613–6.
  146. Sosenko JM, Gadia MT, Fournier AM, O'Connell MT, Aguiar MC, Skyler JS. Body stature as a risk factor for diabetic sensory neuropathy. *Am J Med*. 1986 Jun;80(6):1031–4.
  147. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2016 May 1;39(5):801–7.
  148. Vivodtzev I, Maffiuletti NA, Borel A-L, Grangier A, Wuyam B, Tamisier R, et al. Acute Feasibility of Neuromuscular Electrical Stimulation in Severely Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Pilot Study. *Biomed Res Int*. Hindawi Limited; 2017;2017:3704380.
  149. Dzierwas R, Schilling M, Engel P, Boentert M, Hor H, Okegwo A, et al. Treatment for obstructive sleep apnoea: effect on peripheral nerve function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Oct 20;78(3):295–7.
  150. Lüdemann P, Dzierwas R, Sörös P, Happe S, Frese A. Axonal polyneuropathy in obstructive sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 May;70(5):685–7.
  151. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA*. American Medical Association; 2010 Oct 27;304(16):1795–802.
  152. Kwagyan J, Retta TM, Ketete M, Bettencourt CN, Maqbool AR, Xu S, et al. Obesity and Cardiovascular Diseases in a High-Risk Population: Evidence-Based Approach to CHD Risk Reduction. *Ethn Dis*. 2015 Jan;25(2):208–13.
  153. Singleton JR, Marcus RL, Lessard MK, Jackson JE, Smith AG. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann Neurol*. 2015 Jan;77(1):146–53.
  154. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Jun 1;29(6):1294–9.
  155. Sartor CD, Hasue RH, Cacciari LP, Butugan MK, Watari R, Pássaro AC,

- et al. Effects of strengthening, stretching and functional training on foot function in patients with diabetic neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Dec 27;15(1):137.
156. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2683–93.
  157. de Aquino LA, Pereira SE, de Souza Silva J, Sobrinho CJS, Ramalho A. Bariatric surgery: impact on body composition after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2012 Feb;22(2):195–200.
  158. Monteiro Júnior F das C, Silva Júnior WS da, Salgado Filho N, Ferreira PAM, Araújo GF, Mandarino NR, et al. Efeito da perda ponderal induzida pela cirurgia bariátrica sobre a prevalência de síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol. Arquivos Brasileiros de Cardiologia*; 2009 Jun;92(6):452–6.
  159. Carvalho PS de, Moreira CL de CB, Barelli M da C, Oliveira FH de, Guzzo MF, Miguel GPS, et al. Cirurgia bariátrica cura síndrome metabólica? *Arq bras endocrinol metab*. 51(1):79–85.
  160. Ayoub JAS, Alonso PA, Guimarães LMV. Efeitos da cirurgia bariátrica sobre a síndrome metabólica. *ABCD arq bras cir dig*. 24(2):140–3.
  161. Schmid H, Goelzer Neto CF, Dias LS, Weston AC, Espíndola MB, Pioner SR, et al. Metabolic syndrome resolution by Roux-en-Y gastric bypass in a real world: a case control study. *Rev Assoc Med Bras*. Jan;61(2):161–9.
  162. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jun 24;39(6):902–11.
  163. Beleigoli AMR, Coelho ALB, Diniz M de FHSMTc, Lages Savassi-Rocha A, Diniz M de FHSMTc. Outcomes in glycemic control in the intermediate follow-up of Roux-en-Y gastric bypass: a Brazilian cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014 Nov;10(6):1022–7.
  164. Gastaldelli A, Iaconelli A, Gaggini M, Magnone MC, Veneziani A, Rubino F, et al. Short-term Effects of Laparoscopic Adjustable Gastric Banding Versus Roux-en-Y Gastric Bypass. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):1925–31.
  165. Casellini CM, Parson HK, Hodges K, Edwards JF, Lieb DC, Wohlgemuth SD, et al. Bariatric Surgery Restores Cardiac and Sudomotor Autonomic C-Fiber Dysfunction towards Normal in Obese Subjects with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154211.
  166. Maser RE, Lenhard MJ, Peters MB, Irgau I, Wynn GM. Effects of surgically induced weight loss by Roux-en-Y gastric bypass on cardiovascular autonomic nerve function. *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Mar;9(2):221–6.
  167. Alam I, Lewis MJ, Lewis KE, Stephens JW, Baxter JN. Influence of bariatric surgery on indices of cardiac autonomic control. *Auton Neurosci*. 2009 Dec 3;151(2):168–73.
  168. Zeve JL de M, Tomaz CAB, Nassif PAN, Lima JH, Sansana LRZ, Zeve CH. Obese patients with diabetes mellitus type 2 undergoing gastric bypass in Roux-en-Y: analysis of results and its influence in complications. *Arq Bras Cir Dig*. 2013;26 Suppl 1:47–52.

169. Fragoso YD, Alves-Leon SV, Anacleto ADC, Brooks JBB, Gama PD Da, Gomes S, et al. Neurological complications following bariatric surgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(May):700–3.
170. Hoeijmakers JGJ, Bakkers M, Blom EW, Drenth JPH, Merkies ISJ, Faber CG. [Small fibre neuropathy: knowledge is power]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156(7):A4224.
171. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Norell JE, Dyck PJB. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology.* 2004 Oct 26;63(8):1462–70.
172. Landais A. Neurological Complications of Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2014 Oct 25;24(10):1800–7.
173. Dominiczak MH. Obesity, glucose intolerance and diabetes and their links to cardiovascular disease. Implications for laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2003 Sep;41(9):1266–78.
174. WHO. WHO | Overweight and obesity. World Health Organization; 2017;
175. IDF. International Diabetes Federation. Insensitivity to insulin and obesity: [Internet]. 2006 [cited 2015 Aug 14]. Available from: file:///C:/Users/Lisiane/Desktop/IDF - OBESITY.pdf
176. WHO. Overweight and obesity. WHO. World Health Organization; 2017;
177. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* 2010 Jan 20;303(3):235–41.
178. Malta DC, Andrade SC, Claro RM, Bernal RTI, Monteiro CA. Evolução anual da prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2012. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;267–76.
179. CDC. Center For Disease Control and Prevention. Adult Obesity Prevalence Maps | Overweight & Obesity | CDC [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 22]. Available from: Center For Disease Control and Prevention
180. Fernández-Alonso AM, Cuadros JL, Chedraui P, Mendoza M, Cuadros AM, Pérez-López FR. Obesity is related to increased menopausal symptoms among Spanish women. *Menopause Int.* SAGE Publications; 2010 Sep 1;16(3):105–10.
181. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2404–11.
182. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* Taylor & Francis; 2015 May 15;
183. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston DG, Godsland IF. Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas.* 2015 May;81(1):62–8.
184. Rolim LC de SP, Sá JR de, Chacra AR, Dib SA. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2008.
185. Chaudhuri A, Borade NG, Hazra SK. A study of heart rate variability tests and lipid profile in postmenopausal women. *J Indian Med Assoc.* 2012 Apr;110(4):228, 230–2.
186. Chaudhuri A, Borade NG, Tirumalai J, Saldanha D, Ghosh B, Srivastava K. A study of autonomic functions and obesity in postmenopausal

- women. *Ind Psychiatry J*. 2012 Jan;21(1):39–43.
187. Kimura T, Matsumoto T, Akiyoshi M, Owa Y, Miyasaka N, Aso T, et al. Body fat and blood lipids in postmenopausal women are related to resting autonomic nervous system activity. *Eur J Appl Physiol*. 2006 Jul;97(5):542–7.
  188. Perkins BA, Brill V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol*. 2003 Jul;114(7):1167–75.
  189. Gibbons CH, Freeman R, Veves A. Diabetic neuropathy: a cross-sectional study of the relationships among tests of neurophysiology. *Diabetes Care*. 2010 Dec 1;33(12):2629–34.
  190. Brill V. NIS-LL: The Primary Measurement Scale for Clinical Trial Endpoints in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Eur Neurol*. 1999;41(Suppl. 1):8–13.
  191. Said G, Baudoin D, Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *J Neurol*. 2008 Nov 25;255(11):1693–702.
  192. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddique I, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005 Mar 24;48(3):578–85.
  193. Kuhtz-Buschbeck JP, Andresen W, Göbel S, Gilster R, Stick C. Thermoreception and nociception of the skin: a classic paper of Bessou and Perl and analyses of thermal sensitivity during a student laboratory exercise. *Adv Physiol Educ*. 2010 Jun;34(2):25–34.
  194. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care*. 1994 Jun;17(6):557–60.
  195. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary P a., Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29:937–44.
  196. Kumar S, Fernando DJ, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJ. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991 Aug;13(1–2):63–7.
  197. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998 Feb 9;158(3):289–92.
  198. Bevilacqua NJ, Rogers LC, Malik RA, Armstrong DG. Technique of the Sural Nerve Biopsy. *J Foot Ankle Surg*. 2007 Mar;46(2):139–42.
  199. Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology*. 2009 Feb;54(3):273–85.
  200. Mellgren SI, Nolano M, Sommer C. The cutaneous nerve biopsy. *Handbook of clinical neurology*. 2013. p. 171–88.
  201. Chen X, Graham J, Dabbah MA, Petropoulos IN, Ponirakis G, Asghar O, et al. Small Nerve Fiber Quantification in the Diagnosis of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy: Comparing Corneal Confocal Microscopy With Intraepidermal Nerve Fiber Density. *Diabetes Care*. 2015

- Jun;38(6):1138–44.
202. Bakkers M, Merkies ISJ, Lauria G, Devigili G, Penza P, Lombardi R, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology*. 2009 Oct 6;73(14):1142–8.
  203. Hossain P, Sachdev A, Malik RA. Early detection of diabetic peripheral neuropathy with corneal confocal microscopy. *Lancet (London, England)*. 2005 Oct;366(9494):1340–3.
  204. Wang H, Fan D, Zhang S, Wang X. [Early diagnosis of painful diabetic neuropathy by corneal confocal microscopy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014 Sep 9;94(33):2602–6.
  205. Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, Asghar O, Fadavi H, Ponirakis G, et al. Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intraepidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy. Yagihashi S, editor. *PLoS One*. 2017 Jul 18;12(7):e0180175.
  206. Papanas N, Boulton AJM, Malik RA, Manes C, Schnell O, Spallone V, et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 2013 May;30(5):525–34.
  207. Ziegler D, Papanas N, Roden M, GDC Study Group. Neuropad: evaluation of three cut-off points of sudomotor dysfunction for early detection of polyneuropathy in recently diagnosed diabetes. *Diabet Med*. 2011 Nov;28(11):1412–5.
  208. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad® for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2011 Aug 5;119(02):122–5.
  209. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJM, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2008 Jun 27;51(6):1046–50.
  210. Freitas C, Carvalho A, Melo-Rocha G, Amaral C, Pinto S, Guimarães R, et al. [The Neuropad test in the screening of peripheral neuropathy in diabetic patients]. *Acta Med Port*. 2009;22(6):729–34.
  211. Ponirakis G, Petropoulos IN, Fadavi H, Alam U, Asghar O, Marshall A, et al. The diagnostic accuracy of Neuropad for assessing large and small fibre diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 2014 Dec;31(12):1673–80.
  212. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H, et al. Evaluation of a New Indicator Test for Sudomotor Function (Neuropad®) in the Diagnosis of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 May 13;113(04):195–8.
  213. Sletten DM, Kimpinski K, Weigand SD, Low PA. Comparison of a gel versus solution-based vehicle for the delivery of acetylcholine in QSART. *Auton Neurosci*. NIH Public Access; 2010 Dec 8;158(1–2):123–6.
  214. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve*. 2006 Jul;34(1):57–61.
  215. Goddard K, Vas P, Purves A, McMillan V, Langford T, Reid F, et al. Comparing the Diagnostic Accuracy of Simple Tests to Screen for Diabetic Peripheral Neuropathy: Protocol for a Cross-Sectional Study. *JMIR Res Protoc*. 2018 Apr 6;7(4):e72.
  216. Oliveira FB de, Botelho KKP, Bezerra AR, Azevedo DI de O, Santos-

- Couto-Paz CC Dos, Fachin-Martins E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Aug;74(8):653–61.
217. Dias LS, Nienov OH, Goelzer Neto CF, Schmid H. Unsteady walking as a symptom in type 2 diabetes mellitus: Independent association with depression and sedentary lifestyle and no association with diabetic neuropathy. *Brazilian J Med Biol Res*. 2018;51(5).



**ARTIGO**

**Polyneuropathy of women with severe obesity without diabetes:  
prevalence according to age and menopausal status**

## ABSTRACT

**Background:** Obesity and complications are more prevalent in women and increase with age. Polyneuropathy (PNP) is a complication of Diabetes Mellitus (DM) and bariatric surgery (BS). In patients who are candidates to BS, with severe (grades II and III) obesity (SO) without DM, PNP prevalence and associations are not well characterized. The aim of this study was to evaluate prevalence of PNP in SO women without DM and to look for factors associated to presence of PNP.

**Methods:** A cross-sectional study was performed on 450 SO women candidates to BS. They were evaluated with the Michigan Neuropathy Screening Instrument, a Sleep Apnea Questionnaire and the short form of the International Physical Activity Questionnaire. Data about seated blood pressure, body mass index, waist circumference, serum glucose, glycated hemoglobin, LDL and HDL-cholesterol, triglycerides, vitamin B12 and post-menopausal (PM) status were also collected. DM patients and those with other common causes of PNP were excluded. To evaluate which variables were independently associated to PNP (dependent variable), a Poisson model regression was used.

**Results:** Prevalence of PNP was 11.6%. In univariate analysis, PNP was associated with age, PM status and diagnosis of systemic arterial hypertension ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.0001$ ;  $p = 0.016$ , respectively) and there was a trend for association with sleep apnea risk ( $p = 0.101$ ). In the multivariate analysis, only age (PR=1.041, 95% CI 1.012-1.072,  $p = 0.006$ ) was independently associated with PNP diagnosis ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Even before BS PNP is highly prevalent and associated to age in SO women without diabetes.

**Keywords:** severe obesity, ageing, polyneuropathy.

## ***Introduction***

Polyneuropathy (PNP) is described as a chronic complication of type 1 and type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), as well as secondary to deficiency of vitamins B1 and B12, dysproteinemias, alcoholism, leprosy, hypothyroidism, bariatric surgery (BS) and other diseases [1,2,3]. Its evolution is commonly with pain, loss of sensation and amputations [1].

In T2DM subjects, after 10 years of disease duration, PNP prevalence is almost 50% [1]. In these subjects, after exclusion of other causes, PNP has been associated with glycemia, weight, height, smoking, blood pressure and lipid measures [1,3]. After BS, PNP is associated with vitamin B12, B1 and Cu deficiency or causes not yet defined [2].

Emerging evidence tells that PNP may also be present in 10%–30% of subjects with impaired glucose tolerance (ITG), known as pre-diabetes and in patients with metabolic syndrome (MS) [1,4] and recent studies show that the prevalence of PNP is increased in severe non diabetic obese individuals [4,5], with the causes of these PNP also not well known [6,7].

Since obesity is more prevalent in women after increasing age [8], it would be possible that post-menopausal (PM) status could be related to the PNP of obesity, as well as factors that increase with age like sedentary lifestyle, obstructive sleep apnea (OSA) and dyslipidemia.

The main goal of this study was to evaluate in SO non-diabetic women PNP prevalence and whether there were independent associations of PNP with PM status, age, physical activity (PA), OSA risk, height and other anthropometric measures.

## **Methods**

After approval by the Research Ethics Committees (approval number 1386978), an observational cross-sectional study was conducted from February 2016 to January 2018 in women undergoing preoperative evaluation for BS in the Obesity Treatment Center (OTC) of our hospital. Subjects sequentially included aged 18 years and over and had a history of obesity grade II and III according to WHO (World Health Organization) [9]. Those who had a diagnosis of DM, or presented with other conditions that could be related to well defined secondary causes of PNP [1] were excluded. Of the OTC outpatients, 80% are women and since prevalence of PNP is different between women and men with T2DM PNP [1], and we were interested on looking for the effect of menopause on the PNP of obesity, we looked for prevalence and factors related to PNP only in women.

The sample size was calculated based on the study of Nienov (5), by using WinPEPI program (Programs for Epidemiologists for Windows) version 11.63. Considering the proportion of non-diabetic SO women who had at least one sign of PNP (Michigan  $\geq 2.5$  and a symptom, ratio: 0.792), a 95% confidence interval, an estimated difference of 5% and a loss of 10%, the minimal final sample size required was 352 women.

The study protocol and definitions used were the same described in a previous study [10], plus the Michigan Neuropathy Instrument Screening (MNSI) [11] also previously described in another publication of our group [5], a PA level protocol (Brazilian version of the International Physical Activity

Questionnaire (IPAQ, WHO - version 6)) [12] and the OSA Risk determination (STOP-BANG questionnaire - Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference and Gender) [13].

For the menopausal status, women were classified according to their menstrual history or laboratory criteria (FSH and estradiol levels) [14].

*Data analysis:*

We defined a cut-off point of 2.5 or more points and the presence of at least four neuropathic positive symptoms for considering PNP present. Statistical analysis was performed using the SPSS program for Windows, version 18.0. Initially, continuous variables were tested using the Shapiro-Wilk test to verify normality, and then, according to the distribution found, the appropriate test (Student's test or Mann-Whitney test) was applied. Categorical data on prevalence of neuropathy between groups were compared by the chi-square test - Yates Test (Continuity Correction) and Pearson test when appropriate. When a  $p \leq 0.05$  was found, a significant difference was admitted. At the end, we looked for which of the variables were independently associated with the occurrence of PNP by using a multiple logistic regression analysis (Poisson). Variables that in the univariate analysis showed a p-value result lower than 0.2 entered the regression model.

## **Results**

The sample of the present study was composed by 450 SO women, with a median age of 36 years [29.9 – 43.0]. The prevalence of grade III obesity was 60.5% (n = 271).

From the 546 women recruited, 96 (17.5%) had exclusion factors, being withdrawn from the study. The predominant ethnicity was Caucasian (78.8%) (n = 373).

Prevalence of PNP (PNP (+) group) in women of the study was 11.6%. In pre menopausal women it was 8.4% (n=32/379) and in post menopausal group was 28.1% (n=20/71) ( $p<0.0001$ ).

Table 01 describes the clinical and anthropometric data and all quantitative variables of the participants according to the occurrence or not of PNP (88.4% without PNP, n=398 and 11.6% with PNP, n=52).

The two groups did not differ in body weight, height, BMI, WC, serum levels of glycated hemoglobin (HbA1C), HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, creatinine, vitamin B12 and energy expenditure ( $p>0.05$ ). Variations in age and neck circumference were highest in the group who had PNP ( $p<0.0001$  and  $p=0.049$  respectively).

Table 2 shows the distribution of categorical variables results in the PNP (-) and PNP (+) groups. Only the previous occurrence of menopause, and presence of systemic arterial hypertension (SAH) were associated with the presence of PNP ( $p<0.001$ ;  $p=0.016$ , respectively). The risk of OSA (STOPBANG $\geq$ 3) was highest in the PNP (+) group ( $p=0.101$ ).

As it is shown on table 3, when a multiple regression model (Poisson) was constructed with the variables with  $p < 0.2$  (PM status, age, presence of SAH and risk of OSA), only age (PR=1.041, 95% CI 1.012-1.072,  $p=0.006$ ) was independently associated with the presence of PNP in women with SO ( $p < 0.0001$ ).

### ***Discussion***

In the present study, in SO, non-diabetic women, PNP was 11.6 % prevalent and associated to menopause and aging on univariate analysis. In order to better understand with which variable there was an independent association of PNP, we used a multivariate model and looked for factors that had more chances to confuse the findings (OSA risk, age, PM status and having a diagnosis of SAH). Our results showed that the PNP of SO women was independently and strongly associated with age.

In other studies, when subjects with and without diabetes were evaluated for PNP [1], it was reported that being taller was associated with presence of PNP, but in the present study we did not observe differences between the groups PNP (-) and PNP (+) related to the stature. The reason for not finding a difference could be because the PNP of obesity is not associated to height but it could be also because the stature variation of our sample was not high: 95% CI of 1.60-1.62 compared to 95% CI: 161.5-181.5 observed by Cheng et al [15].

As in our study, Ziegler et al. showed a high prevalence of age-related PNP when prevalence of PNP was compared between T2DM (28%), ITG

(11.3%), fasting hyperglycemia (13%) and normal subjects (7.4 %) [7]. In another publication, the authors showed that for every centimeter of increase in WC, there was a 4% increase in likelihood ratio (LR) for PNP [16]. WC was considered in this way as independently associated with the presence of PNP [7, 17,18,19].

In women, BMI has been reported to be higher in the age group close to and beyond 50 years of age, a period that coincides with the beginning of the PM period [8] and the transition period from pre-menopausal to PM seems to be associated with the appearance of many features of the MS [20].

Studies with skin biopsies evaluating the improvement of cutaneous innervation have demonstrated that the adoption of strategies such as adherence to PA practice are effective not only in the reversion of obesity and cardiovascular risk factors but also in the prevention and progression of PNP [21]. In our study, we evaluated the practice of regular PA and it was not different between groups ( $p=0.987$ ).

OSA is highly prevalent in patients with obesity and recurrent intermittent hypoxemia in OSA has been identified as an independent risk factor for axonal damage of peripheral nerves, which may lead to PNP [22,23]. In our study, the risk for OSA assessed by the STOPBANG instrument only showed a trend for association with PNP ( $p=0.101$ ) and in the multivariate analysis there was no association. With the data that we have, we cannot, however, rule out the possibility of a higher incidence of OSA among neuropathic patients, since an objective measure for the presence of apnea (polysomnography) was not performed in the present study.



Regarding the presence of SAH, studies have found a positive association with the presence of PNP [1,3]. In women of the present study, presence of SAH was significantly associated with the PNP presence in the univariate analysis. However, this relationship was not maintained in the multivariate analysis.

In summary, our results indicate that PNP of SO subjects may be occurring probably as a result of their obesity and aging. Such occurrence is not difficult to explain, since oxidative stress increases with age and obesity [24], and there is increased oxidative stress linked to PNP [25]. Loss of weight induced by BS with long-term post-operative correction of vitamins and mineral deficits might reduce neuronal oxidative stress as was observed for mononuclear cells telomere oxidation [26] and have an effect on amelioration of this abnormality.

### ***Conclusion***

In non-diabetic SO women, dysfunction of the lower limb nerve fibers is high and independently associated with age. Because of the high prevalence of PNP in patients with SO and the possibility of vitamin/mineral and metabolic abnormalities that could trigger PNP or increase its progression after BS, we speculate that in order to detect the occurrence and progression and to treat PNP related to disabsorptive BS, PNP, metabolic, hormonal abnormalities and vitamin/mineral deficiencies should be carefully sought and treated before and after this bariatric procedures.

## **References**

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–54.
2. Landais A. Neurological complications of bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014; 24 (10):1800-7.
3. Feldman EL, Nave K-A, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*. 2017;93(6):1296–313.
4. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National health and nutrition examination survey 2001-2004. *Diabetes Care*. 2011;34:1642–7.
5. Nienov OH, Matte L, Dias LS, Schmid H. Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes: Association with low HDL-cholesterol. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(4): 324-31.
6. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):436–42.
7. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of Polyneuropathy in Pre-Diabetes and Diabetes Is Associated With Abdominal Obesity and Macroangiopathy: The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008; 31(3):464–9.

8. Teede HJ, Lombard C, Deeks AA. Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric*. 2010; 13(3):203–9.
9. WHO. WHO | Overweight and obesity. World Health Organization; 2017.
10. Menguer RK, Weston AC, Schmid H. Evaluation of Metabolic Syndrome in morbidly Obese Patients Submitted to Laparoscopic Bariatric Surgery: Comparison of the Results between Roux-En-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2017; 27(7):1719-23.
11. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012; 29(7):937–44.
12. Pardini R, Matsudo S, Matsudo V, Andrade E, Braggion G, Andrade D. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAQ - versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. *Rev Bras Ciên e Mov*. 2001;9(3):45–51.
13. Fonseca LB de M, Silveira EA, Lima NM, Rabahi MF. STOP-Bang questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):266–72.
14. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med*. 2005;142(12):1003–13.
15. Cheng YJ, Gregg EW, Kahn HS, Williams DE, De Rekeneire N, Narayan KMV. Peripheral insensate neuropathy: a tall problem for US adults? *Am J Epidemiol*. 2006; 164(9):873–80.

16. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989; 38(11):1456–61.
17. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1994; 17(10):1172–7.
18. Russell JW, Feldman EL. Impaired glucose tolerance--does it cause neuropathy? *Muscle Nerve*. 2001. 24(9):1109–12.
19. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care*. 2016;39(5):801–7.
20. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404–11.
21. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle Intervention for Pre-Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1294–9.
22. Lüdemann P, Dziewas R, Sörös P, Happe S, Frese A. Axonal polyneuropathy in obstructive sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(5):685–7.
23. Dziewas R, Schilling M, Engel P, Boentert M, Hor H, Okegwo A, et al. Treatment for obstructive sleep apnoea: effect on peripheral nerve function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;78(3):295–7.

24. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015; 13(10): 423-44.
25. Di Iorio A, Cherubini A, Volpato S, Sparvieri E, Lauretani F, Franceschi C, et al. Markers of inflammation, vitamin E and peripheral nervous system function: the InCHIANTI study. *Neurobiol Aging.* 2006;27(9):1280–8.
26. Hohensinner PJ, Kaun C, Ebenbauer B, Hackl M, Demyanets S, Richter D, Prager M, Wojta J, Rega-Kaun G. Reduction of Premature Aging Markers After Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg.* 2018 Apr 25. Epub ahead of print

**Table 1. Univariate associations of quantitative variables analyzed, according to the presence of polyneuropathy PNP (+) or not PNP (-) in obese (grade II and III) women.**

	Group ( N = 450)			<i>p</i> value*
		PNP (-) (n = 398)	PNP (+) (n = 52)	
Age (years)	36.0 [29.9 - 43.0]	35.0 [29.0 – 42.0]	44.0 [35.0 – 52.7]	<0.0001*(b)
Body Weight (kg)	107.0 [98.5 – 119.0]	107.5 [98.6 – 119.4]	103.9 [98.3 -117.5]	0.498 (b)
Stature (m) MD±SD	1.61 ± 0.06	1.61 ± 0.06	1.61± 0.06	0.506 (a)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	40.9 [38.3 – 44.4]	41.0 [38.1 – 44.3]	41.0 [37.8 – 45.9]	0.881(b)
Waist circumference (cm)	108.0 [102.0 – 115.0]	107.0 [102.0 – 115.0]	111.0 [103.5 117.5]	0.139 (b)
Neck circumference (cm)	38.0 [36.0 – 39.5]	37.5 [36.0 – 39.5]	38.5 [37.0 – 39.9]	0.049* (b)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	91.0 [85.0 – 99.0]	91.0 [85.0 – 99.0]	94.0 [86.2 – 100.7]	0.253 (b)
Plasma glucose after oral glucose (mg/dL)	115.0 [96.0 – 136.0]	116.0 [96.0 - 137.0]	108.5 [92.7 – 134.7]	0286 (b)
Glycated hemoglobin (%)	5.4 [5.1 – 5.6]	5.35 [5.1 – 5.6]	5.4 [5.1 – 5.6]	0.737 (b)
LDL-cholesterol (mg/dL)	112.4 [92.7 – 133.8]	112.4 [91.8 – 133.8]	114.2 [91.9 – 133.4]	0.547 (b)
HDL-cholesterol (mg/dL)	48.0 [42.0 – 57.0]	48.0 [42.0 – 57.0]	48.0 [43.0 – 57.0]	0.605 (b)
Triglycerides (mg/dL)	124.5.0 [87.5 – 171.0]	125.0 [88.0 – 176.0]	121.0 [74.0 – 156.0]	0.297 (b)
Vitamin B12 (pg/ml) without supplementation	385.3 [304.4 – 485.3]	385.0 [301.5 – 497.7]	434.0 [311.2 – 498.0]	0.405 (b)
Serum creatinine (mg/dL)	0.69 [0.60 – 0.77]	0.69 [0.60 – 0.77]	0.67 [0.60 – 0.76]	0.698 (b)
Time of Physical Activity (minutes/week)	115 [30.0 – 241.2]	112 [30.0 – 246.0]	120 [30.0 – 240.0]	0.976 (b)
METs (min/week)	396.0 [99.0 – 1034.0]	396.0 [99.0 – 1059.0]	417.0 [99.0 – 918.0]	0.987 (b)

Variables were summarized as mean and standard deviation or median and interquartile amplitude (percentiles 25–75). Tests comparing PNP (+) and PNP (-): T-test (a) was used for symmetrical distribution and Mann-Whitney (b) was used for asymmetric distribution. PNP (+) = MNSI ≥ 2.5 e ≥ 4 symptoms; n = number of subjects. \* Statistical significant = *p* <0.05

**Table 2: Univariate associations of categorical variables analyzed, according to the presence of polyneuropathy PNP (+) or not PNP (-) in obese (grade II and III) women.**

Categorical	N (%)	Groups				<i>p</i> valor*
		PNP (-) (n= 398)		PNP (+) (n = 52)		
		n	(%)	n	(%)	
Post menopause	71 (15.8)	51	(12.8)	20	(38.5)	<0.001*(a)
Hypertension diagnosis	447 (54.6)	207	(52.4)	37	(71.2)	0.016* (a)
Physical activity > 150 minutes	446 (42.4)	167	(42.4)	22	(42.3)	1.000 (a)
IPAQ Classification	445		(100.0)		(100.0)	0.866 (b)
Sedentary	60 (13.5)	53	(13.5)	07	(13.5)	
Insufficiently active	234 (52.6)	205	(52.2)	29	(55.8)	
Active	151 (33.9)	135	(34.4)	16	(30.8)	
METs (week /minutes)	444	392	(100.0)	52	(100.0)	0.939 (b)
Low	275 (61.9)	242	(61.7)	33	(63.5)	
Moderate	102 (23.0)	90	(23.0)	12	(23.1)	
High	67 (15.1)	60	(15.3)	07	(13.5)	
Sleep Apnea Risk STOPBANG+ >3	450 (70.0)	273	(68.6)	42	(80.8)	0.101 (a)

Numbers presented are the number of patients with percentages between parentheses. Units are also between parentheses.

N: absolute frequency; n %: relative frequency; (a) Yates continuity correction test. (b) Pearson chi-squared test.

\*Statistical significant =  $p < 0.05$ .

PNP (+) = MNSI  $\geq 2.5$  and  $\geq 4$  symptoms; n = number of patients.

**Table 3. Regression analyzes (Poisson) of variables apparently related to the dependent variable polyneuropathy (PNP).**

Variable	PNP (+) (%) (N=447)	
	Standardized $\beta$ (Adjusted R <sup>2</sup> ) =	$p < 0.0001$
	0.236	
Multivariate model	PR (IC 95%)	$p$ value
Post menopause	1.358 (0.641 – 2.880)	0.425
Age (years)	1.041 (1.012 – 1.072)	0.006*
Diagnosis of hypertension	1.455 (0.832 – 2.545)	0.189
Risk of sleep apnea	1.179 (0.592 – 2.345)	0.640

\* Statistical significant =  $p < 0.05$ .



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, encontrou-se uma prevalência de PNP de 11,6% em mulheres com obesidade graus II e III sem diabetes. Tal PNP mostrou-se independentemente associada com idade e não à menopausa, após modelos de regressão de Poisson.

Este estudo é o resultado de uma avaliação parcial dos dados do projeto “Avaliação da presença de polineuropatia e associação com fatores na pré e pós menopausa em mulheres com histórico de obesidade mórbida sem diabetes”, que também pretende verificar quais outros fatores serão considerados importantes para a compreensão do desenvolvimento e da progressão da polineuropatia periférica de causa não diabética, e a relação com o envelhecimento e a menopausa. Tais fatores serão avaliados e discutidos em futuros trabalhos.

Apesar das limitações do trabalho, os resultados apresentados demonstram a importância do acompanhamento de indivíduos com obesidade grave, atualmente considerada a mais prevalente desordem nutricional, cuja importância também se associa a um alto risco para o desenvolvimento de desordens metabólicas, incluindo o DM2, HAS e doença cardiovascular.

## PERSPECTIVAS

Com base no trabalho realizado, sugere-se o desenvolvimento de novos estudos prospectivos e com acompanhamento a longo prazo para melhor entender o impacto da obesidade no desenvolvimento e progressão das polineuropatias em indivíduos sem o diagnóstico de diabetes.

## ANEXOS

### Anexo 01. Parecer de Consubstanciado do CEP

1 de 5

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação de Neuropatia e fatores associados em mulheres pré e pós menopáusicas com histórico de obesidade grave sem diabetes.

**Pesquisador:** Helena Schmid

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 51165815.0.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.386.978

##### Apresentação do Projeto:

Resumo: Estudos têm demonstrado como a obesidade (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), e o excesso de peso estão diretamente relacionados com efeitos metabólicos adversos na pressão arterial, dislipidemias, resistência à ação da insulina, riscos cardiovasculares entre outros, além de predispor a ocorrência de diabetes. Estas associações também tiveram grande impacto no desenvolvimento das polineuropatias (PPN), sugerindo que a obesidade pode ser um forte preditor para a ocorrência e progressão da PPN. Evidências epidemiológicas também têm nos mostrado que o IMC no sexo feminino parece estar mais elevado após o período da menopausa, além de níveis séricos de HDL-colesterol tenderem a uma redução nessa faixa etária. As complicações neuropáticas da obesidade, como da cirurgia bariátrica e a relação com o período pós menopáusicos em pacientes sem diabetes diagnosticado ainda, não estão bem caracterizadas quanto aos fatores de risco. Nosso objetivo é avaliar se em mulheres já no período pós menopausa, a neuropatia tem os mesmos fatores de risco que em mulheres pré menopáusicas, além de estabelecer a relação da presença da neuropatia com fatores potencialmente modificáveis, como a obesidade, glicemia, triglicérides e colesterol séricos, entre outros e atividade física, através de um estudo transversal que será conduzido em mulheres pré e pós menopáusicas com histórico de obesidade que realizam ou realizaram protocolo de acompanhamento médico para

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.386.978

realização de cirurgia bariátrica no Centro de Tratamento de Obesidade (CTO) do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Após, será realizada uma análise univariada para cada uma das variáveis do estudo, e o modelo de regressão do tipo Poisson será aplicado com aquelas que apresentarem  $p < 0.2$  para definir os parâmetros que se relacionam com a presença de PPN independentemente.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Avaliar a prevalência de neuropatia periférica avaliada pelo escore de Michigan (MNSI) e sinais sugestivos de disfunção autonômica (variação postural da pressão arterial, frequência cardíaca e sudorese dos pés) em mulheres pré e pós menopáusicas com história de obesidade (grau 2 e 3), submetidas ou não a cirurgia bariátrica em um centro de tratamento de obesidade.

**Objetivo Secundário:**

- Avaliar a prevalência de MNSI, variação postural da pressão arterial, frequência cardíaca e sudorese dos pés alterados em mulheres com história de obesidade grave (graus 2 e 3), submetidas ou não a cirurgia bariátrica, pré e pós menopáusicas.
- Avaliar se a prevalência de MNSI, variação postural da pressão arterial, frequência cardíaca e sudorese dos pés alterados em mulheres com história de obesidade grave (graus 2 e 3), submetidas ou não a cirurgia bariátrica, pré e pós menopáusicas, se associa ou não com a faixa etária, IMC e/ou circunferência da cintura, glicemia, colesterol total, HDL colesterol ou triglicerídeos, vitamina B12, 25 hidroxil vitamina D séricos e sedentarismo.
- Avaliar se a prevalência de MNSI, variação postural da pressão arterial, frequência cardíaca e sudorese dos pés alterados em mulheres com história de obesidade grave (graus 2 e 3), submetidas ou não a cirurgia bariátrica, pré menopáusicas, se associa ou não com a faixa etária, IMC e/ou circunferência da cintura, glicemia, colesterol total, HDL colesterol ou triglicerídeos, vitamina B12, 25 hidroxil vitamina D séricos e sedentarismo.
- Avaliar se a prevalência de MNSI, variação postural da pressão arterial, frequência cardíaca e sudorese dos pés alterados em mulheres com história de obesidade grave (graus 2 e 3), submetidas ou não a cirurgia bariátrica, pós menopáusicas se associa ou não com a faixa etária, IMC e/ou circunferência da cintura, glicemia, colesterol total, HDL colesterol ou triglicerídeos, vitamina B12, 25 hidroxil vitamina D séricos e sedentarismo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Descreve no formulário.

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.386.978

**Benefícios:** Os participantes serão avaliados quanto a presença de neuropatia periférica, complicação que muitas vezes não é diagnosticada pela equipe clínica, passando-se despercebida. Se tal complicação for encontrada, a equipe médica será avisada.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

**Metodologia Proposta:** Um estudo transversal não intervencionista será conduzido em pacientes com história de obesidade sob a responsabilidade e orientação da professora Dra. Helena Schmid, durante o período de Fevereiro de 2016 a Março de 2018. Os indivíduos estudados serão as pacientes com história de obesidade (graus 2 e 3), pré e pós menopáusicas que realizam/realizaram o protocolo de acompanhamento médico pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica no Centro de Tratamento de Obesidade (CTO) do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. A presença de neuropatia será avaliada pela saúde dos pés, em uma sala calma e confortável do hospital. Para tal, será examinada a aparência dos pés, a presença ou ausência de úlceras, os reflexos de Aquiles através de um martelo neurológico; a sensibilidade ao frio (térmica) e a sensibilidade vibratória, utilizando-se para isto um diapasão de 128 Hertz. A sensibilidade à pressão será avaliada com um monofilamento (Semmes-Weinstein) e sensibilidade dolorosa por uma agulha de ponta romba. Também será registrado a medida da pressão arterial, frequência cardíaca, seu peso e altura, além da medida da circunferência da cintura. Os testes serão realizados nos mesmos dias em que você estiver consultando com o seu médico, e terão duração máxima de 30 minutos. Planeja-se avaliar 400 pacientes. Contudo para alcançar o número estimado de pacientes, pretende-se submeter esse estudo para aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e também incluir as pacientes que realizam o protocolo de cirurgia bariátrica do Serviço de Cirurgia Bariátrica do Hospital.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequado.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após a análise do projeto acima descrito, recomenda-se a aprovação. O estudo atende as exigências de Resolução 466/2012 do MS.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.386.978

parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_616859.pdf	20/11/2015 11:01:55		Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	20/11/2015 10:51:56	Helena Schmid	Aceito
Outros	formulariosc.pdf	20/11/2015 10:49:33	Helena Schmid	Aceito
Orçamento	orcamentonovo.pdf	20/11/2015 10:42:24	Helena Schmid	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	15/11/2015 23:01:21	Helena Schmid	Aceito
Outros	usomateriais.pdf	15/11/2015 22:57:51	Helena Schmid	Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	15/11/2015 22:53:54	Helena Schmid	Aceito
Outros	publicacaodados.pdf	15/11/2015 22:52:41	Helena Schmid	Aceito
Outros	usodados.pdf	15/11/2015 22:51:48	Helena Schmid	Aceito
Outros	riscosbeneficios.pdf	15/11/2015 22:46:02	Helena Schmid	Aceito
Outros	isencaoonus.pdf	15/11/2015 22:45:08	Helena Schmid	Aceito
Outros	declacchefiaresponsavel.pdf	15/11/2015	Helena Schmid	Aceito

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cap@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.386.978

Outros	declacchefiariosponsavel.pdf	22:43:46	Helena Schmid	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_10nov2015.pdf	15/11/2015 21:40:01	Helena Schmid	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	03/11/2015 13:26:22	Helena Schmid	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 12 de Janeiro de 2016

---

**Assinado por:**  
**Carlos Henrique Munhoz Olea**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

## Anexo 02. Termo de consentimento Livre e esclarecido

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

VERSÃO 10 de novembro de 2015.

Você está sendo convidada a participar do estudo “Avaliação de neuropatia e fatores associados em mulheres pré e pós menopáusicas com histórico de obesidade grave sem diabetes”. Estudos recentes têm demonstrado que a obesidade e o avanço da idade estão diretamente relacionados com efeitos adversos no metabolismo, como por exemplo na pressão arterial, nos níveis de colesterol no sangue, triglicerídeos, risco de doença cardíaca, entre outros, além de favorecer a ocorrência do diabetes. Tanto a obesidade como o diabetes têm sido descritos como fatores de risco para o desenvolvimento ou progressão de neuropatia, que é uma complicação caracterizada principalmente por dor e/ou diminuição da sensibilidade, devido à perda progressiva das fibras nervosas. Essa condição pode levar a formação de úlceras, como também pode afetar o sistema cardiovascular. A neuropatia que até então, era citada como típica do diabetes, agora vem sendo reportada também em pacientes que não apresentam alterações dos níveis de glicose no sangue.

Os níveis de HDL colesterol (colesterol bom) tendem a diminuir no período pós-menopausa, e o aumento de peso parece ser frequente nessas pacientes. Nesse estudo, pretendemos avaliar se em mulheres com histórico de obesidade, “pós-menopáusicas”, o desenvolvimento de neuropatia tem os mesmos fatores de riscos que em mulheres “pré-menopáusicas”. Além disso, o estudo busca estabelecer a relação da presença da neuropatia com fatores potencialmente modificáveis, como a obesidade, dislipidemia, atividade física, entre outros. Como esta perda de fibras nervosas costuma iniciar pelas porções mais inferiores das pernas, afetando também os pés, a presença de neuropatia será avaliada pela saúde dos seus pés, em uma sala calma e confortável do hospital. Para tal, será examinada a aparência dos seus pés, a presença ou ausência de úlceras (feridas), os reflexos (através de um martelo neurológico), a sensibilidade ao frio (térmica) e a sensibilidade vibratória, utilizando-se para isto um instrumento que produz uma pequena vibração. A sensibilidade à pressão será avaliada com um fio semelhante a um fio de nylon. E, a sensibilidade dolorosa será avaliada por uma agulha de ponta. Também será medida a sua pressão arterial, o seu peso e altura, além da medida da circunferência da cintura. Esses procedimentos serão realizados nos mesmos dias em que você estiver consultando com o seu médico, e terão duração máxima de 30 minutos.

Gostaríamos de solicitar autorização para consultar o seu prontuário, para verificar alguns resultados dos exames clínicos e laboratoriais que foram feitos na sua consulta de rotina.



Não são conhecidos riscos pela participação neste estudo, mas talvez você poderá sentir um leve desconforto durante a realização dos procedimentos descritos anteriormente. Os resultados desta pesquisa poderão ajudar a melhorar a saúde dos pacientes com história de obesidade e neuropatia. Você poderá ou não se beneficiar da participação no estudo, pois, caso você apresente alguma alteração nos testes, a equipe médica será informada.

Sua participação é totalmente voluntária, e você pode desistir após ter concordado em participar do estudo em qualquer momento, sem que haja nenhuma responsabilidade ou qualquer prejuízo no seu acompanhamento médico no hospital. Informamos que não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação no estudo. Você também não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Os dados da pesquisa só poderão ser divulgados para fins científicos, onde será omitido seu nome ou qualquer outra forma de identificação que não preserve sua identidade.

Você pode receber esclarecimentos a qualquer dúvida acerca dos testes, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. O pesquisador responsável por este estudo é Helena Schmid – telefone 51 33598764. Para qualquer pergunta sobre os seus direitos como participante deste estudo ou se julgar que foi prejudicada, você pode entrar em contato com a biomédica Lisiane Stefani Dias pelo telefone 51 982280008 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa no 2º andar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sala 2227, ou através do telefone 51 3359-7640, das 8h às 17h, de segunda a sexta-feira;

Este documento será elaborado em duas vias, sendo uma delas entregue a você e outra mantida pelo grupo de pesquisadores. Assinando abaixo, você autoriza sua participação neste estudo.

Nome do participante

\_\_\_\_\_

Assinatura do participante

\_\_\_\_\_

Nome do pesquisador

\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_.