

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

***Polineuropatia do "Diabetes Mellitus":
Caracterização Clínica e Padronização de
Testes Autonômicos e Somáticos***

Cristina Rolim Neumann

Orientadora: Prof.^a Dra. Helena Schmid

Tese de Doutorado
1999

Agradecimentos

Várias pessoas têm contribuído para minha formação científica, mas sem dúvida, minha orientadora, professora Helena Schmid, tem sido nos últimos anos o melhor incentivo, o maior exemplo, e a maior amiga. Do nosso convívio desde a residência em Endocrinologia foram surgindo as idéias que fomos trabalhando para a execução deste estudo. Seu talento criativo, persistência e profundo conhecimento foram lições de inestimável valor e um auxílio maior que eu poderia esperar ou merecer.

Agradeço também:

Aos colegas do curso de pós-graduação que contribuíram nas várias etapas deste trabalho principalmente às Dra. Angela Reichelt, Dra. Beatriz Schaan, Dr. Antero Sarmento Ferreira e o Dr. Airton Golbert.

Aos vários acadêmicos, que nos auxiliaram no atendimento ao ambulatório de *Diabetes Mellitus*, na coleta e tabulação dos dados, de forma especial às Dra. Ana Luiza Gleisner e Dra. Laura Brugnara.

Ao curso de pós-graduação em Clínica Médica, tanto pelo apoio da brilhante equipe de professores que forneceu embasamento científico necessário à pesquisa como também pelo suporte do grupo de estatísticos em especial à Dra. Luciane Bertoldi Nucci.

Ao CNPq e FAPERGS que forneceram o suporte econômico para estes projetos.

Aos controles e pacientes diabéticos que concordaram em participar do estudo.

A Sra. Carmen Freitas responsável pela correção do português.

Aos meus amigos que durante anos me ouviram falar do doutorado.

Aos meus queridos: Guilherme, Talita e Loiva que sempre me apoiaram, compreendendo a importância desta etapa em minha vida.

Índice

Sumário.....	9
Summary.....	11
1. Introdução.....	16
1.1. Neuropatia diabética.....	17
1.2. Patogênese das Polineuropatias.....	20
1.3. Curso clínico das Neuropatias Difusas.....	29
1.4. Diagnóstico da Polineuropatia Periférica Diabética.....	35
1.4.1. Diagnóstico Neurofisiológico.....	35
1.4.2. Testes de Sensibilidade.....	37
1.4.2.1. Sensibilidade Vibratória.....	37
1.4.2.2. Sensibilidade Tátil.....	38
1.4.2.3. Capacidade de Discriminação Térmica.....	39
1.4.2.4. Capacidade de Discriminação da corrente elétrica.....	40
1.4.3. Avaliação de Neuropatia Autonômica.....	40
1.4.3.1. Variação do Intervalo RR durante a Respiração.....	41
1.4.3.2. Manobra de Valsalva.....	42
1.4.3.3. Respostas Hemodinâmicas à Mudança de Decúbito.....	43
1.5. Aspectos Prognósticos	44
1.6. Estadiamento da Neuropatia.....	46
1.7. Considerações Finais.....	47
Referências Bibliográficas.....	48
2. Estudo 1: Padronização de um método computadorizado para o cálculo das respostas aos testes autonômicos em indivíduos normais e pacientes portadores de Diabetes Mellitus.....	64
2.1. Sumário.....	64
2.2. Introdução.....	65
2.3. Indivíduos, Materiais e Métodos.....	67
2.4. Resultados e discussão.....	71
2.5. Estudo 1 – Versão em Inglês: Standardization of a computerized method for calculating autonomic function test responses in healthy subjects and patients with <i>Diabetes Mellitus</i> . Publicado no Brazilian Journal of Medical and Biological Research	

(1997) 30:197-205.....	81
3. Estudo 2: Relação entre o grau de disfunção autonômica cardiovascular e sintomas de neuropatia autonômica e outras complicações crônicas no Diabetes Mellitus.....	96
3.1 Sumário.....	96
3.2. Introdução.....	97
3.3. Pacientes e Métodos.....	98
3.4. Resultados.....	100
3.5. Discussão.....	107
3.6. Estudo 2 – Versão em Inglês: Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of <i>Diabetes Mellitus</i> . Publicado no Brazilian Journal of Medical and Biological Research (1997) 30:197-205.....	111
3.7. Anexo 2 ao estudo 2: Severe autonomic neuropathy: How many symptoms? Publicado no Diabetes Care (1995) 18: 133-134.....	124
4. Estudo 3: Eficácia do monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07, Biothesiometer, e escala de sintomas de Michigan para o diagnóstico de Polineuropatia Diabética.....	127
4.1. Sumário.....	127
4.2. Introdução.....	128
4.3. Material e Métodos.....	136
4.4. Resultados.....	136
4.4.1. Desempenho da Estesiometria, Limiar de Sensibilidade Vibratória e Escore de Sintomas no diagnóstico e estadiamento da Polineuropatia Diabética.....	136
4.4.1.1. Características clínicas dos indivíduos estudados.....	136
4.4.1.2. Correlação entre os estudos eletrofisiológicos e demais índices (Estesiometria, Limiar de Sensibilidade Vibratória e Escore de sintomas)	137
4.4.2. Análise do desempenho do Limiar de Sensibilidade Vibratória, da Estesiometria, do Escore de Sintomas e de Índices Compostos para a definição das anormalidades da condução nervosa	138

4.4.2.1. Neuropatia Somática Grau 3 (anormalidades em 6 nervos).....	139
4.4.2.2. Neuropatia Somática Grau 2 (anormalidades em 4 a 5 nervos).....	142
4.4.2.3. Neuropatia Somática Grau 1 (anormalidades em 2-3 nervos).....	145
4.4.3. Coeficiente de Variação dos métodos utilizados.....	147
4.5. Conclusões.....	147
5. Estudo 4: Características clínicas de pacientes com Diabetes Mellitus classificados quanto aos resultados obtidos na estesiometria.....	154
5.1 Sumário.....	154
5.2. Introdução.....	155
5.3 Materiais e Métodos.....	157
5.4. Resultados.....	161
5.5. Conclusões.....	164
6. Conclusões Gerais.....	167

Lista das Tabelas

Tabela 1: Classificação da Neuropatia Diabética.....	19
Tabela 2: Mecanismos Propostos para a Patogênese da Neuropatia Diabética.....	21
Tabela 3: Características Clínicas dos pacientes diabéticos.....	68
Tabela 4: Resultados dos testes cardiovasculares em indivíduos normais.....	74
Tabela 5: Características Clínicas dos pacientes diabéticos:.....	101
Tabela 6: Questionário de Sintomas de Neuropatia Sensitiva.....	131
Tabela 7: Características Clínicas dos indivíduos estudados.....	137
Tabela 8: Valores críticos para o diagnóstico de lesão em 6 nervos.....	140
Tabela 9: Valores críticos para o diagnóstico de lesão em 6 nervos com índices compostos.....	142
Tabela 10: Valores críticos para o diagnóstico de lesão em 4 a 5 nervos.....	144
Tabela 11: Valores críticos para o diagnóstico de lesão em 4-5 nervos com índices compostos.	147
Tabela 12: Questionário de Sintomas de Neuropatia Sensitiva.....	158
Tabela 13: Características clínicas dos pacientes diabéticos estudados.....	162
Tabela 14: Percentual de sintomas presentes conforme a gravidade da polineuropatia...	164

Lista das Figuras

Figura 1: Representação esquemática da via dos polióis.....	24
Figura 2: Interrelações entre as anormalidades vasculares e isquêmicas no nervo periférico e possíveis intervenções terapêuticas.....	28
Figura 3: Comparação entre os resultados calculados pelo método manual e computadorizado.....	72
Figura 4: Resposta da Frequência Cardíaca (RFC) à respiração, à supina e à manobra de Valsalva e Resposta da Pressão Arterial (RPA) à supina e ao <i>Handgrip</i> em relação à idade.....	76
Figura 5: Respostas aos testes cardiovasculares em controles normais e diabéticos com diferentes graus de neuropatia autonômica (NA).	77
Figura 6: Resultados anormais na resposta da frequência cardíaca (RFC) e pressão arterial (RPA) em indivíduos normais e pacientes diabéticos com diferentes graus de neuropatia autonômica.	78
Figura 7: Relação entre a gravidade da neuropatia autonômica e a frequência de sintomas específicos.	104
Figura 8: Correlação entre a gravidade da neuropatia autonômica e número de sintomas.....	105
Figura 9: Curva ROC (Receiver Operator Characteristic): relação entre a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de diferentes graus de envolvimento autonômico cardiovascular (incipiente, definida e grave) de diferentes números de sintomas positivos	106
Figura 10: Representação dos nove sítios que foram aleatoriamente testados por 6 vezes no pé direito e esquerdo.....	133
Figura 11: Diagnóstico de anormalidades da condução nervosa em 6 nervos através da estesiometria plantar , limiar de sensibilidade vibratória e escore de sintomas.....	140
Figura 12: Diagnóstico de anormalidades da condução nervosa em 6 nervos através de índices compostos.....	142
Figura 13 Diagnóstico de anormalidades da condução nervosa em 4-5 nervos através da estesiometria plantar , limiar de sensibilidade vibratória e escore de sintomas.....	144
Figura 14: Diagnóstico de anormalidades da condução nervosa em 4-5 nervos através de índices compostos	145
Figura 15: Representação dos nove sítios que foram aleatoriamente testados por 6 vezes	

no pé direito e esquerdo.....159

Figura 16: Prevalência das complicações crônicas conforme o número de erros na estesiometria.....163

Sumário

A neuropatia diabética é a complicação mais freqüente do *Diabetes Mellitus*. Sua natureza ubíqüa, atingindo praticamente todo o organismo, a multiplicidade de técnicas de diagnóstico descritas tendem a dificultar o seu estudo. No presente trabalho, nos detivemos no diagnóstico de neuropatia autonômica e da polineuropatia sensitiva somática. No que concerne a neuropatia autonômica buscou-se:

- 1) Padronizar em indivíduos normais os testes para o diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular utilizando um método de registro eletrônico das respostas autonômicas desenvolvida em nosso laboratório e avaliar a resposta aos mesmos testes em um grupo de pacientes diabéticos. Foram estudados 111 indivíduos hígidos e 143 portadores de *Diabetes Mellitus* dos quais foram avaliadas as respostas da freqüência cardíaca à respiração profunda, à posição supina e à manobra de Valsalva, e a resposta da pressão arterial à posição supina e ao *handgrip* sustentado. Foram observadas: forte correlação positiva entre os resultados obtidos com o método computadorizado e o método tradicional; as respostas da freqüência cardíaca e da pressão arterial de homens e mulheres não diferiram; houve correlação entre a idade dos indivíduos e a resposta da freqüência cardíaca ao assumir a posição supina ($r = -0.47$, $p < 0.001$) e à respiração profunda ($r = -0.43$; $p < 0.001$). Respostas anormais da pressão arterial à posição supina foram usualmente observadas somente em diabéticos com neuropatia autonômica definida e grave.
- 2) Utilizando um delineamento transversal buscou-se identificar a relação entre a presença de sintomas usualmente relacionados a disfunção do sistema autonômico bem como outras complicações crônicas do *Diabetes Mellitus* com três graus objetivamente definidos de disfunção autonômica (NA). Os sintomas foram avaliados através de um

questionário aplicado a 132 diabéticos (38 portadores de *Diabetes Mellitus* Insulino Dependente e 94 Não insulino Dependente), 65 sem e 67 com Neuropatia Autonômica. A neuropatia autonômica foi classificada conforme os 5 testes cardiovasculares autonômicos descritos no item 1: 1) neuropatia Incipiente: 1 teste anormal (n= 27); 2) neuropatia definida: 2 ou 3 testes anormais(n=26); neuropatia grave- 4 a 5 testes anormais (n=14). Foi observada uma significativa associação entre o grau de envolvimento autonômico e a presença de sintomas. A presença de 2 ou mais dentre 7 sintomas autonômicos teve sensibilidade de 93% e especificidade de 89% para o diagnóstico de neuropatia autonômica grave.

Na avaliação da polineuropatia sensitiva somática, buscou-se:

- 1) Avaliar o desempenho de três métodos (número de erros quando o monofilamento de Semmes-Weinsten 5.07 foi aplicado em 54 sítios plantares de ambos os pés, limiar de sensibilidade vibratória na região plantar do primeiro dedo do pé e presença de sintomas de neuropatia periférica usando o escore de sintomas desenvolvido pela Universidade de Michigan) para o diagnóstico e estadiamento da polineuropatia diabética (PND). Os resultados foram comparados com a condução nervosa (padrão-ouro) em 6 nervos dos membros inferiores. Para tanto foram estudados em 26 indivíduos normais e 30 diabéticos (20 Não Insulino Dependente e 10 Insulino Dependente). Conforme o número de nervos com condução anormal os pacientes foram classificados em 4 grupos: a) sem PND: quando a condução nervosa estava normal em pelo menos 5 nervos; b) PND Grau 1: quando havia distúrbio da condução em 2 a 3 nervos, c) PND Grau 2: com 4 a 5 nervos afetados, e d) PND Grau 3: quando os 6 nervos estudados mostravam anormalidades. O desempenho dos métodos para o diagnóstico destes graus de PND foi estudado através de curvas ROC (Receiver Operator Characteristics). Os três métodos se mostraram igualmente adequados para o diagnóstico de PND grau 3. O

monofilamento teve um alto grau de sensibilidade e especificidade também para o diagnóstico de PND grau 2 sendo estatisticamente melhor do que os outros métodos. A variabilidade do teste do monofilamento foi menor do que a da determinação do Limiar de Sensibilidade Vibratória.

- 3) Em uma amostra de pacientes com *Diabetes Mellitus* buscou-se caracterizar os aspectos clínicos da neuropatia sensitiva somática diagnosticada conforme a resposta ao monofilamento de Semmes-Weinstein. Cento e quatorze pacientes diabéticos (46 Insulino Dependente, 68 Não Insulino Dependente) foram avaliados para a presença de polineuropatia periférica com o monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07. Conforme o número de erros os pacientes foram classificados em 3 grupos de neuropatia somática: grupo 1: até 2 erros; grupo 2: de 2,5 a 5 erros; e grupo 3: acima de 5,5 erros. A proporção de pacientes em cada grupo foi 37,71% no grupo 1, 17,54% no grupo 2 e 44,73% no grupo 3. Houve correlação entre o número de sintomas e o número de erros na estesiometria ($r= 0,48$ $p<0,0001$). No grupo classificado como polineuropatia diabética grau 3, quando comparado com o 1 e 2, houve maior prevalência neuropatia autonômica, hipertensão arterial sistêmica, nefropatia, retinopatia, ulcerações e amputações, bem como, maior número de sintomas de neuropatia.

Os estudos consolidaram técnicas de diagnóstico de neuropatia diabética somática e autonômica para o uso em estudos epidemiológicos, terapêuticos e seguimento clínico dos pacientes diabéticos.

Summary

The diabetic neuropathy is the most frequent complication of the *Diabetes Mellitus*. Its ubiquitous nature, reaching practically all the organism, the multiplicity of descriptive diagnosis techniques tends to make more difficult its study. At this present paper, we gave more attention to the neuropathy autonomous diagnosis and to the somatic sensitive polineuropathy. Concerning to the autonomic neuropathy we tried to:

- 1) Standardize the responses of healthy subjects to cardiovascular tests by using a computerized data analysis system, developed in our laboratory, attached to a standard electrocardiograph machine; and to evaluate the response to these tests in a group of patients with *Diabetes Mellitus*. In all the subjects (111 healthy and 143 with diabetes) we evaluated heart rate response to deep breathing, to standing, to the Valsalva maneuver, and blood pressure response to standing up and to a sustained Handgrip. We observed: strong positive correlation between the results obtained with the computerized method and the traditional method; heart rate response and blood pressure response of men and women did not differ. A correlation between age and heart rate response was observed for standing ($r = -0.47$, $p < 0.001$) and deep breathing ($r = -0.43$; $p < 0.001$). Abnormal blood pressure response to standing was usually observed only in diabetic patients with definite and severe degrees of autonomic neuropathy.
- 2) A cross-sectional study was designed to identify a relationship between the presence of symptoms usually related to nervous system involvement as well as other chronic complications of diabetes with three objectively defined degrees of autonomic neuropathy. Symptoms were assessed by using a questionnaire applied to 132 diabetics, (38 Insulin Dependent and Non-Insulin Dependent *Diabetes Mellitus*), 65 without and 67

with autonomic neuropathy. Autonomic neuropathy was classified as follows according to 5 cardiovascular autonomic tests described above 1) Early involvement - 1 abnormal test (N= 27); 2) Definite involvement - 2 or 3 abnormal tests (N= 26); or 3) Severe involvement - 4 or 5 abnormal tests (N= 14). A statistically significant association was observed between degree of autonomic involvement and the presence of the symptoms. If the patient had 2 or more of the 7 autonomic symptoms, the sensitivity and specificity for having severe autonomic neuropathy were 93 and 89%, respectively.

For polyneuropathy diagnosis we tried to:

- 1) Assess and compare the performance of the three diagnoses methods (vibration perception threshold, a score made according to the number of perception errors when the 5.07 Semmes-Weinstein monofilament was applied at 54 sites of the foot and a presence of neuropathy somatic symptom by using a symptoms score development at Michigan University) for the diagnosis and grading of diabetic polyneuropathy. The result was compared with nerve conduction in 6 nerves of legs (gold standart). We studied 26 healthy and 30 diabetic subjects (20 Non-Insulin Dependent, 10 Insulin Dependent). Diabetic polyneuropathy was defined by three different gold-standard measurements: a) grade 1 polyneuropathy - abnormal nerve conduction in 2 or 3 nerves, b) grade 2 polyneuropathy - abnormalities of nerve conduction in 4 or 5 nerves tested and c) grade 3 polyneuropathy- abnormalities of nerve conduction in all the nerves tested. Sensitivity and specificity were calculated for either aesthesiometry, biothesiometry and symptoms score cut-off points for the different severity of DPN. Receive Operating Characteristics Curves (ROC) were constructed and accuracy defined according to the areas under the ROC. In grade 3 polyneuropathy, the performance of all the methods was the same and it was good. For diagnosis to grade 2 polyneuropathy the 5.07 Semmes-Weinstein monofilament

had sensitivity and specificity, and had better performance than the other two methods. The variability of the SW monofilament was lower than the biothesiometer.

- 2) Characterize to clinical complications in patients with diabetes related to response to Semmes-Weinstein monofilament. We examined 114 diabetic patients (46 with Insulin Dependent, 68 with Non-Insulin Dependent *Diabetes Mellitus*). According to the number of perception errors when the 5.07 Semmes-Weinstein monofilament was applied at 54 sites of the soles we classified three groups of somatic neuropathy: a) group 1: 0 to 2 errors; b) group 2: 2.5 to 5 error, and c) group 3: above 5.5 errors. There is a correlation between the number of errors in an aesthesiometry and the number of symptoms of somatic neuropathy ($r= 0.48$; $p<0.0001$). In the group 3, when compared with groups 1 and 2, there are highest prevalence of autonomic neuropathy, hypertension, nephropathy, retinopathy, ulcerations and history of amputations and highest number of symptoms of neuropathy.

The studies were consolidated the diagnosis methods for autonomic and somatic diabetic neuropathy. This method can be recommended both for the routine screening of diabetic patients and for use in therapeutic clinical trials designed to arrest progression or reverse diabetic neuropathy.

1. Introdução e Revisão da Literatura

1. Introdução

O *Diabetes Mellitus* é uma pandemia crescente. Em 1998, foi estimado que o número de indivíduos com a síndrome era de 122,7 milhões de pacientes, estando projetado para o ano 2011 cerca de 218,1 milhões casos no mundo (Bloomgardem, 1998).

Certamente, o *Diabetes Mellitus* deverá ser objeto de grande atenção nos próximos anos já que a alta prevalência e alta morbi-mortalidade determinam seu alto custo dentro do atendimento de saúde. Da mesma forma, estudos que busquem um maior esclarecimento dos mecanismos relacionados às complicações do *Diabetes Mellitus* e que apontem intervenções que objetivem diminuí-las também serão bem-vindos.

Há vários anos a Prof. Helena Schmid vêm desenvolvendo estudos tanto clínicos quanto em animais visando esclarecer aspectos da patogênese e diagnóstico da polineuropatia e as complicações a ela relacionadas, proporcionando-me a oportunidade de contribuir com seus estudos clínicos. O presente trabalho é uma reunião de alguns destes estudos os quais buscaram definir e padronizar métodos diagnósticos da neuropatia do *Diabetes Mellitus*. Alguns estudos já foram publicados e outros estão em fase de publicação.

Inicialmente apresentamos uma revisão sobre Neuropatia Diabética, seus aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos e possibilidades terapêuticas. Nos capítulos 2 e 3 apresentamos os estudos desenvolvidos na sua versão final já publicada (nos anexos, ao final de cada capítulo, a versão em língua inglesa), no capítulo 4 e 5 apresentamos uma proposta de estadiamento de Neuropatia Diabética ainda não publicada. No capítulo 6 apresentamos uma discussão geral sobre o material apresentado.

1.1 Neuropatia Diabética

Neuropatia Diabética é o termo que descreve uma alteração demonstrável clinicamente ou por métodos diagnósticos, que ocorre em pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* sem outras causas de neuropatia (San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy, 1988). As Desordens Neuropáticas incluem manifestações somáticas e/ou do sistema nervoso autonômico.

Há várias evidências de que a neuropatia diabética é heterogênea. Gianini e Dick (1996) descrevem cinco mecanismos envolvidos na sua patogênese. A hiperglicemia crônica e as desordens metabólicas a ela associadas são de alguma forma implicadas em quase todos os tipos de neuropatia sendo esta associação mais evidente na polineuropatia. As Neuropatias Diabéticas descritas e seus correspondentes mecanismos patogênicos envolvidos são:

1. Associadas a alterações metabólicas, estruturais e funcionais da microvasculatura e hipóxia – polineuropatia sensitiva simétrica
2. Associada a alterações imunes e vasculite necrotizante – radiculopatia toracolombar diabética, radiculoneuropatia do plexo braquial e na radiculoplexopatia neuropatia lombosacral
3. Associada a compressão e lesão nervosa repetitiva – síndrome do túnel do carpo, neuropatia do cotovelo
4. Neuropatia secundária à hipoglicemia repetida
5. Associada à vasculopatia isquêmica – secundária a doença vascular isquêmica de membros inferiores.

Numerosos esquemas têm sido propostos para classificação da Neuropatia Diabética. Do ponto de vista etiológico, Sullivan, 1958 propôs diferenciar, a forma mais comum de neuropatia - padrão simétrico difuso - da menos comum - neuropatia focal e

predominantemente assimétrica -. Assim como ele, outros pesquisadores têm enfatizado dentre as neuropatias difusas simétricas aquelas que são primariamente sensitivas, e as que são primariamente motoras (Vinik, Holand e cols. 1992)

Com base em estudos patológicos das lesões nervosas, Brown (1984), tem sugerido que a neuropatia sensitiva deve ser subclassificada de acordo com o tipo de fibra envolvida - fina ou grossa. Todavia, a utilidade da distinção em termos da patogênese da Neuropatia Diabética ainda não está bem determinada.

Greene, Sima e Albers, em 1990, consideraram além dos aspectos supracitados, os aspectos clínicos, e classificaram a neuropatia diabética em:

- 1) subclínica que consiste na evidência de disfunção de nervos, tal como condução nervosa sensorial ou motora diminuída ou limiar sensorial elevado, que ocorre na ausência de sinais clínicos e sintomas de Neuropatia Diabética e,
- 2) clínica que consiste na superposição de sintomas e/ou deficiências neurológicas clinicamente detectáveis (Tabela 1).

Embora, conforme visto acima, o termo "Neuropatia Diabética" englobe várias síndromes clínicas, este trabalho é especificamente direcionado para a avaliação da Neuropatia Diabética Difusa ou Polineuropatia.

Tabela 1: Classificação da Neuropatia diabética

Classe 1. NEUROPATIA SUBCLÍNICA	
<hr/>	
A. Testes Eletrodiagnósticos anormais	
1. Diminuição da velocidade de neurocondução	
2. Diminuição da amplitude dos potenciais de ação evocados de nervos ou músculos	
B. Testes Sensoriais Quantitativos anormais	
1. Vibratória-tátil	
2. Térmica	
3. Outros	
C. Testes de Função Autonômica anormais	
1. Diminuída arritmia sinusal	
2. Diminuída função sudoromotora	
3. Tempo de Latência pupilar aumentado	
<hr/>	
Classe 2 NEUROPATIA CLÍNICA	
<hr/>	
A. Neuropatia somática difusa	
1. Polineuropatia sensitivo-motora simétrica distal	
a. Primariamente fibras finas	
b. Primariamente fibras grossas	
c. Mista	
2. Neuropatia autonômica	
a. Função pupilar anormal	
b. Disfunção sudoromotora	
c. Neuropatia autonômica genito-urinária	
(1) Disfunção da bexiga	
(2) Disfunção sexual	
d. Neuropatia Autonômica Gastrointestinal	
(1) Atonia Gástrica	
(2) Atonia da vesícula biliar	
(3) Diarréia diabética	
e. Neuropatia autonômica Cardiovascular	
f. Falta de Consciência de Hipoglicemia	
B. Neuropatia Focal	
1. Mononeuropatia	
2. Mononeuropatia múltipla	
3. Plexopatia	
4. Radiculopatia	
5. Neuropatia Craniana	

1.2. Patogênese das Polineuropatias

Apesar dos recentes avanços na compreensão dos mecanismos patogênicos para muitas das complicações que ocorrem a longo prazo do *Diabetes Mellitus*, a patogênese das neuropatias difusas não está completamente esclarecida (Greene, Sima, Stevens, e cols., 1992; Low, 1987; Thomas e Tomlinson, 1993; Vinik, Holland, LeBeau, e cols., 1992; Cameron e Cotter, 1997). Interações entre várias conseqüências metabólicas diretas e indiretas da deficiência de insulina, ou hiperglicemia, associadas a fatores ambientais e genéticos não completamente definidos, são necessárias para o surgimento das polineuropatias do *Diabetes Mellitus*. Os mecanismos prováveis de lesão à fibra neurológica na polineuropatia são:

- A) Lesão metabólica direta
- B) Lesão metabólica provocando insuficiência neurovascular
- C) Perda de fatores neurotróficos
- D) Lesão auto-imune

Aparentemente a diminuição da velocidade de condução nervosa, que caracteriza clinicamente a neuropatia, está sempre associada a uma diminuição da atividade da ATPase sódio-potássio do nervo. Esta alteração pode estar associada a alterações metabólicas e isquêmicas. As evidências que sugerem a participação destes e de outros mecanismos fisiopatogênicos estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Mecanismos Propostos para a Patogênese da Neuropatia Diabética

1) Evidências que sugerem um mecanismo metabólico:

Progressão diminuída relacionada a melhor controle metabólico (DCCT)
Diminuição do mioinositol intraneural
Acúmulo de sorbitol intraneural
Redução na velocidade de síntese e transporte das proteínas intra-axonais
Redução na ATPase sódio-potássio do nervo
Diminuição da atividade da proteína quinase C intraneural
Reduzida incorporação de aminoácidos na raiz ganglionar dorsal
Reduzida incorporação na mielina de aminoácidos e glicolipídios
Reduzidos níveis de L-carnitina intraneural
Diminuição do *turn over* de fosfoinositídeos
Acúmulo excessivo de glicogênio intraneural
Aumentada glicosilação protéica não enzimática no nervo periférico
Aumentada atividade de radicais livres de oxigênio no nervo
Hipóxia neuronal

2. Evidências sugestivas de uma etiologia vascular (alterações dos *vasa nervorum*)

Glicosilação avançada da parede do vaso
Espessamento e duplicação da membrana basal
Edema da célula endotelial e degeneração do pericito
Trombo plaquetário oclusivo
Obstrução de capilares
Lesões isquêmicas multifocais de nervos proximais
Arteriosclerose vascular epineural
Aumentada atividade de radicais livres de oxigênio
Reduzida atividade endotelial da sintetase do óxido nítrico
Hipóxia neuronal

3) Outras anormalidades

Aumentado edema do nervo
Aumentada permeabilidade sangue-nervo
Reduzidos fatores neurotróficos endógenos

Muitas destas hipóteses são baseadas em estudos realizados em diferentes modelos animais de *Diabetes Mellitus*, nenhum dos quais reproduz fielmente as modificações encontradas na neuropatia em humanos (Sharma, Thomas, 1987).

A hipótese vascular (isquêmico-hipóxica) sugere o desenvolvimento precoce de redução no fluxo sanguíneo endoneural, aumento na resistência vascular endoneural levando a queda da tensão de oxigênio. Vários grupos têm descrito redução do fluxo endoneural no nervo ciático de ratos. Em pacientes neuropatas há descrição de redução do fluxo sanguíneo e hipóxia endoneural no nervo sural (Cameron e Cotter, 1997). Na realidade, estas alterações poderiam ser resultado das alterações metabólicas, que determinariam alterações do tônus vascular e isquemia neural inicialmente, com dano microvascular mais tardio (Stevens, Feldman e Greene, 1995).

Muitas evidências experimentais, patológicas e clínicas, relacionam disfunção dos vasos sanguíneos neurais levando a isquemia-hipóxia do nervo com gênese da Neuropatia Diabética (Cameron e Cotter, 1995; Cameron, Dines e Cotter, 1994; Dyck, Karnes, O'Brien, e cols., 1986; Gianini e Dyck, 1994; Harati, 1992; Johnson e Doll, 1986; Low, Langerland e McManis, 1989; Low, 1987; Malik, Tesfaye e Thompson, 1994; Malik, Mason e Sharma, 1990; Tesfaye, Malik e Ward, 1994). Do ponto de vista anátomo-patológico tem sido descrito os seguintes achados: reduplicação da membrana basal e degeneração do pericito (Gianini e Dick, 1995), edema e proliferação da célula endotelial (Gianini e Dick, 1994), trombos plaquetários oclusivos, lesões nervosas proximais isquêmicas multifocais (Dyck, Karnes, O'Brien, e cols., 1986; Sugimura e Dick, 1982), e numerosos capilares obstruídos no nervo sural (Dyck, Hansen, Karnes, e cols., 1985). Há uma relação direta entre o grau de doença vascular endoneural e a gravidade da patologia da fibra nervosa e a neuropatia clínica (Gianini e Dick, 1995).

Aliada às anormalidades estruturais nos capilares, à viscosidade sanguínea aumentada e deformabilidade do eritrócito diminuída que são observadas no *Diabetes Mellitus* também concorrem para a isquemia-hipóxia do nervo. Pacientes diabéticos com insuficiência vascular de membros inferiores tem uma neuropatia mais grave (Ram, Sadeh, Walden, e cols., 1991), e mais de 40 % dos pacientes com doença obstrutiva crônica de vias aéreas superiores tem neuropatia leve, alguns mostrando alterações patológicas de nervo sural. O pior controle glicêmico e a aumentada prevalência de complicações microvasculares em pacientes diabéticos fumantes, pode em parte ser causado por hipóxia tecidual.

A hipótese metabólica, conhecida como a da via dos polióis, busca explicar a neuropatia a partir dos distúrbios metabólicos encontrados. No nervo a glicose é convertida em sorbitol e frutose pelas enzimas Aldose-redutase e Sorbitol- desidrogenase (Greene, Sima, Stevens e cols., 1992; Tomlinson, 1989). A hiperglicemia levaria a um acúmulo de sorbitol e frutose no nervo periférico, assim como em outros tecidos. O acúmulo de sorbitol conduz a uma cascata de eventos onde se observa redução no nível de mioinositol (talvez por uma compensação ao aumento de osmolaridade provocada pelo acúmulo de sorbitol), do *turn over* dos fosfolipídios, da atividade da Na-K-ATPase da membrana com conseqüente acúmulo de sódio intra-axonal, reduzindo também a velocidade de condução nervosa e, por fim provocando o rompimento da estrutura do nervo (Greene, Sima, Stevens e cols., 1992). Esta hipótese também sugere que o acúmulo de sódio na região paranodal do nervo periférico leva a edema axonal e disjunção axoglial (Sima, Dunlap , Davison e cols., 1997; Sima, Lattimer e Yagihashi, 1986). A observação de que uma neuropatia similar à diabética pode ocorrer em condições nas quais os níveis intracelulares de mioinositol estão diminuídos sem acúmulo de sorbitol, torna provável que várias alterações metabólicas no nervo diabético estejam relacionadas à diminuição intraneural de mioinositol (Greene,

Lattimer e Sima, 1987). Além disso, o acúmulo de frutose, um substrato 10 vezes mais potente para a glicosilação do que a glicose, provoca também um acúmulo de produtos de avançada glicosilação- AGE (Figura 1). Acompanhando a ilustração fica claro que a formação de frutose reduz a relação NADH/NAD o que levaria a célula a uma situação denominada de pseudo-hipóxia.

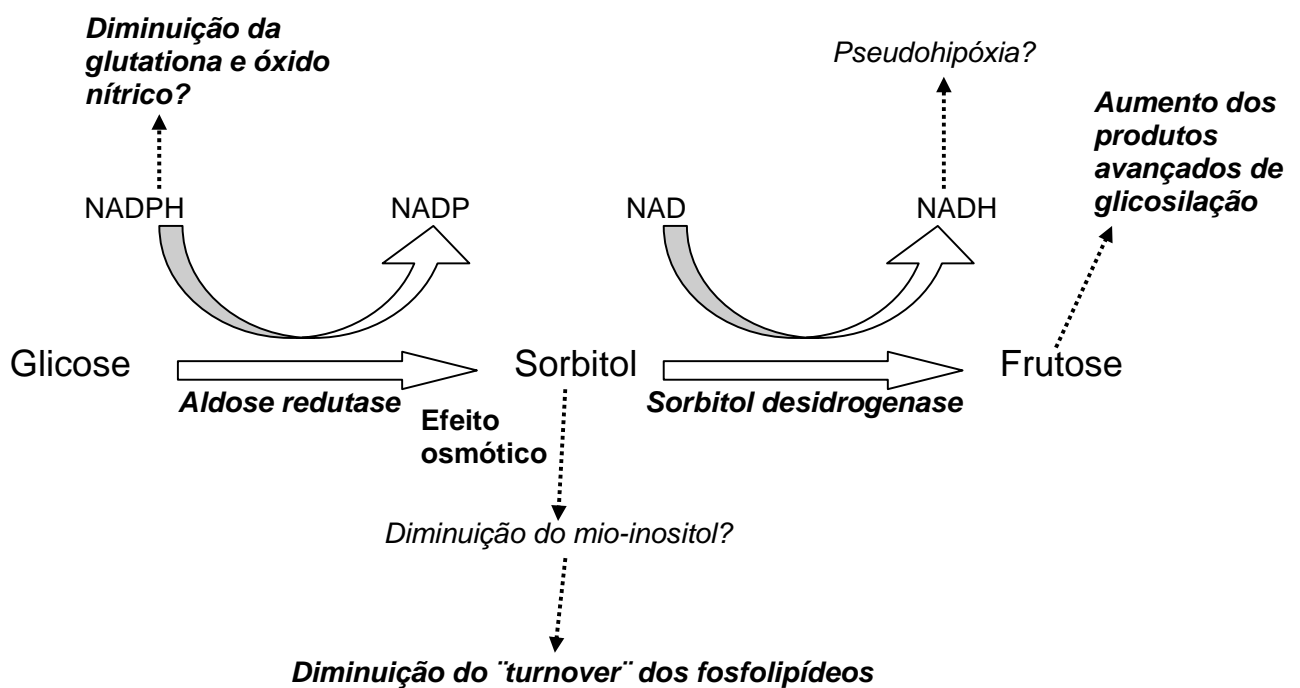


Figura 1: Representação esquemática da via dos polióis

Outra consequência desta cascata de eventos é a redução dos níveis celulares de NADPH a qual provocaria a redução da capacidade da glutatona reduzida de captar radicais livres. O acúmulo dos radicais livres reduz a vasodilatação provocada pelo óxido nítrico tecidual. O tratamento com glutatona (ou com seus precursores) reduz os efeitos da hiperglicemia na velocidade de condução nervosa em ratos diabéticos (Cameron, 1995). A auto-oxidação da glicose catalisada por metais intracelulares (tais como ferro e cobre)

também é uma fonte potencial de radicais livres. A formação de produtos avançados da glicosilação também é estimulada por radicais livres. Vários anti-oxidantes e quelantes de metais têm sido usados para a prevenção de neuropatia em ratos diabéticos, com eficácia em altas doses. O uso de aminoguanidina (que inibe a formação de AGE além de promover vasodilatação) é também útil na prevenção da neuropatia experimental.

Outra ligação entre a hipótese do poliol e vascular pode ser estabelecida uma vez que os inibidores da aldose redutase melhoram a deficiência de óxido nítrico nas células endoteliais, a qual é conhecida por sua participação na patologia microvascular (Cameron e Cotter, 1994; Stevens, Dananberg, Feldman e cols., 1994; Stevens, Feldman e Greene, 1995). Curiosamente, se a síntese de óxido nítrico é bloqueada (inibição da enzima óxido nítrico sintetase), o benefício dos inibidores da aldose redutase são perdidos (Stevens, Dananberg 1994; Cameron 1996), sugerindo que parte de seus efeitos estão relacionados a liberação de óxido nítrico. Assim como o óxido nítrico outros vasodilatadores têm se mostrado eficazes em melhorar a velocidade de condução nervosa e o fluxo endoneural no *Diabetes Mellitus* experimental: bloqueadores adrenérgicos, inibidores da enzima conversora de Angiotensina, ou bloqueadores dos receptores de Angiotensina II.

Os já citados produtos terminais avançados da glicosilação (AGE) e aumentada atividade de radicais livres podem causar lesões irreversíveis na parede dos vasos sanguíneos (Brownlee, 1994, Cameron e Cotter, 1995; Kihara e Low, 1995). Os AGE são formados como resultado da ligação de produtos iniciais de glicosilação a proteínas com meia-vida longa, tal como colágeno e DNA, dos quais eles não se dissociam, mas provocam uma lenta e complexa série de rearranjos químicos irreversíveis (Brownlee, 1994). A formação de AGE, que também poderia interferir com o transporte axonal, tem sido mostrada no nervo periférico (Cullum, Mahon e Stinger, 1991; Ryle e Donaaghy, 1995). O acúmulo de AGE na parede do vaso resulta em um maior reconhecimento e captação por

macrófagos, estimulação da produção de outros fatores de crescimento e lipoproteínas de baixa densidade na parede vascular, levando a proliferação de músculo liso e aterogênese (Picard, Patharsarathy, Fuebis e cols., 1992; Vlassara, 1992). O nível de AGE nos tecidos não volta ao normal mesmo quando a hiperglicemia é corrigida.

A hiperglicemia, hipoinsulinemia, e o *stress* oxidativo levam a menor dessaturação hepática do ácido linoléico, a principal fonte dos ω -6 ácidos graxos essenciais. Com isto a síntese de prostanóides vasoativos, tais como a PGI₂ fica diminuída (o que tem sido observado nos *vasa nervorum* de ratos diabéticos (Ward, 1989). Este bloqueio enzimático pode ser vencido através uma maior oferta de Ácido Linoléico na dieta. Em ratos diabéticos este procedimento tem repercussão na melhora da velocidade de condução nervosa (Dines, 1993 e 1995; Cameron, 1994).

Em adição as anormalidades metabólica e vascular outra explicação para lesão nervosa é a deficiência na regeneração neuronal após a lesão. A redução da capacidade de regeneração tem sido atribuída à redução das respostas neurotróficas do nervo. Realmente, tem sido encontrada redução da atividade de vários fatores neurotróficos em nervos de ratos diabéticos incluindo fator de crescimento do nervo (NGF), fator neurotrófico ciliar, fator neurotrófico derivado do cérebro, insulin-like grow factor (Brewster, Fernyhough, Diemel e cols., 1994; Crain, 1995; Frazier, Hogue-Angeletti e Bradshaw, 1972; Hellweg e Hartung, 1990; Thomas, 1994). Como os fatores de crescimento do nervo promovem a sobrevivência, manutenção e regeneração das estruturas neuronais, a expressão anormal destes fatores poderia impedir a manutenção da morfologia e função normal do nervo no *Diabetes Mellitus*. De fato, os níveis de fatores de crescimento do nervo estão diminuídos em pacientes com neuropatia diabética, e tais níveis se correlacionam com a gravidade da neuropatia (Faradi e Sotelo, 1990; Sotelo, 1990). A insulina também age como um fator trófico, e as células responsivas aos fatores de crescimento do nervo respondem de forma

semelhante a presença de altas concentrações de insulina (Frazier, Hogue-Angletti, e Bradshaw, 1972). Então, a combinação de deficiência de fatores de crescimento do nervo e insulina pode ser mais deletéria para as células do nervo. O IGF-1 (*insulin-growth factor 1*), que está implicado no crescimento e diferenciação de muitas células incluindo neurônios e músculo, pode potencialmente aumentar a regeneração do nervo no *Diabetes Mellitus* (Ishi, 1995). Animais com *Diabetes Mellitus* experimentalmente induzido e com diminuído nível de IGF-1, mostraram marcado impedimento na regeneração do nervo (Vinik, Holland, LeBeau, 1992). Quanto ao NGF e outros fatores neurotróficos na patogênese da Neuropatia Diabética evidências para o seu papel são sugeridas em estudos recentes (Tomlinson, 1998; Schmid 1999).

Na Figura 2, estão sumariamente representados os principais fatores patogênicos descritos na neuropatia bem como a interrelação entre eles. Os pontos onde têm sido cogitadas intervenções terapêuticas também estão indicados.

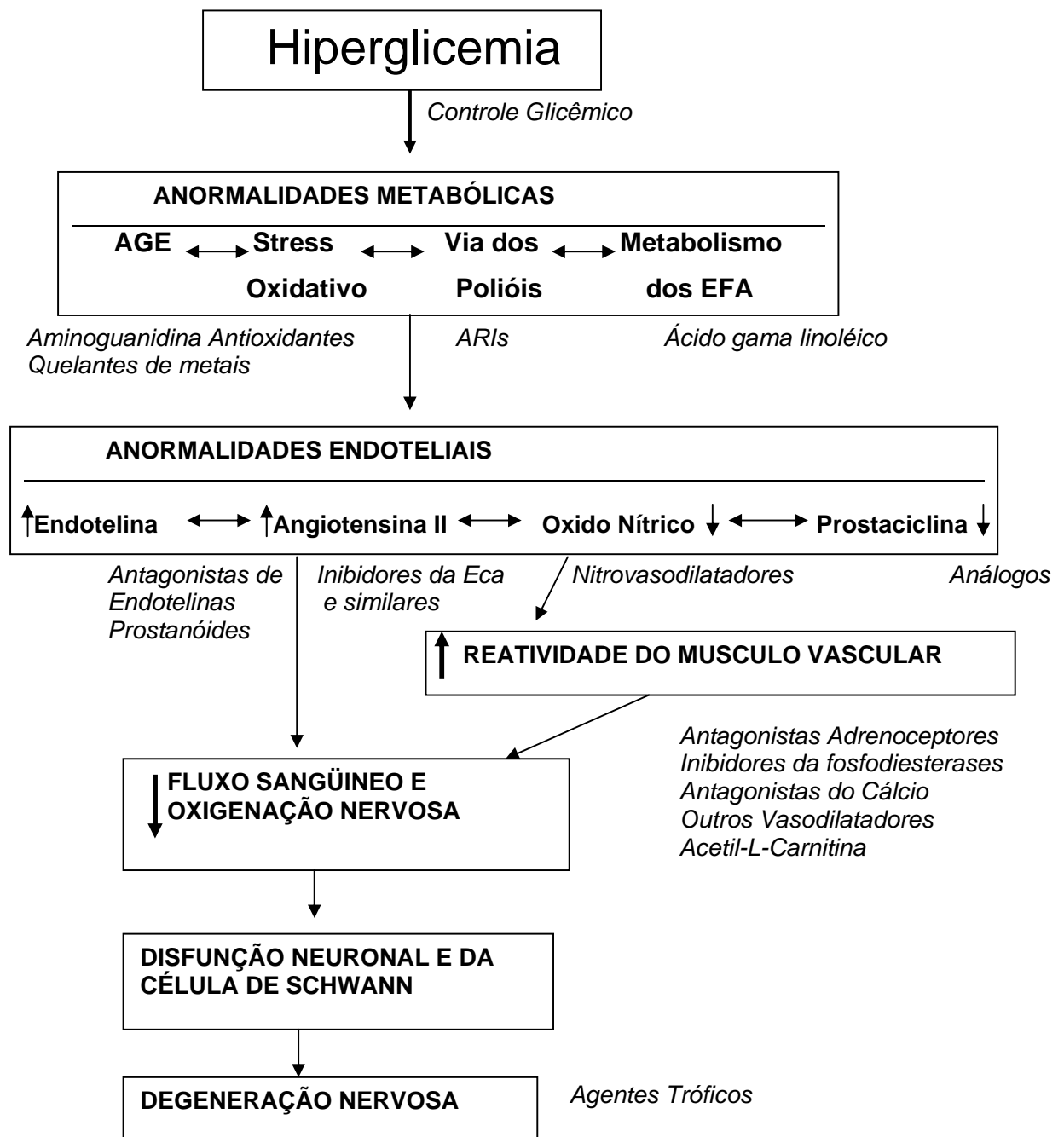


Figura 2: Interrelações entre as anormalidades vasculares e isquêmicas no nervo periférico. Possíveis intervenções terapêuticas são indicadas em *itálico* (Cameron, 1997). AGE: Produtos de glicosilação avançada; ARi: Inibidores da Aldose redutase; Eca: enzima conversora da angiotensina

1.3 Curso clínico das Neuropatias Difusas

A Polineuropatia Sensitiva Simétrica é a mais amplamente reconhecida forma de Neuropatia Diabética Periférica conforme Thomas, Ward e Watkins (1982). Sua prevalência varia muito conforme a metodologia empregada para o seu diagnóstico. Em um estudo de base populacional realizado em Rochester, Minnessota (EUA) foi encontrada uma prevalência de 59% de neuropatia em pacientes portadores de diabetes tipo 2 e 66% dos pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* tipo 1 (Dick, 1993) . Em nosso meio, em diabéticos do tipo 2, Costa (1997), encontrou uma prevalência de 90% de Polineuropatia Sensitiva Simétrica.

O déficit neurológico é classicamente distribuído por todos os nervos sensitivos e motores, mas mostra uma predileção por sítios de inervação mais distais de um modo mais ou menos simétrico. Distribuições semelhantes ocorrem em outras neuropatias metabólicas, incluindo neuropatias urêmicas e nutricionais (Sugimura e Dick, 1982).

A disfunção neurológica inicia nas porções mais distais do sistema nervoso periférico, geralmente nos pés e estende-se proximalmente em ambas as extremidades inferiores e superiores. Os sinais e sintomas variam conforme o espectro das fibras nervosas envolvidas. O dano de fibras sensoriais grossas produz diminuída sensação ao toque leve e posicional, enquanto dano de fibras finas produz sensação diminuída de dor e temperatura. Geralmente, tanto as fibras grossas como as finas estão envolvidas no processo neuropático do *Diabetes Mellitus* (Levy, Abraham e Abraham, 1987). A Fraqueza motora é geralmente de grau leve e ocorre mais tardiamente, envolvendo primariamente os músculos intrínsecos mais distais das mãos e pés. Se existe predominância de comprometimento de fibras grossas sensoriais, os pacientes apresentam-se com diminuída própriocepção e senso de posição, e ausente ou reduzida sensação de vibração. Sintomas

subjetivos de dor e/ou parestesia ou amortecimento estão muitas vezes ausentes, e a neuropatia pode apresentar-se somente por uma complicação neuropática tardia, tal como uma articulação de Charcot ou uma úlcera neuropática. Com um envolvimento mais grave de fibras grossas, a perda do senso de posição pode resultar em uma ataxia sensorial, chamada de forma pseudotabética da Neuropatia Diabética.

Se a neuropatia envolve primariamente as fibras sensoriais finas, o paciente pode apresentar-se com trauma não detectado das extremidades (queimaduras dos dedos pelo cigarro, ou queimaduras dos pés em água quente, úlceras de pés por objetos dentro dos sapatos sem ser detectados por falta de sensibilidade a dor). A lesão de fibras finas também pode causar sintomas de amortecimento ou sensação de pés frios, bem como vários tipos de dor espontânea (Brown e Greene, 1984).

Mais freqüentemente, os pacientes apresentam parestesias ou hiperestésias. As vezes a dor é descrita como superficial e como queimadura, ou como óssea profunda e rasgante. Freqüentemente a dor é mais intensa à noite, produzindo insônia. Cãibras musculares, que iniciam distalmente, e podem subir lentamente, são semelhantes as que ocorrem em outros distúrbios de perda de inervação muscular (Brown e Greene, 1984). Como o envolvimento nestes distúrbios de perda de inervação muscular pode estar primariamente confinado a fibras nervosas finas, pouco mielinizadas, a velocidade de condução pode não estar dramaticamente impedida, a sensibilidade vibratória pode estar intacta e a fraqueza motora ausente, e se os sintomas trazem o paciente ao médico precocemente, a perda sensorial aferida através de métodos convencionais pode não ser marcante. A presença de sintomas dolorosos na ausência de déficit neurológico marcado parece algo paradoxal, contudo a dor pode significar regeneração nervosa (Brown e Greene, 1984), que pode começar antes de degeneração significativa.

A maioria dos pacientes com Neuropatia Diabética apresenta sintomas leves ou não apresenta sintomas e aparece com déficit neurológico detectado ao exame físico, ou com complicações resultante de alterações neurológicas assintomáticas (Pirart, 1978).

O envolvimento autonômico pode ser responsável por sintomas que afetam quase todos os sistemas. Frequentemente os sintomas são vagos, e permanecem não reconhecidos por algum tempo. Entretanto, Neuropatia Autonômica grave pode apresentar-se com uma variável combinação de hipotensão postural, diarreia noturna, problemas gástricos, sintomas urinários, sudorese anormal, impotência em homens e dificuldade de reconhecer a hipoglicemia. A maioria dos pacientes com Neuropatia Autonômica Grave Sintomática também tem avançada nefropatia, retinopatia e neuropatia somática.

No sistema cardiovascular a perda do controle simpático pode levar à hipotensão postural, que se manifesta por tonturas, distúrbios visuais ou síncope. Este distúrbio pode ser encontrado em até 30 % dos pacientes com neuropatia autonômica diabética (Ewing, Campbell e Clark, 1980).

Sintomas gastrointestinais foram encontrados em 15% por Rundles (1945) e em 73 % por Feldman, Campbell e Clarke (1983), e aparecem frequentemente de forma intermitente. Os sintomas mais comumente relatados são: disfagia, pirose (devido a disfunção do esôfago), vômitos, anorexia, plenitude abdominal, hipoglicemias frequentes (devido a atonia gástrica), diarreia (devido a estase intestinal que leva à excessiva proliferação bacteriana; estas bactérias na porção inicial do intestino delgado podem desconjugar sais biliares acarretando má-absorção e esteatorréia) (Feldman, Campbell e Clarke, 1983), constipação e incontinência esfinteriana (associada a perda do controle do esfíncter anal).

As alterações no sistema urogenital estão entre as mais frequentes e precoces. A impotência pode afetar de 35 a 75 % dos diabéticos, dependendo dos critérios de seleção

(McCulloch, Campbell, Wu e cols., 1980; McCulloch, Young, Prescott e cols., 1984; Rubin e Babbot, 1958; Schoffling, Federlin, Ditschurneit e cols., 1963; Elleberg, 1971). A real incidência de impotência de causa neuropática é desconhecida, devido a natureza multifatorial desta complicação. A disfunção sexual feminina parece ser menos freqüente e importante (Tyrer, Steel e Ewing, 1983). Bexiga neurogênica é uma disfunção bem reconhecida da neuropatia autonômica do diabete, estando associada à infecção urinária de repetição e retenção urinária (Frimodt-Moller, 1970).

Distúrbios da sudorese são classicamente descritos como sudorese excessiva em face e porção superior do tronco e perda da sudorese em membros inferiores, porém outras combinações tem sido observadas, como sudorese gustatória (Low e Fealey, 1987). Estas anormalidades se correlacionam com os testes cardiovasculares e com o limiar de sensibilidade cutânea (Kennedy, 1984).

Diminuição da resposta autonômica à hipoglicemia (Campbell, Kraegen e Lazarus, 1977; Gerich, Langois, Noan e cols. 1973; Mahler, Tanenberg, Greenberg e cols., 1977; Bolli, De Feo, Campagnelli e cols., 1983; Havel, Vath, Dunning e cols., 1991) bem como dos sintomas adrenérgicos (White, Skar, Cryer, e cols., 1985; Sussman, Crout e Marble, 1963) também tem sido atribuída ao comprometimento autonômico. O dano autonômico impede localmente reflexos microvasculares que são mediados por fibras vasoconstritoras e vasodilatadoras. A perda da inervação e abertura de anastomoses arteriovenosas pode causar um aumento do fluxo sangüíneo para pele, que pode explicar a alta temperatura da pele e a presença de dilatação venosa nos pés de alguns pacientes neuropatas (Ewing e Clarke, 1986; Takata, Yamamoto, Yagi e cols., 1985). Edema periférico em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica é freqüente e pode ser atribuído aos aumentados *shunts* arteriovenosos (Ewing e Clarke, 1986; Watkins, 1990).

Estudos realizados em nosso laboratório mostraram que existe alta sensibilidade e especificidade para a presença de sintomas de Neuropatia Autonômica Cardiovascular apenas quando os pacientes tem Neuropatia Autonômica Grave (3 ou mais testes cardiovasculares alterados), de modo que a sintomatologia relacionada às lesões autonômicas não deve servir para rastrear pacientes com Neuropatia Autonômica (Neumann, Schmid, 1995).

A história natural da Neuropatia Autonômica do *Diabetes Mellitus* vem lentamente sendo elucidada. A disfunção autonômica inicialmente detectável apenas por testes específicos, pode em alguns casos progredir para Neuropatia Autonômica Clínica. Em uma grande série de pacientes estudados com testes cardiovasculares, 75% não pioraram em alguns anos de acompanhamento, enquanto, 25% desenvolveram sintomas autonômicos novos ou agravaram os testes de função autonômica. Melhoraram a função autonômica somente poucos indivíduos (Ewing, Campbell e Clarke, 1985). Em um estudo prospectivo de 5 anos, diabéticos com reflexos cardiovasculares e sintomas alterados sugestivos de Neuropatia Autonômica Cardiovascular, a mortalidade foi de 50% em 3 anos, significativamente maior que indivíduos normais e diabéticos com testes autonômicos normais (Ewing, Campbell e Clark, 1980). Mais recentemente Levit (1996) estudou uma coorte de 76 pacientes por 9 anos nos quais observou a evolução que ocorria na resposta aos 5 respostas cardiovasculares autonômicas e nos sintomas de disautonomia. Foi observado deterioração da prova de Valsalva e da arritmia sinusal mas não para os demais testes e houve aumento da prevalência de gastroparesia. Nesta coorte de pacientes diabetes tipo 1 os índices de Valsalva e de arritmia sinusal foram significativamente menores entre os pacientes que faleceram durante este período (15/76).

Uma possível seqüência de eventos na polineuropatia seria: 1) alteração inicial na função termorregulatória e sudorese nos pés; 2) impotência e disfunção de bexiga; 3)

anormalidades dos reflexos cardiovasculares e 4) manifestações tardias graves de distúrbios de sudorese, reduzida consciência de hipoglicemia, hipotensão postural e problemas gastrointestinais. Não está bem estabelecido se todos pacientes diabéticos inevitavelmente progridem através de todos esses vários estágios, ou se alguns desenvolvem somente algumas características iniciais e não pioram posteriormente.

A relação entre a Polineuropatia Sensitiva Simétrica e Neuropatia Autonômica tem sido pouco estudada (Flynn e Tooke, 1995). Em estudo multicêntrico Ziegler, Gries, Mühlen, e cols. (1993) encontraram maior frequência de neuropatia autonômica cardiovascular e polineuropatia sensitiva simétrica em pacientes com diabetes não insulino-dependente e sugeriram um aumento da vulnerabilidade do sistema nervoso com o aumento da idade. Também encontraram uma forte correlação com retinopatia. Do mesmo modo, Flynn e Tooke (1995) encontraram, em diabéticos insulino-dependentes, aumentada prevalência da polineuropatia diabética sensitiva simétrica e neuropatia autonômica cardiovascular com o maior tempo de duração do *Diabetes Mellitus*, e que a prevalência da polineuropatia sensitiva simétrica aumentou progressivamente com a idade, contrastando com a neuropatia autonômica que apresentou um pico de prevalência entre 40 e 49 anos. Os mesmos autores também relataram uma maior prevalência de polineuropatia sensitiva simétrica em relação à neuropatia autonômica, 20 anos após o diagnóstico. Já Pfeifer, Weinsberg, Cook e cols. (1985) encontraram correlação entre alterações de condução nervosa periférica e função autonômica cardiovascular em pacientes com diabetes não insulino-dependente recém diagnosticado, sem tratamento. Estudos de Edmonds, Nicolaidis e Watkins (1981) e de Gilmore, Allen e Hayes (1993) avaliando a presença de Neuropatia Autonômica em diabéticos, confirmaram a associação desta com o surgimento de úlceras nos pés.

Em nosso laboratório, Golbert (1997) estudou 44 diabéticos do tipo 2 e determinou que a presença de danos intensos da sensibilidade tátil (examinada com o monofilamento de Semmes-Weinstein) e da sensibilidade vibratória (examinada com o *Biothesiometer*) apresentava uma acurácia para o diagnóstico de neuropatia autonômica concomitante de 91,4% e 87,06% respectivamente. Ferreira (1997) demonstrou que para o diagnóstico de Polineuropatia Sensitiva Simétrica usando como padrão-ouro a neuro-condução o uso do biotesiometro e do monofilamento apresentavam uma acurácia de 68% e 91% respectivamente para anormalidade em 2 nervos e 83% e 92% respectivamente para lesão em todos os nervos estudados. Estes estudos mostram uma correlação entre a neuro-condução a sensibilidade tátil e vibratória e os testes autonômicos apontando para um mecanismo comum de dano à fibra nervosa.

1. 4 Diagnóstico da Polineuropatia Periférica Diabética

1.4. 1. Diagnóstico Neurofisiológico

Os testes eletrofisiológicos têm um importante papel na detecção, caracterização e avaliação da progressão das diferentes formas de neuropatia diabética. A neuropatia no *Diabetes Mellitus* afeta preferencialmente determinadas fibras nervosas tais como: pequenas fibras não mielinizadas ou pobremente mielinizadas, ou então as fibras grossas mielinizadas. Nos estudos de condução nervosa são estimulados os nervos sensitivos ou motores com subsequente registro do potencial de ação sensitivo ou motor. Dos vários parâmetros que são úteis para a avaliação da neuropatia geralmente se utiliza a latência, velocidade de condução e amplitude.

A Amplitude da resposta evocada é uma função do número e tamanho das fibras nervosas ou musculares afetadas e pode estar anormal nas axonopatias. A redução da amplitude pode ser observada quando há uma grande variação da velocidade de condução entre as fibras estudadas o que promove uma dispersão temporal do registro da resposta. Na neuropatia diabética mesmo em fases subclínicas pode se observar redução da amplitude dos potenciais sensitivos os quais se alteram mais precocemente que os motores.

A Velocidade de condução nervosa avalia o tempo da condução das fibras grossas mielinizadas. Ela pode ser influenciada por vários fatores incluindo a dimensão da fibra, grau de mielinização, comprimento nodal e internodal, resistência axonal e temperatura. Nas neuropatias difusas a lentificação da velocidade de condução pode ser melhor avaliada nos grandes segmentos nervosos.

Na neuropatia avançada e na neuropatia focal pode ser observado bloqueio da condução nervosa. A redução da velocidade de condução pode estar presente em muitos pacientes assintomáticos. Por outro lado significativo dano pode ser encontrado com velocidade de condução normal se algumas fibras de condução rápida forem poupadas. Neste caso a redução do número de fibras nervosas ficará evidente através da redução da amplitude do potencial.

Outra característica importante das lesões axonais é observada na eletromiografia que evidencia sinais de desnervação (potenciais de fibrilação e ondas positivas) e de reinervação (potenciais polifásicos).

O estudo neurofisiológico avalia adequadamente fibras grossas mielinizadas. O envolvimento de fibras finas e não mielinizadas, tal como ocorre nas neuropatias caracterizadas pela dor, pode não ser claramente evidenciado por este método.

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

1.4.2. Testes de Sensibilidade

1.4.2.1. Sensibilidade Vibratória

Tem sido avaliado pelo *Biothesiometer* (*Biomedical Instrument Company, Newbury, Ohio, USA*), pelo *Vibraton II* (*Sensortek Inc., Clifton, New Jersey, USA.*), e pelo *Neuroesthesiometer* (*Horwell, Scientific Laboratory Supplies, Nottingham, U. K.*).

A) *Biothesiometer*: 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, apresenta 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 que este, que apresenta uma grande variabilidade interexaminador. (Jadzinsky, Varela, Garcia e cols., 1994).

O limiar de percepção vibratória medido pelo *biothesiometer* é um método de execução relativamente simples e cujos resultados se correlacionam com os obtidos nas medidas de condução nervosa de pacientes diabéticos com polineuropatia, sendo importante na previsão do risco de ulceração dos pés de pacientes com *Diabetes Mellitus*. (Young, Breddy e Veves, 1994; Bloom, Till, Sönksen e cols., 1988). Correlaciona-se também com a capacidade de discriminação térmica, a qual avalia o comprometimento de fibras finas, o que sugere que o comprometimento de fibras grossas e finas ocorre paralelamente

(Sosenko, Gadia e Norihiko, 1987). Em relação a velocidade de condução nervosa, sua sensibilidade é de 82% e especificidade de 75% (Davis, Jones, Walsh e cols., 1997).

Quando em nosso laboratório foi avaliada a possibilidade de definição do grau de neuropatia pela biotesiometria, esta correlacionou-se com a velocidade de condução nervosa, obtendo-se uma sensibilidade de 58,3% e especificidade de 73,6%, para um ponto de corte de 10 Volts (Ferreira, 1997).

B) *Vibraton II*: Também é um instrumento eletromecânico que mede quantitativamente o limiar de sensibilidade vibratória, tem boa correlação com a velocidade de condução nervosa no diagnóstico de polineuropatia sensitiva simétrica. Apresenta, no entanto, um coeficiente de variação alto, de 32,5% (Bril, Kojic, Ngo e cols., 1997).

C) *Neurothesiometer*: mede quantitativamente o limiar de percepção vibratória e tem boa correlação com as medidas de velocidade de condução nervosa para o diagnóstico de polineuropatia sensitiva simétrica em pacientes diabéticos. Tem uma variabilidade mais baixa (9%) , quando comparado com os limiares obtidos com o *Vibraton II* e o *Biothesiometer* (Bril, Kojic, Ngo e cols., 1997; Young, Breddy, Veves e cols., 1993; Dyck, Bushek, Spring e cols., 1987).

1.4.2.2. Sensibilidade Tátil

Tem sido avaliada pelo monofilamento de Semmes-Weinstein (estesiometria).

A estesiometria é um método eficaz para detectar pés diabéticos em risco de ulceração, conforme Kumar, Fernando, Veves e cols. (1991). O teste é baseado no princípio de Von Frey (1922) que usou crina de cavalo de variadas espessuras e comprimentos como teste de sensibilidade e observou que a força necessária para curvar um determinado fio era a mesma em todas as tentativas, o que permitia uma boa reprodutibilidade do método.

Semmes (1960) e Weinstein (1961) usaram o mesmo princípio com uma série de fibras de monofilamentos de nylon de vários diâmetros, os quais foram calibrados para curvarem-se sob diferentes forças aplicadas na extremidade dos mesmos. Os monofilamentos de Semmes-Weinstein têm sido usados no seguimento da reabilitação após lesões nervosas da mão (Szabo, Gelberman e Dimick, 1984) e no mapeamento das alterações de sensibilidade em pacientes com Hanseníase (Owen e Stratford, 1995) e na avaliação do pé de pacientes diabéticos em risco de ulceração e amputação (Chochinov, Ulliot e Moorhouse, 1972; Heinrich, Moorhouse, 1969; Olmos, Cataland, O'Dorisio e cols., 1995; Müller, 1996).

A estesiometria é um método simples, fácil de utilizar, de boa reprodutibilidade, ao contrário do exame de sensibilidade do exame neurológico convencional, que fornece uma avaliação subjetiva da sensibilidade, ou seja, é fortemente dependente da técnica do examinador e da cooperação do paciente. (Holewski, Stress, Graf e cols., 1988; Müller, 1996).

Em estudo anterior realizado em nosso laboratório verificou-se a possibilidade de avaliar o grau de comprometimento neurológico determinado pelo *Diabetes Mellitus*, utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein, observando-se que, quando nove sítios da região plantar do pé eram avaliados, o número de vezes que os pacientes foram incapazes de identificar a pressão de 10 gramas, correlacionou-se com os resultados obtidos com a medida da velocidade de condução nervosa (Ferreira, 1997). Com ponto de corte de dois erros, a sensibilidade para a presença de neuropatia foi de 85,7% e a especificidade de 77,5%.

1. 4. 2. 3 Capacidade de Discriminação Térmica:

Avalia o comprometimento de fibras finas, sendo esta provavelmente a alteração mais precoce do *Diabetes Mellitus*. O “*Thermal Sensitivity Tester*” (Sensortek Inc., Clifton, New Jersey, USA) avalia a capacidade dos indivíduos de discriminar diferença na temperatura em uma escala de graus centígrados. Comparado com a medida do limiar de sensibilidade vibratória apresenta um desempenho inferior (Sosenko, Gadia, Norihiko e cols., 1987). Os resultados correlacionam-se com a variabilidade da frequência cardíaca (Guy, Clark e Malcom, 1985).

1. 4. 2. 4. Capacidade de discriminação da corrente elétrica:

Avalia o comprometimento de fibras grossas e finas. Os resultados correlacionam-se com a velocidade de condução nervosa motora e sensitiva, e com os limiares de percepção térmica e dolorosa (Rendell, Katims, Richter e cols., 1989; Rendell, Dovgan, Bergman e cols., 1989; Masson e Boulton, 1991).

1.4.3. Avaliação de Neuropatia Autonômica

O comprometimento autonômico pode ser evidente em vários sistemas e órgãos tais como cardiovascular, gastrointestinal, pupilar, uro-genital. Testes que avaliam o envolvimento de todos estes sistemas foram descritos, entretanto, descreveremos apenas os do Sistema Autonômico Cardiovascular, objeto deste estudo. No Sistema Autonômico Cardiovascular a função dos nervos tem sido avaliada apenas através do efeito que produzem nos órgãos alvo quando estimulados. O Sistema Cardiovascular recebe inervação tanto pelo Simpático como pelo Parassimpático com respostas diferentes as quais dificultam o entendimento sobre qual sistema está comprometido. Por exemplo a estimulação Simpática do coração tende a aumentar a frequência cardíaca, enquanto que a estimulação pelo Parassimpático tende a reduzi-la. Assim uma frequência cardíaca rápida pode resultar

tanto de uma redução da atividade do Parassimpático quanto de um tônus Simpático aumentado. Já o tônus vascular é regulado diretamente pelo Simpático sem uma oposição direta do Parassimpático.

O envolvimento cardiovascular, pode ser avaliado por uma série de testes simples não-invasivos. Estes testes, desenvolvidos por Ewing e outros, baseiam-se em variações da frequência cardíaca e da pressão arterial sob estímulos fisiológicos tais como respiração profunda, manobra de Valsalva e mudança de decúbito. A Associação Americana de Diabetes (*Consensus Statement*, 1992) tem proposto que sejam utilizados para o diagnóstico de neuropatia autonômica pelo menos 3 testes cardiovasculares (por exemplo: variação do RR na respiração profunda, manobra de Valsalva, variação de pressão na posição supina). Estes testes devem ser padronizados e realizados nas mesmas condições uma vez que as respostas variam conforme o horário, condição metabólica, uso de café, insulina, tabaco ou drogas de efeito cardiovascular (Spalone, 1997)

1.4.3.1. Variação do RR Durante a Respiração

Fisiologicamente a frequência cardíaca aumenta durante a inspiração e diminui durante a expiração. Em termos eletrocardiográficos o intervalo RR diminui durante a inspiração e aumenta durante a expiração. Este fenômeno conhecido como arritmia sinusal tem sido utilizado como uma medida de atividade do parassimpático porque é bloqueado por atropina (um antagonista do parassimpático) e não por propanolol (um antagonista beta-adrenérgico) – (Katona, 1975, Rotschild, 1987, Kollai 1990). Entretanto o isoproterenol (um agonista beta-adrenérgico) também diminui a variação do intervalo RR na respiração (Pfeifer 1982). Deste modo uma diminuição do intervalo RR pode ser atribuída tanto a uma diminuição da atividade parassimpática como a um aumento do tônus simpático.

Existem muitas formas de expressar o resultado deste teste: desvio-padrão (Bennet, 1977), diferença entre a máxima e a mínima freqüência cardíacas (Wheeler, 1983; Ewing, 1985; Dyrberg, 1981 entre outros), diferença entre o maior e o menor intervalo RR (Murray, 1975, Katona, 1975, Kollai, 1990) análise dos vetores resultantes das variações do intervalo RR durante a respiração (Shumer, 1988), e regressão entre as variações espectrais da freqüência cardíaca e a respiração (Bernardi 1989). A comparação destes métodos sugere que os mais adequados são a diferença entre a máxima e a mínima freqüência cardíacas em uma freqüência respiratória padrão de 6 ciclos por minuto e o desvio-padrão da variação do RR durante a respiração (Ewing, 1981).

O protocolo em que a manobra é executada é importante na avaliação da resposta normal. A resposta é maior com freqüência respiratória de 6 movimentos por minuto do que em freqüências respiratórias mais rápidas. A posição do paciente durante o exame (deitado ou sentado) tem pouca interferência na resposta exceto no indivíduo com depleção de volume quando a resposta é maior na posição deitada devido ao aumento do tônus simpático que ocorre no indivíduo sentado. A idade é um fator de redução da magnitude da resposta. (Pfeifer, 1998). Há um significativo coeficiente de variação:24% (Shummer, 1988). O teste está anormal em pacientes diabéticos com sintomas de neuropatia autonômica (Ewing, 1985; Kennedy, 1989; Wheeler, 1973) e também sem sintomas (Sundkivist, 1981, Murray 1975) e também nas fases iniciais da doença (neuropatia subclínica – Pfeifer, 1984; Lehtinen, 1989) correlacionando-se com a duração do *Diabetes Mellitus* (Dyrberg, 1981).

1.4.3.2. Manobra de Valsalva

A manobra de Valsalva consiste na expiração forçada contra uma resistência padronizada durante um período de tempo determinado. Na pesquisa deste reflexo usualmente solicita-se ao indivíduo que sopra em uma cânula conectada a um manômetro

aneróide até uma pressão de 40 mmHg por 15 a 30 segundos. É desejável que se permita um pequeno vazamento de ar pelo sistema com o fim de impedir que a pressão do manômetro seja mantida somente com a contração da musculatura da boca. A perfeita execução da manobra é verificada através da observação de pletora facial, turgência jugular e contração dos músculos abdominais.

A manobra de Valsalva foi estudada por Sharpey-Schafer em 1965. Quando o indivíduo inicia a manobra a pressão sangüínea cai, a resistência periférica aumenta e ocorre taquicardia. Esta fase da resposta parece estar relacionada a diminuição do retorno venoso o qual determina uma redução do débito cardíaco, resultando em um reflexo mediado por baro-receptores de aumento da atividade Simpática e taquicardia. Próximo ao final da manobra, a pressão sangüínea retorna ao nível basal. Imediatamente após a manobra de Valsalva, o retorno venoso ao coração aumenta devido a redução da obstrução mecânica ao fluxo, e o débito cardíaco aumenta, apesar de persistir a vasoconstrição periférica. Assim ocorre hipertensão arterial a qual leva a bradicardia reflexa por aumento do tônus Parassimpático. A bradicardia pós-manobra pode ser bloqueada por atropina, já a hipertensão pós manobra pode ser evitada pelo bloqueio Simpático (Pfeifer, 1998).

Há várias formas de registrar a resposta a esta manobra: variação de pressão sistólica observada, relação entre a menor freqüência cardíaca observada e a freqüência cardíaca basal, ou relação entre a maior freqüência cardíaca obtida durante e a menor freqüência após a manobra (índice de Valsalva). Esta última forma tem sido a mais utilizada.

1.4.3.3. Respostas Hemodinâmicas à Mudança de Decúbito

Quando o indivíduo assume a posição ereta ativamente, a partir do decúbito, há redistribuição gravitacional do volume sangüíneo que tende a se acumular nos membros

inferiores e território esplâncnico, resultando em decréscimo do retorno venoso sistêmico para o coração com conseqüente redução do débito cardíaco e queda da pressão arterial.

A contração de grupamentos musculares, exigida pelo levantar ativo, provoca um aumento da freqüência cardíaca entre 5 a 12 segundos após o levantar e a redução desta entre 12 e 20 segundos. Estas variações são associadas a queda, recuperação e posterior rebote da pressão arterial durante esta manobra (Borst, 1982). Estas variações são bloqueadas por atropina, mas não por propanolol, sendo portanto respostas basicamente Parassimpáticas (Ewing 1980).

As variações pressóricas durante a manobra são mediadas pelo Simpático e envolvem a liberação de nor-epinefrina de neurônios pós-ganglionares do Simpático e aumento da resistência periférica (Cryer, 1980). Os pacientes diabéticos exibem uma reduzida liberação de catecolaminas durante o ortostatismo (Hilsted, 1982) e uma sensibilidade aumentada a infusão de catecolaminas infundidas devido a desnervação crônica (Hilsted, 1987) . Outros pacientes, entretanto, demonstram hipotensão postural com resposta catecolaminérgica normal ou aumentada, neste caso (denominada de hipotensão postural hiperadrenérgica) a causa mais provável é contração do intravascular ou redução da massa de eritrócitos e não neuropatia autonômica (Cryer, 1980, Hilsted 1982).

1.5. Aspectos Prognósticos

Embora a maioria dos pacientes com testes cardiovasculares anormais não desenvolvam neuropatia sintomática, a presença de neuropatia cardiovascular confere um prognóstico pior a estes pacientes . Ewing em 1980, descreveu uma grande mortalidade (56% após 5 anos) em um grupo heterogêneo de pacientes com neuropatia autonômica sintomática. Um prognóstico menos sombrio tem sido relatado por outros pesquisadores. Em um grande grupo de diabéticos insulino-dependentes não selecionados, O'Brien (1991), mostrou uma

mortalidade em 5 anos de 27% nos pacientes com neuropatia cardiovascular. Rathman (1993), descreveu uma taxa de mortalidade de 23% em 8 anos em diabéticos portadores de neuropatia autonômica comparados a 3% nos pacientes sem neuropatia. Spalone (1995) encontrou uma taxa da mortalidade de 26% em 6 anos em pacientes com anormalidades na arritmia sinusal. Neuropatia autonômica subclínica foi um fator de risco para mortalidade em diabético tipo 2 com longa duração (Wirta, 1997).

Doença renal em fase final, doença macrovascular e morte súbita são as causas de morte na neuropatia autonômica cardiovascular. A associação entre nefropatia e neuropatia autonômica poderia em parte explicar a maior mortalidade por insuficiência renal. A reduzida variabilidade da frequência cardíaca, a relativa prevalência de atividade simpática durante a noite, e a perda do descenso noturno da pressão arterial estão associados com neuropatia autonômica e com aumento da mortalidade cardiovascular. Ao menos em parte, o excesso de mortalidade cardíaca pode dever-se a um alterado controle neural do sistema cardiovascular, mas o completo entendimento é ainda objeto de estudo. Em 1995, descrevemos um grupo de pacientes portadores de Neuropatia Autonômica Grave que apresentava episódios de hipoxemia durante o sono mais prolongados e mais graves do que os observados em controles normais o que sugere que os indivíduos portadores de diabete e neuropatia autonômica tem deficiente controle da função ventilatória quando comparado a indivíduos normais. Tem sido descrito um número aumentado de paradas cardiorrespiratórias durante a anestesia de pacientes portadores de Neuropatia Autonômica (Linsted, 1994).

A Neuropatia Autonômica pode aumentar o risco de arritmia cardíaca principalmente em pacientes com predisposição a arritmias como os portadores de cardiopatia isquêmica. O bloqueio do Parassimpático, em modelos animais, favorece o surgimento de arritmias malignas, enquanto que a estimulação vagal produz o contrário. Similarmente, o estímulo direto dos nervos Simpáticos cardíacos reduz o limiar para arritmias cardíacas. Assim,

considerando que várias intervenções medicamentosas sobre os pacientes após infarto do miocárdio, visando reduzir arritmias, tais como betabloqueadores, diltiazem, inibidores da enzima conversora tem se mostrado eficazes na prevenção da morte súbita; é lícito supor que em diabéticos portadores de Neuropatia Autonômica e portanto com maior instabilidade autonômica uma abordagem semelhante traria também redução da morte súbita (Aronson, 1997).

1.6. Estadiamento da Neuropatia

Para a avaliação da evolução da neuropatia, bem como para o acompanhamento de intervenções terapêuticas é necessário o desenvolvimento de uma forma de estadiamento da neuropatia. Um método tem sido proposto por Dick em vários estudos. Inicialmente utilizando como padrão-ouro para identificação da presença e gravidade de neuropatia os achados anatomopatológicos criou o Índice Patológico, o qual combinou a redução da densidade das fibras mielinizadas com anormalidades encontradas nas fibras remanescentes. Este índice mostrou uma boa correlação clínica (comparado com *Neuropathy Impairment Score-NIS*) e eletrofisiológica conseguindo discriminar claramente a diferença entre neuropatia e ausência de neuropatia (1985).

Em estudos posteriores (1992, 1993, 1998) Dick e colaboradores propuseram um método de estadiamento da neuropatia. Quatro estágios foram propostos: estágio 0: sem neuropatia; estágio 1: neuropatia assintomática; estágio 2: neuropatia sintomática e; estágio 3 neuropatia incapacitante. Para cada um destes estágios a neuropatia é subclassificada como Motora (M), Sensitiva (S) ou autonômica (A). Os critérios mínimos para diagnósticos foram 2 ou mais anormalidades em um ou mais dos seguintes testes: escore de sintomas de membros inferiores (*NIS-LL: Neuropathy Impairment Score of Lower Limbs*); estudo eletrofisiológico, avaliação quantitativa da sensibilidade (vibratória ou térmica), estudo autonômico cardiovascular (sendo pelo menos um dos testes anormais a condução nervosa,

ou teste autonômico). A perda motora, manifestada pela incapacidade de caminhar sobre os calcanhares, foi usada para distinguir, no estágio 2, comprometimento leve (2a) de comprometimento grave (2b).

Outra abordagem de estadiamento um pouco mais simples foi elaborada pela Universidade de Michigan. Nesta, inicialmente é realizado um questionário simples e exame físico passível de ser aplicado por clínicos ou enfermeiras. O paciente que tem um escore elevado é avaliado posteriormente conforme um instrumento conhecido como Escore de Michigan no qual se avaliam sintomas, anormalidades eletrofisiológicas, e quantificação de sensibilidade e da motricidade. Com base nesta categorização o paciente é dividido em 4 estágios: 0: sem neuropatia; 1 neuropatia leve; 2: neuropatia moderada; 3 neuropatia grave. O escore de Michigan se correlaciona com o de Dick embora não avalie a neuropatia autonômica.

1.7 Considerações Finais e Objetivos

A partir do exposto, podemos levantar uma série de questionamentos ainda não respondidos para a polineuropatia: sendo a mesma tão comum, o que determina o curso pior de alguns pacientes? Quais os fatores prognósticos mais importantes dentre os achados iniciais? Quais dos inúmeros tratamentos propostos serão úteis para evitar a evolução da neuropatia autonômica cardiovascular e o pé diabético? Qual a melhor forma de estadiar o paciente? Existe alguma forma simples de estadiar a neuropatia? Como estudar, em nosso meio, a neuropatia diabética?

Com base nestes questionamentos, os objetivos do presente trabalho são: padronizar os testes autonômicos em indivíduos normais, desenvolver um sistema computadorizado para confecções destes testes, estudar as manifestações clínicas de neuropatia autonômica e periférica e suas relações com as outras complicações crônicas do diabete.

Referências Bibliográficas

ABBOT CA, VILEIKYTE L, WILLIAMSON S, CARRINGTON AL, BOULTON AJM. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. **Diabetes Care** 21: 1071 - 1075, 1998.

ADLER A, BOYKO EJ, AHRONI JH, STENSEL V, FORSBERG RC, SMITH DG: Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective diabetic Foot Study. **Diabetes Care** 20:1162-1167, 1997.

ALLMAN KC, STEVENS MJ, WIELAND DM, HUTCHINS GD, WOLFE ER, GREENE DA & SCHWAIGER M. Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11-hydroxyephedrine and Positron Emission Tomography. **J Am Coll Cardiol**, 22: 1425-1432. 1993.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Preventive foot care in people with diabetes. **Diabetes Care**, 22, S1:S54-S55.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, 11:592-596, 1988.

ARMSTRONG DG, LAVERY LA, VELA AS, QUEBEDEAUX TL, FLEISCHLI JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. **Arch Intern Med** 158; 289 - 292, 1998.

ARONSON, D. Pharmacologic modulation of autonomic tone: implications for the diabetic patient. **Diabetologia** 40: 479 – 481, 1997.

BENNETT, T; FENTEN, PH; FITTON, D; e cols. Assesment of vagal control of the heart in diabetes. Measurement of R-R interval variation under diifferent condicions. **Brit Heart J**. 38: 25 – 28, 1977.

BERNARDI, L; ROSSI, M; SOFFIANNTINO, F; MARTI, G; e cols. Cross correlation of heart rate and respiration versus deep breathing. **Diabetes**, 38: 589-596, 1989.

BIRKE JA, SIMS DS: Plantar sensory threshold in the Hansen' s disease ulcerative foot. **Read at the Proceedings of the international Conference on Biomechanics and Clinical Kinesiology of Hand and Foot**, Madras, India; December 16-18, 1985.

BLOOM, S.; TILL S.; SÖNKSEN P.; SMITH S.: Use of a Biothesiometer to measure individual vibration thresholds and their variation in 519 non-diabetic subject. **Brit. Med. J.**, 288: 1793-1795,1988.

BLOOMGARDEN, Z. Type 2 diabetes: it's prevalence, causes and treatment. **Diabetes Care**, 21 (5):860-865, 1998.

- BOLLI, G.; DE FEO, P.; CAMPAGNELLI, P. e cols. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus, interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinefrine secretion. ***Diabetes***, 32 : 134-141, 1983.
- BORCH-JOHSEN, K: Improving prognosis of Type 1 diabetes. Mortality, accidents and impact on insurance. ***Diabetes Care*** 22 (S2): b1-b3, 1999.
- BORST, C; WHEILING, W; VAN BREDERODE, J; HOND, e cols. Mecanisms of initial heart response to postural change. ***Am J Physiology*** 243: H676 – H 681, 1982.
- BOULTON, A. J. M.: Peripheral neuropathy and the diabetic foot. ***The Foot***, 2: 67-72, 1992.
- BREWSTER W. F. ; FERNYHOUGH P.; DIEMEL, L. T., e cols.: Diabetic neuropathy, nerve growth factor and other neurotropic factors. ***Trends Neurosci***, 17: 321-325, 1994.
- BRIL, V; KOJIC, J; NGO, M; CLARK, K. Comparisson of a neuroesthesiometer and vibration in measuring vibration perceptions thresholds and relationship to nerve conduction studies. ***Diabetes Care***, 20: 1360-1362, 1997.
- BROWLEE, M. Glycation and diabetic complications. ***Diabetes***, 43: 836-841, 1994.
- BROWN, N. J.; GREENE D. A.. IN ASBURY A. K.. GILLIATT, R. W. (eds.) ***Neurology, Peripheral Nerve Disorders: A Pratical Approach***. Boston, Butterworths, p.126, 1984.
- CAMERON, N. E.; COTTER, M. A.: The relationship of vascular changes to metabolic factors in *diabetes mellitus* and their role in the development of periphrral nerve complications, ***Diabetes Metab. Rev.***, 10: 189-224, 1994.
- CAMERON, N. E.; COTTER, M. A. : Neurovascular dysfunction in diabetic rats. ***J Clin Invest***, 96:1159-1163, 1995.
- CAMERON, N. E.; COTTER, M. : Effects of evening primrose oil treatment on sciatic nerve blood flow and endoneurial oxygen tension in streptozotocin-diabetic rats. ***Acta diabetol*** 31: 220-225, 1994.
- CAMERON, N. E.; COTTER, M. A.; HOHMANN, T. Interactions between Essential fatty acids, prostanoids, polyol pathway and nitric oxid mechanisms in the neurovascular deficit of diabetic rats. ***Diabetologia*** 39: 172-182, 1996.
- CAMMERON, N. E; COTTER, M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy ***Diabetes*** 46 (Suppl 2):S31-S37, 1997
- CAMERON, N. E.; DINES, K. C.; COTTER, M. A.: The potential contibution of endothelin-1 to neurovascular abnormalities in streptozotocin-diabetic rats. ***Diabetologia***, 37: 1209-1215, 1994.
- CAMPBELL, L. V.; KRAEGEN, E. W.; LAZARUS, L. : Defective blood glucose counterregulation in diabetic is a selective form of autonomic neuropathy. ***Br Med J***, 2: 1527-1529, 1977.

CAPUTO GM, CAVANAGH PR, ULBRECHT JS, GIBBONS GW, KARCHMER AW: Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *New Eng J Med* 331: 854-860, 1994.

CHOCHINOV, R. H.; ULLYOT, G. L. E.; MOORHOUSE, J. A.: Sensory Thresholds in patients with juvenile diabetes and their close relatives. *N Engl J Med*, 289: 1233-1237.1972.

COSTA, L. Polieuropatia distal:m´todos diagn´sticos e estadiamento em pacientes com diabetes melito tipo 2. *Dissertação de Mestrado*, UFRGS, Faculdade de Medicina. Curso de Ps-graduação em Medicina:Cl´nica M´dica, 1997.

CRAIN, S. M.: Neurotropic factors in diabetic neuropathy. *Trends Neurosci*, 18:15-16,1995.

CRYER, P.: Iatrogenic hypoglicemia as a course of hypoglicemia-associated autonomic failure in IDDM. *Diabetes*, 41:255-260, 1992.

CULLUM, NA; MAHON, J; STINGUER, K; McLEAN, WJ.: Glication of rat sciatic nerve tubulin in experimental *Diabetes Mellitus*. *Diabetologia*, 34: 387-395, 1991.

DCCT RESEARCH GROUP: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329:977-986, 1993.

DIBENEDETTO M. Sensory nerve conduction in lower extremities. *Arch Phys Med Rehabil* 51: 523-530, 1970.

DINES, K; COTTER, M, CAMMERON, N.: Contrasting effects of treatment with ω -3 and ω -6 essential fatty acids on peripheral nerve function and capillarization in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 36: 1132-1138, 1993.

DINES, K; COTTER, M, CAMMERON, N.: Comparison of the effects of evening primrose oil and triglycerides containing γ -linolenic acid on nerve conduction and blood flow in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 273: 49-55, 1995.

DYCK, P. J.; BUSHEK, W; SPRING, E.; e cols. Vibratory and cooling detection thresholds compared with other tests in diagnosing and staging in diabetic neuropathy, *Diabetes Care*, 10: 432-440, 1987.

DYCK PJ, DAVIES JL, LITCHY WJ, O' BRIEN PC: Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester diabetic neuropathy study cohort. *Neurology* 49: 229-239, 1997.

DYCK PJ, GIANNINI, C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans:a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:1181-94, 1996.

DYCK PJ, KARNES JL, DANBE J, O' BRIEN P AND SERVICE J: Clinical and Neurological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 108: 861-880, 1985.

DYCK, P. J.; HANSEN, S.; KARNES, J.; e cols.: Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve, **Proc Natl Acad Sci USA**, 82: 2513, 1985.

DYCK, P. J.; KARNES J.; O'BRIEN, P. C.; e cols.: The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggest ischemia. **Ann Neurol**, 19: 440,1986.

DYCK, P. J.; KARNES, J.; O'BRIEN, P. C.; e cols.: The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Resessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. **Neurology**, 42: 1164-1170,1992

DYCK, P. J.; KRATZ, K. M.; KARNES, M. S.; e cols.: 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**, 43: 817-824, 1993.

DICK PJ, SHERMAN WR, HALCHER LM, SERVICE J, O'BRIEN PC, GUINA LA, POLUMBO PJ & SWANSON CJ . Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose and myo-inositol related to sural nerve morphometry. **Annals of Neurology**, 8: 590-596, 1980.

DYCK, P. J.; ZIMMERMAN, R, B.; VILEN, T. H.: e cols.: Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. **N Engl J Med**, 319:542-548,1988.

EDMONDS, M. E.; NICOLAIDES, K.; WATKINS,P. J.: The importance of autonomic neuropathy in aetiology of diabetic neuropathy foot ulceration. Abstract. **Diabetologia**, 21:506-507, 1981.

EDMONDS M; BOULTON A; BUCKENHAM T; EVERY N; FOSTER A; FREEMAN D; GADSBY R; GIBBY O; KNOWLES A; POOKE M; TOVEY F; UNWIN N; WOLFE J Report of the Diabetic Foot and Amputation Group. **Diabet Med**, 13 S 4: S27-42, 1996.

ELLEMBERG, M.: Impotence in diabetes: the neurologic factor. **Ann Intern Med**, 75: 213-219, 1971.

EWING DJ. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? **Diabetologia**, 33: 180-183.1990.

EWING DJ, CAMPBELL IW & CLARKE BF. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. **Lancet** 1: 601-609, 1976.

EWING, D. J.; CAMPBELL I. W.; CLARKE, B. F.: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. **Q J Med**, 49: 95-108,1980.

EWING, D. J.; MARTYN, C. N.; YOUNG, R. J.; CLARKE, B. F.: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. **Diabetes Care**, 8: 491-498,1985.

EWING, D. J.; CLARKE, B. F.: Diabetic autonomic neuropathy: Present insights and future prospects. **Diabetes Care**, 9:648-665, 1986.

EWING, D. J.; CLARKE, B. F.: Diabetic autonomic neuropathy: a clinical viewpoint, in Dick, P.; Thomas, P.; Asbury, A.; Winegrad, A.; Porte, D. (eds). *Diabetic Neuropathy*. Saunders Co. Philadelphia: 66-88, 1987.

EWING DJ, CRISTOPHER NM, YOUNG RJ & CLARKE BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 8: 491-498.1985

FARADDJI, V.; SOTELO, J.: Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand*, 81: 402,1990.

FELDMAN, M.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F.: Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 98: 376-384, 1983.

FELDMAN E.L., STEVENS MJ, THOMAS PK, BROWN MB, CANAL N, GREEN DA: A practical two-steep quantitative clinical and electrophysiological assesment for the diagnosis and stagiain of neuropathy. *Diabetes Care* 17:1281-1289, 1994.

FERREIRA, AS. Uso da estseimetria e biotesimetria para o diagnóstico de polineuropatia periférica do Diabete Melito e do pé diabético em risco de ulceração neuropática. *Dissertação de Mestrado*. UFRGS Faculdade de Medicina, Curso de pós-graduação em Medicina: Clínica Médica, 1997.

FLYNN M. D.; TOOKE, J. E.: Diabetic neuropathy and the microcirculation. *Diabetic Med*, 12 : 298-301, 1995.

FLYNN, M. D.; O'BRIEN, I. A.; CORRALL, R. J. M.: The prevalence of autonomic and peripheral neuropathy in insulin-treated diabetic subjects. *Diabetic Med*, 12: 310-313, 1995.

FRAZIER, W. A.; HOGUE-ANGELETTI, R.; BRADSHAW, R. A.:Nerve growth factor and insulin, structural similarities indicate an evolutionary relationship reflected by physiological action. *Science*, 76: 482,1972.

FRIMODT-MOELLER, C.: Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders.*Ann Inten Med*, 92: 318-321,1970.

GELBER D, PFEIFER M, SCHUMER M & THE STATIL STUDY GROUP. Reliability and comparison of methods to calculate heart rate variability. *Diabetes* 44 (suppl 1): 66A. 1995.

GERICH, J. E.; LANGOIS, M.; NOAN, C.; KARAN, J. H.; FORSHAN P.: Lack of glucagon response to hypoglicemia in diabetes: Evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science*, 182:171-173,1973.

GIANINI, C.; DYCK, P. J.: Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol*, 36:408-415, 1994.

GIANINI. C.; DICK, P. J.:Basement membrane reduplication and pericite degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. *Ann Neurol*, 37: 498-504, 1995.

GILMORE, J. E.; ALLEN, J. A.; HAYES, J. R.: Autonomic function in neuropathic diabetic patients with foot ulceration. **Diabetes Care**, 16:61-66, 1993.

GOLBERT, A. Utilização da biotesiometria e estesiometria no rastreamento de neuropatia autonômica cardiovascular em pacientes com *diabetes melitus*. **Dissertação de Mestrado**. UFRGS Faculdade de Medicina, Curso de pós-graduação em Medicina: Clínica Médica, 1997.

GREENE, DA; LATTIMER, SA; SIMA, AA.: Sorbitol phosphoinositide and sodium potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. **N Engl J Med**, 316: 559-606, 1987.

GREENE, D. A.; SIMA, A. A. F.; ALBERS, J. W.; in Elleberg and Rifkin's **Diabetes Mellitus**, Elsevier, 972, 1990.

GREENE, D. A.; SIMA, A. A.; STEVENS, M. J.; e cols.: Complications: Neuropathy, pathogenetic considerations. **Diabetic Care**, 15:1902-1925, 1992.

GUY, R. J. C.; RICHARDS, F.; EDMONDS, M. E.; WATKINS, P. J.: Diabetic autonomic neuropathy and iritis: An association suggesting immunological cause. **Br Med J**, 289:343-345, 1984.

HANLEY JA, MCNEIL BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Radiology** 143: 29-36, 1982.

HARATI, Y.: Frequently asked questions about diabetic peripheral neuropathies, **Neurol Clin**, 10: 783-807, 1992.

HARATI, Y.: Diabetes and the nervous system. **Endocrin Clin North Am**, 25:325-359, 1996.

HAVEL, P. J.; VATH, R. C.; DUNNING, B. E.; TABORSKY, G. J.; Role for autonomic nervous system to increase pancreatic glucagon secretion during marked insulin-induced hypoglycemia in dogs. **Diabetes**, 40:1107-1114, 1991..

HEIDBREDE E, SCHAFFERHAUS K & HEIDLAND A. Autonomic neuropathy in chronic renal insufficiency. **Nephron**, 41: 50-56, 1985.

HEINRICH, R. W.; MOORHOUSE, J. A.: Touch perception thresholds in blind diabetic subjects in relation to the reading of Braille type. **N Engl J Med**, 280:72-75, 1969.

HELLWEG, R.; HARTUNG, H. D.: Endogenous levels of nerve growth factor are altered in experimental diabetes mellitus: A possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy. **J Neurosci Res**, 26: 258, 1990.

HENDRIKSEN, PH; OEY, PL; WIENEKE, G; BRAVENBOER, B; VAN HUFFELEN, ^a Subclinical diabetic polyneuropathy: early detection of involvement of different nerve fibre types.. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 56:509-514, 1993.

- HILSTED, J; RICTER, E; MADSBAD, S; TRONIER, B; E COLS. Metabolic and cardiovascular responses to epinefrine in diabetic autonomic neuropathy. **New Eng J Med**, 317: 421 – 426, 1987.
- HOLEWSKI, J. J.; STRESS, R. M.; GRAF, P. M.; GUNFELD, C.: Aesthesiometry: quantification of cutaneous pressure sensation in diabetic peripheral neuropathy. **J Rehabil Res Dev**, 25:1-10,1988.
- HOLSTEIN, PE; SORENSEN, S.: Limb Salvage experience in a multidisciplinary diabetic foot unit. **Diabetes Care**, 22 (S2): b97-b103, 1999.
- ISHII, D. N.: Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. **Brain Res Rev**, 20:47-67,1995.
- IZZO KL ET AL. Sensory conduction studies of the branches of the superficial peroneal nerve. **Arch phys Med Rehabil** 62: 24, 1981.
- JADZINSKY, M. N.; VARELA, A.; GARCIA, C.; FUENTE, G.; GARFUNKEL, E.: Neuropatia diabética periférica: Utilizacion del Biothesimeter para su diagnóstico. **Revista de la ALAD**, 2:11-15, 1994.
- JEYARAJAH R, SAMARAWICKRAMA P & JAMEEL MM . Autonomic function tests in non-insulin dependent diabetic patients and apparently healthy volunteers. **J. Chron. Dis.**, 39: 479-484. 1986.
- JIMINEZ J, EASTON JKM, and Redford JB. Conduction studies of anterior and posterior tibial nerves. **Arch Phys Med Rehabil** 51: 164, 1970.
- JOHNSON, P. C.; DOLL, S. C.; CROMEY, D. W.: Pathogenesis of diabetic neuropathy. **Ann Neurol**,19:450-457,1986.
- JÖNSSON, B. The economic impact of diabetes. **Diabetes Care** . 21 S3: C7-C10, 1998.
- KATONA, J; JIH, J. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympatetic cardiac control. **J Appl Physiol**, 39: 801-805, 1975.
- KENNEDY, W. R.; SAKUTA, M.; SUTHERLAND, D.; GOETZ, F.: Quantification of the sweating deficiency in diabetes mellitus. **Ann Neurol**, 15:482-488,1984.
- KENNEDY, W. R.; NAVARRO, X.; SAKUTA, M.; ET AL: Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. **Diabetes Care**, 12(6): 399-408, 1989.
- KENNEDY, W. R.; NAVARRO, X.; GOETZ, F. C. e cols.: Effect of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. **N Eng J Med**, 322:1031,1990.
- KIHARA,M. J. ;LOW,P. A.: Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy. **Exp Neurol**, 132: 180-185,1995.

KINSLEY BT, SIMONSON DC, LEVY CJ, FREEMAN R. Alterations in Cardiovascular Autonomic Function during hypoglycemia assessed by Valsalva Maneuver and Power Spectral Analysis. *Diabetes*, 44 (Suppl 1): 223A. 1995.

KOLLAI,M; MIZZEI, G. Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *J Physiol*, 424: 329- 342, 1990.

KRUTER RE, EIZIRIK DL & GROSS JL (1982). Relationship of the Valsalva ratio to autonomic neuropathy and other complications of *diabetes mellitus*. *Brazilian J. Med. Biol. Res*, 15: 35-41.1982.

KUMAR, S.; FERNANDO, D. J. S.; VEVES, A.; ET AL: Semmes-Weinstein monofilaments: A simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract*, 13:63-68, 1991.

LANGER A, FREEMAN M, JOSSE R & ARMSTRONG P . Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* , 25: 610-618. 1995.

LARSSON J; APELQVIST J; AGARDH CD; STENSTRÖM A Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet Med*, 12:9, 770-6,1995.

LEHTINEN, J; USIPA, M; SITONEN, O; PYORALA, K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes*, 38: 1307 – 1313, 1989.

LEVIN AB. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by Valsalva maneuver. *American J. Cardiology*, 18: 90-99. 1966.

LEVIT, N; STANSBERRY, K; WYNCHANK,S; VINIK, A . The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care*. 19: 751-754, 1996.

LEVY, D. M.; ABRAHAM, R. R.; ABRAHAM, R. M.: Small and large fiber involvement in early diabetic neuropathy: A study with the median plantar response and sensory thresholds. *Diabetes Care*, 1: 441-447,1987.

LITZELMAN DK, MARRIOT D, VINICOR F: Independent Physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 20: 1273-1278, 1997.

LOW, P. A.; FEALEY, R. D.: Sudehotor neuropathy, in Dyck P. J.: Thomas, P. K.; Asbury,A. K. , e cols. (eds.) *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: W. B. Saunders, 140-154,1987.

LOW, P. A.: Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*,10: 121-128,1987.

LOW, P.A.; LANGERLAND, T. D.; MCMANIS, P. J.: Nerve blood flow and oxygen delivery in normal diabetic and ischemic neuropathy. *Int Rev Neurobiol*, 31: 355, 1989.

LOW, PH; NICKANDER, KN; SCIONTI, L. Role of hypoxia, oxidative stresses, and excitatory neurotoxins in diabetic neuropathy. In **Diabetic Neuropathy** Dick, P; Thomas, PK Saunders co. 1999

MAHLER, T. M.; TANENBERG, R. J.; GREENBERG, B. Z.; e cols.: Lack of glucagon response to hypoglycaemia in diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes**, 26: 196-200,1977.

MALIK, R. A.; MASSON, E. A.; SHARMA, A. K.; e cols.: Hypoxic neuropathy: Relevance to human diabetic neuropathy. **Diabetologia**, 33:311, 1990.

MALIK, R. M.; TEFAYE, S.; THOMPSON, S. D.; e cols. : Transperineurial capillary abnormalities in the sural nerve of patients with diabetic neuropathy. **Microvasc Res**, 48: 236-245, 1994.

MARTYN, C. N.; YOUNG, R. J.; Ewing, D. J.: Is there a link between iritis and diabetic autonomic neuropathy?. **Br Med J**, 292: 934, 1986.

MASAOKA, S.; LEV-RAN, A.; HILL, L. R.; VAKIL, G.; HON, E. H. G.: Heart rate variability in diabetes: Relationship to age and duration of the disease. **Diabetes Care**, 8:64-68, 1985.

MASER, R. E.; NIELSEN, V. K.; BASS, E. B.; MANJOO, Q.; DORMAN, J.S.; KELSEY, S. F.; BECKER, D. J.; ORCHARD, T. S.. Measuring diabetic neuropathy. Assessment and comparison of clinical examination and quantitative sensory testing. **Diabetes Care**, 12:270-275, 1989.

MASER, R. E.; BECKER, D. J.; DRASH, A. L.; ELLIS, D.; KULLER, L. H.; GREENE D. A.; ORCHARD, T. J.: Pittsburgh Epidemiology of diabetes complications study. **Diabetes Care**, 15: 525-527, 1992.

MASER R, STEEBKISTE A, DORMAN J. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: Report fromPittsburg Epidemiological of Diabetes Complications Study. **Diabetes** 1989, 38 (11): 1456

MASSON, E; BOULTON, A The neurometer: validation and coparison with conventional tests for diabetic neuropathy. **Diabet Med**, 8:563-566, 1991.

MAYFIELD J, REIBER G, NELSON R, GREENE T: A foot risk classification system to predict diabetic amputation in Pima indians. **Diabetes Care** 1996; 7: 704-709, 1996.

MAYFIELD, JA; REIBER, GE; SANDERS, LJ; JANISSE, D; POGACH, LM: Preventive foot care in people with diabetes (technical review). **Diabetes Care** 21: 2161-2177, 1998.

MCCABE, Evaluations of diabetic foot screening and protection program. **Diabetic Medicine** 15: 80-84, 1998.

MCCULLOCH, D. K.; CAMPBELL, I. W.; WU, F. C.; PRESCOTT, R. J.; CLARKE, B. F.: The prevalence of diabetic impotence. **Diabetologia**, 18: 279-283, 1980.

MCCULLOCH, D. K.; YOUNG, R. J.; PRESCOTT, R. J.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F.: The natural history of impotence in diabetic men. **Diabetologia**, 26: 437-440, 1984.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estudo multicêntrico sobre a prevalência de Diabetes Mellitus no Brasil – resultados**. Brasília (DF), INAMPS, 1989.

MUELLER, M. J.: Identifying patients with diabetes mellitus who are at risk for lower-extremity complications: use of Semmes-Weinstein monofilaments. **Phys Ther**, 76: 68-71, 1996.

MURRAY, A; EWING, D; CAMPBELL, I; NEILSON, J; CARKE, B. R-R interval variations in young male diabetics. **Br. Heart J.** 37: 882 – 885, 1975.

NATHANIELSZ PW & ROSS EJ.. Abnormal response to Valsalva maneuver in diabetics. Relation to autonomic neuropathy. **Diabetes**, 16: 462-65, 1967.

NEUMANN, C.; MARTINEZ, D.; SCHMID, H.: Noturnal oxygen desaturation in diabetic patients with severe autonomic neuropathy. **Diabetes Res Clin Pract**, 28:97-102, 1995.

NEUMANN C, SCHMID, H: Standardization of a computerized method for calculating autonomic function tests responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. **Braz J Med Biol Res** 30:197-205, 1997

NEUMANN, C.; SCHMID, H.:Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. **Braz Med Biol Res**, 28: 751-757, 1995.

NEUMANN, C.; BRANCHTEIN, L.,; SCHMID, H.: Severe autonomic neuropathy: How many symptoms?. **Diabetes Care**, 18:13-14, 1995.

OH SJ. **Clinical Electromyography: Nerve conduction Studies**. Baltimore: University Park Press, 1984

O' BRIEN, I. A. D.; O'HARE, J. P.; LEWIN, I. G.; CORAL, R. J. M.: The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: A controlled study based on heart rate variability. **Q J Med**, 61: 957-967, 1986.

O' HARE JA, ABUAISHA F, GEOGHEGAN M: Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. **Br Med J** 163: 132-135, 1994.

OLMOS, P. R.; CATALAND, S.; O'DORISIO, T. M.; CASEY, C. D.; SMEAD, W. L.; SIMON, S. R.: The Semmes-Weinstein monofilament as a potential predictor of foot ulceration in patients with non insulin-dependent diabetes. **Am J Med Sci**, 309 (2): 76-82, 1995.

OWEN, B. M.; STRATFORD, C. J.: Assessment of the methods available for testing sensation in leprosy patients in a rural setting. **Lepr Rev**, 66: 55-62, 1995.

PAGE, M. MC. B.; WATKINS, P. J.: Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. **Lancet**, 11: 4-16, 1978.

PEDROSA, H.; NERY, E.; SENA, F.; NOVAES, C.; E COLS. O desafio do projeto salvando o pé diabético. **Terapêutica em Diabetes** 19:1-10; 1998.

Pfeifer, M. Cardiovascular assesmanent, in *Diabetic neuropathy*, Dyck, P; Thomas, P. Saunders, 171-184, 1999.

PFEIFER, M. A.;WEINSBERG, C. R.; COOK, P. L.; REENSN, A.; HALSTED, J. B.; ENSICK, J. W.: Autonomic neurologic disfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care*, 7: 447-453, 1989.

PFEIFER MA ; SCHUMER MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present and future. *Diabetes*, 44: 1355-1361, 1995.

PICARD, S.; PARTHARSARATHY, S; FEUEBIS, J.; E COLS.: Aminoguanidine inhibits oxidative modification of low density lipoprotein protein and the subsequent increase in uptake by the macrophage scavenger receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89: 6876-6880,1992.

PIRART,J.: Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*,1: 168-188, 1978.

RAM, Z.; SADEH, M.; WALDEN, R.; E COLS. : Vascular insufficiency quantitatively aggravates diabetic neuropathy. *Arch Neurol*, 48: 1239,1991.

RENDEL, M; DOUGAN, D; BERGMAN, T. Mapping diabetic sensory neuropathy by current perception threshold testing. *Diabetes Care*, 12:636-640, 1989.

RENDEL, M; KATMINS, J; RICHTER, R.; ROWLAND, F. A compparison of nerve conduction velocites and current percetions thresholds as correlates of clinical severithy of diabetic sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 52: 502-511, 1989.

RIGSHOSPITALET *Laboratory of Clinical Neurophysiology. Electromyography: Sensory and motor conduction.* Findings in normal subjects. Copenhagen: Rigshospitalet, 1975.

RITH-NAJARIAN AJ, STOLUSKY T, GOHDES DM: Identifying diabetic patients for high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. *Diabetes Care* 15: 1386-1389, 1992.

ROTCHILD, A; WEIBERG, C; HALTER, J, e cols. Sensitivity of R-R variation and Valsalva ratio in assesment of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 10: 735-741, 1987.

RUBIN, A.; BABBOT, D.: Impotence and diabetes mellitus. *JAMA*, 168:747-750, 1958.

RUNDLES, R. W.: Diabetic neuropathy- General review with report of 125 cases. *Medicine*, 24: 111-171, 1945.

RYLE, C.; DONAAGHY, M.: Glycation of peripheral nerve proteins in *diabetes mellitus*. *J Neurol Sci*, 129: 62-68,1995.

SCHMID, H; SCHAAN, B; CECCONELLO, F; MAESTRI, T; NEUMANN,C.: Proliferative diabetic retinopathy is related to cardiovascular autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Diab Res and Clin Pract.** 29: 163-168, 1995.

SCHMID, H; FORMAN, L; CAO, X; SHERMAN, P; STEVENS, M.: Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes **Diabetes** 48: 603-608, 1999.

SCHOFFLING, K.; FEDERLIN, K.; DITSCHURNEIT,H.; PFEIFER, E. F.: Disorders of sexual function in male diabetics: **Diabetes**, 12: 519-527,1963.

SEMMES, J.; ET AL.: **Cambridge Harvard University press**, 4-62, 1960.

SELBY, J; RAY, GT; ZHANG, D; COLBY, CJ.: Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. **Diabetes Care**, 20(9): 1396-1402, 1998.

SHARMA, A. K.; THOMAS, P. K.: Animal models: Pathology and pathophysiology. In Dick, P. J.; Thomas,P. K.; Asbury, A. K. ; et al (eds.): **Diabetic Neuropathy**, Philadelphia, Saunders W. B., 237, 1987.

SHARPEY- SHAEFFER, E; TAYLOR, P. Absent circulatory reflexes in diabetes neuritis. **Lancet**, 12: 559-562, 1965.

SHUMMER M., BURTON G, BURTON C, e cols. Diabetic neuropathy - Part I. Autonomic nervous system data analysis by a computerized central unit in a multicenter trial. **Am. J. of Medicine**, 85 (Suppl 5A): 137-143. 1988.

SIMA, A. A.; LATTIMER, J. A.; YAGIHASHI, S.; ET AL.: Axo-glial dysfunction: A novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in spontaneously diabetic bio-breeding rat. **J Clin Invest**, 77: 474, 1986.

SIMA, A. A. F.; BRIL, V.; NATHANIEL, V.; ET AL.: Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nervebiopsies from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil, an investigational aldose reductase inhibitor. **N Engl J Med**, 319:548,1988.

SIMA, A. A.; GREENE, DF. A.: Diabetic neuropathy in the elderly. **Drugs Aging**, 6: 125-135, 1995.

SIMA, A. A. F.; DUNLAP, E. P.; DAVISON, E. P.; WIESE, T. J.; LIGHTLE, R. L. F.; GREENE, D. A.; GOREK, M. A.: Supplemental myo-inositol prevents L-fucose induced diabetic neuropathy. **Diabetes**, 46: 301-306, 1997.

SMITH SE, SMITH SA, & BROWN PM. Cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetic retinopathy. **Diabetologia**, 21: 525-552, 1981.

SOSENKO, J. M.; KATO, M.; SOTO, R.; BILD, D. E.: Comparison of quantitative sensory-threshold measures for their association with foot ulceration in diabetic patients. **Diabetes Care**, 13: 1057-1051, 1990.

- SOTELO, V. F.: Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. **Acta Neurol Scand**, 81: 402, 1990.
- STEVENS, M. J.; DANANBERG, J.; FELDMAN, E. L.; ET AL.: The linked roles of nitric oxide, aldose reductase and Na-K -ATPase in the slowing of nerve conduction in the streptozotocin diabetic rat. **Diabetes**, 40: 1328, 1994.
- STEVENS, M. J.; FELDMAN, E. L.; GREENE, D. A.: The etiology of diabetic neuropathy: The combined roles of metabolic and vascular defects. **Diabetic Med**, 12: 566-579, 1995.
- SUGIMURA, K.; DICK, P. J.: Multifocal fiber loss in proximal sciatic nerve in symmetric distal diabetic neuropathy. **J Neurol Sci**, 53: 501, 1982.
- SUNDKVIST G. Autonomic nervous functions in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. **Diabetes Care**, 4: 529-534, 1981.
- SUSSMANI, K. E.; CROUT, S. R.; MARBLE, A.: Failure of Warning in insulin-induced hypoglycemic reaction. **Diabetes**, 12: 38-45, 1963.
- SPALLONE, V.; MEZINGUER, G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. **Diabetes** 46 (Suppl 2):S67-S76, 1997
- SZABO, R. M.; GELBERMAN, R. H.; DIMICK, M. P.: Sensibility testing in patients with carpal tunnel syndrome. **J Bone Joint Surg Am**, 66: 60-64, 1984.
- TAKATA, S.; YAMAMOTO, M.; YAGI, S.; NOTO, Y.; IKEDA, T.; HATTORI, N.: Peripheral circulatory effects of insulin in diabetes. **Angiology**, 36: 110-115, 1985.
- TESFAYE, S.; MALIK, R.; WARD, J. D.: Vascular factors in diabetic neuropathy. **Diabetologia**, 37: 847-854, 1994.
- THE DCCT RESEARCH GROUP: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. **Am J Med**, 90: 450-459, 1991.
- THOMAS, P.; WARD, J.; WATKINS, P.: in Keen, H; Jarret, J (Eds.), **Complications of diabetes**. London, Arnold, 109-136, 1982.
- THOMAS, P. K.; TOMLINSON, D. R.: Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In Dyck, P. K.; Thomas, P. K.; Griffin, J. W.; et al (eds.): **Peripheral Neuropathy**. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.
- THOMAS, P. K.: Growth factors and diabetic neuropathy. **Diabetic Med**, 11: 732-739, 1994.
- THOMAS, PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes** 46 (Suppl 2):S54-S57, 1997
- TOMLINSON, D. R.: Polyols and myoinositol in diabetic neuropathy- of mice and men. **Mayo Clin Proc**, 64: 1030, 1989.

- TOMLINSON, DR.: Future prevention and treatment of diabetic neuropathy. **Diabetes Metab**, 24 S 3: 79-83, 1998.
- TYRER, G.; STEEL, J. M.; EWING, D. J.; BANCROFT, J.; WERNER, P.; CLARKE, B. F.: Sexual responsiveness in diabetic women. **Diabetologia**, 24: 166-171, 1983.
- VEVES, A.; YOUNG, M. J.; MANES, C.; ET AL: Differences in peripheral and autonomic nerve function measurements in painful and painless neuropathy: A clinical study. **Diabetes Care**, 17: 1200-1202, 1994.
- VILEIKYTE L, HUTCHINGS G, HOLLINS S, BOULTON AJM. The tactile circumferential discriminator: a new, simple screening device to identify diabetic patients at risk for foot ulceration. **Diabetes Care** 20: 623 - 626, 1997.
- VINIK, A. I.; HOLLAND, M. T.; LEBEAU, J. M.; ET AL: Diabetic neuropathies. **Diabetes Care**, 15: 1926-1975, 1992.
- VLISSARA, H. : Cell-mediated interaction of abnormal glycorelation and end products of vascular wall: in Runderman, N (Ed). **Hyperglycemia, diabetes, and vascular disease**. New York. Oxford University Press, 1992, 228.
- VON FREY, M.: **Gesamte Neurol Psychiatry**, 79: 324-333. 1992.
- WALTERS DP, GATLING W, MULLEE MA, HILL RD: The prevalence of a diabetic distal sensory neuropathy in an English community. **Diabetic Med** 9: 349-353, 1992.
- WARD, K; LOW, P; SCHOMELZER, J, ZOCHODNE, D.: Prostacyclin and noradrenaline in peripheral nerve of chronic experimental diabetes in rats. **Brain** 112: 197- 208, 1989.
- WATKINS, P. J.: Natural history of diabetic neuropathies. **Q J Med**, 77: 209-218, 1990.
- WEINSTEIN, S; SERSEN, Tactual sensitivity as a function of hardness and laterality. **J Comp Physiol**, 54: 665-669, 1961.
- WIELING W & VAN LIESSHOUT, JJ (1990). The assesment of cardiovascular reflex activity: standardization is needed. **Diabetologia**, 33: 182-183, 1990.
- WIRTA P O; PASTERNAK A; MUSTONEN J; LAIPPALA. Renal and cardiovascular predictors of 9-year total and sudden cardiac mortality in non-insulin-dependent diabetic subjects. **Nephrol Dial Transplant**, 1997 Dec, 12:12, 2612-7
- WHEELER, T; WHATKINS, P. Cardiac denervation in diabetes. **British Med J**. 4: 548 – 586, 1973.
- WHITE, N. H.; SKAR, D. A.; CRYER, P. E.; LEWANDOWSKI L. R.; BIER, D. M.; SANTIAGO, J. V.: Identification of type I diabetic patients at increased risk to hypoglycemia during intensive therapy . **N England J Med**, 308:485-491, 1985.

YOUNG, R. J.; ZHOU, Y. Q.; RODRIGUEZ, E.; PRESCOTT, R. J.; EWING, D. J.; CLARKE, B. F.: Variable Relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabetic neuropathy. *Diabetes*, 35; 192-197, 1986.

YOUNG, M. J.; VEVES, A.; BOULTON, J. M.: The diabetic foot: Aetiopathogenesis and management. *Diabetes Met Rev*, 9: 109-127, 1993.

YOUNG, M. J.; BREDDY, J. L.; VEVES, A.; BOULTON, A. J. M.: The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. *Diabetes Care*, 17: 1-4, 1994.

ZANDER E, SEIDLEIN I, HERFURTH S, HEINKE P, CHLUP R, BADENDICK K, STRESE J, ZANDER G & SCHULZ B. Increased prevalence of proliferative retinopathy and cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM patients with proteinuria. *Experimental and Clinical Endocrinology*, 99: 102-107, 1992.

ZIEGLER, D.; CICIMIR, I.; WIEFELS, K.; BERGER, H.; GRIES, F. A.: Peripheral and autonomic nerve function in long-term insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res*, 4: 9-14, 1987.

ZIEGLER, D.; GRIES, F. A.; MÜHLEN, H.; RATHMANN, W.; SPÜLER, M.; LESSMANN, F.; AND THE DIACAN MULTICENTER STUDY GROUP: Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabète Métab*, 19: 143-151, 1993.

WEIBERG CR & PFEIFER MA (1986). Development of a predictive model for symptomatic neuropathy in diabetes. *Diabetes*, 35: 873-880.

2. Estudo 1

***Padronização de um Método Computadorizado
para o Cálculo das Respostas aos Testes
Autonômicos em Indivíduos Normais e
Pacientes Portadores de "Diabetes Mellitus"***

Padronização de um Método Computadorizado para o Cálculo das respostas aos Testes Autonômicos em Indivíduos Normais e Pacientes Portadores de "Diabetes Mellitus"

Publicado no Brazilian Journal of Medical and Biological Research (1997) 30:197-205

2.1. Sumário

Os objetivos do presente estudo foram: 1) comparar os resultados obtidos pelo método tradicional de medida manual da frequência cardíaca e resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva, supina e respiração profunda, com aqueles obtidos com um sistema computadorizado de análise das respostas acoplado a um eletrocardiógrafo convencional; 2) apresentar a padronização das respostas aos testes cardiovasculares em pessoas normais; 3) avaliar as respostas a estes testes em um grupo de pacientes com *Diabetes Mellitus*. Em todos os indivíduos (111 hígidos e 143 com *Diabetes Mellitus*) foram avaliadas as respostas da frequência cardíaca à respiração profunda, à posição supina e à manobra de Valsalva, e a resposta da pressão arterial à posição supina e ao "handgrip" sustentado. Foram observadas: forte correlação positiva entre os resultados obtidos com o método computadorizado e o método tradicional; as respostas da frequência cardíaca e da pressão arterial de homens e mulheres não diferiram; houve correlação entre a idade dos indivíduos e a resposta da frequência cardíaca ao assumir a posição supina ($r = -0.47$, $p < 0.001$) e à respiração profunda ($r = -0.43$; $p < 0.001$). Respostas anormais da pressão arterial à posição supina foram usualmente observada somente em diabéticos com neuropatia autonômica definida e grave. Conclui-se que o presente método pode substituir o tradicional método manual para medida da resposta da frequência cardíaca com a vantagem da objetividade e praticidade.

2.2. Introdução

A neuropatia autonômica tem sido relatada em 17 a 40% dos pacientes diabéticos não selecionados e é associada a um alto grau de morbidade e mortalidade (Ewing, Campbel e Clarke, 1985; Page e Watkins, 1978). Sua história natural e o efeito de vários tipos de tratamento propostos para a prevenção de neuropatia somática não são conhecidos porque estudos a longo prazo com adequado poder estatístico para avaliar desfechos clínicos não tem sido conduzidos (Pfeifer e Schummer, 1995). Na realidade, o único tratamento que foi demonstrado ser eficaz a longo prazo foi o controle metabólico tanto no *Diabetes Mellitus* tipo 1 (*Diabetes Control and Complications Trial –DCCT*) e no *Diabetes Mellitus* tipo 2 (*United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS*). As respostas da frequência cardíaca (RFC) e pressão arterial (RPA) às várias manobras têm sido as técnicas mais conhecidas e utilizadas para avaliação autonômica principalmente pela sua execução fácil e natureza não invasiva. Em 1988, o consenso da Associação Americana de Diabete e da Academia Americana de Neurologia recomendaram uma bateria de testes propostos por Ewing e Clarke para avaliar a disfunção autonômica (*Consensus Statement Report and recommendations of the San Antonio Conference*). Embora outros testes não invasivos tenham surgido para avaliação da função autonômica, eles são mais onerosos, não foram testados em grandes populações e sua sensibilidade não foi estabelecida. Assim, se hoje fosse decidido iniciar um estudo epidemiológico que incluísse a determinação da função autonômica cardiovascular em indivíduos diabéticos pelo menos um dos testes propostos por Ewing e Clarke deveria ser feito, complementado ou não por uma abordagem matemática alternativa para a medida de variabilidade da frequência cardíaca (FC) (Kinsley, Simonson, Levy e Freeman, 1995; Gelber, Pfeifer e Shumer, 1995), imagens com metaiodobenzilguanidina (Languer, Freeman, Josse e Armstrong, 1995) ou imagens obtidas com tomografia de emissão de positron (Allman, Stevens, Wieland e col. 1993).

As respostas normais aos testes propostos por Ewing e Clarke, entretanto, podem diferir entre os pesquisadores provavelmente devido as diferenças de manobras e de equipamentos (que não são comercialmente disponíveis), porque algumas técnicas são totalmente computadorizadas enquanto outras não. Além disto, os procedimentos para o cálculo das respostas usando os registros eletrocardiográficos obtidos durante as manobras são tediosos e, para evitar a variabilidade, devem ser feitos pela mesma pessoa, não se prestando para avaliação por longos períodos ou em um grande número de indivíduos. Alguns estudos definem as respostas normais nas populações não diabéticas como a resposta mínima observada (Kruter, Eizirick e Gross, 1982) alguns usam o percentil 95 ou 97;(Kennedy, Navarro, Sakuta e cols. 1989, Levin, 1966), alguns usam a média - desvio padrão (Ewing, Martyn, Young e Clarke,1985) e outros não esclarecem qual o critério de normalidade empregam (Jeyarajah, Samarawickrama e Jameel, 1986; Nathanielz e Ross, 1967). Estas observações e também a recomendação dos pesquisadores da área (Ewing, 1990; Wieling e Liesshout, 1990) a que cada grupo que queira estudar as complicações cardiovasculares autonômicas deva ter como primeiro objetivo a padronização dos métodos utilizados, nos motivaram a este estudo com os seguintes objetivos: 1) comparar os resultados obtidos com um método manual de medida da FC e da resposta da FC à manobra de Valsalva, respiração profunda e ao assumir a posição supina, com aqueles obtidos com uma técnica computadorizada de medida desenvolvida em nosso laboratório; 2) padronizar os resultados normais dos testes cardiovasculares descritos por Ewing em nossas condições; 3) avaliar as respostas dos mesmos testes em um grupo de diabéticos.

2.3. Indivíduos, Materiais e Métodos

Indivíduos

Indivíduos Hígidos: cento e onze indivíduos normais com glicose plasmática de jejum normal, que não haviam usado qualquer droga nos últimos 30 dias antes do estudo foram avaliados. Este grupo foi composto de 47 mulheres e 64 homens, de 11 a 67 anos de idade (média \pm DP : 33.1 \pm 15.4).

Pacientes Diabéticos: Entre março de 1991 a 1992, todos os pacientes ambulatoriais com *Diabetes Mellitus*, atendidos na Unidade de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram examinados para inclusão no estudo. Foram excluídos os que usavam anti-hipertensivos, exceto diuréticos; ou apresentavam problemas como uso abusivo de álcool, arritmias cardíacas, ou doenças infecciosas agudas. Os restantes constituíram um grupo de 143 indivíduos: 86 homens e 57 mulheres, 16 a 71 anos (média \pm DP = 47.6 \pm 13.1 anos); 43 portadores de *Diabetes Mellitus* Insulino-Dependente e 100 *Diabetes Mellitus* Não Insulino-Dependente.

As características de ambos os grupos estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 : Características clínicas dos pacientes diabéticos

Características	DM Insulino- Dependente	DM Não Insulino- Dependente
Número de Indivíduos (total, homens/mulheres)	43(23/20)	100(63/27)
Idade (média ± DP, anos)	31.2 ± 14.5	54,0 ± 8.0
Idade (amplitude, anos)	16 – 50	30 – 70
Tratamento do DM (%)		
Insulina	100	35
Sulfoniluréia		37
Sulfoniluréia + Insulina		4
Somente dieta		25
Duração do DM (média±DP, amplitude, anos)	8.7 ± 6,0 (0,6 – 23)	8,2 ± 6.8 (0.3 – 30)
Complicações Crônicas do DM		
Retinopatia (ausente/ de base/ proliferativa, %)	51,3 /33,3/ 15,4	57,1/ 36,9/ 5,0
Nefropatia (ausente/ presente, %)	73,8/ 26,2	74,0/ 26,0
Neuropatia Autonômica (ausente/incipiente/definida/grave,%)	46,6/ 18,6/ 18,6/ 16,3	48,0/ 22,0/ 23,0/ 7,0

Materiais e Métodos

Um eletrocardiógrafo (FUNBEC: ECG 5 ECAFIX, São Paulo - Brasil) e um microcomputador (APPLE - TK 3000) conectados por uma interface foram usados para a medida da Frequência Cardíaca (FC) e da Resposta da Frequência Cardíaca (RFC) a 3 manobras. Este equipamento juntamente com um software foi produzido pela DEXTER

(Porto Alegre, RS, Brasil). Os sinais do ECG usados para o cálculo da FC foram os intervalos RR os quais são identificados por um circuito eletrônico de pontas (filtro de alta passagem). Os critérios ótimos para estes parâmetros foram avaliados por um dos pesquisadores através da comparação dos resultados obtidos para um indivíduo com a resposta da FC avaliada no mesmo período pelo método manual até que os ajustes finais fossem obtidos (dados não apresentados). Os registros das respostas foram obtidos simultaneamente a partir do monitor do microcomputador e do registro do Eletrocardiograma (para cálculo manual). O cálculo manual foi feito sempre pelo mesmo examinador e sem o conhecimento do resultado obtido eletronicamente. As respostas pressóricas à posição supina e ao *Handgrip* foram medidas com um esfigmomanômetro aneróide.

Os testes cardiovasculares autonômicos foram realizados sempre durante a tarde. A FC, monitorizada por Eletrocardiograma, foi avaliada após 15 minutos de repouso (3 medidas) e antes e após a respiração profunda, manobra de Valsalva, e posição supina. Os testes foram feitos conforme descrição a seguir: a) Frequência Cardíaca Basal: o indivíduo fica em repouso deitado e após 15 minutos a frequência cardíaca é registrada por 3 vezes durante 1 minuto com intervalos de um minuto entre as medidas. b) Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda - o indivíduo respira profunda e lentamente a uma frequência de 6 ciclos por minuto (o examinador orienta quando iniciar e terminar a inspiração e a expiração determinando aproximadamente 5 segundos para cada movimento). A diferença entre a frequência cardíaca máxima e mínima durante cada ciclo é registrada. O resultado final é a expressão da média de 3 ciclos consecutivos. c) Resposta da frequência cardíaca à posição supina - o indivíduo deitado em repouso, coloca-se em pé sem auxílio. O cociente entre a o mais longo intervalo RR (geralmente próximo ao 15º batimento após levantar) e o menor intervalo RR (geralmente próximo ao 30º batimento) é a resposta registrada. d) Resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva - o indivíduo sopra em uma cânula

acoplada a um manômetro aneróide até a pressão de 40 mmHg por 15 segundos (o examinador deve observar o desenvolvimento de pletora facial e turgência jugular). A resposta emitida é o cociente entre o maior e o menor intervalo RR após e durante a manobra. d) Resposta da Pressão Arterial à posição supina - a manobra é a mesma descrita em "c". A variação da pressão sistólica, medida em decúbito e 1 minuto após assumir a posição supina, é registrada. e) Resposta da Pressão Arterial ao *Handgrip* Sustentado- o dinamômetro manual (Kratos, USA) é mantido em 30% da contração voluntária máxima por até 5 minutos e a pressão é medida com esfigmomanômetro a cada minuto. A diferença entre a pressão diastólica antes do início da manobra e a maior pressão diastólica durante a manobra é a resposta registrada. Todas as respostas referem-se à média de duas ou mais manobras executadas perfeitamente.

Uma vez definidas as respostas normais aos testes usando como limite inferior o percentil 3 dos resultados em indivíduos hígidos, os pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* foram classificados conforme o número de testes anormais: sem neuropatia autonômica - quando todos os testes foram normais; neuropatia autonômica incipiente - quando um teste estava anormal; neuropatia autonômica definida - quando dois ou tres testes estavam anormais e neuropatia autonômica grave, quando quatro ou cinco testes estavam anormais.

As complicações crônicas foram caracterizadas conforme se segue. A presença de retinopatia foi diagnosticada, por oftalmoscopia, quando estavam presentes microaneurismas, hemorragias puntiformes ou em chama de vela, associados ou não a exsudados duros ou algodonosos. Quando se observou a presença de neovascularizações a retinopatia foi classificada como proliferativa. A nefropatia foi diagnosticada quando se

observou excreção de proteínas acima de 500 mg em urina de 24 horas na ausência de infecção urinária.

Análise Estatística:

O possível efeito da idade e sexo na resposta aos testes autonômicos foi avaliado por análise de regressão (Spearman) e teste de Mann-Whitney, respectivamente. Os limites inferiores da normalidade refletem o percentil 3 dos resultados da amostra normal. A comparação entre os resultados aferidos manualmente e o método computadorizado também foi feita por análise de regressão (Spearman). O nível de significância aceito foi de 5%.

2.4. Resultados e Discussão

O coeficiente de correlação entre os resultados observados com o método computadorizado e o manual foram para a frequência cardíaca basal, respostas da frequência cardíaca à manobra de Valsalva, à respiração profunda, e posição supina foram respectivamente 0.98, 0.98, 0.99 e 0.98 (Figura 3). Estes resultados permitem concluir que, para a medida das respostas autonômicas cronotrópicas o sistema computadorizado é tão eficiente quanto o manual. É importante lembrar que o método eletrônico elimina a subjetividade e o tempo consumido com a avaliação autonômica (de 1 a 1:30 h. para aproximadamente 30 minutos, para cada indivíduo).

O coeficiente de variação de cada teste foi calculado após repetirem-se os testes de 3 a 6 vezes em cada indivíduo com um intervalo de 2-3 dias entre os testes. Os resultados são apresentados como a média dos resultados obtidos em 8 indivíduos: Resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva : 7.41%; b) Resposta da Frequência Cardíaca à respiração profunda 17.05%; c) Resposta da Frequência Cardíaca à posição supina: 8.42%;

e d) Resposta da Pressão Arterial Sistólica à posição supina: 246.52%; e) Resposta da Pressão Arterial Diastólica ao *Handgrip* sustentado: 30.88%. A observação de grandes coeficientes de variação neste estudo especialmente em testes que avaliam a resposta da pressão arterial é similar ao observado por Ewing, Martyn e cols. (1985) e Shummer, Burton e cols. (1988).

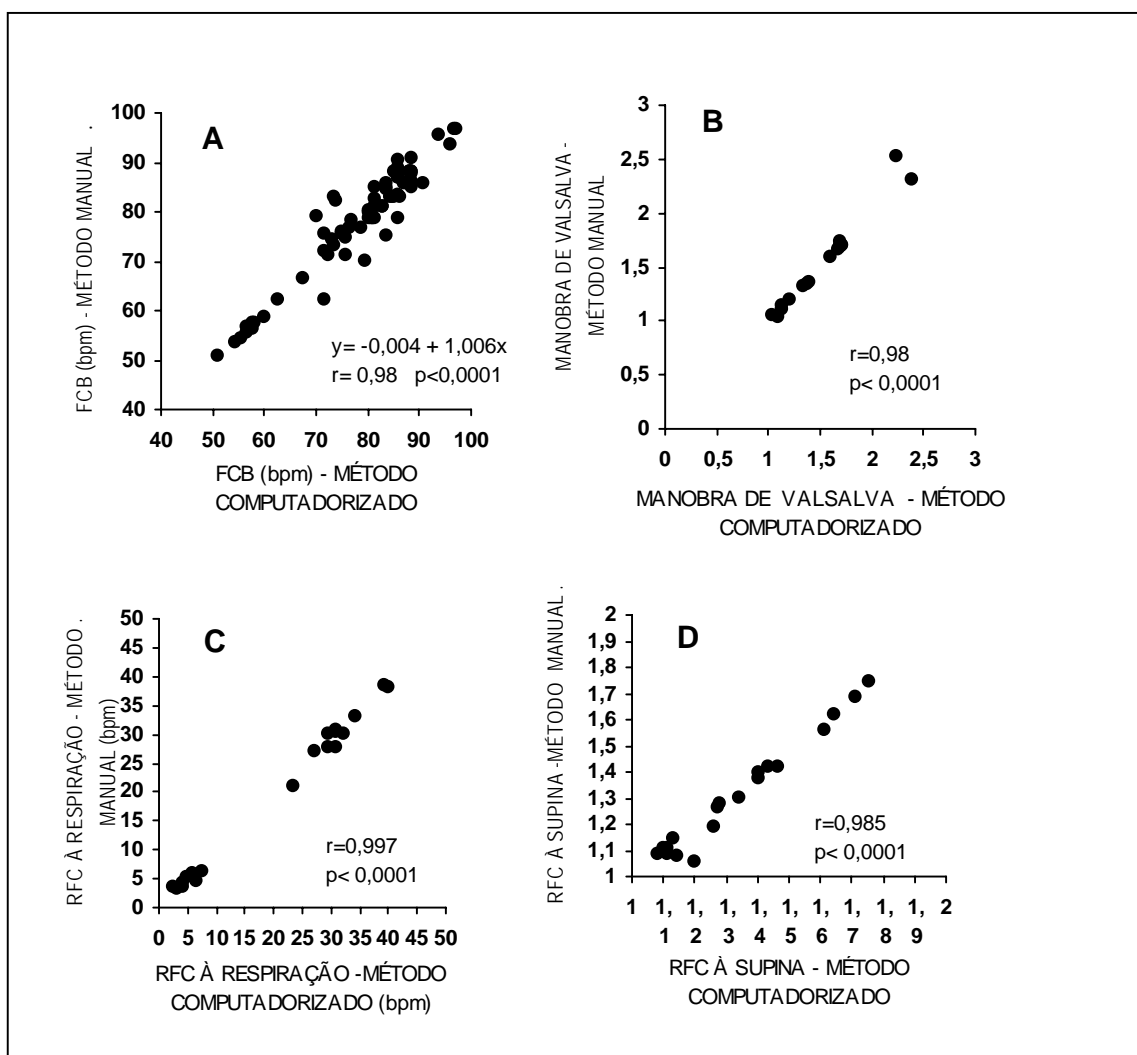


Figura 3 Comparação entre os resultados calculados pelo método manual e computadorizado. A: Frequência cardíaca basal (FCB). B: Resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva (RFC). C: Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda. D: Resposta da Frequência Cardíaca à posição Supina (RFC). Os resultados referem-se ao obtidos em 20 indivíduos normais.

Na Figura 4, observamos a correlação da idade com a resposta aos testes cardiovasculares em indivíduos hígidos. Há correlação com a idade para as respostas da frequência cardíaca à posição supina ($r = -0.47$, $p < 0.001$), e à respiração profunda ($r = -0.43$, $p < 0.002$), mas não com a resposta à manobra de Valsalva, e respostas da pressão arterial à posição supina e ao *Handgrip* sustentado. Podemos observar nesta figura que embora a resposta da frequência cardíaca à posição supina mostre correlação com a idade, muitos indivíduos jovens têm respostas nos limites inferiores, assim o percentil 3 é 1.06 para todos os grupos etários. Na mesma figura, observando os resultados da resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, dois grupos de indivíduos podem ser separados: o grupo com idade igual ou superior à 30 anos ($P_3 = 6$ bpm) e o grupo de indivíduos mais jovens ($P_3 = 13$ bpm). Observando estes resultados fica claro que na resposta da frequência cardíaca à respiração é necessário considerar a idade do indivíduo testado. Estes resultados são semelhantes aos descritos por Kennedy, Navarro e cols. (1989). Não houve correlação entre a resposta e o sexo do indivíduo (dados não mostrados), resultado que está de acordo com as observações de Ewing, Martyn e cols. (1985)

Os valores extremos da normalidade, as médias, desvios-padrão, e o percentil 3 para todos os testes encontram-se na Tabela 4. Para comparação, os valores da média menos 2 desvios-padrão e mínimos valores obtidos serão encontrados na mesma tabela. Para definir os melhores critérios de normalidade, a probabilidade de um indivíduo normal ter alguma resposta anormal foi calculada. Usando o critério de mínima resposta exatamente 0% foi esperada; usando o critério de média menos dois desvios-padrão o resultado foi 9,3% da amostra e usando o percentil 3 o resultado foi 3,1%. Desde que é esperado que 2,5% da população normal possa ter respostas abaixo dos valores considerados normais, nós optamos por usar o critério do percentil 3 para definir normalidade. O percentil 3 para os resultados dos 5 testes foram: 1) respiração profunda: em indivíduos de idade inferior a 29

anos=13 ; em indivíduos de 30 anos ou mais= 6; 2) RFC à posição supina= 1,06; 3) RFC à manobra de Valsalva= 1,21; 4) RPA à posição supina = -20 mmHg; e 5) RPA ao *Handgrip* sustentado = 10 mmHg.

Tabela 4: Resultados dos testes cardiovasculares em indivíduos normais (RFC: resposta da frequência cardíaca, RPA: resposta da pressão arterial)

Teste	Idade (anos) Amplitude	Idade (anos) Média ± DP	Mediana	Varição	Percentil 3
RFC à Manobra de Valsalva	11 – 67	1,74 ± 0,41	1,67	1,20- 3,28	1,21
RFC à Supina	11 – 67	1,38 ± 0,26	1,31	1,06 – 2,36	1,06
RFC à Respiração:					
Menos de 30 anos	11 – 27	28,3 ± 8,52	29 – 70	9,0 – 56,1	13,00
30 anos ou mais	30 – 67	19,1 ± 7,65	18,5	6,2 – 45,0	6,00
RPA à Supina	11 – 67	-0,39 ± 8,06	0	-26 – 20	-20
RPA ao <i>Handgrip</i>	18 – 67	27,64 ± 11,62	25,0	0 – 55	10

As médias dos resultados obtidos para cada teste cardiovascular em indivíduos normais, pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* sem neuropatia cardiovascular, pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* e cada um dos três graus de neuropatia autonômica : incipiente, definida e grave são mostrados na Figura 5. Para todos os testes observamos que as respostas decrescem progressivamente conforme aumenta o grau de neuropatia.

O percentual de anormalidade para cada teste cardiovascular em indivíduos normais, diabéticos sem neuropatia e com vários graus de neuropatia autonômica é mostrado na Figura 6. Para as respostas da frequência cardíaca à posição supina, respiração profunda e Valsalva, houve uma significativa diferença entre os resultados nos pacientes sem neuropatia, e os pacientes com neuropatia em qualquer grau de disfunção autonômica. Também houve diferenças significativas entre as categorias de disfunção autonômica para os testes de RFC (Figura 5).

A resposta pressórica ao *Handgrip* sustentado diminuiu no grupo com neuropatia autonômica grave em relação ao grupo de pacientes sem neuropatia, mas nenhuma outra diferença foi encontrada (Figura 5). Esta resposta foi a única anormal em 13% dos pacientes com neuropatia incipiente. Por outro lado, somente 15.4% dos pacientes portadores de grave envolvimento autonômico têm respostas anormais a este teste (Figura 6). Assim, embora a resposta pressórica ao *Handgrip* sustentado pareça maior em pacientes sem neuropatia autonômica, este teste não parece ser importante para definir se Neuropatia Autonômica está presente ou se é grave.

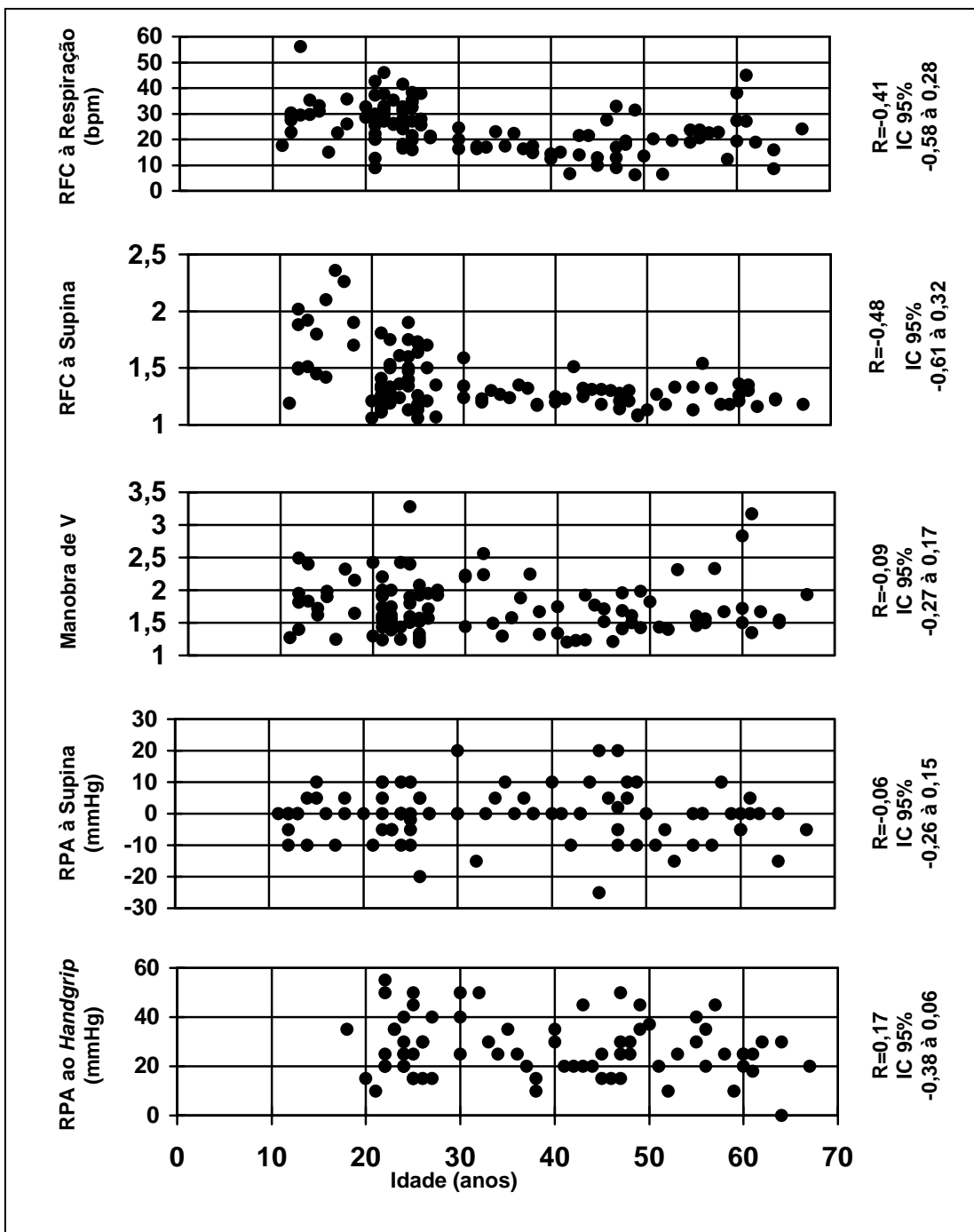


Figura 4: Resposta da Frequência cardíaca (RFC) à respiração, à supina e à manobra de Valsalva e Resposta da Pressão arterial (RPA) à supina e ao Handgrip em relação à idade. Os dados referem-se a 111 indivíduos normais

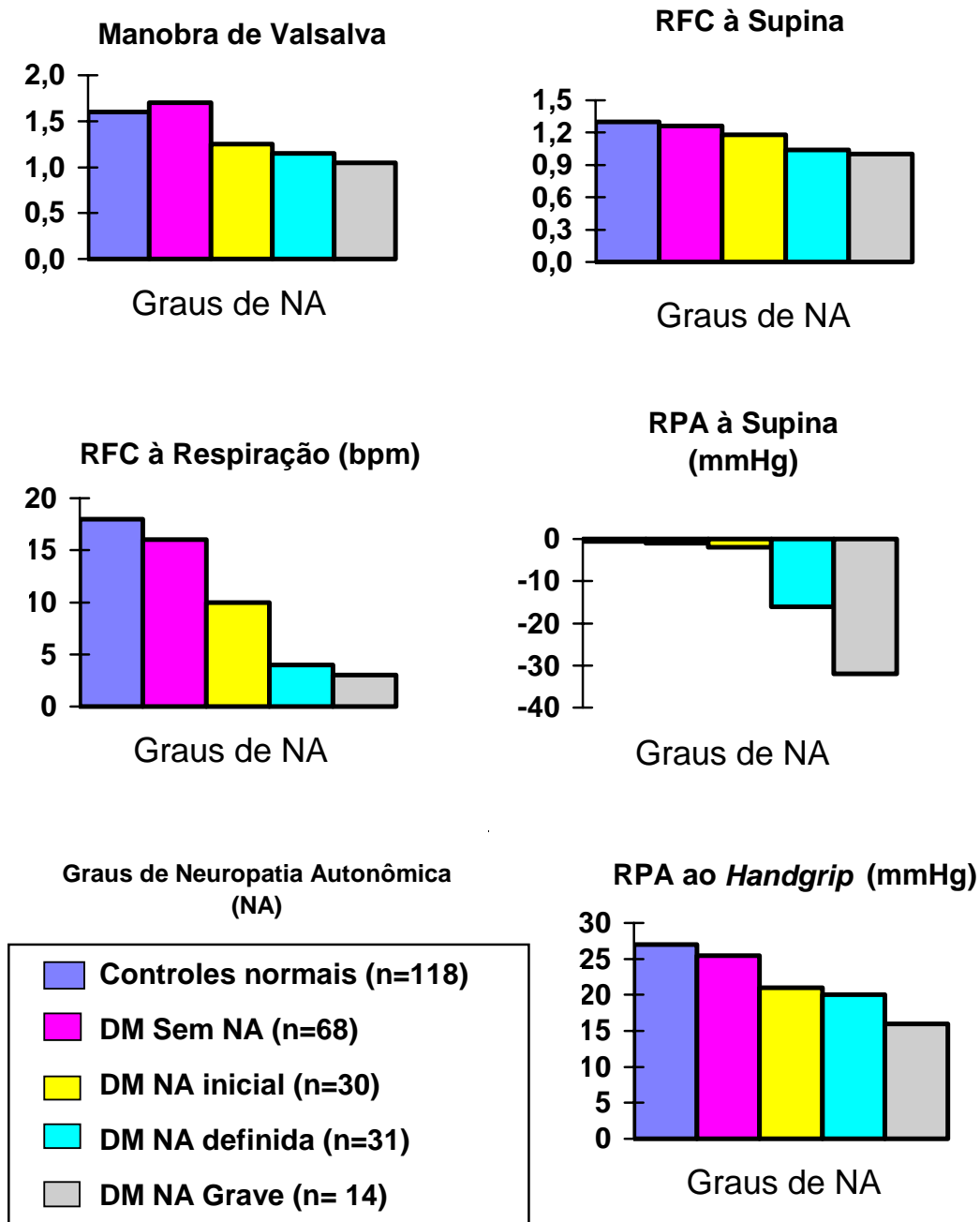


Figura 5: Respostas aos testes cardiovasculares em controles normais e diabéticos com diferentes graus de neuropatia autonômica (NA). Para a resposta da Frequência cardíaca (RFC), somente os dados referentes aos indivíduos maiores de 29 anos foram registrados. O número de indivíduos em cada grupo é mostrado entre parênteses. As respostas foram calculadas com o método computadorizado. Resposta da Frequência Cardíaca (RFC), Resposta da Pressão Arterial (RPA)

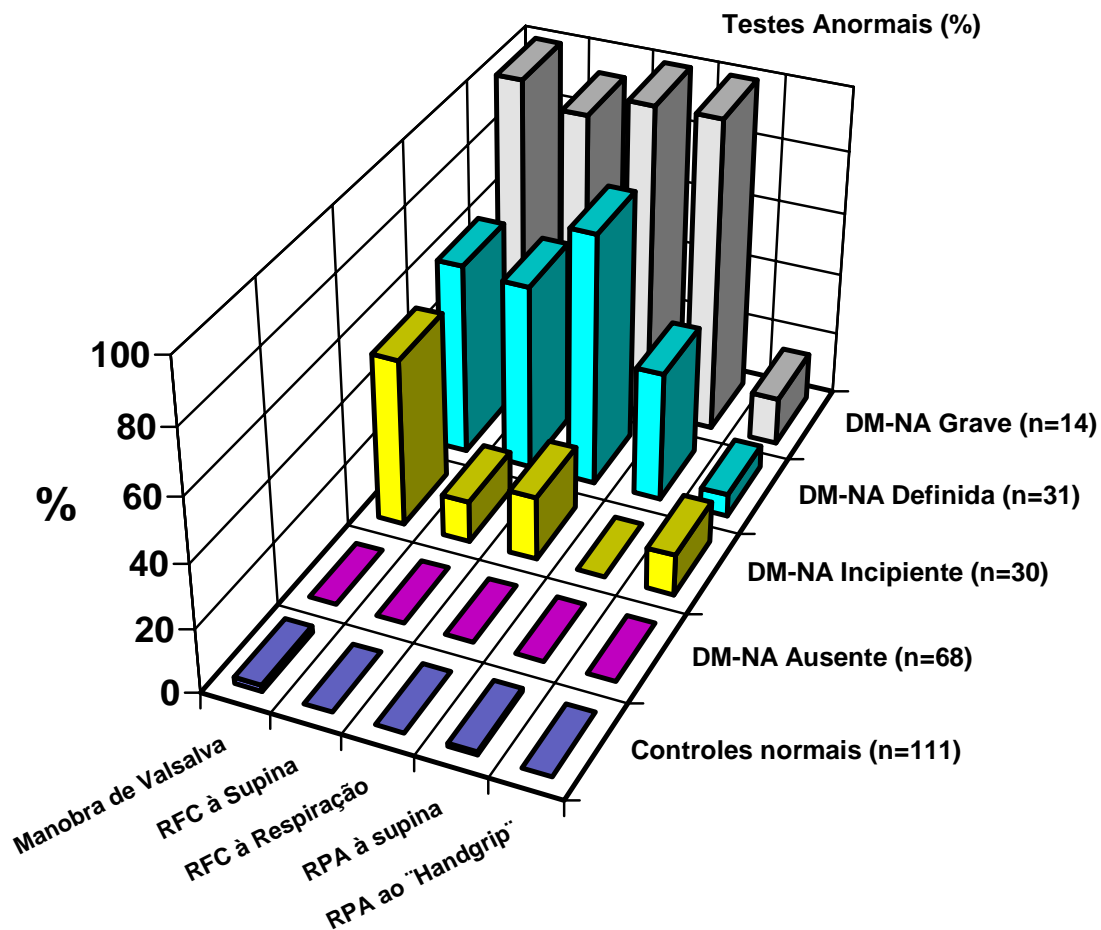


Figura 6: Resultados anormais na resposta da freqüência cardíaca (RFC) e pressão arterial (RPA) em indivíduos normais e pacientes diabéticos com diferentes graus de neuropatia autonômica. Os dados são mostrados como percentuais de resultados anormais para o número de indivíduos em cada grupo (entre parênteses). As respostas foram calculadas com o método computadorizado. (DM- *Diabetes Mellitus*)

A média da resposta pressórica à posição supina é mais negativa nos pacientes com definido e grave envolvimento em relação a todos os outros grupos (Figura 5) e 100% dos pacientes com neuropatia autonômica grave tem este teste anormal (Figura 6). Indivíduos hígidos, pacientes sem neuropatia autonômica ou com neuropatia incipiente não diferem quanto a resposta a este teste (Figura 5).

Concluimos que se um paciente tem neuropatia autonômica em fase incipiente tem pelo menos um teste de resposta cronotrópica anormal, mas a resposta pressórica à posição supina não está anormal. Por outro lado, se o paciente diabético tem hipotensão postural não relacionada à outras causas (desidratação devido à descompensação metabólica, insuficiência adrenal, ou outros distúrbios hidroeletrólíticos), ele provavelmente tem disfunção autonômica moderada ou severa e algumas das respostas de frequência cardíaca à posição supina, respiração profunda ou manobra de Valsalva devem também estar anormais.

Estudo 1-Versão em Inglês

***Standardization of a Computerized Method for
Calculating Autonomic Function Tests Responses
in Healthy Subjects and Patients with Diabetes
Mellitus***

Standardization of a Computerized Method for Calculating Autonomic Function Tests Responses in Healthy Subjects and Patients with Diabetes Mellitus

Abstract:

The objectives of the present study were 1) to compare results obtained by the traditional manual method of measuring heart rate (HR) and heart rate response (HRR) to the Valsalva maneuver, standing and deep breathing, with those obtained using a computerized data analysis system attached to a standard electrocardiograph machine; 2) to standardize the responses of healthy subjects to cardiovascular tests and 3) to evaluate the response to these tests in a group of patients with *Diabetes Mellitus* (DM). In all the subjects (111 healthy and 143 with DM) we evaluated HRR to deep breathing, HRR to standing, HRR to the Valsalva maneuver, and blood pressure response (BPR) to standing up and to a sustained handgrip. Since there was a strong positive correlation between the results obtained with the computerized method and the traditional method, we conclude that the new method can replace the traditional manual method for evaluating cardiovascular responses with the advantages of speed and objectivity. HRR and BPR of men and women did not differ. A correlation between age and HRR was observed for standing ($r=-0.47$, $p<0.001$) and deep breathing ($r=-0.43$; $p<0.001$). 3) Abnormal BPR to standing was usually observed only in diabetic patients with definite and severe degrees of autonomic neuropathy.

Key Words: Diabetes mellitus; Cardiovascular autonomic neuropathy, Autonomic tests, Valsalva maneuver, Computerized data interpretation.

Introduction

Autonomic neuropathy has been reported in 17 to 40% of unselected diabetic patients and is associated with a high morbidity and mortality (1,2). Its natural history and the effect of different kinds of treatment proposed for prevention of somatic neuropathy are not known since, with the exception of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), long-term trials with adequate statistical power to evaluate clinical outcome endpoints have not been conducted (3). Heart rate response (HRR) and blood pressure response (BPR) to various maneuvers have been the most used methods for assessing the autonomic function because these tests are easy to perform and noninvasive. In 1988, a consensus statement of the American Diabetes Association and the American Academy of Neurology recommended a battery of tests proposed by Ewing and Clarke for the assessment of autonomic dysfunction (4). Although the use of these tests has given rise to criticism and many noninvasive tests have appeared to assess the autonomic nervous function, they are expensive, they were not used in large populations and their sensitivities have not been established. If today we decide to perform an epidemiological study which includes the determination of the cardiovascular autonomic function in diabetic subjects at least one of the tests proposed by Ewing and Clarke must be done, complemented or not with alternative mathematical approaches for measuring the heart rate variation (5,6), images with metaiodobenzylguanidine (7) or images obtained with positron emission tomography (8).

The normal results of the tests proposed by Ewing and Clarke, however, might differ between researchers probably because of differences in the maneuvers and equipments (they are not commercially available), and because some techniques are completely computerized whereas others are not. Since the procedure of calculating the responses using the recordings of the electrocardiograph obtained during the maneuvers are tedious and, in order to decrease the variability, they must always be carried out by the same person, they cannot be used for trials conducted for long periods of time and for evaluating many individuals. Some studies define normal responses in populations of subjects without *diabetes mellitus* (DM), as the minimal value observed (9) whereas

others use the 95th or 96th percentile (10,11), the mean - standard deviation (12) or they do not state how normality was established (13,14). These observations, and also the recommendations of researchers in this area (15,16), that standardization of the methods is the first objective in studying cardiovascular autonomic complications of diabetes, motivated us to perform the present study. The objectives of the study were: 1) to compare results obtained by the traditional method of measuring heart rate (HR) and HRR to the Valsalva maneuver, standing and deep breathing, with those obtained using a computer-based technique developed in our laboratory; 2) to present a standardization of the responses of healthy subjects to autonomic function tests; 3) to evaluate the response of a group of patients with DM to the same tests.

Subjects, Materials and Methods:

Subjects:

Healthy subjects: Hundred-eleven subjects with normal plasma glucose concentrations who had not been using drugs for at least 30 days were studied. There were 47 women and 64 men, 11 to 67 years old (mean + SD: 33.1 +/- 15.4).

Diabetic patients: Between March 1991 and 1992, all outpatients with DM attending the Endocrinology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, were screened for inclusion in the study. Those using antihypertensive medication, presenting problems such as alcohol abuse, cardiac rhythm disturbances or acute infections diseases were excluded. The remaining patients constituted a population of 143 subjects; 86 men and 57 women, 16 to 71 years old (mean ± SD: 47.6 ± 13.1 years); 43 had insulin-dependent DM (IDDM) and 100 had non insulin-dependent DM (NIDDM).

The clinical characteristics of the diabetic patients are presented in Table 1.

Table 1: Clinical characteristics of diabetic patients

Characteristics	IDDM	NIDDM
Number of subjects [total (male/female)]	43 (23/20)	100 (63/37)
Age [mean \pm SD (years)]	31.2 \pm 14.5	54.0 \pm 8.0
Age range [years]	16 - 50	30 - 70
Diabetes treatment [%]		
Insulin	100	35
Sulfonylurea		37
Sulfonylurea plus insulin		4
Only diet		25
Duration of diabetes [mean \pm SD; range (years)]	8.7 \pm 6.0 (0.6 -23)	8.2 \pm 6.8 (0.3-30)
Chronic complications of diabetes (%)		
Retinopathy (absent/background/proliferative)	51.3/ 33.3/ 15.4	57.1/ 36.9/ 5
Nephropathy [absent/present]	73.8/ 26.2	74.0/ 26.0
Autonomic Neuropathy [absent/early/definite/severe (%)]	46.5 / 18.6/ 18.6/ 16.3	48.0/ 22.0 / 23.0/ 7.0

Material and methods

An electrocardiograph (FUNBEC: ECG 5 ECAFIX; Sao Paulo, Brazil) and a microcomputer (APPLE- TK 3000) were used for measuring the heart rate (HR) and HR response (HRR) to 3 maneuvers and they were connected to each other by an interface. The equipment was produced by DEXTER (Porto Alegre, RS, Brazil) with software produced by us. The ECG signals used for calculating the HR were the R-R intervals, which were identified by an edge electronic circuit (high pass filter). The optimal settings of these parameters were evaluated by one of the researchers by comparing the results of the HRR obtained for one person with the HRR evaluated at the same time by the manual method until the final adjustment was obtained (data not shown). HRR and ECG recordings recognized as QRS complexes (to check the reliability of the detection of the R-R intervals) were obtained from: 1. the screen of the microcomputer, whose software was able to calculate all the

responses; 2. the electrocardiograph, for measurements using the traditional method (the ratios were calculated by determining the R-R intervals with a measuring tape, always by the same person, who was not informed about the results obtained with the computer program). The software can be obtained by request to H.S.

Blood pressure response (BPR) to two maneuvers was measured with an aneroid sphygmomanometer.

The cardiovascular tests were always performed during the afternoon. The HR, electrocardiographically monitored, was evaluated after 15 minutes of resting (3 measurements) and before and after deep breathing, the Valsalva maneuver and standing . The tests were performed as follows: a) Basal HR: the subject was asked to lie down and after 15 min the HR was monitored 3 times for 1 min with an interval of 1 min between measurements; b) HRR to deep breathing: the subject breathed deeply and evenly at 6 breaths/min (the examiner informed the subject when each period of 5 seconds was ending and whether he must make an inspiratory or expiratory movement). The maximum and minimum heart rate during each breathing cycle was measured and the mean of the differences during three successive breathing cycles was taken as the response; c) HRR to standing: the subject lay quietly with the HR ECG monitored and when the HR was similar to the basal R-R interval, the subject was asked to get up unaided. The ratio between the longest R-R interval (around the 30th beat) and the shortest R-R (around the 15th beat) was recorded. d) HRR to the Valsalva maneuver: when the HR was similar to the basal R-R interval the subject blew into a mouthpiece at a pressure of 40 mmHg for 15 seconds (the examiner must see jugular engorgement during the test). The ratio between the longest R-R interval shortly after the maneuver and the shortest RR interval during the maneuver was measured and called the Valsalva ratio. e) BPR to standing: the maneuver was the same as described in c. The blood pressure variation when the person was lying down and one min after standing up was taken as the change in postural blood pressure. f) BPR to sustained handgrip: the maximum voluntary contraction (average of three measurements) was obtained by using a handgrip dynamometer (KRATOS, USA) and when the HR of the subject was similar to the basal R-R interval he was asked to maintain the handgrip at 30% of the maximum

voluntary contraction up to a maximum of 5 min; the BPR was measured every min. The test was repeated if jugular engorgement was observed. The difference between the diastolic blood pressure just before beginning the contraction and the maximal blood pressure during the maneuver was taken as the response.

After defining normal response values for the tests using the third percentile of the results obtained for the healthy group, the patients with diabetes were classified according to the number of abnormal tests: when all of them were normal the patient was considered not to have neuropathy; 1 abnormal test - early involvement; 2 or 3 abnormal tests - definite involvement; 4 or 5 abnormal tests - severe involvement.

Statistical analysis:

The possible effect of age and sex on the responses to these tests was evaluated by regression analysis (Spearman) and the Mann Whitney test, respectively. The standard used to define normative values was the 97th percentile. Comparisons between the results obtained with the computerized method and the manual method were also made also by regression analysis (Spearman). Five percent was considered to be significant in all tests.

Results and discussion:

The correlation coefficients between the results observed with the computerized and the traditional manual methods were 0.98, 0.98, 0.99 and 0.99 for the HR (basal rate) and for the HRR to Valsalva maneuver, deep breathing and standing, respectively (Figure 1). These results led us to conclude that for measuring autonomic responses the computerized system is as efficient as the traditional method we had been using. It should be remembered that, when the computerized method is used, subjectivity is eliminated and the time consumed is shorter, i. e., 30 min vs 1 or 1.5 h for each subject.

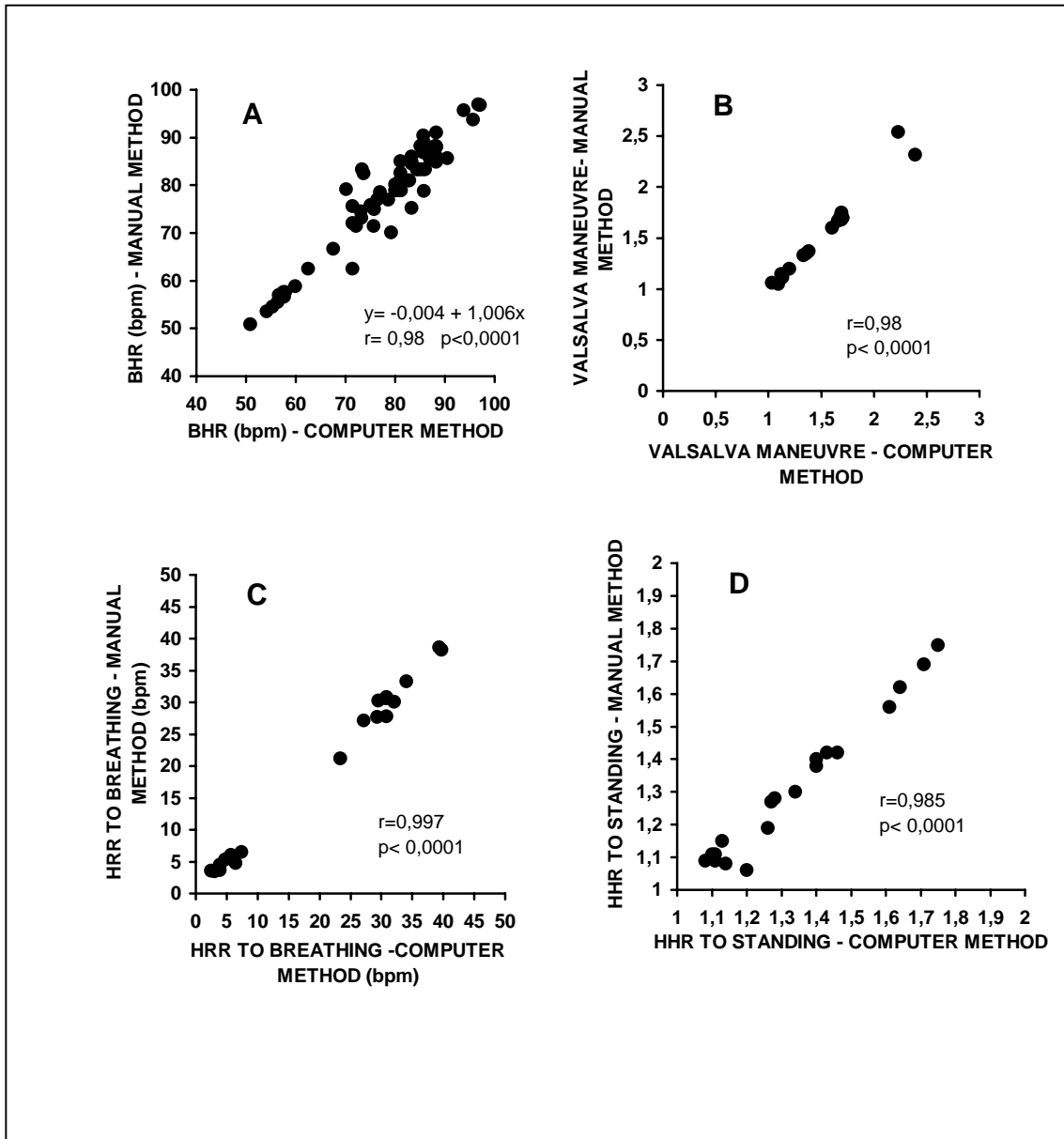


Figure 1: Comparison of the results calculated by the computer and manual methods for A, basal heart rate; B, heart rate response to the Valsalva maneuvre; C, heart rate response to deep breathing; D, heart rate response to standing up. The results are reported for 20 healthy subjects. Three measurements are reported for HR in panel A.

The coefficient of variation was calculated after repeating the test 3 to 6 times in the same individual with a 2-3 day interval between tests. The results are the mean of the results obtained with 8 subjects: A) HRR to Valsalva: 7.4%; HRR to deep breathing: 17.0%; HRR to standing: 8.4%; BPR to standing, 246% and BPR to handgrip, 30.9%. The observation of high coefficients of variation for the same subject in the present study, especially in the tests that evaluated BPR, is also in accordance with the results reported by Ewing et al (12) and Shummer et al (17).

Figure 2 shows individual cardiovascular responses of healthy subjects to each test relative to age. There was a correlation between age and HRR while the subjects remained standing ($r = -0.47$, $P < 0.001$) and when they took the deep breathing test ($r = -0.43$, $P < 0.002$), but not with the responses to the Valsalva maneuver, BPR to sustained handgrip and BPR to standing. Figure 2 also shows that, although the HRR to standing is correlated with age, several of the younger normal subjects had low responses; the third percentile was 1.06 for both the younger and the older people. Regarding the results of the HRR to deep breathing, two groups of subjects can be distinguished: one group of subjects 30 years old or older (97th percentile = 6) and a younger group (97th percentile = 13). In view of these results, it is clear that in order to establish whether HRR to deep breathing is abnormal it is necessary to consider the age of the subject tested. These results are similar those reported by Kennedy et al (10).

There were no differences between sexes in the results obtained for each test (data not shown) which is in agreement with the report of Ewing et al (12).

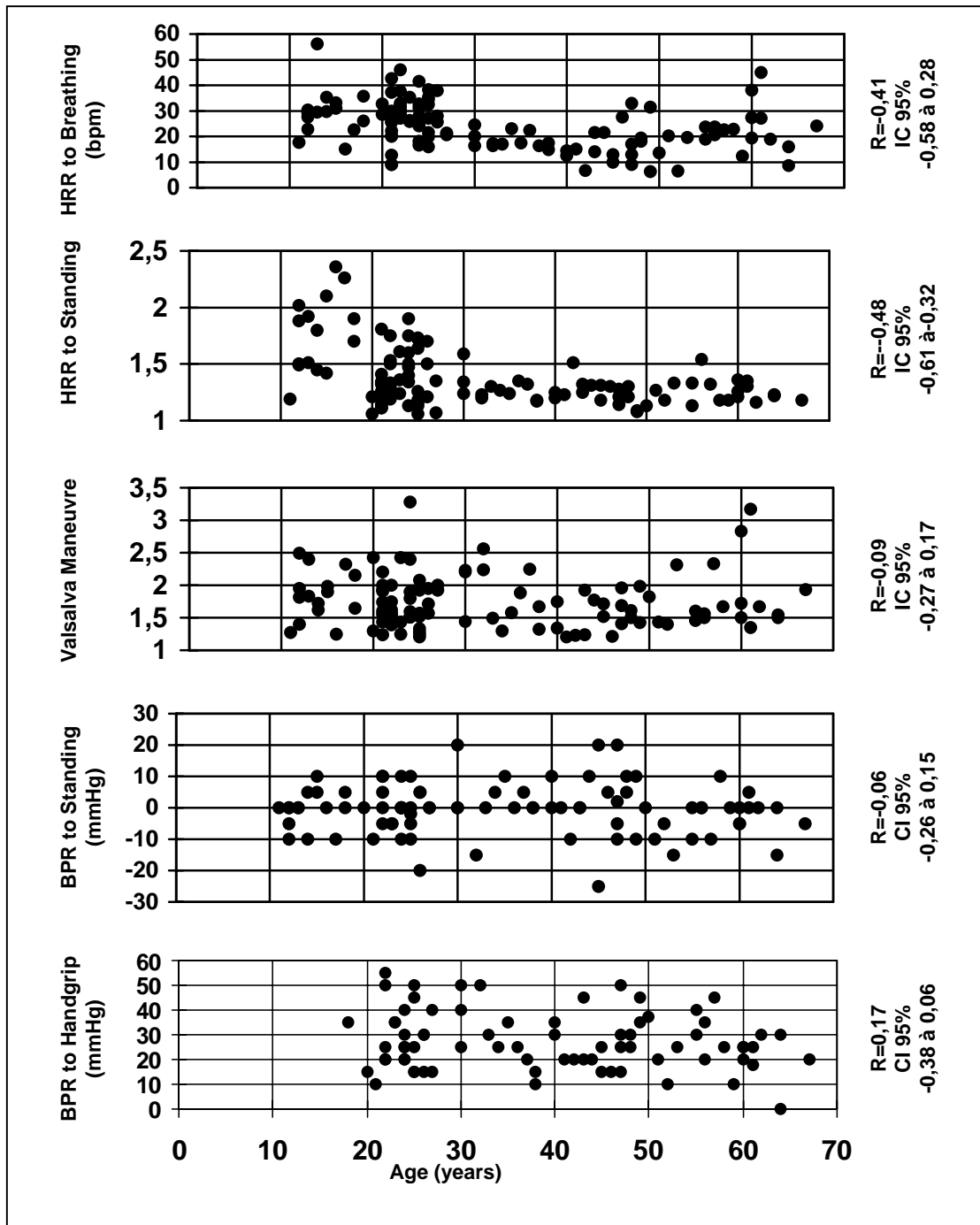


Figure 2: Heart rate response (HRR) to breathing, to standing and to the Valsalva maneuver and blood pressure responses to sustained Handgrip and standing as a function of age. Data are reported for 111 healthy subjects and were calculated by the computerized method

The mean \pm standard deviation, the range and the 97th percentile for the tests performed in healthy subjects are presented in Table 2. For comparison, the values of the mean - 2 standard deviation, and the minimal results observed are also shown. For the purpose of defining the best criteria to establish normal values, the probability of a healthy subject having an abnormal response was calculated. Using the criterion of the “minimal response”, the result was 0%, exactly as expected, using the criterion of the “mean - 2 standard deviations” the result was 9.3% and using the criterion of the 97th percentile the result was 3.1%. Since it is expected that about 2.5% of a healthy population could have responses lower than the values which are considered normal, it was decided to use the 97th percentile to define normality. The 97th percentiles for the results of the five tests were: 1) deep breathing: for subjects aged 11 to 29 years = 13; for subjects that were 30 years old or more = 6; 2) HRR to standing = 1.06; 3) HRR to Valsalva = 1.21; 4) BPR to standing up = -20 mmHg; and 5) BPR to sustained handgrip = 10 mmHg.

Table 2: Results of cardiovascular autonomic tests in normal subjects *(bpm = beats per minute)

Test	Age range (years)	Mean \pm SD	Median	Range	97th Percentile
HRR to the Valsalva maneuver (ratio)	11 - 67	1.74 \pm 0.41	1.67	1.20 - 3.28	1.21
HRR to standing (ratio)	11 - 67	1.38 \pm 0.26	1.31	1.06 - 2.36	1.06
HRR to deep breathing (bpm)*					
- under 30 years old	11 - 27	28.30 \pm 8.52	29.70	9.00 - 56.10	13.00
- 30 years old or more	30 - 67	19.10 \pm 7.65	18.50	6.20 - 45.00	6.00
BPR to handgrip (mmHg)	11 - 67	-0.39 \pm 8.06	0.00	-25 - 20	-20.00
BPR to standing (mmHg)	18 - 67	27.64 \pm 11.62	25.00	0 - 55	10.00

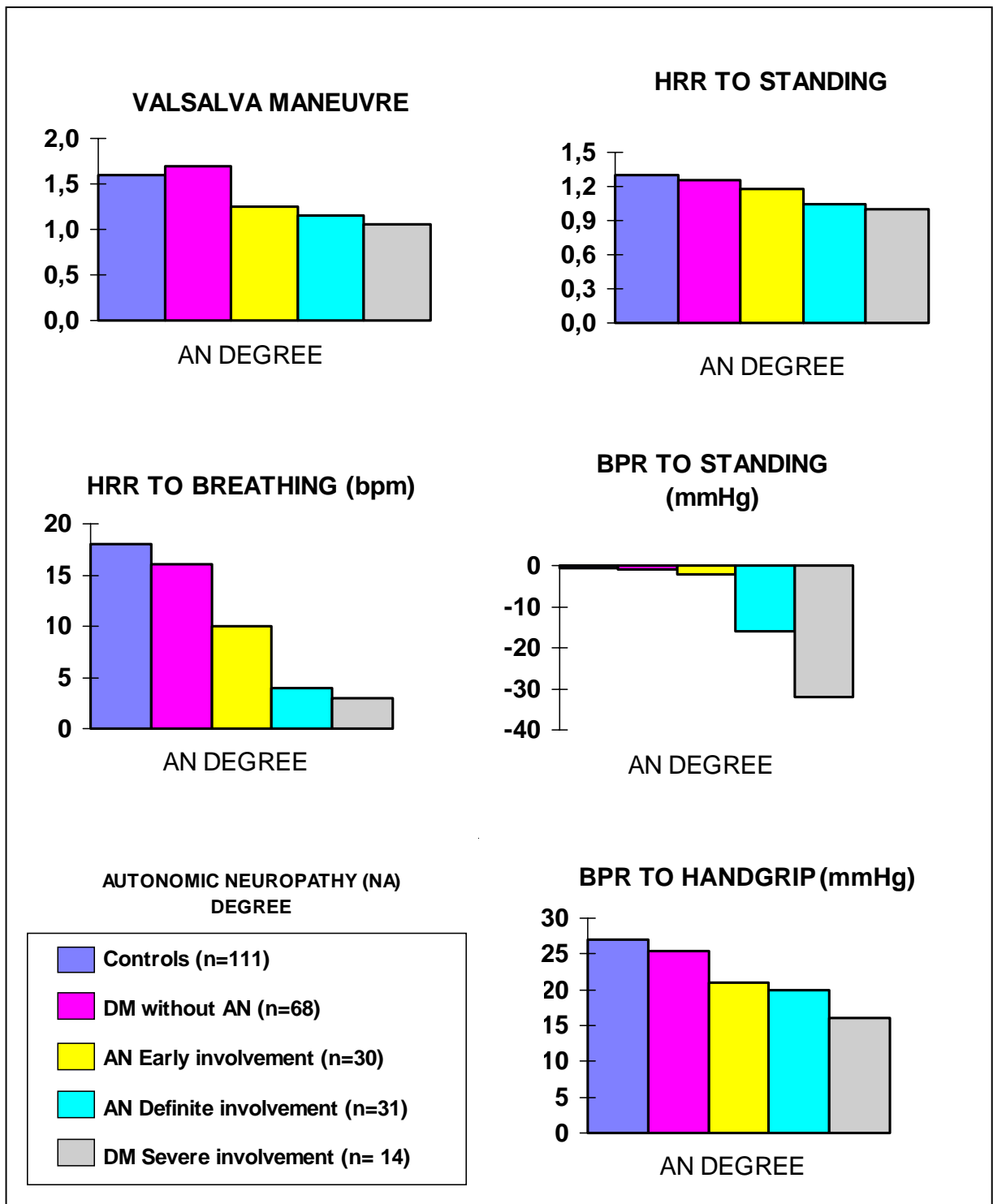


Figure 3: responses to cardiovascular tests by healthy controls and diabetic patients with different degrees of autonomic neuropathy (AN). For the deep breathing test, data for persons older than 29 years are reported. The number of persons in each group is given in parenthesis. Responses were calculated using the computerized method.

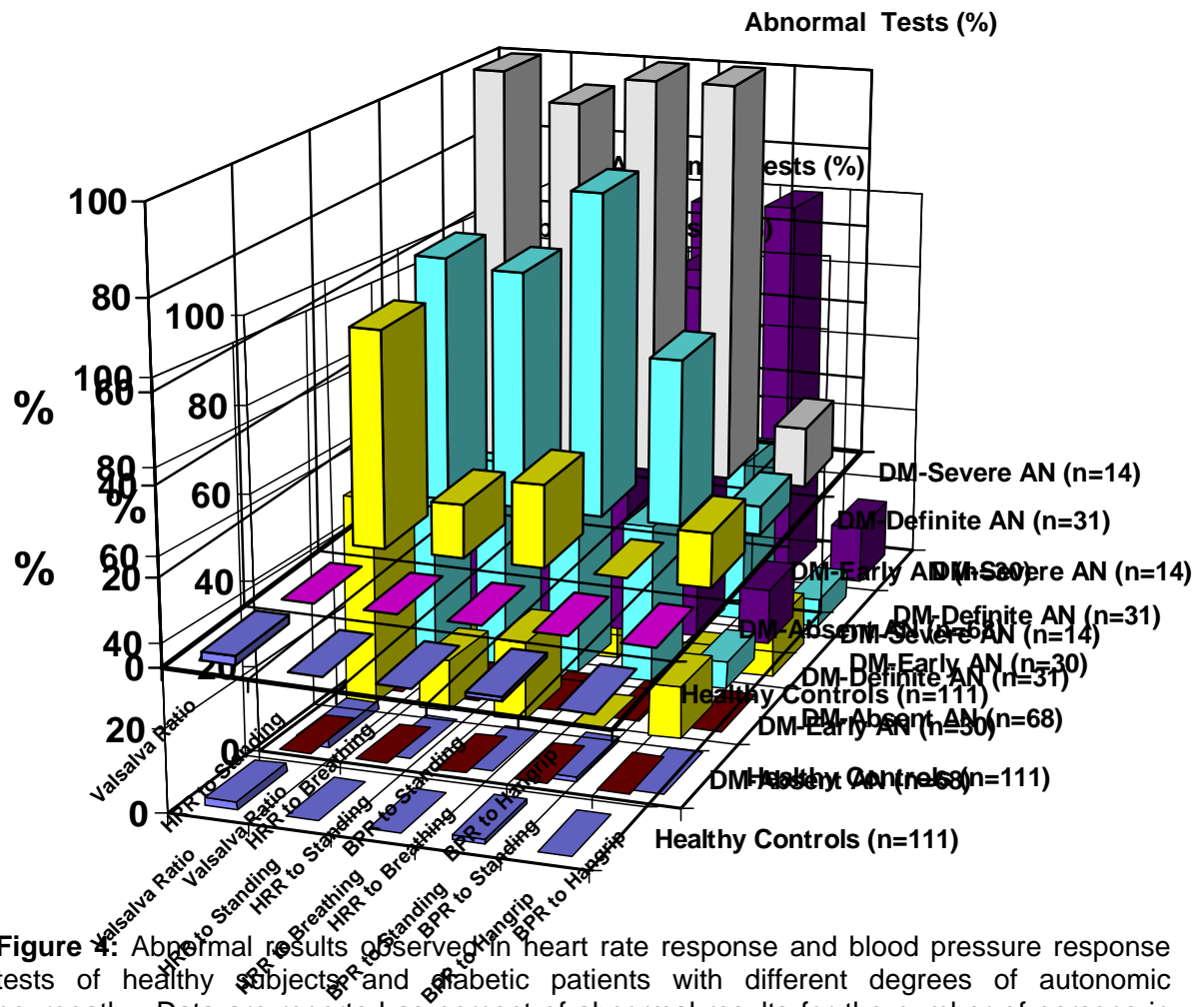


Figure 4: Abnormal results observed in heart rate response and blood pressure response tests of healthy subjects and of diabetic patients with different degrees of autonomic neuropathy. Data are reported as percent of abnormal results for the number of persons in each group indicated within parenthesis. Responses were calculated using the computerized method.

The mean results obtained for each cardiovascular test in normal subjects, patients with diabetes without cardiovascular autonomic neuropathy, and patients with diabetes plus three degrees of cardiovascular autonomic neuropathy (incipient, definite and severe) are shown in Figure 3. For all tests it can be seen that the responses decrease progressively as the degree of autonomic dysfunction increases.

The number of abnormal cardiovascular tests in normal subjects, patients with diabetes without cardiovascular autonomic neuropathy and patients with diabetes plus the three degrees of cardiovascular autonomic neuropathy are shown in figure 4. For the HRR to

standing, deep breathing and Valsalva, a significant difference between patients without neuropathy and patients with diabetes and the three degrees of autonomic dysfunction was observed. Differences in HRR between the group with incipient involvement and the group with definite involvement and between the latter and the group with severe autonomic neuropathy were demonstrated for all HRR tests (Figure 3). BPR to the sustained handgrip was decreased in the group with severe neuropathy in relation to patients without autonomic neuropathy; differences between the other groups were not observed (Figure 3).

Since the only abnormal result observed in 13.0% of patients with incipient neuropathy was the BPR to sustained handgrip and only 15.4% of patients with severe neuropathy had an abnormal response to this test (Figure 4) sustained handgrip does not seem to be useful to identify whether autonomic neuropathy.

The mean BPR to standing was more negative in patients with definite and severe neuropathy compared with all other groups (Figure 3) and 100% of diabetic patients with severe autonomic neuropathy had an abnormal BPR to standing (Figure 4). Healthy subjects, patients without autonomic neuropathy and with incipient involvement did not differ in their mean response to this test (Figure 3).

We conclude that if a patient has autonomic dysfunction which is not definite or severe, he will usually present at least one abnormal response in the three HRR tests described but the BPR to standing will not be altered. In contrast, if a patient with diabetes has postural hypotension but no other problems (such as metabolic decompensation, adrenal failure or other hydroelectrolytic disturbances), he probably has a severe dysfunction and his HRR to the Valsalva maneuver, standing and deep breathing may also be abnormal.

References

1. Ewing DJ , Campbell IW & Clarke BF (1980). The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Quart. J. Med. 49: 95-108.
2. Page M & Watkins P (1978). Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. Lancet, 7: 14-16.

3. Pfeifer MA & Schumer MP (1995). Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present and future. Diabetes, 44: 1355-1361.
4. Consensus statement (1988). Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes, 37: 1000-1004.
5. Kinsley BT, Simonson DC, Levy CJ, Freeman R (1995). Alterations in Cardiovascular Autonomic Function during hypoglycemia assessed by Valsalva Maneuver and Power Spectral Analysis. Diabetes, 44 (Suppl 1): 223A.
6. Gelber D, Pfeifer M, Schumer M & The Statil Study Group (1995). Reliability and comparison of methods to calculate heart rate variability. Diabetes 44 (suppl 1): 66A.
7. Langer A, Freeman M, Josse R & Armstrong P (1995). Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol , 25: 610-618.
8. Allman KC, Stevens MJ, Wieland DM, Hutchins GD, Wolfe ER, Greene DA & Schwaiger M (1993). Noninvasive assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11-hydroxyephedrine and Positron Emission Tomography. J Am Coll Cardiol, 22: 1425-1432.
9. Kruter RE, Eizirik DL & Gross JL (1982). Relationship of the Valsalva ratio to autonomic neuropathy and other complications of diabetes mellitus. Brazilian J. Med. Biol. Res, 15: 35-41.
10. Kennedy W, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox CK & Sutherland DER (1989). Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. Diabetes Care, 12: 399-408.
11. Levin AB (1966). A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by Valsalva maneuver. American J. Cardiology, 18: 90-99.
12. Ewing DJ, Martyn CN; Young RJ & Clarke BF (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care, 8: 491-98.
13. Jeyarajah R, Samarawickrama P & Jameel MMM (1986). Autonomic function tests in non-insulin dependent diabetic patients and apparently healthy volunteers. J. Chron. Dis., 39: 479-484.
14. Nathanielsz PW & Ross EJ (1967). Abnormal response to Valsalva maneuver in diabetics. Relation to autonomic neuropathy. Diabetes, 16: 462-65.
15. Ewing DJ.(1990) Which battery of cardiovascular autonomic function tests? Diabetologia, 33: 180-183.

3. Estudo 2
***Relação Entre o Grau de Disfunção
Autonômica Cardiovascular e Sintomas de
Neuropatia Autonômica e outras Complicações
Crônicas no "Diabetes Mellitus"***

Relação entre o Grau de Disfunção Autonômica Cardiovascular e Sintomas de Neuropatia Autonômica e outras Complicações Crônicas no "Diabetes Mellitus"

Publicado parte no *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (1995) 28:751-757 e parte no *Diabetes Care* (1995)18:133-134

3.1. Sumário:

Um estudo transversal foi delineado para identificar a relação entre a presença de sintomas usualmente relacionados a disfunção do sistema autonômico bem como outras complicações crônicas do *Diabetes Mellitus* em três graus objetivamente definidos de disfunção autonômica (NA). Os sintomas usualmente relacionados à neuropatia sensitiva periférica e neuropatia autonômica foram avaliados através de um questionário aplicado a 132 diabéticos (38 portadores de *Diabetes Mellitus* Insulino-Dependente e 94 Não Insulino-Dependente), 65 sem e 67 com Neuropatia Autonômica. A neuropatia autonômica foi classificada conforme os 5 testes cardiovasculares autonômicos descritos por Ewing:1) neuropatia Incipiente: 1 teste anormal (n= 27); 2) neuropatia definida: 2 ou 3 testes anormais(n=26); neuropatia grave- 4 a 5 testes anormais (n=14). Foi observada uma significativa associação entre o grau de envolvimento autonômico e a presença dos seguintes sintomas: tonturas ao levantar, disfagia, vômitos, diarreia, incontinência fecal, sudorese gustatória, retenção urinária, parestesia e hiperestesia nos pés e pernas. Constipação e cistite de repetição não foram significativamente correlacionadas com neuropatia cardiovascular. Somente 3% dos pacientes sem neuropatia ou com neuropatia incipiente relataram 4 ou mais sintomas. A prevalência de retinopatia proliferativa e nefropatia foi maior entre os pacientes com neuropatia autonômica mais grave. Para os pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* Insulino-Dependente houve uma correlação

positiva entre o grau de neuropatia autonômica cardiovascular e a duração do diabetes. Concluiu-se que: 1) a neuropatia autonômica grave está usualmente acompanhada de 4 ou mais sintomas e os pacientes freqüentemente têm outras complicações do diabetes; 2) a neuropatia autonômica grave pode ser um fator de risco ou o marcador de um mesmo processo que determina o início da nefropatia ou da retinopatia.

3.2. Introdução

Referências sobre a neuropatia autonômica sintomática são freqüentemente encontradas na literatura (Vinik, Holand e cols. 1975; Weimberg, Pfeifer, 1986; Dick, Sherman e cols. 1980; Ewing, Campbel, Clarke, 1980), mas a relação entre a gravidade da neuropatia autonômica cardiovascular e quais os sintomas relacionados especificamente às medidas objetivas da disfunção autonômica não são bem definidos. Muitos sintomas usualmente atribuídos a neuropatia autonômica não são específicos desta condição, embora testes cardiovasculares que possam objetivamente definir a presença de neuropatia autonômica em pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* tenham sido descritos em muitos estudos, a relação entre os sintomas e outras complicações com a gravidade de neuropatia autonômica raramente tem sido apresentados. Além disto as perguntas feitas aos pacientes para avaliação dos sintomas não foram provavelmente as mesmas.

Embora algumas complicações, como a retinopatia de base, possam aparecer em todo o paciente diabético em que a doença tiver uma longa duração, o padrão de risco para a nefropatia no diabete insulino dependente sugere que somente alguns pacientes são suscetíveis às complicações renais (Krolewsky, Warram, Rand e cols. 1987). Para Neuropatia autonômica grave, a taxa de incidência e risco cumulativo são desconhecidas, também não é conhecido se há correlação entre a gravidade da neuropatia e o desenvolvimento de outras complicações. Assim novos estudos serão necessários para

identificar a possibilidade de associação entre neuropatia autonômica com diferentes sintomas e outras complicações do *Diabetes Mellitus*. Estas observações podem ser úteis para definir a história natural da neuropatia autonômica e também para outras complicações crônicas do *Diabetes Mellitus*, e para a avaliação de novas abordagens terapêuticas no manejo da neuropatia autonômica. O objetivo do presente estudo foi caracterizar as manifestações dos pacientes com *Diabetes Mellitus* e três graus de disfunção autonômica.

3.3. Pacientes e Métodos

Entre março de 1991 e março de 1992, todos os pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* atendidos no ambulatório de Endocrinologia, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram avaliados para inclusão neste estudo. Aqueles que usavam anti-hipertensivos, apresentavam história de alcoolismo, distúrbios de ritmo cardíaco ou infecções agudas foram excluídos. O restante dos pacientes constituíram-se em uma população de 132 pacientes: 78 homens e 54 mulheres com idade variando entre 16 a 71 anos (média \pm DP: 47,4 \pm 13,1 anos); 38 foram insulino dependentes e 94 não insulino dependentes. As características clínicas destes pacientes estão apresentadas na Tabela 4. O critério usado para definir a presença de nefropatia foi a excreção de proteínas na urina maior do que 500 mg/24 horas (Mogensen, 1976). Retinopatia foi classificada como ausente, proliferativa ou não-proliferativa de acordo com o resultado da oftalmoscopia indireta. A presença ou ausência na retina de aneurismas, hemorragias, exsudatos ou neovascularizações, conforme a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi registrada (Olefsky, 1992). O questionário foi definido para avaliar sintomas de hipotensão postural (questão 1), envolvimento gástrico ou intestinal (questão 2, 3, 4, 5 e 6), disfunção vesical (questão 7 e 8), anormalidades sudoromotoras (questão 9) e neuropatia sensitiva (questão 10 e 11). As questões foram as seguintes: 1) Sente tontura, visão borrada ou

sensação de desmaio ao levantar?; 2) Têm vômitos habituais (mais do que uma vez por mês)?, 3) Diarréia habitual (mais do que uma vez por mês)?, 4) Alguma vez perdeu o controle das evacuações?, 5) Dificuldade ou dor para engolir?, 6) Constipação que necessite o uso de laxativos?, 7) Infecções urinárias de repetição (2 ou mais vezes por ano)?, 8) Já foi necessário usar sonda na bexiga por não conseguir urinar?, 9) Sudorese facial quando se alimenta?, 10)Sente dormência nos pés?, 11) Sente desconforto ou dor quando seus pés ou pernas são tocados?

Após este questionário os pacientes foram submetidos a testes cardiovasculares, sempre durante a tarde. Os testes foram supervisionados pelos pesquisadores os quais não conheciam as respostas ao questionário. A resposta da frequência cardíaca (RFC) foi monitorizada eletrocardiograficamente e avaliada durante a respiração profunda, manobra de Valsalva e ao assumir a posição supina. A resposta da pressão arterial (RPA) ao "Handgrip" sustentado e a posição supina foi medida com um esfigmomanômetro aneróide. Os testes foram feitos como se segue: a) RFC à respiração profunda – o indivíduo respira profunda e lentamente em uma frequência de 6 ciclos por minuto (o examinador indica 5 segundos para a inspiração e expiração). A resposta é a média da variação de FC durante 3 ciclos respiratórios sucessivos. b) RFC à posição supina: o indivíduo assume a posição supina , sem auxílio, a partir do decúbito dorsal. A resposta é o quociente entre o maior intervalo RR (em torno do 30^º batimento) e o menor intervalo RR (em torno do 15^º batimento) . c) RFC à manobra de Valsalva: o indivíduo sopra em uma cânula de silicone acoplada a um manômetro aneróide até uma pressão de 40 mmHg por 15 segundos (o observador deve observar o desenvolvimento de turgência jugular durante a manobra). A resposta, conhecida como índice de Valsalva, é o quociente entre o maior intervalo RR imediatamente após a manobra e o maior intervalo RR durante a manobra. d) RPA à posição supina: a manobra é a mesma descrita em b. A variação entre a pressão sistólica

em decúbito e 1 minuto após assumir a posição supina foi registrada como a medida da hipotensão postural. e) RPA ao “Handgrip” sustentado: um dinamômetro de mão foi mantido em 30% da contração voluntária máxima por até 5 minutos e a PA foi medida a cada minuto. A resposta registrada foi a diferença entre a pressão diastólica imediatamente antes de iniciar o esforço máximo e a pressão diastólica medida durante o esforço. As respostas normais a estes testes foram padronizadas em nosso laboratório em 111 indivíduos normais e são: a) > 13 batimentos/min para indivíduos abaixo de 30 anos e >6 para indivíduos com 30 anos ou mais, b) 1,06, c) 1,21, d) < - 20 mmHg e, e) > 10 mmHg.

Para a análise os pacientes foram classificados conforme o número de testes anormais: se todos os testes fossem normais o indivíduo foi considerado sem neuropatia autonômica; 1 teste anormal – neuropatia incipiente, 2 ou 3 testes anormais – neuropatia definida e, 4 ou 5 testes anormais – neuropatia grave.

Análise Estatística:

O significado estatístico das associações entre cada sintoma e a gravidade da neuropatia foi avaliado separadamente por teste do Chi-quadrado. A possibilidade de diferença entre o número de sintomas para cada grau de envolvimento autonômico foi avaliado por análise de variância não paramétrica de Kruskal-Wallis. A relação entre a gravidade da neuropatia e a duração do *Diabetes Mellitus*, grau de retinopatia e nefropatia foi determinada por teste de Spearman e Chi-quadrado. O nível de significância aceito foi de 5%.

3.4. Resultados

A metade dos pacientes teve todos os testes normais e foi classificada como sem neuropatia autonômica, 20,5% apresentou neuropatia incipiente, 19,7% neuropatia definida e 10,6 foram classificados como portadores de neuropatia autonômica grave

(Tabela 5). No Diabete Insulino Dependente, a gravidade da neuropatia autonômica foi correlacionada positivamente com a duração do *Diabetes Mellitus* ($r = 0,52$, $p < 0,01$, dados não mostrados).

Houve uma associação significativamente positiva entre a gravidade da neuropatia autonômica e a gravidade da retinopatia ($r = 0,57$; $p < 0,001$; Tabela 5) e a presença de nefropatia (Chi-quadrado = 87,9, $p < 0,001$, Tabela 5).

A frequência de pacientes com cada um dos sintomas de acordo com o grau de envolvimento autonômico é mostrada na Figura 7. Houve uma associação significativamente positiva entre a gravidade do envolvimento autonômico e a presença de tonturas ao levantar, disfagia, vômitos, diarreia, incontinência fecal, sudorese gustatória, retenção urinária, parestesias nos pés e pernas. Constipação e cistite não foram significativamente relacionadas à gravidade da neuropatia autonômica.

Quando o número de sintomas foi plotado contra o número de testes cardiovasculares anormais, houve uma correlação positiva ($r = 0,56$, $p < 0,001$). No grupo de pacientes com algum grau de disfunção autonômica (50%): envolvimento definido foi encontrado em 39% e neuropatia grave em 21%. Entre os pacientes com envolvimento neuropático grave, 100% tiveram 3 ou mais sintomas, 93%, mais do que 4 sintomas e 79% mais do que 5 sintomas. Dos pacientes sem neuropatia autonômica, 29% apresentaram mais do que 2 sintomas e 14% mais do que 3 sintomas (Figura 8). Considerando somente os sintomas autonômicos (7 sintomas), em média encontramos 3,71 sintomas para pacientes com neuropatia grave, 1,23 sintomas naqueles com neuropatia definida, 0,55 sintomas naqueles com neuropatia incipiente e 0,49 naqueles sem neuropatia autonômica. Estes resultados foram significativamente diferentes (Análise de Variância não paramétrica – Kruskal -Wallis – $p < 0,05$) quando o grupo sem neuropatia é comparado com os grupos de

neuropatia definida e grave, e quando o grupo com neuropatia incipiente é comparado com o grupo com neuropatia grave.

Tabela 5: Características clínicas dos pacientes diabéticos: Os dados são relatados como média \pm DP. Para identificar a diferenças estatísticas entre todos o graus de neuropatia autonômica Chi-quadrado* ou ANOVA** foram usado. DMID/DMNID, número de paciente com *Diabetes Mellitus* insulino-dependente/ número de *Diabetes Mellitus* não Insulino-dependente

	Grau de Envolvimento Autonômico				p
	Sem Neuropatia	Neuropatia Incipiente	Neuropatia Definida	Neuropatia Grave	
Número total DMID/DMNID	65 18/47	27 8/19	26 5/21	14 7/7	- -
Idade (anos \pm DP)	45,9 \pm 12,7	50,2 \pm 14,1	51,4 \pm 11,1	41,2 \pm 13,4	NS**
% Homens	63,1	44,4	65,4	57,1	<0,001*
dieta hipoglicemiantes orais	27,7	25,9	3,8	0	<0,001*
Insulina	27,7 44,6	18,5 55,6	34,6 61,5	14,3 85,7	
Creatinina (μmol/l)	80,4 \pm 17,7	96,3 \pm 30,1	91,1 \pm 29,2	107,0 \pm 40,1	<0,01**
Duração do DM (anos)	6,9 \pm 0,2	7,1 \pm 5,9	10,6 \pm 7,9	12,9 \pm 5,7	<0,005*
Retinopatia					
- ausente	48 (73,8 %)	12 (54,5%)	6 (24,0%)	1 (8,3%)	<0,001*
- Não proliferativa	11 (16,9%)	9 (40,9%)	14 (56,0%)	5 (41,7%)	
- Proliferativa		1 (4,5%)	5 (20,0%)	5 (41,7%)	
Nefropatia					
- Ausente	53 (94,6%)	19 (95,0%)	17 (89,5%)	8 (57,1%)	<0,001*
- Presente	3 (5,4%)	1 (5,0%)	2 (10,5%)	6 (42,9%)	

A frequência de pacientes com cada um dos sintomas de acordo com o grau de envolvimento autonômico é mostrada na Figura 7. Houve uma associação significativamente positiva entre a gravidade do envolvimento autonômico e a presença de tonturas ao levantar, disfagia, vômitos, diarreia, incontinência fecal, sudorese gustatória, retenção urinária, parestesias nos pés e pernas. Constipação e cistite não foram significativamente relacionadas à gravidade da neuropatia autonômica.

Quando o número de sintomas foi plotado contra o número de testes cardiovasculares anormais, houve uma correlação positiva ($r= 0,56$, $p < 0,001$). No grupo de pacientes com algum grau de disfunção autonômica (50%): envolvimento definido foi encontrado em 39% e neuropatia grave em 21%. Entre os pacientes com envolvimento neuropático grave, 100% tiveram 3 ou mais sintomas, 93%, mais do que 4 sintomas e 79% mais do que 5 sintomas. Dos pacientes sem neuropatia autonômica, 29% apresentaram mais do que 2 sintomas e 14% mais do que 3 sintomas (Figura 8). Considerando somente os sintomas autonômicos (7 sintomas), em média encontramos 3,71 sintomas para pacientes com neuropatia grave, 1,23 sintomas naqueles com neuropatia definida, 0,55 sintomas naqueles com neuropatia incipiente e 0,49 naqueles sem neuropatia autonômica. Estes resultados foram significativamente diferentes (Análise de Variância não paramétrica – Kruskal -Wallis – $p<0,05$) quando o grupo sem neuropatia é comparado com os grupos de neuropatia definida e grave, e quando o grupo com neuropatia incipiente é comparado com o grupo com neuropatia grave.

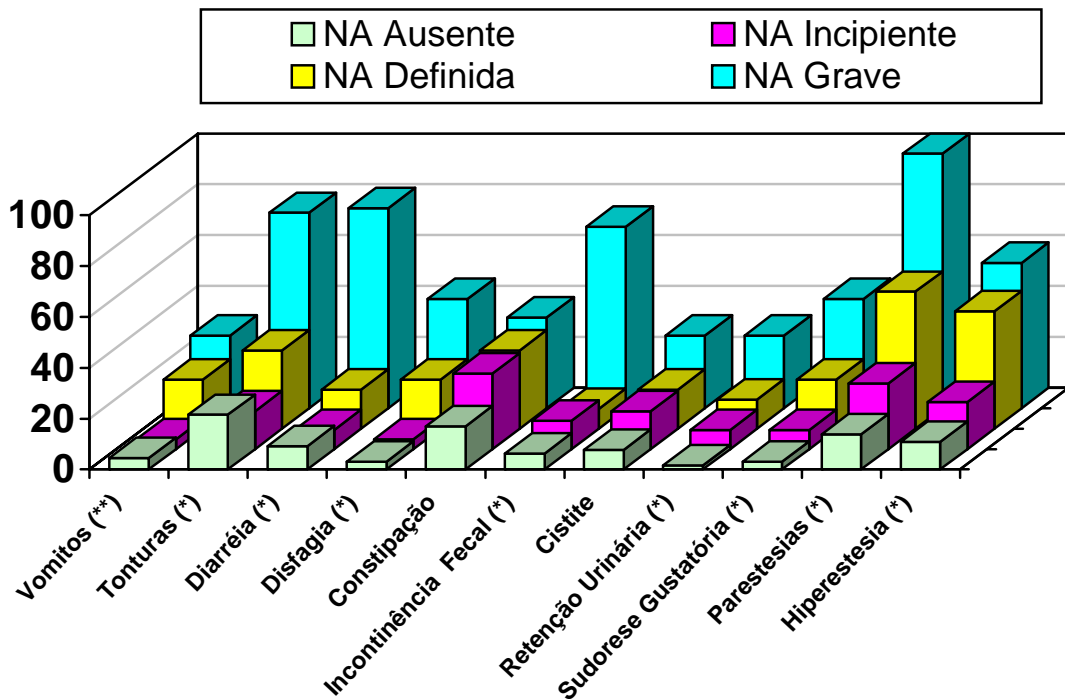


Figura 7: Relação entre a gravidade da neuropatia autonômica e a freqüência de sintomas específicos. A altura das barras representa a prevalência (%) de cada sintoma (vômitos, tonturas, diarréia, disfagia, constipação, incontinência fecal, cistite, retenção urinária, sudorese gustatória, hiperestesia) de acordo com o grau do envolvimento autonômico (ausente, incipiente, definido e grave). *, **: diferenças estatísticas foram observadas usando o teste do Chi-quadrado (* para *Diabetes Mellitus* Insulino dependente e *Diabetes Mellitus* não insulino-dependentes analisados em separado e agrupados, ** diferenças significativas somente quando analisados tipo1 e 2 agrupados)

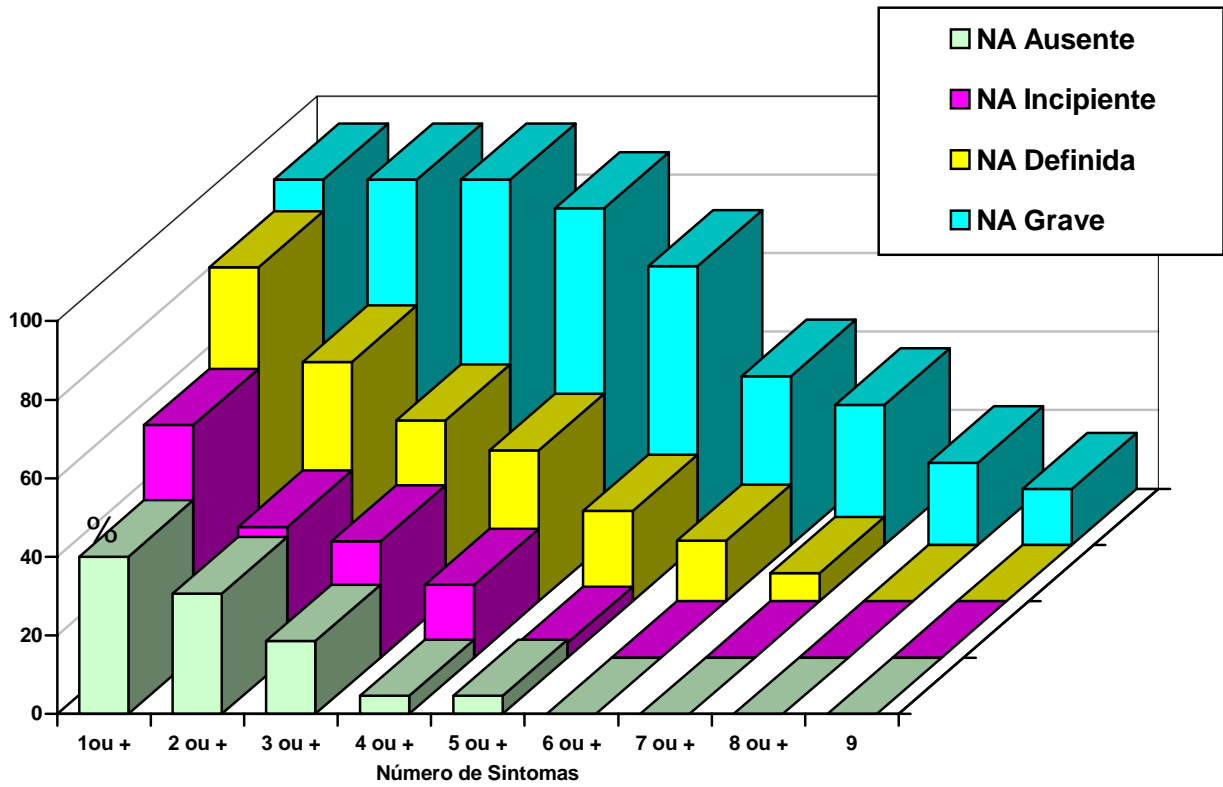


Figura 8: Correlação entre a gravidade da neuropatia autonômica e número de sintomas. A altura das colunas representa a prevalência de pacientes (%) com cada grau de envolvimento autonômico (ausente, incipiente, definido e grave) de acordo com o número de sintomas (ou mais(+)) significativamente relacionado com a disfunção autonômica.

Excluindo-se os sintomas somáticos (hipoestesia e hiperestesia). A sensibilidade e especificidade para a presença de vários sintomas entre os 7 sintomas autonômicos que se correlacionaram significativamente com a neuropatia cardiovascular de acordo com o padrão de nenhum teste anormal, 2 ou 3 testes anormais (neuropatia autonômica definida) e 4 ou 5 testes anormais (neuropatia grave). Observou-se que se o paciente apresentava 2 ou mais destes 7 sintomas a sensibilidade e especificidade para neuropatia autonômica grave era de 93% e 83% respectivamente (Figura 9).

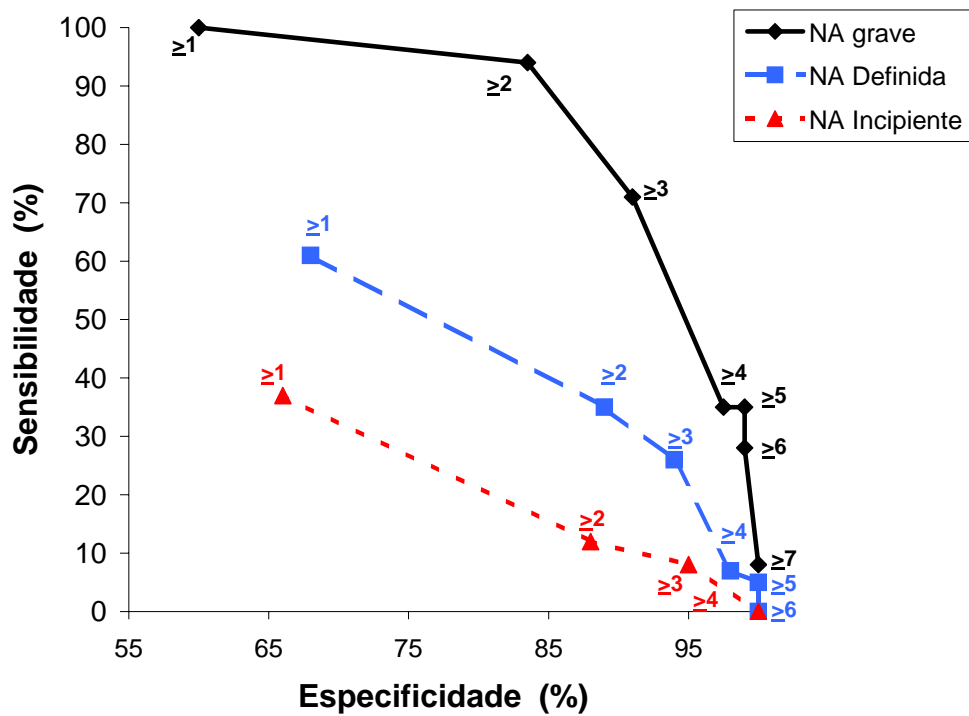


Figura 9: Curva ROC (Receiver Operator Characteristic): relação entre a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de diferentes graus de envolvimento autonômico cardiovascular (incipiente, definida e grave) de diferentes números de sintomas positivos ≥ 1 (1 ou +mais sintomas), ≥ 2 (2 ou +mais sintomas), ≥ 3 (3 ou +mais sintomas), ≥ 4 (4 ou +mais sintomas), ≥ 5 (5 ou +mais sintomas), ≥ 6 (6 ou +mais sintomas). Os sintomas avaliados foram vômitos, tonturas, diarreia, disfagia, incontinência fecal, retenção urinária e sudorese gustatória.

Desde que grupos sintomáticos (4 ou mais sintomas) são aqueles com maior grau de envolvimento autonômico, a prevalência de cada sintoma neste grupo foi avaliada: parestesia nos pés e pernas esteve presente em 100%, tonturas ao levantar em 79%, diarreia em 79%, incontinência fecal em 71%, hiperestesia nos pés e pernas em 57%, sudorese gustatória em 43%, retenção urinária em 29% e vômitos em 29%.

3.5. Discussão

No presente estudo a relação entre a neuropatia autonômica e os sintomas de neuropatia sensitiva (parestesias e hiperestesias em membros inferiores) concordam com a observação feita por muitos observadores de que o paciente com neuropatia autonômica freqüentemente tem neuropatia periférica associada (Sundkvist, 1981). Também, como em outros estudos, os pacientes com neuropatia autonômica definida e grave tem *Diabetes Mellitus* há mais tempo, mais alto nível de creatinina, e uma maior prevalência de retinopatia e nefropatia diabética geralmente necessitando de insulina para o controle do *Diabetes Mellitus*.

Os sintomas de neuropatia autonômica encontrados em nosso estudo são relacionados a diferentes graus de disfunção autonômica e não ao uso de drogas anti-hipertensivas ou a presença de insuficiência renal já que os pacientes em uso de drogas foram excluídos bem como os pacientes com envolvimento renal grave. A exclusão destes pacientes, no entanto, impedem a generalização de nossos resultados para os grupos citados. A creatinina sérica do grupo com disfunção autonômica variou entre 44,2 a 94,08 $\mu\text{mol/l}$. Reflexos cardiovasculares anormais têm sido relatados em pacientes com insuficiência renal quando a creatinina chega a 132,6 $\mu\text{mol/l}$ (Heidbreder, Schafferhaus, Heidland, 1985).

Nenhum de nossos pacientes com grave envolvimento autonômico foi assintomático; o menor número de sintomas neste grupo foi 3 e a sensibilidade e especificidade da presença de 4 ou mais sintomas para o diagnóstico de neuropatia autonômica foi de 93% e 89% respectivamente. Uma vez que a hipoglicemia assintomática pode ser relacionada com neuropatia autonômica mas também a um número aumentado de episódios de hipoglicemia (Cryer, 1992), hipoglicemia assintomática não foi incluída entre os sintomas que possam ser relacionados a disfunção autonômica. Impotência sexual é um dos sintomas que pode ser relacionado à disfunção autonômica (Elleberg, 1971), mas no presente estudo não foi incluído como um provável sintoma porque nos pacientes diabéticos também está relacionado a problemas hormonais, vasculares e psiquiátricos e também porque é específico do homem. A partir das observações aqui feitas os sintomas que mais claramente são atribuídos a neuropatia autonômica são: tonturas ao levantar, diarreia, incontinência fecal, disfagia, sudorese gustatória, retenção urinária e vômitos e os que não claramente podem ser relacionados à neuropatia são constipação e cistite. Alguns destes resultados concordam com as observações de Ewing e cols. (1980), o qual mostrou que a hipotensão postural sintomática, sudorese gustatória e desordens gástricas em geral coincidem com testes autonômicos anormais. Estes investigadores, entretanto, não procuraram especificamente sintomas de disfunção vesical e descreveram que a diarreia, por si só, não é um sintoma confiável de neuropatia autonômica. A diferença pode ser relacionada ao pequeno número de pacientes estudados por Ewing e cols., ou seja, 73 vs. 132 no presente estudo e/ou a diferenças no questionário aplicado. Os presentes dados também mostraram que os pacientes com 4 ou 5 testes cardiovasculares anormais têm igualmente envolvimento do sistema nervoso autonômico gastrointestinal, urinário e sudoromotor e provavelmente são o grupo sintomático ao qual alguns autores têm atribuído alta mortalidade (Ewing, Campbell, Clarke, 1976).

A observação neste e em outros estudos (Smith, Smith, Brown, 1981; Zander, Seidlein e cols. 1992) de correlação entre a gravidade da disfunção autonômica e a gravidade da retinopatia e nefropatia, abre a possibilidade de que a neuropatia autonômica seja um fator de risco ou um indicador de risco de um processo etiológico subjacente para o desenvolvimento de nefropatia e retinopatia proliferativa. Estas observações sugerem que um estudo longitudinal, utilizando análise de regressão logística, deva ser realizado para avaliar esta possibilidade.

Estudo 2- Versão em Inglês

***Relationship of Degree of Cardiovascular
Autonomic Dysfunction with Symptoms of
Neuropathy and Other Complications of
Diabetes Mellitus***

***Severe Autonomic Neuropathy: How Many
Symptoms?***

Relationship of Degree of Cardiovascular Autonomic Dysfunction with Symptoms of Neuropathy and Other Complications of Diabetes Mellitus

Brazilian Journal of Medicine (1997) 30: 197-205

Abstract

A cross-sectional study was designed to identify a relationship between the presence of symptoms usually related to nervous system involvement as well as other chronic complications of diabetes with three objectively defined degrees of autonomic neuropathy (AN). Symptoms usually related to peripheral sensitive neuropathy and AN were assessed using a questionnaire applied to 132 diabetics, (38 IDDM and 94 NIDDM), 65 without and 67 with AN. AN was classified as follows according to 5 cardiovascular autonomic tests described by Ewing: 1) Early involvement - 1 abnormal test (N = 27) ; 2) Definite involvement - 2 or 3 abnormal tests (N = 26); or 3) Severe involvement - 4 or 5 abnormal tests (N = 14). A statistically significant association was observed between degree of autonomic involvement and the presence of the following symptoms: dizziness on standing, dysphagia, vomiting, diarrhea, fecal incontinence, gustatory sweating, urinary retention, numbness and hyperesthesia of the feet or legs. Constipation and cystitis were not significantly related to cardiovascular AN. Only 3% of the patients without neuropathy and with early involvement had four or more than four of the symptoms. The prevalence of proliferative retinopathy and nephropathy was increased among patients with more severe degrees of AN. For IDDM patients there was a positive correlation between the degree of cardiovascular AN and the duration of diabetes. We concluded that: 1) severe cardiovascular AN is usually related to 4 or more of the evaluated symptoms and those patients usually have the other complications of diabetes; 2) severe AN could be a risk factor or an indicator of the same underlying process that determines the beginning of proliferative retinopathy and/or nephropathy.

Key words: Autonomic neuropathy symptoms, Cardiovascular autonomic neuropathy, Diabetes Mellitus

Introduction

References to symptomatic autonomic neuropathy of diabetes are often found in the literature (1-4), but the degrees of cardiovascular autonomic neuropathy at which specific symptoms related to objective measurements of autonomic dysfunction are found are not well defined. Most symptoms usually attributed to autonomic dysfunction are not specific to this condition, and, although cardiovascular tests that can objectively define the presence of autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus have been described in several studies, the relationship of neuropathic symptoms and other complications of diabetes with the degree of autonomic dysfunction is rarely presented (4 - 6). Furthermore, the questions asked of patients were not related and were probably not the same.

Although some complications like background retinopathy will occur virtually in all diabetic patients as the duration of diabetes increases, the pattern of risk for nephropathy in IDDM patients suggests that only a subset of patients are susceptible to renal complications (7). For severe autonomic neuropathy, the incidence rate and cumulative risk are unknown, nor it is known if there is a relationship between the degree of autonomic neuropathy and the development of other complications. Thus, new studies are necessary to identify the possibility of associations of autonomic neuropathy with different symptoms and other complications of diabetes. These observations might also be useful in defining the natural history of autonomic neuropathy, in searching for the risk factors for autonomic neuropathy and also for the other complications of diabetes, and in evaluating new therapeutic approaches to the management of autonomic neuropathy. The aim of the present study was to characterize the clinical manifestations of patients with diabetes and three different

degrees of autonomic dysfunction.

Subjects and Methods:

Between March 1991 and March 1992, all outpatients with Diabetes Mellitus attending the Endocrinology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, were screened for inclusion in the study. Those using antihypertensive medications, presenting problems such as alcohol abuse, cardiac rhythm disturbances or acute infectious disease were excluded. The remaining patients constituted a population of 132 subjects: 78 males and 54 females ranging in age from 16 to 71 years (mean + SD: 47.4 + 13.1 years); 38 were Insulin-Dependent (IDDM) and 94 Non-Insulin Dependent (NIDDM). The clinical characteristics of the patients are presented in Table I. The criterion used to define the presence of nephropathy was urinary protein excretion of more than 550 mg/24 h (8). Retinopathy was classified as absent, proliferative or nonproliferative according to the results of indirect ophthalmoscopy. The presence or absence in each retina of red lesions, exudates, and neovascularization, as defined in the WHO's MSVDD was recorded (9). Questions in Portuguese were asked to evaluate symptoms of postural hypotension (question 1), gastric and intestinal involvement (questions 2, 3, 4, 5 and 6), bladder dysfunction (questions 7 and 8), sudomotor abnormalities (question 9) and sensitive neuropathy (questions 10 and 11). Translated, the questions were: 1. When you stand up do you feel dizzy, weak, have problems with your vision, or upon standing have you fainted? 2. Do you frequently (one or more times/month) vomit? 3. Do you frequently (one or more times/month) have diarrhea ? 4. Do you sometimes lose control of your bowels? 5. Do you have problems with swallowing ? 6. Do you have constipation requiring the use of laxatives? 7. Do you frequently have urinary tract infections (2 or more times/year)? 8. Do you sometime need to put in an urinary catheter because you cannot void ? 9. Do you have increased facial sweating when you eat

? 10. Do you feel numbness of your feet or legs ? 11. Do you sense discomfort or pain when your feet or legs are touched?

After answering the questions, the subjects underwent the cardiovascular tests, always during the afternoon. The tests were supervised by a researcher who was unaware of the replies to the questionnaire. The heart rate response (HRR), electrocardiographically monitored, was evaluated after deep breathing, Valsalva maneuver and standing. Blood pressure response (BPR) to a sustained handgrip and to standing was measured with an aneroid sphygmomanometer. The tests were performed as follows: a. HRR to deep breathing - the subject breathes deeply and evenly at 6 breaths/min (the examiner tells the subject when each period of 5 seconds is ending and whether he must make an inspiratory or expiratory movement). The maximum and minimum heart rates during each breathing cycle were measured and the mean of the differences during three successive breathing cycles was taken as the response; b. HRR to standing: the subject lies quietly and then gets up unaided. The ratio of the longest RR interval (around the 30th beat) to the shortest RR (around the 15th beat) was recorded. c. HRR to the Valsalva maneuver: the subject blows into a mouthpiece at a pressure of 40 mmHg for 15 s (the examiner must see jugular engorgement during the test). The ratio of the longest RR interval shortly after the maneuver to the shortest RR interval during the maneuver was measured and called the Valsalva ratio. d. BPR to standing: the maneuver was the same as described in b. The difference in blood pressure between the lying down position and one min after standing was taken as the measure of postural blood pressure change. e. BPR to sustained handgrip: the handgrip was maintained at 30% of the maximum voluntary contraction using a handgrip dynamometer up to a maximum of 5 min and the BPR was measured every min. The difference between the diastolic blood pressure just before beginning the contraction and the maximal one during the maneuver was taken as the response. The normal responses to these tests have been

standardized in our laboratory in 97 healthy controls and are: a. > 13 beats/minute for subjects under 30 years old and > 6 beats/min, for people 30 years old or more; b. > 1.21; c. >1.06; d. < - 20 mmHg ; e. > 10 mmHg.

All the patients were classified for data analysis according to the number of abnormal tests: if all of them were normal the patient was considered not to have neuropathy; 1 abnormal test - early involvement; 2 or 3 abnormal tests - definite involvement; 4 or 5 abnormal tests - severe involvement.

Statistical Analysis:

Statistical significance of associations between each symptom in each severity group was evaluated by the chi-square test separately. The possibility of differences between the number of symptoms for each degree of autonomic involvement was evaluated by non parametric Kruskal-Wallis analysis of variance. A relationship between neuropathy degree and duration of diabetes, degree of retinopathy and nephropathy was determined by the Spearman and Chi-Square tests. The level of significance was set at $P < 0.05$ in all tests.

Results:

Half of the patients had no abnormal tests and were classified as without autonomic neuropathy; 20.5% had early neuropathy, 19.7% had definite neuropathy and 10.6% were classified as having severe involvement (Table 1). In IDDM patients, the degree of cardiovascular autonomic neuropathy was positively correlated to diabetes duration ($r = 0.52$, $P < 0.001$, data not shown).

Significantly related associations were observed between the degree of autonomic neuropathy and the three degrees of retinopathy ($r = 0.57$; $P < 0.001$; Table 1) and

the presence of nephropathy (chi-square = 87.9, P<0.001; Table 1).

Table 1: Characteristics of Diabetic Patients. Data are reported as means \pm SD. To identify statistical differences among all degrees of autonomic neuropathy Chi-square* or ANOVA** tests were used. (ID/NIDDM represent number of insulin dependent diabetic patients/ number of non insulin dependent diabetic patients; nonP means non proliferative).

	Degree of autonomic neuropathy				P
	Without involvement	Early involvement	Definite involvement	Severe involvement	
total number	65	27	26	14	---
ID/NID ***	18 / 47	8 / 19	5 / 21	7 / 7	---
age (years+SD)	45.9 \pm 12.7	50.2 \pm 14.5	51.4 \pm 11.1	41.2 \pm 13.4	NS**
% male	63.1	44.4	65.4	57.1	P<0.001*
% diet/oral drugs/insulin	27.7/27.7/44.6	25.9/18.5/55.6	3.8/34.6/61.5	0/14.3/85.7	P<0.001*
Creatinine (μ mol/l)	80.4 \pm 17.7	96.3 \pm 30.9	91.1 \pm 29.2	107.0 \pm 40.7	P<0.01**
DM duration (years)	6.9 \pm 0.2	7.1 \pm 5.9	10.6 \pm 7.9	12.9 \pm 5.7	P<0.005**
Retinopathy					
Absent	48 (73.8%)	12 (54.5%)	6 (24.0%)	1 (8.3%)	P<0.001*
Non P****	11 (16.9%)	9 (40.9%)	14 (56.0%)	5 (41.7%)	
Proliferative	---	1 (4.5%)	5 (20.0%)	5 (41.7%)	
Nephropathy					
Absent	53 (94.6%)	19 (95.0%)	17 (89.5%)	8 (57.1%)	P<0.001*
Present	3 (5.4%)	1 (5.0%)	2 (10.5%)	6 (42.9%)	

The frequency of patients with each of the symptoms according to degree of autonomic involvement is shown in Figure 1. A statistically significant association was observed between degree of autonomic involvement and the presence of dizziness on standing, dysphagia, vomiting, diarrhea, fecal incontinence, gustatory sweating, urinary

retention, numbness of feet or legs, hyperesthesia of feet and legs. Constipation and cystitis were not significantly related to the degree of autonomic neuropathy.

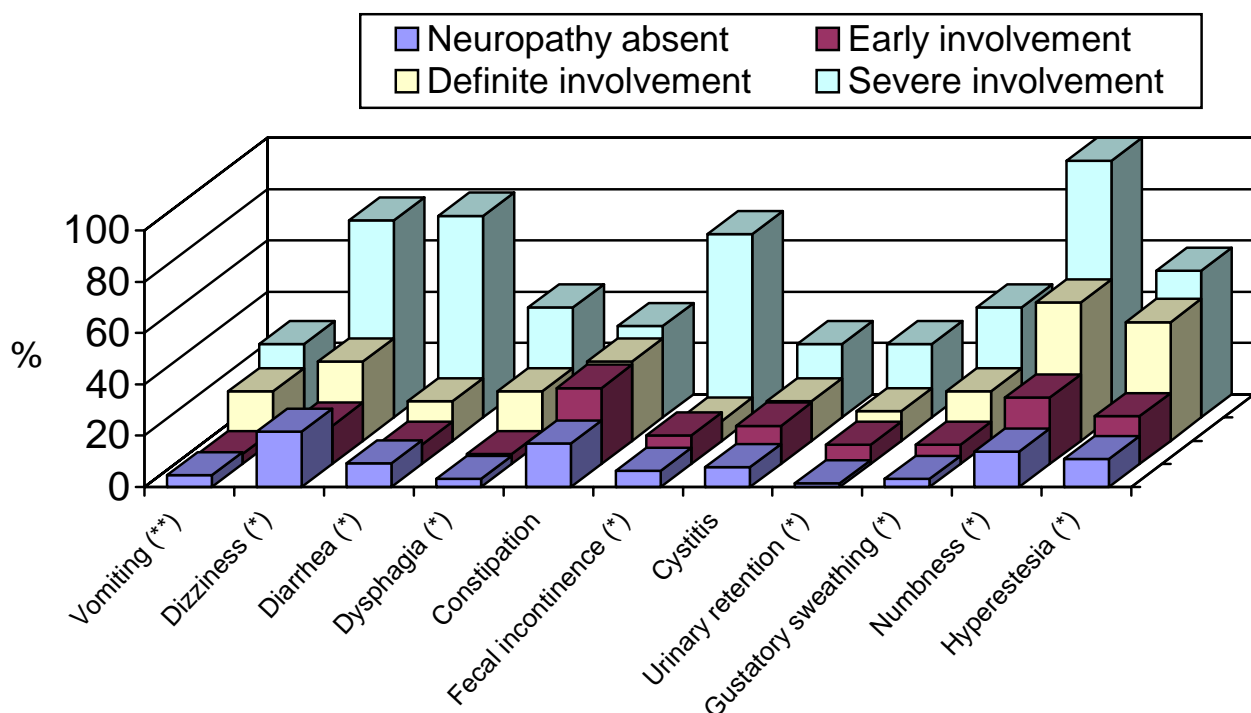


FIGURE 1: The heights of the bars represent the prevalences of patients (%) with each symptom (vomiting, dizziness, diarrhea, dysphagia, constipation, fecal incontinence, cystitis, urinary retention, gustatory sweating, numbness, hyperesthesia) according to degree of autonomic involvement (absent, definite, early or severe). * ; **: means that statistical difference was observed using the Chi-Square test (* : for IDDM and NIDDM and when both IDDM and NIDDM were analysed together; ** : only when both IDDM and NIDDM were analysed together).

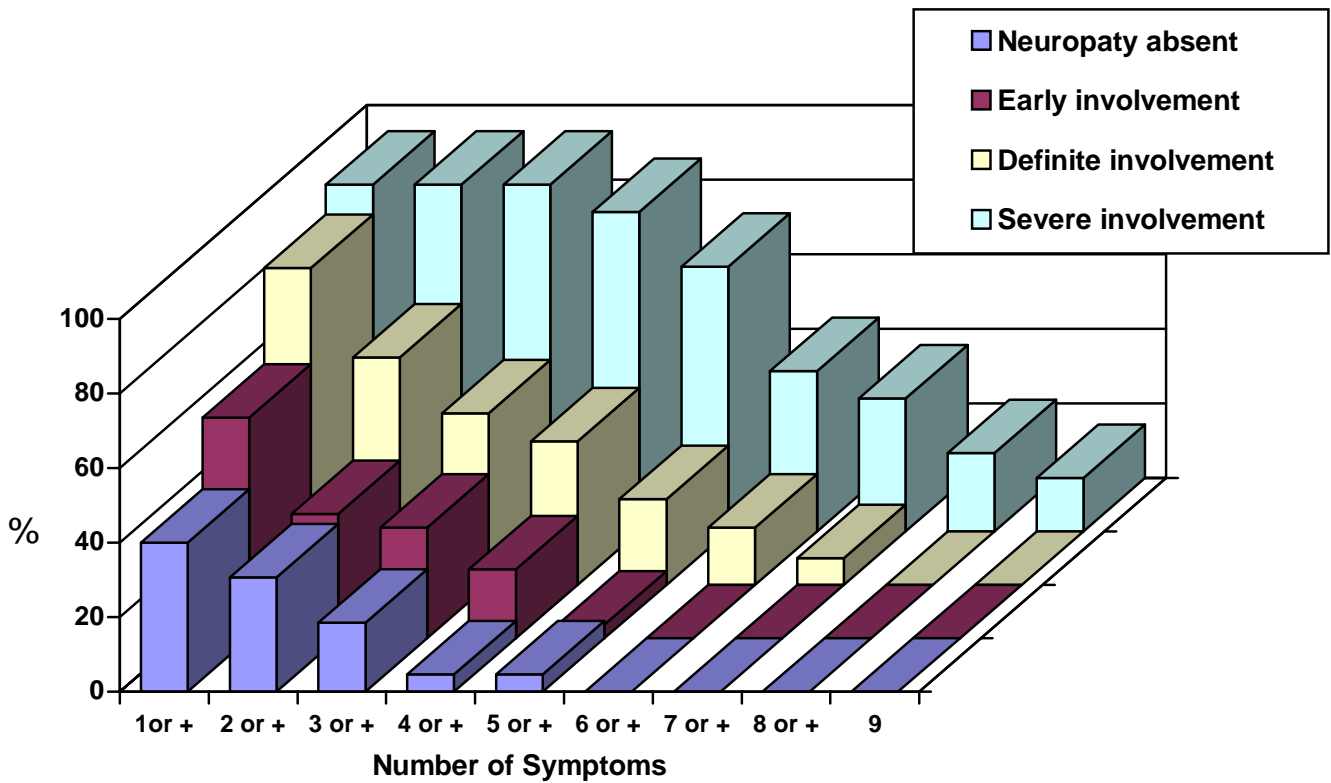


FIGURE 2: The heights of the bars represent the prevalences of patients (%) with each degree of autonomic involvement (absent, early, definite and severe) according to the number of symptoms significantly related to autonomic dysfunction (1 or +: one or more symptoms; 2 or +: two or more symptoms; 3 or +: three or more symptoms; 4 or +: four or more symptoms; 5 or +: five or more symptoms; 6 or +: six or more symptoms; 7 or +: seven or more symptoms; 8 or +: eight or more symptoms).

When the number of symptoms was plotted against the number of abnormal cardiovascular tests, a positive correlation ($r = 0.56$) was observed ($P < 0.001$). In the group of patients with some degree of autonomic dysfunction (50%), definite involvement was present in 39% and severe dysfunction in 21%. Among patients with severe neuropathic involvement, 100% had three or more symptoms, 93% had more than four, and 79% had

more than five symptoms. Of patients without autonomic neuropathy 29% had more than two and 14% had more than three symptoms (Figure 2).

Sensitivity and specificity for presenting various numbers of the 9 symptoms that were significantly related to cardiovascular autonomic neuropathy were evaluated according to the standard of no abnormal tests, 2 or 3 abnormal tests (definite degree) and 4 or 5 abnormal tests (severe dysfunction). If the patient has 4 or more of the 9 symptoms the sensitivity and specificity for having severe autonomic neuropathy were 93 and 89%, respectively.

Since symptomatic groups (4 or more symptoms) were those with a severe degree of autonomic involvement, the prevalence of each symptom in this group was evaluated: numbness of feet or legs was present in 100%; dizziness on standing in 79%; diarrhea in 79%, fecal incontinence in 71%, hyperesthesia of feet or legs in 57%, dysphagia in 43%, gustatory sweating in 43%, urinary retention in 29%, and vomiting in 29%.

Discussion:

In the present study the relationship between the presence of autonomic neuropathy and symptoms of peripheral sensitive involvement (numbness of feet or legs and discomfort or pain when the feet or legs are touched) agrees with the observation, by several investigators, that patients with autonomic neuropathy usually also have peripheral somatic damage (10). Also as in other studies, patients with definite or severe autonomic dysfunction have had diabetes for a longer time, have higher serum creatinine, and have a higher prevalence of diabetic retinopathy and nephropathy and many are not able to control their diabetes without insulin.

The symptoms of autonomic neuropathy found by us that are related to the different degrees of autonomic dysfunction are probably unrelated to the use of antihypertensive drugs and/or renal failure: patients using antihypertensive drugs were

excluded from the study and patients with autonomic neuropathy that were included did not have a severe degree of kidney involvement. The serum creatinine of the group that had autonomic dysfunction ranged from 44.2 to 94.08 mol/l. Abnormal cardiovascular reflexes have reported in patients with renal failure when creatinine clearance was close to 1326 mol/l (11).

None of our patients with severe autonomic involvement was asymptomatic; the minimum number of symptoms in this group was 3 and the sensitivity and specificity of having 4 or more than 4 symptoms were 93 and 89%, respectively. Since unawareness hypoglycemia could be related to autonomic neuropathy but also to increased number of hypoglycemic episodes (12), unawareness hypoglycemia was not included among the symptoms that might be related to autonomic dysfunction. Sexual impotence also has been frequently associated with autonomic damage (13), but in the present study, and as previously suggested by Ewing et al. (4), it was not included as a probable symptom since it can also be related to vascular, hormonal and psychiatric factors and is a complaint specific to men. From the observations made here, the symptoms that can reliably be attributed to autonomic neuropathy are: dizziness on standing, diarrhea, fecal incontinence, dysphagia, gustatory sweating, urinary retention and vomiting, and those that cannot are constipation and cystitis. Some of these results agree with the observation of Ewing et al. (4), who showed that symptomatic postural hypotension, sweating abnormalities and gastric disorders in general coincide with abnormal autonomic function tests. These investigators, however, did not look specifically for symptoms of bladder function and have found that diarrhea, on its own, cannot be relied on as a symptom in the assessment of autonomic neuropathy. The differences may be related to the smaller number of patients studied by Ewing et al., i. e., 73 vs 132 in the present study and/or to differences in the questionnaire applied. The present data also show that patients with four or five abnormal cardiovascular responses also have involvement of the gastrointestinal, urinary and sudomotor autonomic nervous system and probably are the symptomatic group to whom some authors have attributed a high mortality

(14).

Since the present and also other studies (15, 16) show a correlation between the degree of autonomic dysfunction and the degree of retinopathy and nephropathy, it is possible that to have autonomic neuropathy could be a risk factor or a risk indicator of an etiologic process underlying the development of nephropathy and proliferative retinopathy. This observation suggests that additional cross-sectional and longitudinal studies, using multivariate regression analysis, should be performed to evaluate this possibility.

REFERENCES:

1. Vinik AI, Holland MT, LeBeau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB & Colen LB (1992). Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*, 15: 1926-1975.
2. Weiberg CR & Pfeifer MA (1986). Development of a predictive model for symptomatic neuropathy in diabetes. *Diabetes*, 35: 873-880.
3. Dick PJ, Sherman WR, Halcher LM, Service J, O'Brien PC, Guina LA, Polumbo PJ & Swanson CJ (1980). Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Annals of Neurology*, 8: 590-596.
4. Ewing DJ, Campbell IW & Clarke BF (1980). The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Quarterly Journal of Medicine*, 193: 95-108.
5. Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox C & Sutherland DER (1989). Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 12:399-408.
6. Ewing DJ, Cristopher NM, Young RJ & Clarke BF (1985). The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 8: 491-498.
7. Krolewsky AS, Warram JH, Rand LI & Kahn CR (1987). Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *New England Journal of Medicine*, 317: 1390-1398.
8. Mogensen CE (1976). Renal function changes in diabetes. *Diabetes*, 25: 872-879.
9. Olefsky JM (1992). Diabetes Mellitus. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC (Editors) *Cecil Textbook of Medicine*. 19th edn., W. B. Saunders, Philadelphia, 1291-1310.
10. Sundkvist G (1981). Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 4: 529-534.

11. Heidbreder E, Schafferhaus K & Heidland A (1985). Autonomic neuropathy in chronic renal insufficiency. *Nephron*, 41: 50-56.
12. Cryer PE (1992). Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM: a vicious cycle. *Diabetes*, 41: 255-260.
13. Ellenberg M (1971). Impotence in diabetes: the neurologic factor. *Annals of Internal Medicine*, 75:213, 1971.
14. Ewing DJ, Campbell IW & Clarke BF (1976). Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1: 601-609.
15. Smith SE, Smith SA, & Brown PM (1981). Cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 21: 525-552.
16. Zander E, Seidlein I, Herfurth S, Heinke P, chlup R, Badendick K, Strese J, Zander G & Schulz B (1992). Increased prevalence of proliferative retinopathy and cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM patients with proteinuria. *Experimental and Clinical Endocrinology*, 99: 102-107.

Severe Autonomic Neuropathy: How Many Symptoms?

Diabetes Care (1995) 18::133-134

Although references to symptomatic autonomic neuropathy (AN) are often found in the literature (1), the degrees of AN at which specific symptoms related to objective measures of autonomic dysfunction are found are not well defined. Most symptoms usually attributed to AN are not specific to this condition, and although cardiovascular tests that can objectively define the presence of autonomic dysfunction in patients with diabetes have been described in several studies, the relationship of the symptoms to the degree of cardiovascular neuropathy (CAN) is rarely presented. Further, the questions of patients were asked were unrelated and probably not the same.

Looking for a relationship between presence of symptoms and the degree of CAN between March 1991 and March 1992, all outpatients with diabetes attending the endocrinology unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre were examined. Those using antihypertensive medication and presenting problems such as alcohol abuse, cardiac rhythm disturbances, or acute infectious disease were excluded. The remaining constituted a population of 132 subjects: 78 males and 54 females, ranging in age from 16 to 71 years (mean \pm SD of 47.4 ± 13.1); 38 were insulin-dependent and 94 were non-insulin-dependent. After answering a questionnaire, the subjects underwent the cardiovascular tests (heart rate response to deep breathing, Valsalva maneuver, and standing, and blood pressure response to a sustained handgrip and to standing). The tests were supervised by a researcher who was blinded to the questionnaire results. All the patients were classified, for data analysis, according to the number of abnormal tests (the normal value responses were standardized in our laboratory in 97 health control subject). If all tests were normal, the patients was considered not to have a neuropathy; one abnormal test, early AN (EAN); two or three

abnormal tests, severe AN (DAN); four or five abnormal tests, severe AN (SAN). The questions asked to evaluate symptoms usually related to autonomic dysfunction (1) were: 1) When you stand up do you feel dizzy, weak, have problems with your vision, or upon standing have you fainted? 2) Do you have frequently (one or more times/month) vomit? 3) Do you have frequently (one or more times/month) have diarrhea? 4) Do you sometimes lose control of your bowels? 5) Do you have constipation requiring the use of laxatives? 7) Do you frequently have urinary tract infections (two or more times/ year)? Do you sometimes need to put in a urinary catheter because you cannot void? Do you have increased facial sweating when you eat?

The results showed that half of the patients had not abnormal tests and were classified as without CAN; 20,5% had EAN, 19,7% had DAN and 10,6% were classified as having SAN. A statistically significant association (χ^2 test; $p < 0.05$) was observed between degree of CAN and the presence of dizziness on standing, dysphagia, vomiting, diarrhea, fecal incontinence, gustatory sweating, and urinary retention. Constipation and cystitis were not significantly related to the degree of CAN. When the number of symptoms was plotted against the number of abnormal cardiovascular tests a positive correlation ($r=0,46$) was observed ($p<0.001$). Patients without CAN had a mean of 0.49 symptoms, patients with an early CAN had 0,55, patients with a definite CAN had 1.23 and patients with a severe CAN had 3.71. Those results were significantly different (nonparametric variance analysis, Kruskal-Wallis test; $p<0.05$) when the group was compared with patients with a DAN or SAN, and also when the group with EAN was compared with that with SAN.

Sensitivity and specificity for presenting various numbers of the seven symptoms that were significantly related to CAN were evaluated according to the standard of no CAN, EAN and SAN (Fig.1). None of the patients with SAN was asymptomatic; the minimum number of symptoms in this group was one, and the sensitivity and specificity of having two or more

symptoms were 93 and 83%, respectively. The prevalence of each symptom the group with SAN was follows: dizziness on standing, 79%; diarrhea, 79%; fecal incontinence, 71%; dysphagia, 43%; gustatory sweating, 43%; urinary retention, 29%; and vomiting, 29%.

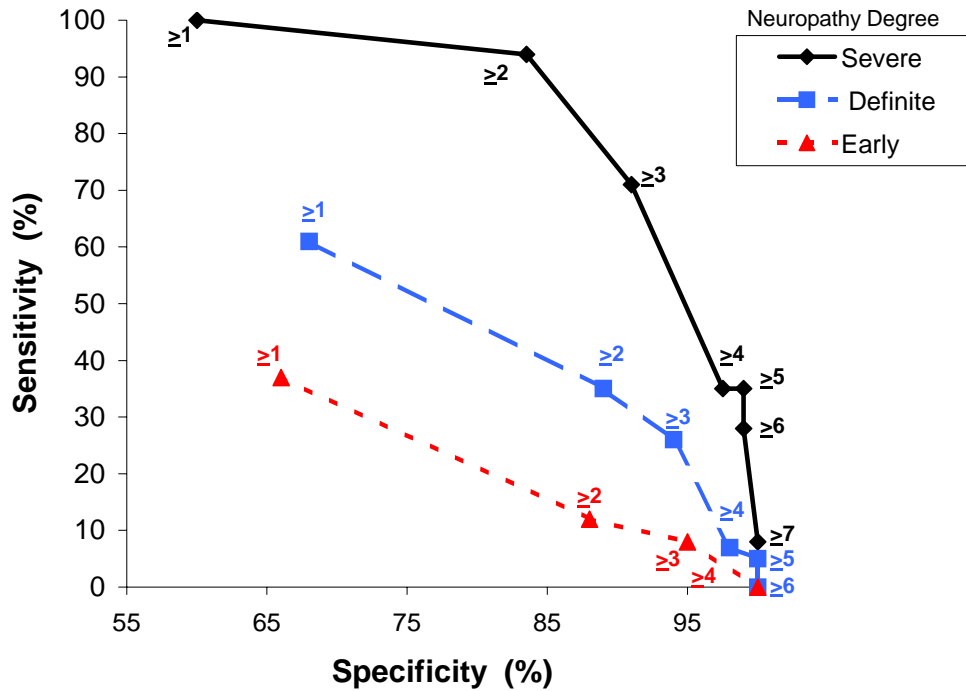


Figure 1-Receiver operator characteristic curve: accuracy of the presence of symptoms to diagnose EAN, DAN and SAN in diabetic patients; ≥ 1 =more than one symptom, ≥ 2 =more than two symptom, ≥ 3 =more than three symptom, ≥ 4 =more than four symptom, ≥ 5 =more than five symptom, ≥ 6 =more than six symptom, ≥ 7 =more than seven symptom. The symptoms evaluated were vomiting, dizziness, diarrhea, dysphagia, fecal incontinence, urinary retention and gustatory sweating.

These data show that patients with four or five abnormal cardiovascular responses also have gastrointestinal, urinary, and sudomotor AN and probably are the symptomatic group to whom some authors have attributed a high mortality (2). Since symptomatic AN is not a very well defined conditions and no individual symptom is clearly predictive for cardiovascular testes results (3), it is possible to suggest that symptomatic AN must be considered present when the patients has four or five abnormal cardiovascular responses to the tests described by Ewing (2) and two or more of the following symptoms: dizziness on standing, diarrhea, fecal incontinence, gustatory sweating, dysphagia, vomiting, and urinary retention.

References:

- 1 - Vinik AI, Holand MT, LeBeau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB: Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 15:1926-1975, 1992.
- 2 - Ewing DJ, Campbel IW, Clarke BF: Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1: 601-609, 1976.
- 3 - Kennedy WR, Navarro X, Sakuta M, Mandell H, Knox C, Suterland DER: Physiological and clinical correlates of cardiorespiratory reflexes in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 12:399-408, 1989.

4. Estudo 3
Eficácia do Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07, "Biothesiometer" e Escala de Sintomas de Michigan para o Diagnóstico de Polineuropatia Diabética

Eficácia do Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07, "Biothesiometer" e Escala de Sintomas de Michigan para o Diagnóstico de Polineuropatia Diabética

4.1. Sumário

Objetivo: Avaliar e comparar o desempenho de 3 métodos para o diagnóstico e estadiamento da Polineuropatia Diabética (**PND**): 1) limiar de percepção vibratória, 2) escore estabelecido conforme o número de erros de percepção quando o Monofilamento de Semmes-Weinstein foi aplicado aos pés, 3) e escala de Sintomas de neuropatia (Escala de Sintomas de Michigan). Como padrão-ouro foram utilizados os resultados da neurocondução dos nervos dos membros inferiores.

Métodos: A condução nervosa (velocidade e amplitude em 6 nervos dos membros inferiores), estesiometria (número de erros quando o monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 foi aplicado em 54 sítios plantares de ambos os pés), limiar de sensibilidade vibratória na região plantar do primeiro dedo do pé (*Biothesiometer*) e presença de sintomas de neuropatia periférica usando o escore de sintomas desenvolvido pela Universidade de Michigan (USA) foram estudados em 26 indivíduos normais e 30 diabéticos (20 *Diabetes Mellitus* Não Insulino Dependente e 10 *Diabetes Mellitus* Insulino Dependente). A gravidade da neuropatia periférica foi determinada conforme o número de anormalidades na condução nervosa, sendo os pacientes classificados em 4 grupos: a) sem **PND**: quando a condução nervosa estava normal em pelo menos 5 nervos; b) **PND** Grau 1: quando havia distúrbio da condução em 2 a 3 nervos, c) **PND** Grau 2: com 4 a 5 nervos afetados, e d) **PND** Grau 3: quando os 6 nervos estudados mostravam anormalidades. Após determinar a sensibilidade

e especificidade dos 3 métodos estudados para vários pontos de corte, foram construídas curvas ROC (Receiver Operator Characteristics) sendo calculadas as acurácias (definidas conforme as áreas abaixo das curvas ROC) e pontos de corte onde se encontra o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para o diagnóstico.

Resultados: Um alto grau de correlação foi encontrado entre os resultados da estesiometria, escore de sintomas e limiar de sensibilidade vibratória e o estudo eletrodiagnóstico para o diagnóstico de **PND** grau 3. Adicionalmente, o monofilamento teve um alto grau de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de **PND** grau 2 sendo estatisticamente melhor do que os outros métodos. A variabilidade do teste do monofilamento foi menor do que a da determinação do limiar de sensibilidade vibratória.

Conclusão: O monofilamento de Semmes-Weinsten é uma ferramenta sensível, específica e capaz de quantificar diferentes fases de progressão da PND, sendo superior aos outros dois métodos testados. Sua utilização pode ser recomendada para ambos: rastreamento de rotina de pacientes diabéticos e para o uso em estudos clínicos desenhados para avaliar a eficácia de agentes terapêuticos que poderiam impedir a progressão ou reverter a **PND**.

4.2. Introdução

Aproximadamente 50% dos diabéticos desenvolvem polineuropatia clinicamente significativa (Caputo, e cols., 1994). A Polineuropatia Diabética (**PND**) está implicada como fator predisponente em 80% das úlceras de membros inferiores em pacientes diabéticos (Caputo, e cols., Boulton, 1994; Mayfield, Reiber Nelson Greene, 1996). Embora o exame neurológico detalhado associado a testes eletrofisiológicos pode acuradamente detectar e

estagiar a **PND**, métodos mais simples são necessários para detectar diferentes graus de **PND** e a progressão de deficiências sensoriais.

Embora técnicas novas e simples tenham sido descritas para identificar perdas sensitivas os autores têm diferido ligeiramente em seus critérios para identificar perda clínica significativa de sensibilidade periférica e risco de úlceras (Young, Bredy, Veves, Boulton, 1994; Sossenko, Kato, Soto, Bild, 1990; Rith-Najarian, Stolusky, Gahdes, 1992). Uma forma quantitativa de medir a sensibilidade vibratória a qual é associada com o risco de desenvolver úlceras foi proposta por Young utilizando o *biothesiometer* (Young, Bredy, Veves, Boulton, 1994). De acordo com este estudo é sugerido que os pacientes com limiar de sensibilidade vibratória maior do que 25 mV são de risco para o desenvolvimento de úlceras em seus pés. Em um outro estudo, recentemente publicado, Abbot e colaboradores (1998) mostraram que quando o limiar de sensibilidade vibratória no hálux está acima de 25mV, a idade e o escore de **PND** de Michigan para força muscular e reflexos foram fatores preditivos independentes para ulcerações nos pés (Abbot, Vileikyte, Williamson, Carrington, Boulton, 1998).

Recentemente os monofilamentos tornaram-se ferramentas *standard* para a detecção rápida de comprometimento sensitivo clínico associado ao pé diabético (American Diabetes Association- Clinical Practical Recommendations 1999). Birke e Sims (1985) foram os primeiros a definir o nível de sensibilidade protetiva usando os monofilamentos 4,17, 5,07 e 6,1 log. gramas em um grupo de 72 pacientes portadores do Mal de Hansen e em 28 pacientes portadores de *Diabetes Mellitus*. O mais baixo limiar de percepção pressórica em pacientes com história de úlcera foi o monofilamento 6,1. Nenhum paciente com história de úlcera foi capaz de sentir o monofilamento 5,07. O autor concluiu que o risco de ulceração dos pés estava associado ao grau de neuropatia que produzia insensibilidade ao monofilamento 5,07.

Uma vez que a insensibilidade ao monofilamento 5,07 de Semmes-Weinstein é relacionada a prevalência de úlceras e foi preditiva de amputações (Mayfield, Reiber Nelson Greene, 1996) e que o teste é reprodutível, de baixo custo e risco mínimo, ele tem sido considerado o instrumento de rastreamento ideal para avaliar o risco de desenvolver ulceração e amputações (Caputo, Cavanagh e cols. 1994; Rith-Najarian, e cols. 1992). O monofilamento, no entanto, não foi testado para ser um instrumento para o diagnóstico de neuropatia ou para a avaliação de sua progressão, e não foi comparado a medidas padrão-ouro como os testes eletrodiagnósticos.

O presente estudo foi delineado para avaliar a possibilidade de diagnosticar e estadiar a neuropatia diabética de membros inferiores por 3 métodos: a) um escore estabelecido de acordo com o número de erros dentre 54 respostas para cada pé quando o monofilamento 5,07 de Semmes-Weinstein foi utilizado em 9 diferentes áreas da região plantar dos pés b) limiar de sensibilidade vibratória e c) escore de sintomas de Michigan.

4.3. Material e Métodos

Entre março de 1995 e junho de 1995 todos os pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (um centro de tratamento terciário) foram incluídos para potencial arrolamento no estudo. Após exclusão de doenças agudas, hipotireoidismo, anemia perniciosa e abuso de álcool ou drogas, 30 pacientes com *Diabetes Mellitus* foram selecionados (10 com *Diabetes Mellitus* tipo 1 e 20 com *Diabetes Mellitus* tipo 2). Vinte e seis indivíduos saudáveis comparáveis quanto a idade e sexo (familiares de pacientes acompanhados no serviço de puericultura do hospital sem história de diabetes) foram também arrolados. Consentimento informado foi obtido de cada indivíduo em estudo e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital. Noventa e cinco por cento dos pacientes elegíveis concordaram em participar do estudo.

Após o arrolamento, 2 examinadores independentes determinaram o limiar de sensibilidade vibratória, a sensibilidade ao monofilamento e aplicaram um questionário de sintomas usualmente relacionados à **PND**, adaptado do instrumento utilizado para rastreamento de neuropatia na Universidade de Michigan, USA (Feldman, Stevens, Thomas, Brown, Canal, Greene, 1994). Este questionário, que consiste em perguntas simples do tipo sim/não é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6: Questionário de sintomas de neuropatia sensitiva

Questão	Sim	Não
1. Sente os pés/pernas com formigamento?		
2. Já apresentou dor em queimação em pernas e/ou pés?		
3. Seus pés/pernas são muito sensíveis ao toque?		
4. Sente alfinetadas nos pés/ pernas?		
5. Tem apresentado Câimbras nos pés/pernas?		
6. Costuma doer quando as cobertas encostam na sua pele?		
7. Quando você entra no chuveiro, é incapaz de dizer se a água está fria ou quente?		
8. Já apresentou uma úlcera(s) nos seus pés?		
9. Seu médico alguma vez lhe disse que tinha neuropatia?		
10. Você sente-se fraco a maior parte do tempo?		
11. Seus sintomas pioram a noite?		
12. Suas pernas doem quando você caminha?		
13. Você é incapaz de sentir seus pés enquanto caminha?		
14. A pele dos seus pés é tão seca a ponto de rachar?		
15. Você já sofreu alguma amputação?		

A sensibilidade tátil foi determinada através do uso do monofilamento de 5,07 log. grama (Sorri, Bauru, SP, BR), o qual curva-se quando se imprime sobre ele uma força de 10 gramas. Para o teste os indivíduos foram colocados em posição supina em um ambiente livre de ruídos sendo solicitados a manter os olhos fechados. Nove sítios da planta do pé foram aleatoriamente estimulados, conforme a Figura 10, tendo o examinador o cuidado de testar 6 pontos diferentes em cada área. Os indivíduos foram questionados sobre sentirem ou não o monofilamento. Um escore foi estabelecido de acordo com o número de erros obtidos nas 54 respostas em cada pé. O resultado expresso é uma média dos escores nos dois pés. Os pacientes foram também questionados se sentiam ou não o monofilamento em ocasiões onde este não foi encostado à pele. Os pacientes que referiram sentir o monofilamento em mais de uma ocasião quando a pele não estava sendo estimulada foram eliminados do estudo. O limiar de sensibilidade vibratória foi determinado com o *Biesthesiometer* (Biomedical Instruments Co, Newbury, Ohio, USA) o qual possui uma sonda plástica que vibra constantemente a 100 Hz e cuja amplitude da vibração, medida com um voltímetro, pode ser alterada pelo examinador. Após a orientação do paciente de que deveria relatar quando sentisse a vibração, a sonda era aplicada na superfície plantar do hálux. A intensidade da vibração era então gradualmente aumentada (de 0 até o nível em que fosse inicialmente sentida) e registrava-se a média de três medidas consecutivamente executadas. As medidas da sensibilidade somática e vibratória foram determinadas na mesma data do questionário por dois examinadores treinados.

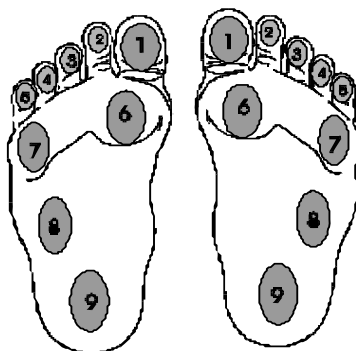


Figura 10: Representação dos nove sítios que foram aleatoriamente testados por 6 vezes no pé direito e esquerdo.

O estudo eletrofisiológico foi realizado em outra ocasião (1 a 10 dias após as medidas anteriores) por um terceiro examinador sem o conhecimento dos resultados anteriores. O coeficiente de variação do limiar de sensibilidade vibratória e da estesiometria foi determinado em 4 indivíduos normais e 3 diabéticos, através da repetição dos testes em 3 ocasiões diferentes, com um intervalo de 1 a 3 dias entre eles.

Para realizar medidas eletrofisiológicas foi utilizado o eletromiógrafo LBM 4E (Neuro Diagnostics Inc –USA). A temperatura cutânea dos membros inferiores era verificada com termômetro de superfície (Electro-Therm-TM 99^A). Se a mesma fosse inferior a 32^oC, as extremidades eram aquecidas até esta temperatura com uma lâmpada de infravermelho. Usando uma estimulação supramáxima (um pulso elétrico de 0,1 mseg de duração e uma frequência de 1 HZ) foi determinada a velocidade de condução motora e a amplitude do potencial de ação dos nervos Peroneiro e Tibial e a velocidade de condução antidrômica sensitiva e a amplitude do potencial de ação do nervo Sural. Quando a voltagem dos potenciais de ação foi menor do que 5 V, foi utilizada a técnica da promediação na qual a amplitude dos potenciais evocados medidos são somadas em uma latência constante de modo a reduzir a confusão com o ruído de fundo. Neuropatia periférica somática foi diagnosticada quando os indivíduos apresentaram respostas menores que os limites

inferiores da normalidade em pelo menos 2 nervos. Os valores considerados normais foram: a) para o nervo Sural: Velocidade de condução: < 40 m/s, Amplitude do potencial de ação: <5V; b) para o nervo Peroneiro : Velocidade de condução <43 m/s, Amplitude do potencial de ação < 4mV; c) para o nervo Tibial : Velocidade de Condução < 43 m/s, Amplitude do potencial de ação < 5 mV.

Os testes autonômicos foram realizados como anteriormente descrito (Neumann, Schmid, 1997). Um eletrocardiógrafo (Funbec:ECG 5 Ecafix, São Paulo) conectado por uma interface a um microcomputador (Apple-TK 3000) foram usados para medir a frequência cardíaca e a resposta desta a três manobras. Este equipamento juntamente com um *software* foi produzido pela DEXTER (Porto Alegre, RS, Brasil). Os sinais do ECG usados para o cálculo da frequência cardíaca foram os intervalos RR os quais são identificados por um circuito eletrônico de pontas (filtro de alta passagem). A pressão arterial foi medida com um esfigmomanômetro aneróide. Os pacientes foram submetidos aos testes cardiovasculares sempre a tarde. A frequência cardíaca, monitorizada por eletrocardiograma, foi avaliada após 15 minutos de repouso, antes e após a respiração profunda, manobra de Valsalva e ao assumir a posição supina. Os critérios de normalidade empregados foram anteriormente definidos em indivíduos normais (Neumann, Schmid, 1997).

A **PND** foi classificada conforme o número de nervos envolvidos em 4 graus: 1) Grau 0 (ausente): no máximo 1 nervo anormal, 2) Grau 1: com anormalidades de condução em 2 a 3 nervos, 3) Grau 2: com 4-5 nervos com condução anormal, 4) Grau 3: quando havia distúrbio de condução em todos os 6 nervos estudados. A Neuropatia Autonômica Cardiovascular foi considerada presente quando pelo menos 2 testes cardiovasculares estavam anormais. As complicações crônicas foram caracterizadas conforme se segue. A presença de retinopatia foi diagnosticada, por oftalmoscopia, quando estavam presentes

microaneurismas, hemorragias puntiformes ou em chama de vela, associados ou não a exsudados duros ou algodonosos. Quando se observou a presença de neovascularizações ou havia sinais de pan-fotocoagulação a retinopatia, além de presente, foi classificada como proliferativa. A nefropatia foi diagnosticada quando se observou excreção de albumina maior do 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ em pelo menos duas ocasiões (amostras de 24 horas). Os pacientes com excreção de 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ foram considerados microalbuminúricos e os com excreção maior do que 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ou acima de 500mg de proteínas em urina de 24 horas na ausência de infecção urinária foram definidos como macroproteinúricos.

A análise estatística foi feita com os programas SPSS-PC e CLABROC (IBM versão 1.2.2). A possibilidade de associação entre os dados eletrofisiológicos e os escores obtidos com o monofilamento, sintomas e limiar de sensibilidade vibratória foi avaliada pelo teste de Correlação de Spearman. A comparação dos grupos quanto as características clínicas (idade, sexo, tempo de *Diabetes Mellitus*, controle glicêmico e presença de complicações crônicas) foi realizada por análise de variância paramétrica, para as variáveis contínuas de distribuição gauseana; teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica; teste T e teste exato de Fischer para as dicotômicas. A análise da sensibilidade e especificidade dos métodos foi feita através de curvas ROC (Receiver Operator Characteristic). Para construir tais curvas e analisar a área das mesmas foi utilizado o programa CLABROC, o qual calcula a área de 2 curvas ROC estimando a diferença entre as áreas das mesmas por meio de um teste Z. O nível de significância utilizado foi 5%.

A acurácia, medida como a área sob a curva ROC, foi avaliada para a estesiometria, o limiar de sensibilidade vibratória, e escore de sintomas para cada grau de neuropatia. Para cada método, o ponto onde se encontrou o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (interseção da curva pela diagonal que vai de 100 no eixo dos y

(sensibilidade) ao valor de 100 no eixo dos x (100-Especificidade) foi escolhido como o ponto de corte para o diagnóstico de neuropatia somática.

4.4. Resultados

4.4.1. Desempenho da Estesiometria, Limiar da Sensibilidade Vibratória e Escore de Sintomas no diagnóstico e estadiamento da Polineuropatia Diabética

4.4.1.1. Características clínicas dos indivíduos estudados:

Foram estudados 56 indivíduos: 26 indivíduos normais e 30 pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* (20 do tipo 1 e 10 do tipo 2). A idade destes indivíduos foi em média $26,5 \pm 3,53$ anos, 41% da amostra foi constituída por homens. Na Tabela 7, está apresentada a distribuição dos indivíduos estudados de acordo com os resultados obtidos na condução nervosa (número de nervos com condução nervosa anormal), características clínicas destes indivíduos e a prevalência das complicações crônicas. A presença de úlceras, retinopatia e nefropatia foi maior entre os indivíduos com maior comprometimento neurológico periférico. A neuropatia autonômica foi encontrada em 60% dos indivíduos em que havia anormalidade nos 6 nervos periféricos estudados e em nenhum dos pacientes dos grupos menos afetados. Não houve diferença com relação ao controle glicêmico, obesidade, idade e tempo de *Diabetes Mellitus* entre os grupos.

Tabela 7: Características Clínicas dos Indivíduos Estudados

	Sem Neuropatia	2-3 nervos	4-5 nervos	6 nervos	P
N	39	2	5	10	-
Normais (%)	100				-
Diabéticos(%)	43,33	6,7	16,7	33,3	-
Idade(anos)	40,42±16,4	43,0±18,68	47,6±14,17	53,83±12,45	0,21*
Sexo masculino (%)	38,5	50	80,0	30	0,05**
Glicemia (mg%)	158,0±60,8	112	209,0±74,7	229,0±171,1	0,39*
Frutosamina (%)	4,22±1,88	3,08±0,71	4,01±0,67	3,46±0,71	0,90*
Tempo de DM(anos)	10,04±5,2	26,0±5,65	13,7±9,5	14,13±8,25	0,46*
N. de Erros	1,205 ±2,9 (0-15)	0	4,6±5,4 (0-13)	22,7±15,1 (6-54)	0.0001 ***
Limiar de Sensibilidade Vibratória (mV)	8,11±9,48 (0-24,5)	13±11,13 (3- 25,5)	6±10,9 (1-25)	27,16±18,34 (10-50)	0,0005 ***
Escore de Sintomas	1,26±1,16 (0-3)	0	1,8±1,16 (0-5)	4,3±2,58 (1-10)	0,0035 ***
Úlceras n(%)	0	0	0	5 (50)	0,0082 **
Neuropatia Autonômica n(%)	0	0	0	6 (60)	0,0005 **
Retinopatia(%) Ausente/ de base/ proliferativa	70/20/10	100/0/0	71,4/14,3/14,3	10/40/50	
Nefropatia (%) Ausente/microalbu- minúria/macroprotei- núria	80/20/0	100/0/0	66,7/16,7/16,7	30/40/40,0	

*ANOVA ** teste exato de Fisher ou Chi-quadrado ***Anova não paramétrica (Kruskal-Wallis)

4.4.1.2. Correlação entre os estudos eletrofisiológicos e demais índices

(Estesiometria, Limiar de Sensibilidade Vibratória e Escore de sintomas)

O limiar de sensibilidade vibratória correlacionou-se inversamente (Spearman) com a velocidade de condução nervosa no nervo sensitivo sural ($r=-0,46$ $p<0,001$) e o nervo motor Tibial ($r=-0,37$, $p<0,001$), e a amplitude dos potenciais de ação do nervo sensitivo sural ($r=-0,50$, $p<0,001$), e a amplitude do potencial de ação muscular composto proximal ($r=-0,37$, $p<0,005$) do nervo Peroneal e a amplitude do potencial de ação muscular composto

proximal ($r=-0,59$, $p< 0,001$) e distal ($r=-0,55$, $p<0,001$) do nervo Tibial. Não houve correlação entre os resultados obtidos entre o limiar de sensibilidade vibratória em relação velocidade de condução motora do nervo Peroneal e amplitude do potencial de ação composto do mesmo nervo.

O número de erros obtidos quando a sensibilidade à pressão foi avaliada com o monofilamento de 10 gramas correlacionou-se inversamente com a velocidade de condução do nervo sensitivo Sural ($r=-0,46$, $p<0,001$), do nervo motor Peroneal ($r=-0,73$, $p<0,0001$), e do nervo motor Tibial ($r=-0,61$, $p<0,001$) ; e com a amplitude dos potenciais de ação do nervo sensitivo Sural ($r=-0,77$, $p<0,0001$), e com a amplitude dos potenciais compostos distais ($r=-0,56$, $p<0,0001$) e proximais ($-0,47$, $p<0,0001$) do nervo Peroneal, e com a amplitude dos potenciais compostos distais ($r=-0,73$, $p<0,0001$) e proximais ($-0,69$, $p<0,0001$) do nervo Tibial.

O número de sintomas positivos para a presença de neuropatia somática correlacionou-se inversamente com a velocidade de condução do nervo sensitivo sural ($r= -0,50$, $p<0,001$), do nervo motor Peroneal ($r=-0,65$, $p<0,0001$), e o nervo motor Tibial ($r= -0,62$, $p<0,001$) ; e com a amplitude dos potenciais de ação do nervo sensitivo sural ($r=-0,66$, $p<0,0001$), e com a amplitude dos potenciais compostos distais ($r=-0,65$, $p<0,0001$) e proximais ($-0,55$, $p<0,0001$) do nervo Peroneal, e com a amplitude dos potenciais compostos distais ($r=-0,73$, $p< 0,0001$) e proximais ($-0,67$, $p<0,0001$) do nervo Tibial.

4.4.2. Análise do desempenho do Limiar de Sensibilidade Vibratória, da Estesiometria, do Escore de Sintomas e de Índices Compostos para a definição das anormalidades da condução nervosa

4.4.2.1 Neuropatia Somática Grau 3 (anormalidades em 6 nervos)

Os pontos de corte analisados, e os melhores pontos (interseção entre a curva e a diagonal traçada entre o ponto 100 de sensibilidade com ponto 100 de 100- especificidade) e a área sob as curvas estão descritos abaixo e apresentados na Figura 11 e Tabela 8.

1) Estesiometria: os pontos de corte analisados (número de erros) foram $\geq 49,0$; $\geq 35,5$; $\geq 14,0$; $\geq 10,25$; $\geq 8,5$; $\geq 6,5$; $\geq 5,5$; $\geq 2,5$ e $\geq 0,5$. O ponto de corte que apresentou melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade foi $\geq 5,5$ erros cuja sensibilidade foi 92,8% e especificidade 90,1%. A área abaixo desta curva foi de 0,9666.

2) Limiar de sensibilidade vibratória: os pontos de corte analisados foram (em mV) $\geq 40,25$; $\geq 29,5$; $\geq 23,25$; $\geq 20,0$; $\geq 15,75$; $\geq 9,0$; $\geq 6,25$; $\geq 4,25$ e ≥ 2 . O ponto de corte de 15,75 mV (onde havia maior equilíbrio entre sensibilidade e especificidade) apresentou sensibilidade de 86,5% e especificidade de 86,9%. A área sob a curva foi de 0,9376.

3) Escore de sintomas: os pontos de corte analisados foram (em número de sintomas) $\geq 8,0$; $\geq 5,5$; $\geq 4,5$; $\geq 3,5$; $\geq 2,5$; $\geq 2,5$; $\geq 1,5$ e $\geq 0,5$. O ponto de corte de 1,5 respostas positivas, onde havia maior equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, apresentou sensibilidade de 90,8% e especificidade de 84,9%. A área sob a curva foi de 0,9422. Não houve diferença estatística entre as áreas destas três curvas.

Figura 11- Diagnóstico de Anormalidades da Condução Nervosa em 6 Nervos através da Estesiometria Plantar, Limiar de Sensibilidade Vibratória e Escore de Sintomas

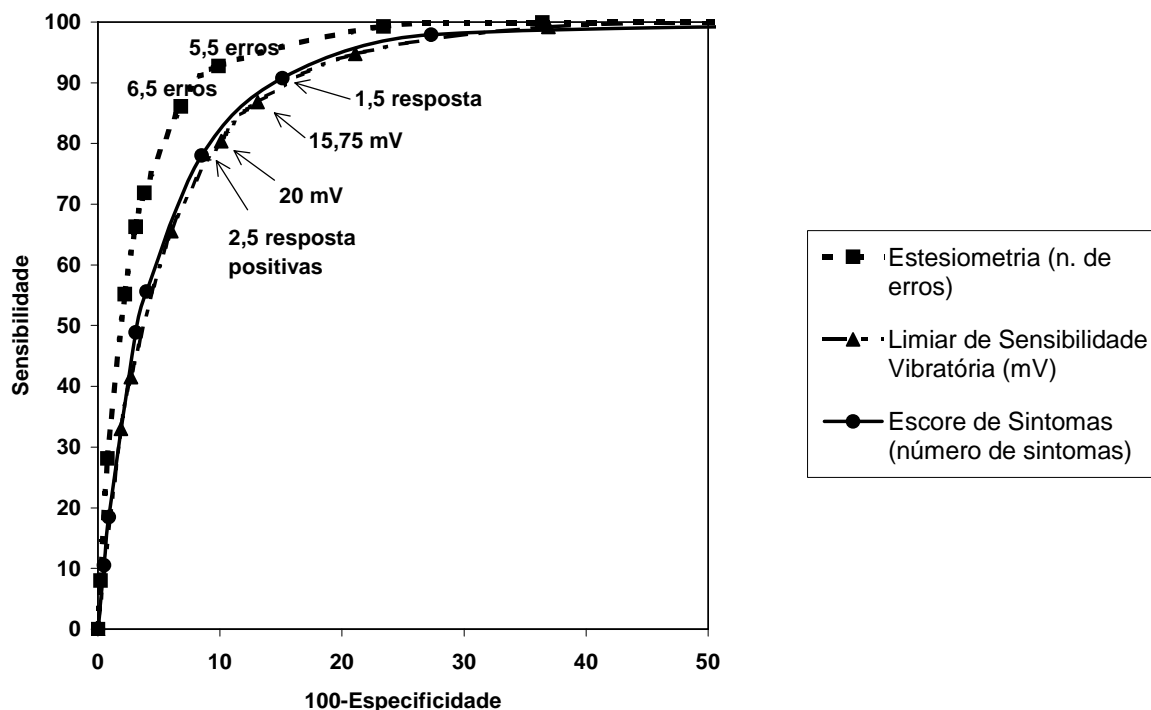


Tabela 8: Valores críticos para o diagnóstico de lesão em 6 nervos

Estesiometria			Limiar de Sensibilidade Vibratória			Escore de Sintomas		
Acurácia:0,9666			Acurácia:0,9376			Acurácia:0,9422		
Ponto de Corte (erros)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Ponto de Corte (mV)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Ponto de corte (Sintomas)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)
49,0	99,8	8,0	40,25	98,1	33,0	8,0	99,5	10,5
35,5	99,2	28,1	29,5	97,3	41,5	5,5	99,1	18,5
14,0	97,8	55,2	23,25	94,0	65,6	4,5	96,9	48,9
10,25	96,9	66,3	20,0	89,9	80,4	3,5	96,0	55,6
8,5	96,2	71,9	15,75	86,9	86,5	2,5	91,5	78,0
6,5	93,2	86,1	9,0	78,9	94,8	1,5	84,9	90,8
5,5	90,1	92,8	6,25	63,1	99,2	0,5	72,7	97,9
2,5	76,6	99,3	4,25	43,4	99,9			
0,5	63,6	99,9	2	15,6	100			

Buscando integrar os índices obtidos na estesiometria, limiar de sensibilidade vibratória e escore de sintomas, de forma a melhorar a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de neuropatia, criou-se 3 índices compostos. Estes foram: estesiometria + escore de sintomas; estesiometria + limiar de sensibilidade vibratória e estesiometria + limiar de sensibilidade vibratória + escore de sintomas. Eles corresponderam a soma dos resultados parciais de cada teste e estão representados na Figura 12 e Tabela 9.

Foram utilizados os seguintes pontos de corte para o diagnóstico de lesão em 6 nervos:

1) Estesiometria + escore de sintomas : os pontos de corte analisados foram $\geq 54,0$; $\geq 43,0$; $\geq 17,25$; $\geq 14,0$; $\geq 11,0$; $\geq 7,5$; $\geq 5,5$; $\geq 3,5$ e $\geq 0,5$. O ponto de corte de 7,5 apresentou sensibilidade de 88,8% e especificidade de 91,1%. A área abaixo da curva foi de 0,9647.

2) Estesiometria + limiar de sensibilidade vibratória: Os pontos de corte utilizados foram: $\geq 99,0$; $\geq 51,25$; $\geq 36,75$; $\geq 28,00$; $\geq 19,25$; $\geq 15,25$; $\geq 7,25$; $\geq 5,25$ e $\geq 2,75$. O ponto de corte de 28,00 apresentou sensibilidade de 85,4 % e especificidade de 94,5%, correspondendo ao melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. A área abaixo desta curva foi de 0,9716.

3) Estesiometria + escore de sintomas + limiar de sensibilidade vibratória: Os pontos de corte avaliados foram $\geq 104,0$; $\geq 54,75$; $\geq 41,25$; $\geq 31,5$; $\geq 25,75$; $\geq 17,75$; $\geq 8,25$; $\geq 5,25$ e $\geq 2,75$. O ponto de corte de 25,75, onde havia maior equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, apresentou sensibilidade de 84,2% e especificidade de 91,0%. A área sob esta curva foi de 0,9529.

Não houve diferença estatística entre as áreas destas curvas de índices compostos, tampouco entre estas e a estesiometria.

Figura 12: Diagnóstico de Anormalidades em 6 Nervos Periféricos Através de Índices Compostos

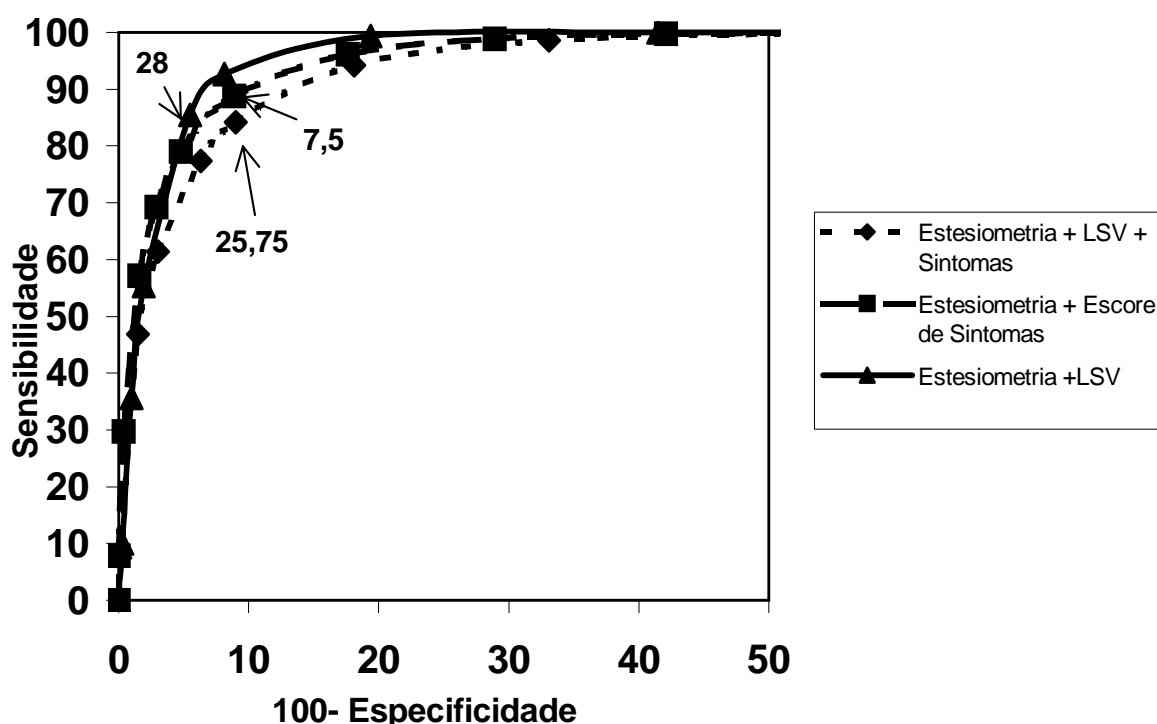


Tabela 9: Valores críticos para o diagnóstico de lesão em 6 nervos utilizando índices compostos. (*) soma dos número de erros com o número de sintomas; (**) soma do número de erros com o limiar de Sensibilidade vibratória, (***) Soma do número de erros, número de sintomas e limiar de sensibilidade vibratória.

Estesiometria + Escore de Sintomas			Estesiometria + Limiar de Sensibilidade Vibratória			Estesiometria +Escore de Sintomas +Limiar de Sensibilidade Vibratória		
Acurácia:0,9647			Acurácia:0,9716			Acurácia:0,9529		
Ponto de Corte (*)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Ponto de Corte (**)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Ponto de corte(***)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)
54,0	100,0	7,8	99	99,7	10,1	104,0	99,9	7,5
43,0	99,6	29,7	51,25	99,0	35,6	54,75	98,5	46,8
17,25	98,4	57,2	36,75	98,1	55,3	41,25	97,0	61,4
14,0	97,1	69,3	28,0	94,5	85,4	31,50	93,7	77,3
11,0	95,2	79,0	19,25	91,9	92,6	25,75	91,0	84,2
7,5	91,1	88,8	15,25	80,6	99,4	17,25	81,9	94,2
5,5	82,2	96,2	7,25	58,5	100,0	8,25	66,9	98,6
3,5	71,1	98,8	5,25	47,8	100,0	5,25	43,1	99,9
0,5	57,9	99,7	2,75	16,3	100,0	2,75	15,7	100,0

4.4.2.2. Neuropatia Somática Grau 2 (anormalidades em 4 a 5 nervos)

Para análise do potencial dos testes para o diagnóstico de lesão em 4 a 5 nervos também foram construídas curvas ROC as quais foram geradas pelo cálculo da sensibilidade e especificidade do teste para esta condição, excluindo-se os pacientes com lesão em 6 nervos. Os pontos de corte utilizados foram:

1) Estesiometria: Os pontos de corte analisados foram: $\geq 14,0$; $\geq 10,5$; $\geq 10,5$; $\geq 7,5$; $\geq 6,0$; $\geq 4,5$; $\geq 3,5$; $\geq 2,5$; $\geq 1,5$ e $\geq 0,5$ erros. O ponto de corte de 1,5 erros apresentou sensibilidade de 68,9% e especificidade de 74,2%. A área sob esta curva foi a maior entre estas três analisadas com valor de 0,8304.

2) Limiar de sensibilidade vibratória: os pontos de corte analisados foram $\geq 25,5$, $\geq 7,75$ $\geq 5,25$; $\geq 4,75$; $\geq 3,75$; $\geq 3,25$; $\geq 2,0$; $\geq 1,25$ e $\geq 0,5$ mV. O ponto de corte de 4,75 mV apresentou sensibilidade de 30,6 % e especificidade de 44,6%, e representa o máximo equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. A área sob esta curva foi de 0,304.

3) Escore de sintomas: Os pontos de corte analisados foram $\geq 4,0$; $\geq 2,5$; $\geq 1,5$ e $\geq 0,5$ sintomas de neuropatia. O ponto de corte onde se encontra máximo equilíbrio entre sensibilidade e especificidade foi o de 0,5 resposta positiva que apresentou sensibilidade de 54,8% e especificidade de 76,2%. A área abaixo da curva é de 0,6607.

Embora a acurácia da estesiometria tenha sido superior aos dois outros índices, houve diferença estatística entre a área sob a curva da Estesiometria somente quando comparada com a do limiar de sensibilidade vibratória ($p < 0,0009$). Resultados apresentados na Figura 13 e Tabela 10.

Figura 13: Diagnóstico de anormalidades de condução nervosa em 4-5 nervos através da estesiometria plantar e biotesiometria e Limiar de Sensibilidade Vibratória

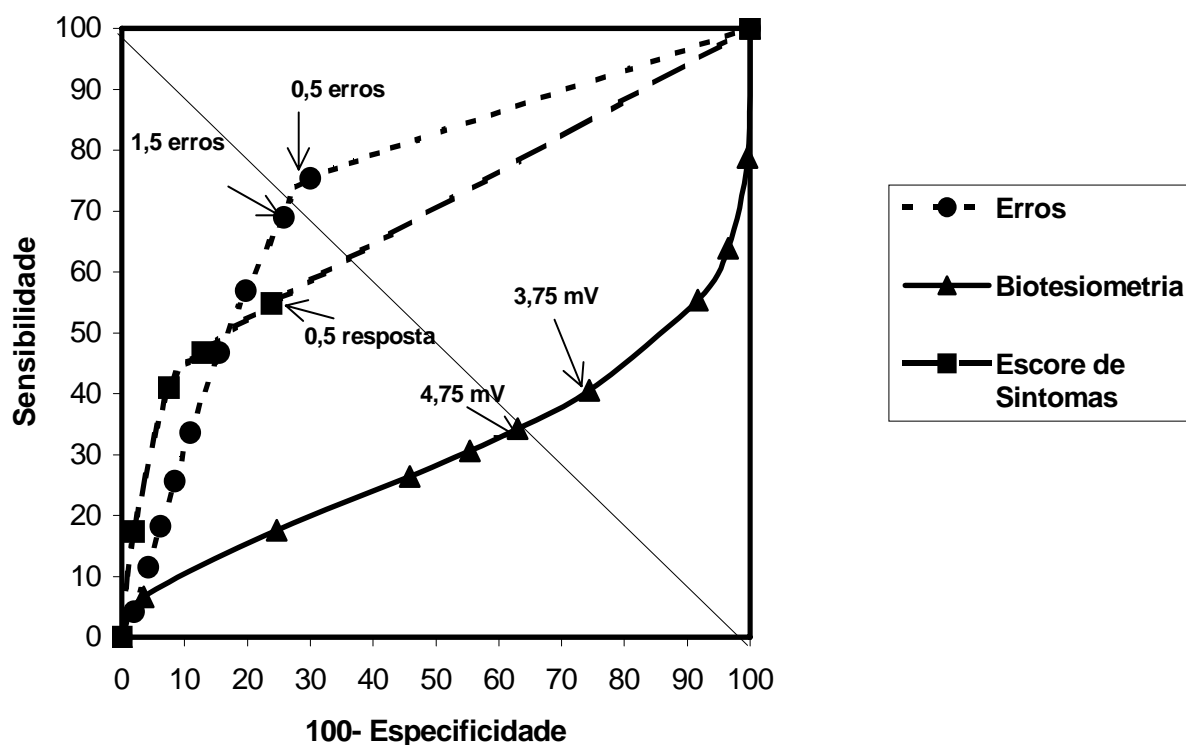


Tabela 10: Valores críticos para o diagnóstico de lesão em 4 a 5 nervos

Estesiometria			Limiar de Sensibilidade Vibratória			Escore de Sintomas		
Acurácia:0,8304			Acurácia:0,304			Acurácia:0,6607		
Ponto de Corte (erros)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Ponto de Corte (mV)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Ponto de corte (Sintomas)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)
14	98,0	4,2	25,5	96,5	6,6	4	98,0	17,3
10,5	95,8	11,5	7,75	75,3	17,6	2,5	92,5	41,0
7,5	93,8	18,2	5,25	54,2	26,4	1,5	87,2	46,7
6,0	91,6	25,6	4,75	44,6	30,6	0,5	76,2	54,8
4,5	89,1	33,6	3,75	37,0	34,2			
3,5	84,5	46,7	3,25	25,6	40,6			
2,5	80,3	56,9	2,0	8,3	55,4			
1,5	74,2	68,9	1,25	3,5	63,9			
0,5	70,0	75,4	0,5	0,4	78,8			

Novamente para analisar o potencial dos índices compostos para diagnosticar distúrbio de condução em 4 a 5 nervos foram construídas curvas ROC, excluindo-se os pacientes com lesão em 6 nervos.

1) Estesiometria + escore de sintomas : os pontos de corte analisados foram $\geq 17,0$; $\geq 13,0$; $\geq 9,0$; $\geq 7,50$; $\geq 5,5$; $\geq 2,0$ e $\geq 0,5$. O melhor ponto de corte foi $\geq 2,0$, que apresentou sensibilidade de 73,0% e especificidade de 71,7%. A área abaixo da curva foi de 0,7979.

2) Estesiometria + limiar de sensibilidade vibratória: os pontos de corte analisados foram $\geq 48,75$; $\geq 15,25$; $\geq 9,0$; $\geq 6,5$; $\geq 5,25$; $\geq 3,25$; $\geq 2,75$ e $\geq 2,0$. O ponto de corte $\geq 5,25$ apresentou sensibilidade de 42,0 % e especificidade de 44,9% e correspondeu ao ponto de melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. A área sob esta curva foi de 0,4062.

3) Estesiometria + escore de sintomas + limiar de sensibilidade vibratória: os pontos de corte analisados foram: $\geq 34,0$; $\geq 17,75$; $\geq 10,25$; $\geq 7,75$; $\geq 7,5$; $\geq 7,25$; $\geq 5,25$; $\geq 3,75$ e $\geq 2,75$. O ponto de corte $\geq 5,25$, que correspondeu ao ponto de melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, apresentou sensibilidade de 44,1% e especificidade de 44,9%, a área sob esta curva foi de 0,4232.

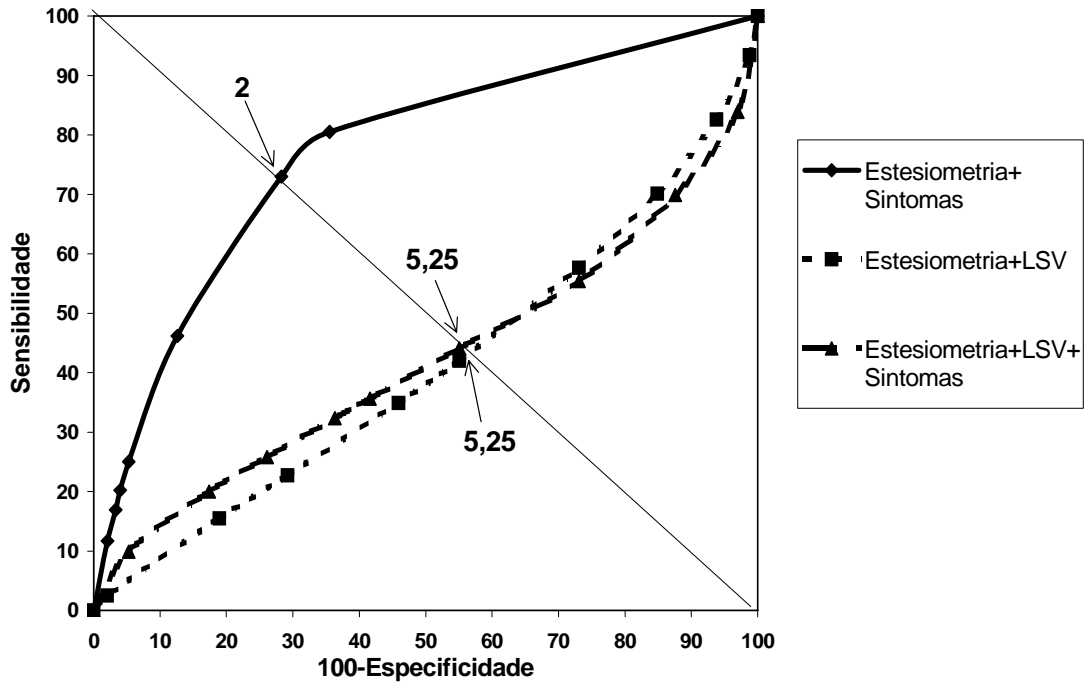
Comparando as área sob as curvas observamos que houve diferença estatística entre a área da curva de estesiometria + escore de sintomas e a da estesiometria +limiar de sensibilidade vibratória + escore de sintomas ($z=-3,71$ $p<0,001$); e também com a da estesiometria +limiar de sensibilidade vibratória ($z=-4,042$ $p<0,0001$). As áreas da curva da estesiometria isolada comparada a da estesiometria + escore de sintomas para o diagnóstico de distúrbio de condução em 4 a 5 nervos foram semelhantes ($Z=0,3735$; $p=0,35$). Dados apresentados na Figura 14 e Tabela 11.

4.4.2.3. Neuropatia Somática Grau 1 (anormalidades em 2-3 nervos)

O desempenho da estesiometria, limiar de sensibilidade Vibratória e escore de

sintomas no diagnóstico de lesão em 2 a 3 nervos não pode ser calculado devido ao

Figura 14: Diagnóstico de Anormalidades de Condução Nervosa em 4 a 5 Nervos Somáticos Através de Índices compostos



pequeno número de pacientes nesta condição em nossa amostra (2 pacientes) o que tornaria qualquer estimativa sujeita a erros.

Tabela 11: Valores críticos para o diagnóstico de lesão em 4-5 nervos com índices compostos. (*) soma dos número de erros com o número de sintomas; (**) soma do número de erros com o limiar de Sensibilidade vibratória, (***) Soma do número de erros, número de sintomas e limiar de sensibilidade vibratória.

Estesiometria + Escore de Sintomas			Estesiometria + Limiar de Sensibilidade Vibratória			Estesiometria + Limiar de Sensibilidade Vibratória + Escore de Sintomas		
Acurácia:0,7971			Acurácia:0,4062			Acurácia:0,4232		
Ponto de Corte (*)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Ponto de Corte (**)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Ponto de corte (***)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)
17,0	97,9	11,7	48,75	98,0	02,5	34,0	94,7	9,9
13,0	96,7	16,9	15,25	81,1	15,5	17,25	82,6	20,0
9,0	96,0	20,2	9,0	70,8	22,7	10,25	73,9	25,8
7,5	94,7	25,0	6,5	54,1	34,9	7,75	63,7	32,3
5,5	87,4	46,2	5,25	44,9	42,0	7,25	58,4	35,6
2,0	71,7	73,0	3,25	26,9	57,6	5,25	44,9	44,1
0,5	64,5	80,5	2,75	15,1	70,1	3,75	26,9	55,4
			2,0	6,2	82,6	2,75	12,4	69,9

4.4.3. Coeficiente de Variação dos métodos utilizados

O coeficiente de variação para estesiometria realizada conforme a técnica descrita neste estudo foi de 5,3%. Para a biotesiometria o coeficiente de variação foi de 13,8%.

4.5. Conclusões

A prevalência relatada de polineuropatia diabética varia de menos do que 5 a aproximadamente 60% (Izzo, 1981; Oh, 1984; Rigshospitalet, 1975; Jiminez, Easton, Redford, 1970; Neumann, Schmid, 1997). Estas diferenças podem ser atribuídas a muitos fatores, mas os diferentes métodos de diagnóstico e sua subjetividade certamente tem contribuído para esta variabilidade (Oh, 1984). Apesar destas diferenças, não se questiona que a presença de **PND** contribui significativamente para o desenvolvimento de complicações nos pés dos diabéticos tais como ulcerações, artropatia e amputações. A

incidência anual da primeira úlcera entre diabéticos tem sido relatada como 5% (Litzelman,, Marriot, Vinicor F, 1997) a 7,2% (Abbot, Vileikyte, Williamson, e cols. 1998), mas a intervenção ativa sobre o grupo de pacientes de alto risco tem mostrado lentificar a progressão da **PND** (DCCT) e reduzir a taxa de amputação e ulceração de membros inferiores (Edmonds, Applequist, 1997). Assim são necessários métodos simples, sensíveis, reprodutíveis e que detectem os graus de severidade da polineuropatia.

No presente estudo, o desempenho do limiar de sensibilidade vibratória, estesiometria e escore de sintomas foram avaliados para definir a presença e a gravidade da polineuropatia periférica usando a condução nervosa como padrão ouro. Um alto grau de correlação foi encontrado entre o número de erros de sensibilidade ao monofilamento 5,07 de Semmes-Weinstein e o estudo eletrodiagnóstico. Além disto o monofilamento teve um alto grau de sensibilidade e especificidade para detectar os estágios aqui definidos como 2 e 3 da **PND**, usando um ponto de corte de 2 e 5 erros, respectivamente. Comparativamente, o *Biothesiometer* e o escore de sintomas tiveram também uma boa correlação com o eletrodiagnóstico mas seu desempenho para o diagnóstico somente foi similar ao da estesiometria para o estágio de maior comprometimento neurológico. Desta forma, o monofilamento com a técnica aqui descrita, pode ser útil para a detecção e graduação da severidade da **PND**.

A curva ROC foi usada para descrever a acurácia dos testes empregados em um espectro de pontos de corte. Mostrou-se o contrabalanço entre a sensibilidade e a especificidade, podendo-se assim decidir quais os melhores pontos de corte. A acurácia global de um teste pode ser descrita como a área sob a curva ROC. Quanto maior a área melhor o teste. A acurácia pode variar de 0,5, quando não existe acurácia aparente até 1, quando há acurácia perfeita (Hanley e McNeil, 1982)

A especificidade e a sensibilidade ao monofilamento de Semmes-Weinstein aqui

apresentado é compatível com outros relatos em diabéticos com ou sem história de ulceração (Armstrong, Lavery e cols, 1998) . O presente estudo, entretanto, estende estas observações prévias por comparar o diagnóstico feito com o monofilamento com o eletrodiagnóstico, a exemplo do que foi relatado para o *biothesiometer* (Hendriksen, Oey e cols., 1993, Dyck, Karnes e cols. 1992), além de avaliar sua eficácia na detecção de diferentes graus de envolvimento neurológico periférico. Na análise da correlação entre o escore de sintomas, *biothesiometer* e número de erros na estesiometria e a velocidade de condução nervosa observamos que a associação mais forte foi encontrada para o número de erros na estesiometria ($r=-0,77$ para o nervo sural) seguindo-se do escore de sintomas ($r=-0,66$ para o nervo sural) e por último o limiar de sensibilidade vibratória ($r=-0,46$). Estes achados justificam o maior potencial da estesiometria para o diagnóstico de **PND** que foi encontrado na análises das curvas ROC.

Uma vez que a polineuropatia no *Diabetes Mellitus* tem sido descrita como progredindo das porções distais para as proximais do corpo (Jiminez, Easton, Redford, 1970), parece lógico pensar que o número de sítios de insensibilidade na planta dos pés esteja relacionado à gravidade da polineuropatia. O resultado do presente estudo sugere que esta suposição é verdadeira. Para definir polineuropatia com lesão em 4 a 5 nervos, ou seja, quando são observados 1,5 erros, a sensibilidade é de 68,9% e a especificidade é de 74% e para neuropatia com envolvimento de 6 nervos (quando se verifica 5,5 erros) a sensibilidade é de 92,8% e a especificidade é de 90,1%. Dos outros métodos utilizados para rastreamento, o limiar de sensibilidade vibratória, tem boa acurácia para o diagnóstico de lesão em 6 nervos, mas nenhuma utilidade (acurácia de 0,30) para o diagnóstico mais precoce de neuropatia. O escore de sintomas tem um poder baixo de diagnóstico (acurácia de 0,6607) para o diagnóstico de lesão em 4-5 nervos, mas é adequado para o rastreamento de neuropatia com envolvimento de 6 nervos. Feldman e cols. (1998) propõe

que o diagnóstico de neuropatia seja feito em 2 etapas, primeiramente recomenda rastreamento composto por um questionário similar ao que empregamos, associado a dados de exame físico como aparência dos pés, presença de ulceração, pesquisa de sensibilidade vibratória qualitativa com o diapasão e pesquisa de reflexos tendinosos profundos. Conforme nossos dados um rastreamento com estas características, será eficaz somente para o diagnóstico de neuropatia com envolvimento de 6 nervos para o qual somente um método como o questionário de sintomas ou a pesquisa do número de erros teria uma acurácia adequada.

Uma abordagem similar (número de erros na estesiometria a análise dos resultados por curvas ROC) à que foi usada neste estudo foi também usada em um estudo recentemente publicado (Armstrong, Lavery, Vela, Quebedeaux, Fleischli, 1998) para analisar o melhor ponto de corte para definir o grau de neuropatia que predispõe a ulceração.

Clínicos e epidemiologistas necessitam de um método que seja fácil, confiável, de baixo custo para identificar os pacientes com risco para progressão de polineuropatia. O resultado do presente estudo sugere que, comparado com a avaliação da condução nervosa, o monofilamento de Semmes-Weinstein é o teste que apresenta melhor desempenho para o diagnóstico de **PND** devendo ser incluído na rotina de exame do paciente diabético. Deve se ter em mente, no entanto, que graus mínimos de neuropatia não serão detectados por esta técnica. A prevalência de úlceras e amputações em membros inferiores é maior entre os pacientes com lesão em 6 nervos, os quais são fielmente identificados com o monofilamento.

Em 1992, em um estudo de base populacional realizado na cidade de Rochester, Dyck e colaboradores, estabeleceram que o diagnóstico de neuropatia diabética deveria ser realizado através de uma bateria de 5 testes: sintomas, exame neuromuscular, exame

eletroneurográfico, exame quantitativo da sensibilidade e exame quantitativo autonômico. A análise entre a correlação destes 5 aspectos da neuropatia mostrava que embora houvesse correlação entre eles esta correlação não foi suficientemente forte para que um só teste pudesse ser usado. O valor de Kappa (que mostra o quanto dois resultados são concordantes) entre a sensibilidade vibratória e a velocidade de condução foi de 0,35, e do escore de sintomas e velocidade de condução foi de 0,24. Na análise discriminante o teste de maior poder para o diagnóstico de lesão mínima neurológica foi a velocidade de condução anormal em mais do que dois nervos. Não houve avaliação quantitativa da sensibilidade tátil. No presente estudo classificamos a neuropatia conforme o número de nervos afetados e verificamos que quanto maior o número de nervos afetados maior o número de sintomas, de úlceras em membros inferiores, de retinopatia e nefropatia. Por este critério, o teste isolado que apresenta maior correlação com a presença e gravidade da **PND** foi o da sensibilidade a pressão com 10 gramas.

Encontramos alta prevalência de neuropatia autonômica cardiovascular entre os pacientes portadores de lesão em 6 nervos. Em nosso ponto de vista, os testes autonômicos cardiovasculares são capazes de detectar anormalidades em pequenas fibras e usualmente não são anormais nos estágios iniciais da neuropatia diabética, quando a condução nervosa já está anormal nas pequenas e grandes fibras dos nervos dos membros inferiores. Os resultados estão em acordo com os de Golbert, 1997, o qual demonstrou que é possível utilizar o monofilamento para rastreamento de neuropatia autonômica cardiovascular.

Há também uma maior concentração de complicações crônicas entre os pacientes com maior comprometimento periférico. A associação entre retinopatia e neuropatia já é conhecida de longa data (Pirat, 1977), sendo também relatada associação entre retinopatia proliferativa e neuropatia autonômica (Schmid, Schaan e cols. 1995), e entre nefropatia e polineuropatia periférica (Masser, Steenkiste, 1989). Amputações foram encontradas

somente no grupo de pacientes com lesão em 6 nervos. Considerando-se estes achados poder-se-ia pressupor que o diagnóstico de polineuropatia pudesse ser indiretamente realizado através destes marcadores. Com esta idéia pesquisamos a acurácia da microalbuminúria para o diagnóstico de distúrbio de condução em 6 nervos que foi de 0,33 (resultados não apresentados), Já a retinopatia por não ser uma variável contínua não pode ser avaliada. Assim, associação entre nefropatia e retinopatia com neuropatia não foi suficientemente intensa para o uso como rastreamento de neuropatia.

5. Estudo 4
Características Clínicas de Pacientes com
"Diabetes Mellitus" Classificados Quanto
aos Resultados Obtidos na Estesiometria

Características Clínicas de Pacientes com "Diabetes Mellitus" Classificados Quanto aos Resultados Obtidos na Estesiometria

5.1. Sumário

Objetivo: Caracterizar em uma amostra de diabéticos os aspectos clínicos da neuropatia sensitiva somática, diagnosticada conforme a resposta ao monofilamento de Semmes-Weinstein.

Métodos: Cento e quatorze pacientes diabéticos (46 *Diabete Mellitus* Insulino Dependente, 68 *Diabete Mellitus* Não-Insulino Dependente) foram avaliados para a presença de polineuropatia periférica com o monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 que foi aplicado em 54 sítios plantares de ambos os pés, sendo registrado o número de erros de percepção. Conforme o número de erros os pacientes foram classificados em 3 grupos de neuropatia somática: grupo 1: até 2 erros; grupo 2: de 2,5 a 5 erros; e grupo 3: acima de 5,5 erros. Nestes grupos foram estudadas as características clínicas, presença de complicações crônicas e úlceras de membros inferiores, sintomas de Polineuropatia usando o escore de sintomas desenvolvido pela Universidade de Michigan (USA) e limiar de sensibilidade vibratória.

Resultados: A proporção de pacientes em cada grupo foi 37,71% no grupo 1, 17,54% no grupo 2 e 44,73% no grupo 3. Houve correlação entre o número de sintomas e o número de erros na estesiometria ($r= 0,48$ $p<0,0001$). No grupo classificado como polineuropatia diabética grau 3, quando comparado com o 1 e 2, houve maior prevalência neuropatia

autonômica, hipertensão arterial sistêmica, nefropatia, retinopatia, ulcerações e amputações, bem como mais sintomas de neuropatia.

Conclusão: A polineuropatia diabética é freqüente e guarda correlação com as complicações crônicas. O monofilamento pode identificar pacientes portadores de polineuropatia podendo ser útil em estudos epidemiológicos e no seguimento de pacientes neuropatas.

5.2. Introdução

O tratamento das complicações crônicas do diabetes tem sido objeto de intensa pesquisa nos últimos anos, de modo que, o prognóstico dos pacientes e a expectativa de vida desta população tem melhorado substancialmente (Borch-Johnsen, 1999). No que concerne ao tratamento das úlceras de natureza neuropática, o tratamento multidisciplinar pode evitar as amputações maiores em 95% dos casos (Holstein e Sorensen, 1999). Instituições que utilizam o sistema *managed care* calculam que o paciente diabético tenha um custo 2,4 vezes maior do que o não diabético, 37,5% deste excesso de custo é atribuído ao custo do tratamento das complicações crônicas (Selby, Zamb e cols, 1997). A identificação dos pacientes de risco para ulceração e o manejo destes pacientes por equipes multidisciplinares é um passo importante na prevenção de amputações, cura das úlceras e redução do custo do atendimento ao paciente diabético (McCabe e cols. 1998).

No rastreamento do pé em risco de ulceração vários estudos tem apontado o monofilamento de Semmes-Weinstein como um instrumento importante para a suspeita clínica de neuropatia (Armstrong, Lavery e cols, 1998, Mayfield, Reiber, e cols., 1998) Já para o diagnóstico e acompanhamento da polineuropatia, propostas um pouco mais laboriosas tem sido empregadas. Feldman e cols. (1998) propõem

que o diagnóstico de neuropatia seja feito em 2 etapas, primeiramente recomenda rastreamento composto por um questionário de sintomas, associado a dados de exame físico como aparência dos pés, presença de ulceração, pesquisa de sensibilidade vibratória qualitativa com o diapasão e pesquisa de reflexos tendinosos profundos. E na segunda etapa propõe um protocolo semelhante ao empregado em Rochester, USA por Dyck e colaboradores, que recomendam que a pesquisa de neuropatia diabética seja realizada através de uma bateria de 5 testes: sintomas, exame neuromuscular, exame eletroneurográfico, exame quantitativo da sensibilidade e exame quantitativo autonômico. Conforme estes pesquisadores, a análise das relações entre estes 5 aspectos da neuropatia mostrou que embora houvesse correlação entre eles esta não foi suficientemente forte para que um só teste pudesse ser usado. O valor de Kappa (que mostra o quanto dois resultados são concordantes) entre a sensibilidade vibratória e a velocidade de condução foi de 0,35, e do escore de sintomas e velocidade de condução foi de 0,24. Na análise discriminante o teste de maior poder para o diagnóstico de lesão mínima neurológica foi a velocidade de condução anormal em mais do que dois nervos. Não houve avaliação quantitativa da sensibilidade tátil.

Tentando desenvolver uma forma prática e de baixo custo para identificar os pacientes com polineuropatia periférica e também aferir a gravidade da mesma comparamos a sensibilidade e especificidade de 3 métodos (escore de sintomas de neuropatia somática, limiar de sensibilidade vibratória com o *biothesiometer*, e número de erros de percepção ao monofilamento na plantas do pés) para o diagnóstico de polineuropatia diabética usando como padrão-ouro o estudo neurofisiológico. Neste estudo verificamos que o número de erros de percepção do monofilamento correlaciona-se com o número de nervos com

condução anormal nos pés e este método foi superior aos demais testados para o rastreamento de polineuropatia diabética. Os pacientes com mais do que 5,5 erros apresentavam polineuropatia sensitiva com anormalidade em 6 nervos, tendo o teste diagnóstico uma acurácia de 0,96. Os pacientes com 2-5,5 erros apresentaram anormalidade de condução em 4 a 5 nervos tendo o teste diagnóstico uma acurácia de 0,83%.

O presente estudo, visa classificar uma amostra de pacientes conforme o número de erros na estesiometria avaliando a prevalência de nefropatia, retinopatia, úlceras de membros inferiores e sintomas.

5.3. Material e Métodos

Entre março de 1996 e março de 1997 todos os pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (um centro de tratamento terciário) foram incluídos para potencial arrolamento no estudo. Após exclusão de doenças agudas, hipotireoidismo, anemia perniciosa e abuso de álcool ou drogas, 114 pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* foram selecionados (46 com *Diabetes Mellitus* Insulino Dependente e 68 com *Diabetes Mellitus* Não Insulino Dependente). Consentimento informado foi obtido de cada indivíduo em estudo e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital.

Após o arrolamento, 2 examinadores independentes determinaram o limiar de sensibilidade vibratória, sensibilidade ao monofilamento e aplicaram um questionário de sintomas usualmente relacionados à Polineuropatia adaptado do instrumento utilizado para rastreamento de neuropatia na Universidade de Michigan, USA (Feldman, Stevens, Thomas, Brown, Canal, Greene, 1994). Este questionário, que consiste em perguntas simples do tipo

sim/não é apresentado na Tabela 12.

Tabela 12: Questionário de sintomas de neuropatia sensitiva

Questão	Sim	Não
1. .Sente os pés/pernas com formigamento?		
2. Já apresentou dor em queimação em pernas e/ou pés?		
3. Seus pés/pernas são muito sensíveis ao toque?		
4 .Sente alfinetadas nos pés/ pernas?		
5..Tem apresentado câimbras nos pés/pernas?		
6..Costuma doer quando as cobertas encostam na sua pele?		
7. Quando você entra no chuveiro, é incapaz de dizer se a água está fria ou quente?		
8. Já apresentou uma úlcera(s) nos seus pés?		
9. Seu médico alguma vez lhe disse que tinha neuropatia?		
10. Você sente-se fraco a maior parte do tempo?		
11. Seus sintomas pioram a noite?		
12. Suas pernas doem quando você caminha?		
13. Você é incapaz de sentir seus pés enquanto caminha?		
14. A pele dos seus pés é tão seca a ponto de rachar?		
15. Você já sofreu alguma amputação?		

A sensibilidade tátil foi determinada através do uso do monofilamento de 5,07 log. grama (Sorri, Bauru), o qual curva-se quando se imprime sobre ele uma força de 10 gramas. Para o teste os indivíduos foram colocados em posição supina em um ambiente livre de ruídos sendo solicitados a manter os olhos fechados. Nove sítios da planta do pé foram aleatoriamente estimulados, 6 vezes em cada sítio, conforme a Figura 15, tendo o examinador o cuidado de testar 6 pontos diferentes em cada área. Os indivíduos foram questionados sobre sentirem ou não o monofilamento. O escore foi feito de acordo com o

número de erros nas 54 respostas em cada pé. O resultado expresso é uma média dos escores nos dois pés. Os pacientes foram também questionados se sentiam ou não o monofilamento em ocasiões onde o monofilamento não foi encostado à pele. Os pacientes que referiram sentir o monofilamento em mais de uma ocasião quando a pele não estava sendo estimulada foram eliminados do estudo. O Limiar de Sensibilidade Vibratória foi determinado com o *Biothesiometer* (Biomedical Instruments Co, Newbury, Ohio, USA) o qual possui uma sonda plástica que vibra constantemente a 100 Hz e cuja amplitude da vibração, medida com um voltímetro, pode ser alterada pelo examinador. Após a orientação do paciente de que deveria relatar quando sentisse a vibração, a sonda era aplicada na superfície plantar do hálux. A intensidade da vibração era então gradualmente aumentada (de 0 até o nível em que fosse inicialmente sentida) e registrava-se a média de 3 medidas consecutivamente executadas. As medidas da sensibilidade somática e vibratória foram determinadas na mesma data do questionário por dois examinadores treinados.



Figura 15: Representação dos nove sítios que foram aleatoriamente testados por 6 vezes nos pés direito e esquerdo.

Os testes autonômicos foram realizados como anteriormente descrito (Neumann, Schmid, 1997). Um eletrocardiógrafo (Funbec:ECG 5 Ecafix, São Paulo) conectado por uma interface a um microcomputador (Apple-TK 3000) foram usados para medir a frequência cardíaca e a resposta da frequência cardíaca a 3 manobras. Este equipamento juntamente

com um *software* foi produzido pela DEXTER (Porto Alegre, RS, Brasil). Os sinais do ECG usados para o cálculo da frequência cardíaca foram os intervalos RR os quais são identificados por um circuito eletrônico de pontas (filtro de alta passagem). A pressão arterial foi medida com um esfigmomanômetro aneróide. Os testes cardiovasculares foram feitos sempre à tarde. A frequência cardíaca, monitorizada por eletrocardiograma, foi avaliada após 15 minutos de repouso, antes e após a respiração profunda, manobra de Valsalva e ao assumir a posição supina. Os critérios de normalidade empregados foram anteriormente definidos em indivíduos normais (Neumann, Schmid, 1997).

Baseado em estudos anteriores a PND foi classificada conforme o número de erros na estesiometria, os pacientes foram classificados em 3 grupos de neuropatia somática: grupo 1: até 2 erros; grupo 2: de 2,5 a 5 erros; e grupo 3: acima de 5,5 erros.

As complicações crônicas foram caracterizadas conforme se segue. A presença de retinopatia foi diagnosticada, por oftalmoscopia, quando estavam presentes microaneurismas, hemorragias puntiformes ou em chama de vela, associados ou não a exsudados duros ou algodinosos. Quando se observou a presença de neovascularizações ou havia sinais de pan-fotocoagulação a retinopatia, além de presente, foi classificada como proliferativa. A nefropatia foi diagnosticada quando se observou excreção de albumina maior do que 20 µg/min em pelo menos duas ocasiões (amostras de 24 horas). Os pacientes com excreção de 20-200µg/min foram considerados microalbuminúricos e os com excreção maior do que 200µg/ml ou acima de 500mg de proteínas em urina de 24 horas na ausência de infecção urinária foram definidos como macroproteinúricos.

A comparação entre os grupos foi feita através de análise de variância paramétrica, para variáveis contínuas de distribuição normal (idade, tempo do *Diabetes Mellitus*, glicemia, frutossamina, índice de massa corporal, creatinina), análise de variância não paramétrica (Kruskal-Wallis) para as demais variáveis contínuas de

distribuição não gauseana; e teste do chi-quadrado ou teste exato de Fischer para as variáveis categóricas. Foi usado o programa SPSS-PC e o nível de significância aceito foi de 5%.

5.4. Resultados

As características clínicas dos pacientes estudados estão descritas na Tabela 13. A prevalência de pacientes com menos que 2 erros na estesiometria foi de 37,71%, de 2- 5 erros foi 17,54% e mais do que 5 erros 44,73%. No grupo de pacientes com mais de 5 erros na estesiometria foi observado um maior percentual de microalbuminúria. A média de excreção urinária de albumina foi: no grupo 1, $16,5 \pm 29,18$; no grupo 2, $44,37 \pm 77,0$; e no grupo 3, $99,42 \pm 254,93$ mg/24 h (valores diferentes para $p < 0,0001$ no teste de Kruskal-Wallis). Houve maior prevalência de microalbuminúria patológica (20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) e macroproteinúria (excreção urinária de albumina acima de 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou 500mg e proteinúria /24 horas): grupo1 11,1% e 2,7% ;grupo 2: 26,3% e 10,5%; e no grupo 3: 20,9% e 25,6%, respectivamente ($p < 0,012$ teste exato de Fischer), Figura 16.

A prevalência de retinopatia também variou conforme a gravidade da polineuropatia periférica sendo a prevalência de retinopatia de base e proliferativa respectivamente: grupo 1, 30,5 e 5,6%; no grupo 2, 47,4 e 0% ; e no grupo 3, 57,8 e 6,7 ($p < 0,042$, chi-quadrado), Figura 16.

A neuropatia autonômica foi também mais freqüente entre os indivíduos portadores de polineuropatia estando presente em 2,56% no grupo 1; 0,0% no grupo 2 e, em 25,81% no grupo 3 ($p < 0,0044$), Figura 16.

História de ulceração em membros inferiores e amputações de membros inferiores distribuíram-se nos grupos conforme se segue: no grupo1: 7,0 e 0%; no grupo2, 0 e 15,0%; e no grupo3, 23,52 e 5,9%, respectivamente ($p=0,29$), Figura 16.

Tabela 13: Características clínicas dos pacientes diabéticos estudados

	Menos de 2 erros	2 a >5,5 erros	≥5,5 erros	p
Número (%)	43 (37,71)	20 (17,54)	51 (44,73)	-
Idade (anos)	35,81±14,61	50,30±15,45	52,64±13,74	0,0001*
Tempo de Diabetes (anos)	11,16±7,39	10,74±8,81	13,01±8,5	0,42*
Sexo Masculino(%)	55,8	40,0	56,8	0,33**
Diabetes Insulino Dependente (%)	69,76	25	21,6	0,0001**
Glicemia (mg%)	143,89±75,22	135,4±43,50	165,48±71,82	0,19***
Frutosamina (%)	3,75±0,79	3,77±0,62	3,67±0,83	0,86***
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	23,93±3,9	25,51±3,89	25,49±3,01	0,16***
Microalbuminúria	16,5 ± 29,18	44,37±77,0	99,42±254,93	0,0001*
Creatinina (mg%)	0,86±0,27	0,92±0,24	0,91±0,25	0,59***
Estesiometria (nº de erros)	0,32±0,56	3,6±1,09	17,43±14,52	0,0001*
Limiar de Sensibilidade Vibratória (mV)	5,0±5,28	8,02±6,38	18,70±15,45	0,0001*
Escore de Sintomas (nº de Sintomas positivos)	1,3±1,54	2,94±2,35	3,6±2,46	0,0001*
História de úlcera em Membros inferiores (%)	6,97	15,0	23,52	0,09**
Amputações (%)	0	0	5,9%	0,29**
Neuropatia Autonômica Cardiovascular (%)	2,56	0,0	25,81	0,0044**
Retinopatia (%) : ausente/de base/proliferativa	63,9/30,5/5,6	52,6/47,4/0	35,5/57,8/6,7	0,012**
Nefropatia (%) : ausente/microalbuminúria/ macroproteinúria	86,1/11,1/2,7	63,2/26,3/10,5	53,5/20,9/25,6	0,042**
Hipertensão Arterial (%)	16,27	30,0	37,8	0,071**

*Anova não paramétrica (Kruskall-Wallis)

** Chi –quadrado ou Teste Exato de Fisher

*** ANOVA

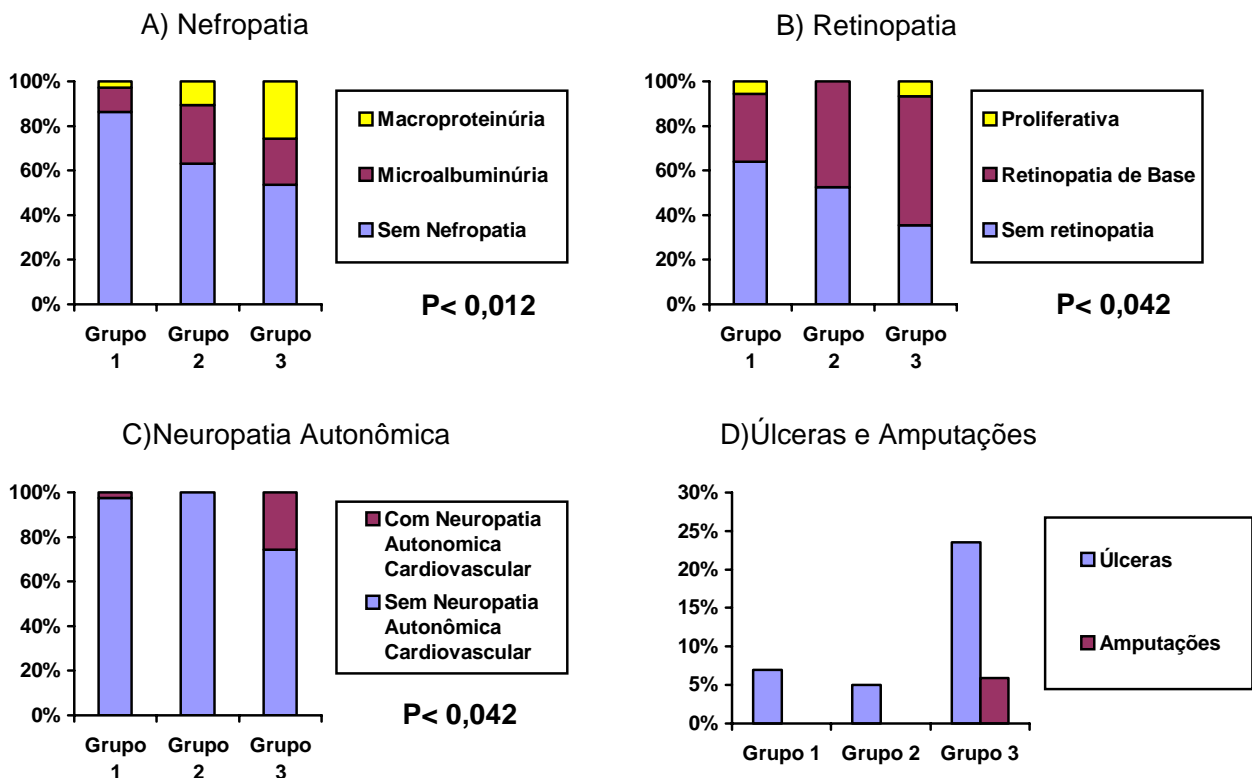


Figura 16: Prevalência das complicações crônicas conforme o número de erros na estesiometria. Grupo 1: até 2 erros, Grupo 2: 2,5 a 5 erros, Grupo 3: 5,5 erros ou

A distribuição dos sintomas de polineuropatia apresentados por nossos pacientes está apresentada na Tabela 13. Houve correlação entre o número de sintomas positivos e o número de erros na estesiometria ($r= 0,48$, $p< 0,0001$, Correlação de Spearman). Muitos sintomas mostraram um percentual crescente de positividade conforme o grupo representado: formigamento, queimação, alfinetadas, câimbras, hiperestesia cutânea, fraqueza, sintomas noturnos, dor em membros inferiores. O inverso ocorreu para a ausência de sintomas que foi observada em 31% dos pacientes do grupo 1, 6,25% no grupo 2 e 7,31 no grupo 3 ($p<0,0022$, teste Exato de Fischer).

Tabela 14 : Percentual de sintomas presentes conforme o resultado da estesiometria

Sintomas Presentes	Grupo1	Grupo2	Grupo3	P (*)
Formigamento (%)	25,58	55,0	58,82	0,0031
Queimação ou dor (%)	9,3	30	41,2	0,0014
Alfinetadas (%)	11,6	50	49,0	0,0001
Cãimbras (%)	23,2	45	56,9	0,004
Hiperestesia cutânea (%)	0	15	25,5	0,0004
Incapacidade de discriminar temperatura (%)	9,30	26,31	18	0,890
História de úlceras (%)	6,97	15,0	23,52	0,09
História de neuropatia (%)	11,62	10,5	22,0	0,38
Fraqueza (%)	4,65	25,0	25,5	0,012
Piora dos sintomas à noite (%)	20,5	4,3	41,3	0,0557
Dor nas pernas ao caminhar (%)	9,5	30,0	43,1	0,0009
Incapacidade de sentir os pés (%)	7,14	5,3	19,1	0,17
Rachaduras nos pés (%)	11,9	21,0	24,5	0,3231
História de Amputação (%)	0	0	5,9%	0,29
Sintomas ausentes (%)	31,7	6,25	7,31	0,0022

(*) Teste exato de Fisher

5.5. Conclusões

Tomando por base nossos achados anteriores podemos dizer que os pacientes que apresentaram entre 2 – 5,5 erros na estesiometria têm provável lesão em 4 a 5 nervos dos membros inferiores e aqueles com 5,5 erros ou mais têm provável lesão em 6 nervos periféricos. A prevalência de polineuropatia em nossa amostra foi de 62,27%; como a lesão em 2 a 3 nervos não pode ser inferida com o uso da estesiometria, os pacientes com menos de 2 erros neste teste foram considerados sem neuropatia ou com neuropatia em grau muito leve. Esta prevalência aproxima-se do encontrado na literatura (Izzo, 1981; Oh, 1984; Rigshospitalet , 1975; Jiminez, Easton, Redford, 1970; Neumann, Schmid, 1997). Os pacientes não identificados com lesões em 2-3 nervos também apresentam menos complicações crônicas e úlceras de membros inferiores.

Em nosso estudo, encontramos alta prevalência de neuropatia autonômica cardiovascular entre os pacientes do grupo 3, da mesma forma que Golbert, 1997, o qual demonstrou que é possível utilizar o monofilamento para o rastreamento de neuropatia

autonômica.

Encontramos uma maior concentração de complicações crônicas entre os pacientes com maior comprometimento nervoso periférico. A associação entre retinopatia e neuropatia já é conhecida de longa data (Pirat, 1977) Também tem sido relatada associação entre retinopatia proliferativa e neuropatia autonômica (Schmid, Schaan e cols. 1995), e entre nefropatia e polineuropatia periférica (Masser, Steenkiste, 1989). A prevalência de hipertensão arterial sistêmica também foi maior entre os pacientes com maior comprometimento neurológico periférico, o que pode estar associado com a maior prevalência de microalbuminúricos neste grupo.

Surpreende o fato de encontrarmos alguns pacientes já com ulcerações entre o grupo de pacientes com sensibilidade tátil normal: como a natureza destas úlceras não foi esclarecida, se vascular ou neuropática, não podemos inferir a partir deste dado, a possibilidade de não identificar pacientes com risco de ulceração neuropática. Por outro lado, amputações foram encontradas somente no grupo de pacientes do grupo 3, e as diferenças não foram estatisticamente significantes (provavelmente devido ao pequeno número de úlceras e amputações na amostra).

A prevalência da maioria dos sintomas tanto os positivos (queimação, alfinetadas, hiperestesia cutânea, câibras, dor nas pernas) quanto os negativos (incapacidade de discriminar temperatura, formigamento, incapacidade de sentir os pés) mostram um crescimento de frequência com a gravidade do envolvimento neurológico, não conseguindo caracterizar formas mais iniciais ou tardias de disfunção sensitiva, o que é compatível com o observado por Dick, Davies e cols. (1997) no estudo de Rochester onde a escala de sintomas (NSS) não foi sensível para diagnosticar evolução da polineuropatia diabética.

Estes resultados, sugerem que a abordagem aqui descrita tenha valor como rastreamento de neuropatia em estudos epidemiológicos e também possa ser útil no

seguimento de pacientes na prática clínica e em estudos onde se avalie o efeito de intervenções terapêuticas sobre a progressão da neuropatia.

7. Conclusões Gerais

Conclusões Gerais

O atendimento de pacientes diabéticos nos remete a duas realidades conflitantes: de um lado o avanço do conhecimento nos permite hoje identificar as complicações crônicas do *Diabetes Mellitus* e oferecer ao paciente métodos que evitem as conseqüências mais danosas destas complicações; ao mesmo tempo o atendimento ao diabético tem adquirido tal complexidade que se reflete em custo elevado. A preocupação com estes custos tem sido uma constante, mesmo em países sem problemas econômicos graves como o Brasil (Johnson, 1998). Estima-se que o custo mundial do Diabetes Mellitus esteja em 2-3% do total investido no mundo em saúde (King, Zimmet, 1994)

No caso da neuropatia diabética seguindo-se a recomendação da conferência de San Antônio (1988) o diagnóstico necessitaria de estudo eletroneurográfico, testes autonômicos, testes de sensibilidade e relatório de sintomas. Na proposta de estadiamento da neuropatia diabética no estudo de Rochester (Dyck, Karnes, 1992) a complexidade do protocolo, desenvolvido para ser aplicado por neurologistas, e compondose também de 5 baterias de testes, dificultaria seu uso na prática clínica, embora possa ser adequado à pesquisa em estudos envolvendo pequeno número de pacientes.

Mais adequada a nossa realidade é a proposta de Michigan (Feldman, Stevens e cols., 1994), mas que conforme demonstramos pode ser simplificada sem perda de sensibilidade e especificidade.

Apesar das dificuldades o diagnóstico de neuropatia diabética é muito importante porque: 1) é a complicação mais freqüente do *Diabetes Mellitus*, 2) as úlceras de membros inferiores e amputações acometem 15% dos pacientes ao longo de suas vidas 3) nos EUA,

a prevalência de pacientes diabéticos amputados é de 2,8 % durante suas vidas (Mayfield, Reiber, 1998) 4) a neuropatia autonômica está associada a mau prognóstico, devido a associação com morte súbita, outras complicações do *Diabetes Mellitus* e inúmeras dificuldades de manejo clínico (diarréias, hipoglicemias, descontrole metabólico, hipotensão postural etc.) 5) a polineuropatia diabética pode estar associada com dor lancinante que pode ser responsável por abuso de analgésicos e até suicídio. Estes problemas uma vez diagnosticados poderiam levar a implementação de: 1) medidas simples e baratas que podem reduzir as taxas de amputação em 85% 2) medidas que determinam uma economia de recursos (através da redução do custo de amputações) 3) detecção dos pacientes em risco de neuropatia autonômica cardiovascular reduzindo a sua morbidade e talvez tendo impacto na redução da morte súbita .

Os objetivos maiores desta linha de pesquisa são: conhecer a história natural da neuropatia, desenvolver técnicas de avaliação possíveis de ser utilizadas em nosso meio pela maior parte dos profissionais que atendem diabéticos, e no futuro estudar terapêuticas que reduzam a evolução desta complicação do *Diabetes Mellitus*.

A idéia da adaptação de um computador Apple, antigo e sem uso para facilitar a pesquisa da neuropatia autonômica cardiovascular, foi originária de um artigo de um grupo italiano onde este computador foi adaptado para o diagnóstico de neuropatia diabética através da análise espectral da frequência cardíaca. A pesquisa de uma forma para acessar a sensibilidade tátil de modo quantitativo através do uso do monofilamento surgiu sobretudo da dificuldade de adquirir um número maior de aparelhos que avaliassem quantitativamente a sensibilidade vibratória (*Biothesiometer*), cuja unidade tem um custo de aproximadamente seiscentos dólares, enquanto o monofilamento não atinge 30 reais. Além disso, há vantagens do monofilamento em relação ao *Biothesiometer* no que se refere ao transporte, já que o monofilamento tem o tamanho de uma caneta podendo ser permanentemente

mantido no bolso.

Conforme o "I Censo Brasileiro de Diabetes", de 1988, encontramos que 7,9 % da população brasileira acima de 30 anos é portadora de *Diabetes Mellitus*, o que representava na época aproximadamente 4.500.000 pessoas. Sabendo-se que a taxa anual de amputação na população diabética varia de 5,1 a 8,1 por 1000 pessoas portadoras desta doença (Mayfield, Reiber e cols., 1998), teremos no país de 229.500 a 364 500 amputações não traumáticas por ano, 50% delas de artelhos e as demais, amputações maiores. A redução desta taxa em 85% representaria 195 075 a 309 825 amputações a menos, beneficiando não só a população diabética como também toda a população que necessita de leitos hospitalares. É claro que para isto é necessário além de identificar os pacientes com neuropatia investir em um trabalho educativo e tratamento agressivo das úlceras e das deformidades nas etapas iniciais. Há experiências internacionais (McCabe, Steevenson, Dolan, 1998) que demonstram ser possível atingir estas metas. Além disso, um trabalho que visa "salvar o pé diabético" através do tratamento precoce das úlceras tem sido desenvolvido em Brasília (Pedrosa, 1998).

Estas considerações sinalizam para a importância da descrição de técnicas simples de diagnóstico e estadiamento das neuropatias, e que as mesmas sejam padronizadas em nosso meio, reprodutíveis e de baixo custo, como aqui descrevemos.

Nossa proposta deverá ser submetida ainda a uma avaliação através de um estudo de coorte. Neste poderemos definir o tempo médio no qual ocorrem alterações dos resultados obtidos com o monofilamento de 10 gramas e a partir daí delinear estudos com intervenções terapêuticas.