



**MARCIO JOÃO FRANK AMARAL**

**PREVALÊNCIA E FATORES RELACIONADOS AO  
COMPROMETIMENTO DOS NERVOS PERIFÉRICOS EM  
DIABÉTICOS TIPO II ASSINTOMÁTICOS**

**LAVRAS-MG  
2019**

**MARCIO JOÃO FRANK AMARAL**

**PREVALÊNCIA E FATORES RELACIONADOS AO COMPROMETIMENTO DOS  
NERVOS PERIFÉRICOS EM DIABÉTICOS TIPO II ASSINTOMÁTICOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração em neurobiologia experimental, para obtenção do título de Mestre.

Orientador  
Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges

**LAVRAS-MG  
2019**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Amaral, Marcio João Frank.

Prevalência e fatores relacionados ao comprometimento dos nervos periféricos em  
diabéticos tipo 2 assintomáticos / Marcio João Frank Amaral. - 2019.

73 p. : il.

Orientador(a): Bruno Del Bianco Borges.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2019.  
Bibliografia.

1. diabetes mellitus tipo 2. 2. neuropatia diabética. 3. nervo sural. I. Borges, Bruno Del  
Bianco. II. Título.

**MARCIO JOÃO FRANK AMARAL**

**PREVALÊNCIA E FATORES RELACIONADOS AO COMPROMETIMENTO DOS  
NERVOS PERIFÉRICOS EM DIABÉTICOS TIPO II ASSINTOMÁTICOS  
PREVALENCE AND FACTORS RELATED TO COMMITMENT OF PERIPHERAL  
NERVES IN ASYMPTOMATIC TYPE II DIABETICS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração em neurobiologia experimental, para obtenção do título de Mestre.

APROVADO em 28 de agosto de 2019

Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges (UFLA)  
Profa. Dra. Camila Souza de Oliveira Guimarães  
Profa. Dra. Grazielle Caroline da Silva

Orientador  
Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges

**LAVRAS-MG  
2019**

Dedico este trabalho à:

Divaldo Franco, luz cristã que me indica o caminho!

Raquel Ramos, alma gêmea, inspiração para a minha vida!

Minha máxima gratidão.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à força criadora do Universo pelo momento único.

Agradeço aos meus pais, Célio Lima Amaral e Vilma Frank Amaral pela educação que me proporcionaram e ao meu avô Honor Frank por despertar em mim o gosto pela ciência.

À Universidade Federal de Lavras, especialmente ao Departamento de Ciências da Saúde, pela oportunidade.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Bruno Del Bianco Borges, por seus conhecimentos e indo além, também suas características de disciplina e exigência, que ressaltam sua personalidade vencedora e sua humildade em compartilhar com seus alunos o denodo como força de superação das adversidades.

Ao Prof. Dr. Fernando Ferrari pela cordialidade e pelo incentivo e apoio como exemplo de amor e comprometimento por seu ofício.

À Profa. Dra. Ana Paula Peconick pelo compartilhamento de conhecimentos e experiências, mas principalmente pela cordialidade e simplicidade em nossos encontros presenciais.

Ao Prof. Dr. Luciano Pereira que lapidou nossa forma de buscar conhecimento adequado ao tema pesquisado e uso de ferramentas virtuais de pesquisa bibliográfica.

À Profa. Dra. Camila Guimarães e Prof. Dr. Rodrigo de Moura pelas valiosas observações para a finalização desta dissertação.

Ao Prof. Marcelo Carrara, secretário de saúde do município de Santo Antônio do Amparo, pela solicitude e disposição no apoio a pesquisa em seu município.

À Sra. Maria Bernadete Bortone de Souza, secretária de saúde do município de Caxambu, e a Sra. Maria Fatima Silva Pereira Oliveira, da Policlínica de Caxambu

Agradeço aos enfermeiros, agentes de saúde e a todos que trabalham no Programa de Saúde da Família dos municípios de Lavras e Caxambu pelo apoio recebido e encaminhamentos.

Agradeço ao Hospital Júlio Sanderson de Aiuruoca pelo apoio recebido.

Agradeço aos colegas do curso de mestrado, em especial a Alenir de Sales e Moisés Azevedo pelas sugestões e grande incentivo e exemplo de fé.

Aos voluntários da pesquisa, que em mim confiaram para realizar os exames propostos. A todos que direta ou indiretamente participaram da conclusão desse trabalho.

“Quando a situação for boa, desfrute-a. Quando a situação for ruim, transforme-a. Quando a situação não puder ser transformada, transforme-se.” Viktor Frankl

## RESUMO

O diabetes mellitus tem grande importância pela alta prevalência na população mundial e a neuropatia diabética é uma complicação de alta morbidade e corresponde a setenta por cento das amputações não traumáticas, desta forma o diagnóstico precoce e o conhecimento de fatores relacionados a maior prevalência da neuropatia é de suma importância para o entendimento e prevenção ao curso da doença. Assim, a hipótese do presente estudo é a existência do comprometimento de nervos periféricos em pacientes diabéticos assintomáticos para neuropatia e que esta alteração esta relacionada com sedentarismo, hipertensão, alto índice glicêmico e tabagismo. **Objetivos:** a) Avaliar a prevalência do gênero masculino e feminino em diabéticos inscritos nos programas de saúde dos municípios pesquisados; b) Avaliar a prevalência do comprometimento do sistema nervoso periférico em pacientes diabéticos tipo II assintomáticos para neuropatia; c) demonstrar a relevância da história clínica, do exame neurológico e eletroneuromiográfico para o diagnóstico precoce e d) Correlacionar fatores comportamentais e bioquímicos com a ocorrência da neuropatia periférica. **Metodologia:** Participaram do estudo 365 pacientes diabéticos tipo II, que através dos critérios de exclusão, foram selecionados 184 diabéticos assintomáticos para neuropatia. A coleta de dados foi realizada em uma única etapa, constando a anamnese dirigida, exame clínico e neurológico: incluindo escala de Michigan adaptada, estesiometria e eletroneuromiografia. Foi analisado o nervo sural, quanto a latência, amplitude e velocidade do potencial de ação muscular composto. Além disso, o comprometimento neural foi relacionado ou não a variáveis: gênero, idade, tempo do diabetes, atividade física, tabagismo, hipertensão arterial, glicemia em jejum, HDL-colesterol, creatinina e triglicérides. Para mensurar o impacto das variáveis foi realizada uma análise univariada via regressão logística, implementando-se o método Stewise (Backward e Forward). Análises bivariadas e sequencial modelo de regressão logística foram realizados visando um nível de significância menos que 5% ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** verificou alta prevalência (68,22%) de pacientes diabéticos do sexo feminino. Além disso, foi observado também que 39,23% dos pacientes diabéticos assintomáticos para neuropatia já apresentavam alteração da condução do impulso elétrico no nervo periférico, ou seja, pacientes diabéticos assintomáticos já apresentam neuropatia subclínica e que esta neuropatia está relacionada com alto índice glicêmico, tabagismo, hipertensão arterial, idade e sedentarismo. **Conclusão:** A prevalência da neuropatia periférica em diabéticos tipo II assintomáticos é expressiva e esta alteração está relacionada aos hábitos de vida (sedentarismo), co-morbidades (hipertensão arterial), tabagismo, falta de controle glicêmico adequado e a idade. A promoção de uma política pública e conscientização do diagnóstico precoce tem grande relevância para evitar a grande morbimortalidade desta enfermidade. O estudo neurográfico tem valor preditivo nas polineuropatia diabética distal e simétrica em indivíduos assintomáticos.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus; Neuropatia diabética; Eletroneuromiografia; Nervo sural

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is of great importance because of the high prevalence in the world population and diabetic neuropathy is a complication of high morbidity and corresponds to seventy percent of non-traumatic amputations, so early diagnosis and knowledge of factors related to higher prevalence of neuropathy is very important for understanding and preventing the course of the disease. Thus, the hypothesis of the present study is the existence of peripheral nerve commitment in asymptomatic diabetic patients for neuropathy and that this change is related to sedentary lifestyle, hypertension, high glycemic index and smoking. **Objectives:** a) to evaluate the prevalence of male and female diabetics; b) to evaluate the prevalence of peripheral nervous system injury in asymptomatic type II diabetic patients for neuropathy; c) demonstrate the relevance of clinical history, neurological and electroneuromyographic examination for early diagnosis; and d) Correlate behavioral and biochemical factors with the occurrence of peripheral neuropathy. **Methods:** A total of 365 type II diabetic patients participated in the study. Through the exclusion criteria, 184 asymptomatic diabetics for neuropathy were selected. Data collection was performed in a single step, including directed anamnesis, clinical and neurological examination: including adapted Michigan scale, esthesiometry and electroneuromyography. The sural nerve was analyzed for latency, amplitude and velocity of the compound muscle action potential. In addition, neural injury was related or not to variables: gender, age, diabetes time, physical activity, smoking, hypertension, fasting glucose, HDL-cholesterol, creatinine and triglycerides. To measure the impact of the variables an univariate analysis was performed via logistic regression, implementing the Stewise method (Backward and Forward). Bivariate analyzes and sequential logistic regression model were performed aiming at a significance level of less than 5% ( $p < 0.05$ ). **Results:** observed a high prevalence (68.22%) of female diabetic patients. In addition, it was also observed that 39.23% of asymptomatic diabetic patients for neuropathy already had altered electrical impulse conduction in the peripheral nerve, that is, asymptomatic diabetic patients already have subclinical neuropathy and that this neuropathy is related to high glycemic index, smoking, hypertension, age and sedentary lifestyle. **Conclusion:** The prevalence of peripheral neuropathy in asymptomatic type II diabetics is significant and is related to lifestyle (sedentary lifestyle), comorbidities (hypertension), smoking, lack of adequate glycemic control and age. The promotion of a public policy and awareness of early diagnosis has great relevance to avoid the great morbidity and mortality of this disease. Neurographic study has predictive value in distal and symmetrical diabetic polyneuropathy in asymptomatic individuals.

**Keywords:** Diabetes mellitus; Diabetic neuropathy; Electroneuromiography; Sural nerve.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –Representação esquemática do nervo periférico.....	21
Figura 2 - Representação esquemática de diferentes tipos de fibras sensoriais de nervos periféricos. Nomenclatura, diâmetro, velocidade e tipo de receptor sensorial. Fibras A $\alpha$ do grupo I, seguidas pelas fibras dos grupos II (A $\beta$ ), III (A $\delta$ ) e IV (C).....	22
Figura 3 - Ilustração de um recorte tridimensional e ampliado da pele com destaque para os receptores cutâneos.....	23
Figura 4 - Mecanismo unificado de dano celular induzido pelo fenótipo hiperglicêmico. ROS - espécies reativas de oxigênio; PARP - poli ADP ribose polimerase; GAPDH - Gliceraldeído 3 fostato desidrogenase; AGES - produtos avançados da glicosilação não enzimática; PKC – proteína quinase C.....	26
Figura 5 - Ilustração do microambiente em que ocorre o suprimento vascular de um nervo periférico.....	28
Figura 6 - Representação do local de coleta de dados obtida durante análise dos pacientes. Observa-se o ambiente em que o eletroneuromiógrafo foi utilizado.....	34
Figura 7 - Representação do Estesiômetro por monofilamento de Semmes-Weinstein utilizado para análises de sensibilidade cutânea.....	37
Figura 8 - Demonstração esquemática para a colocação dos eletrodos de captação do potencial de ação sensitivo do nervo sural.....	37
Figura 9 - Representação do aparelho eletroneuromiógrafo VeCon de 4 canais com frequência de 48kHz/canal da marca Emsa conectado a um notebook.....	38
Figura 10 - Imagem obtida durante a coleta de dados, demonstrando o posicionamento dos eletrodos e aparelhagem de captação do sinal.....	39
Figura 11 - Imagem obtida durante a coleta de dados, demonstrando a tela do aparelho.....	39
Figura 12 - Fotografia obtida durante a coleta de dados, mostrando o potencial de ação da unidade motora.....	40
Figura 13 - Porcentagem de pacientes com diabetes mellitus pertencentes ao gênero feminino ou masculino.....	42
Figura 14 - Porcentagem de pacientes com diabetes mellitus pertencentes ao gênero feminino ou masculino.....	42
Figura 15- Concentração plasmática de lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-colesterol) de pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.....	44
Figura 16 - Concentração plasmática de triglicérides de pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.....	44
Figura 17 - Concentração plasmática de creatinina de pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.....	45
Figura 18 - Porcentagem de pacientes diabéticos com neuropatia assintomática que possuem ou não o hábito de tabagismo.....	47
Figura 19 - Porcentagem de pacientes diabéticos com neuropatia assintomática que praticam ou não atividade física.....	47

Figura 20 - Porcentagem de pacientes diabéticos com neuropatia assintomática que apresentam ou não hipertensão arterial.....	48
Figura 21 -Média de idade dos pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.....	48
Figura 22 -.Concentração plasmática de glicose de pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.....	49
Figura 23 -Demonstração dos fatores de risco e proteção para ocorrência na neuropatia.....	50

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação das neuropatias diabéticas.....	25
Tabela 2 - Descrição das variáveis qualitativas dos pacientes diabéticos assintomáticos para neuropatia.....	43
Tabela 3 - Descrição das variáveis quantitativas dos indivíduos.....	43
Tabela 4 - Comparação das variáveis explicativas entre os indivíduos com e sem neuropatia.....	46
Tabela 5 - Fatores que influenciam a neuropatia.....	51

## LISTA DE SIGLAS

ADA Associação Americana de Diabetes

AGE Produtos avançados da glicosilação não enzimática

DM Diabetes mellitus

DMII Diabetes mellitus tipo II

DP Desvio-padrão

GAPDH Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase

HDL-C High DensityLipoproteinsCholesterol

MEEN Mini exame do estado mental

MNSI Michigan NeurophatyScreeningInstrument

NDNeuropatiadiabética

PARP Poli ADP-ribose polimerase

PKC Proteína quinase C

PNDS Polineuropatia distal e simétrica

PRISMA PreferredReportingItems for SystematicReviewsand Meta-Analyses

ROS Espécies reativas de oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>15</b>
2.1 Diabetes Mellitus .....	15
2.2 Nervo periférico.....	19
2.3 Polineuropatia diabética .....	24
2.3.1 Classificação das neuropatias diabéticas.....	24
2.3.2 Etiopatogenia .....	25
2.4 Eletroneuromiografia.....	30
<b>3 OBJETIVO .....</b>	<b>32</b>
3.1 Objetivo Geral .....	32
3.2 Objetivo Específico.....	32
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
4.1 Desenho do Estudo .....	33
4.2 Local da coleta de dados .....	33
4.3 Seleção da amostra .....	34
4.3.1 Pacientes diabéticos em totalidade.....	34
4.3.2 Critérios de inclusão.....	34
4.3.3 Critérios de exclusão .....	35
4.4 Termo de consentimento livre e esclarecido .....	35
4.5 Termo de anuência .....	35
4.6 Comitê de ética .....	35
4.7 Coleta de dados.....	36
4.9 Análise estatística .....	40
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
5.1 RESULTADOS.....	41
5.1.1 Análise descritiva.....	41
5.1.2 Fatores que Influenciam na Neuropatia (Análise Univariada) .....	45
5.1.3 Regressão logística (análise multivariada) .....	50
5.2 DISCUSSÃO .....	52
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>63</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética (ND) tem apresentação muito heterogênea e as anormalidades eletroneurográficas encontradas no sistema nervoso periférico podem ser clinicamente assintomáticas. Da mesma forma, seus mecanismos fisiopatológicos, instalação e evolução clínicas são muito diversificados (GREENE et al., 1992). O diagnóstico da ND é de exclusão e neuropatias não diabéticas devem ser especificamente tratadas e podem estar presentes em pacientes diabéticos (POP-BUSUI et al., 2017).

Nas últimas décadas, com surgimento de novos meios diagnósticos, entre eles: a escala de Michigan, a estesiometria e a eletroneuromiografia, ajudaram a diagnosticar estas alterações com maior precisão. Além disso, a compreensão molecular da doença a partir de hipóteses metabólicas levantadas e suas associações, trouxeram um melhor entendimento e busca de novos meios de tratamento e prevenção (STETTNER et al., 2017).

Devido ao exponencial aumento de diabéticos no mundo, especialmente do tipo II, é previsível que a ND acompanhe tal aumento e a principal consequência disso é o aumento dos já alarmantes índices de amputação não traumáticas ligadas ao diabetes mellitus tipo II (DMII) (ABBOTT et al., 2011).

Estima-se que na década passada, o gasto anual nos Estados Unidos da América, com a ND e complicações da mesma, tenha atingido quase 11 bilhões de dólares (GORDOIS et al., 2013). Além disso, é relevante lembrar que a morbidade e incapacidade da ND compromete a capacidade de trabalho, sendo assim, sua prevenção precoce adquire importância econômica, além de clínica (BOULTON, 2013).

Já está sendo observado que as complicações neuropáticas surgem precocemente, apesar do conceito que a ND seja uma complicação crônica (ROTA et al., 2007). Com isso, o diagnóstico de DMII e ND deve ser investigado para os sintomas das neuropatias idiopáticas, pois cerca de 25 a 62% destes pacientes apresentam pré-diabetes. Além disso, cerca de 18 a 40% dos indivíduos que apresentam pré-diabetes têm neuropatia periférica assintomática (ZIEGLER et al., 2008).

A forma mais comum de apresentação da ND é a polineuropatia distal e simétrica (PNDS), que se desenvolve de forma lenta e gradual, comprometendo inicialmente as fibras finas e atingindo cerca de 50% dos pacientes com DMII e possivelmente já presente nos pré-diabéticos ou diabéticos assintomáticos para neuropatia (DYCK et al., 1993). Fatores ligados à alimentação, sedentarismo, síndrome metabólica e obesidade, tem demonstrado aumento na prevalência desta complicação (RIANDINI et al., 2018).

Métodos eletrofisiológicos, são considerados “padrão ouro” no diagnóstico precoce da PNDS, observando condução nervosa e distinguindo a neuropatia como axonal ou desmielizante (WEISMAN et. al., 2013).

Assim, o presente trabalho demonstra a existência do comprometimento de nervos periféricos em pacientes diabéticos assintomáticos para neuropatia e que esta alteração esta relacionada com sedentarismo, hipertensão, alto índice glicêmico e tabagismo.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Diabetes Mellitus

O termo diabetes tem origem na palavra grega *διαβήτης*(sifão), significando qualquer aparato ou mecanismo onde passa água. O termo foi utilizado primeiramente por Aretaeus, médico que viveu na Grécia entre os anos 80 e 138 d.C., o qual criou o termo diabetes mellitus para fazer referência ao gosto adocicado da urina dos pacientes, embora já em 1500 antes de Cristo, médicos egípcios descreveram casos de pessoas que urinavam muito e emagreciam até a morte (PORETSKY, 2009).

Só em 1776, o médico Matthew Dobson criou método para determinar glicosúria (concentração de glicose na urina), que até então era diagnosticada pelo sabor doce da urina e livrou os médicos de prová-la. Entretanto, a doença foi reconhecida como entidade nosológica só em 1812 (BOUCHARD, 1884; PORETSKY, 2009).

Em 1910, o fisiologista inglês Edward Sharpey-Schafer demonstrou que o diabetes seria causado pela deficiência de uma única substância química, produzida no pâncreas pelas células das ilhotas de Langerhans, batizando-a como insulina, derivado da palavra latina *insula*, que significa ilha (HARRISON,2013). Em 1921, Frederick Banting e Charles Best administraram extratos de células das ilhotas de Langerhans de cães saudáveis em cães diabéticos e demonstraram redução na concentração plasmática de glicose nos animais diabéticos (PORETSKY, 2009).

Porém já em 1864, o diabetes mellitus era associado à neuropatia periférica, alteração causada pelo comprometimento dos axônios e/ou mielina dos nervos periféricos, causando retardo no impulso nervoso e promovendo alterações motoras, sensitivas ou sensitivo-motoras. Bouchard em 1884 demonstrou a perda dos reflexos tendinosos em membros inferiores e em 1893 a neuropatia diabética teve sua primeira classificação, quando Leyden subdividiu a neuropatia em formas sensitivas e motoras (LEYDEN, 1893).

O diabetes mellitus (DM) é um conjunto de transtornos metabólicos, definido pelo fenótipo hiperglicêmico e que possui apresentação clínica variada. De um modo geral, esta enfermidade apresenta os sintomas da tríade clássica, com polidipsia, polifagia e poliúria. Além disso, o paciente pode apresentar infecções superficiais, emagrecimento, ambliopia e fraqueza. No entanto, a ausência de sintomas pode levar ao atraso no diagnóstico, acarretando em maiores prejuízos ao organismo. Estas apresentações clínicas podem variar desde acometimentos agudos, como a cetoacidose e coma diabético, que podem evoluir ao óbito, até comprometimento crônico com lesões vasculares em múltiplos sistemas, sendo os mais afetados os sistema urinário, nervoso e retina (HARRISON, 2013).

O entendimento da fisiopatologia do diabetes se dá através do conhecimento do mecanismo de ação da insulina sobre seu receptor, com consequente aumento da permeabilidade celular à glicose e diminuição da glicemia, bem como, a secreção de insulina pelo pâncreas (POP-BUSUI et al., 2017).

O pâncreas é uma glândula retroperitoneal, com função tanto endócrina quanto exócrina, e que possui duas principais ações: 1) produção de insulina, hormônio que regula a glicose plasmática e 2) produção de enzimas digestivas, que promovem a digestão dos alimentos em partículas menores capazes de serem absorvidas pelo organismo. Existem 4 tipos de células no pâncreas endócrino formando as ilhotas de Langerhans, sendo oitenta por cento dessas células denominadas beta e que produzem insulina, as demais produzem, somatostatina, glucagon e grelina (HARRISON, 2013).

A glicose, monossacarídeo utilizado pelo organismo como fonte energética, é a principal molécula estimulante da secreção de insulina. Além disso, a insulina também pode ser secretada mediante a ação de diversos hormônios, neurotransmissores e outros nutrientes (WRIGHT et al., 2011). A secreção de insulina, estimulada pela glicose, se dá por ação de um mecanismo transportador facilitador da entrada de glicose nas células beta. Esses transportadores (GLUTs) compreendem proteínas que compõem a membrana de diversos órgãos, e são um dos responsáveis pelo transporte dos monossacarídeos através das membranas, sendo essas proteínas transportadoras pertencentes a uma família de transportadores (GLUT1 - GLUT14) e são classificadas de acordo com características funcionais e distribuição tecidual (GORDOIS et al., 2013).

Os GLUTs têm capacidade de realizar fluxo bidirecional de glicose, por difusão facilitada, direcionada pelo gradiente de concentração da molécula. Nas células beta-

pancreáticas, o influxo de glicose ocorre através do GLUT2, e isto representa um importante passo no mecanismo de secreção da insulina induzida pela glicose (JAMES et al., 1988).

Com a entrada de glicose na célula beta-pancreática, esta sofre fosforilação e se transforma em glicose-6-fosfato, que através da glicólise irá gerar ATP, aumentando a fração ATP/ADP no citoplasma. Essa relação ATP/ADP aumentada provoca o fechamento dos canais de potássio, que irá alterar o potencial de membrana e promover despolarização da membrana celular, que irá provocar abertura de canais de cálcio, sensíveis à voltagem. O aumento do influxo de cálcio para as células beta resulta em desencadeamento do processo exocitótico de vesículas contendo insulina e consequente secreção de insulina (COLLOMBAT et al., 2006).

A insulina exerce sua função se ligando a unidade alfa do seu receptor proteico de membrana, ativando-o e promovendo autofosforilação das unidades beta intracitoplasmáticas; em seguida, há ativação da tirosina cinase local, que fosforila diversas outras enzimas chamadas de substratos do receptor de insulina, que apresentam variabilidade tecidual, podendo ativar ou inativar enzimas e modular a maquinaria metabólica (ABEL et al., 2001). Os efeitos da ligação da insulina são instantâneos, aumentando acentuadamente a captação de glicose nos músculos e tecidos adiposos. Esta ativação promove incursão de várias vesículas citoplasmáticas contendo transportadores proteicos de glicose (GLUT-4), que se ligam a membrana celular (RIBEIRO et al., 2009).

As células musculares utilizam a glicose e ácidos graxos durante a atividade muscular leve e durante a realização de exercícios moderados ou intensos, não necessitam de insulina em grandes quantidades, pois atividades físicas praticadas regularmente estimulam a translocação dos GLUT-4 e promovem captação de glicose e redução da sua concentração sanguínea (HELLMAN, 2009).

Após a ingestão de alimentos, o pâncreas aumenta a disponibilidade de insulina plasmática, por consequência, a célula muscular utiliza preferencialmente a glicose e não os ácidos graxos, que serão utilizados nos períodos entre as refeições. A glicose que não foi utilizada pelo músculo, é armazenada em forma de glicogênio, para posterior utilização (COLLOMBAT et al., 2006).

A insulina também armazena a glicose no fígado sob a forma de glicogênio, inativando a fosforilase hepática, enzima que quebra o glicogênio hepático em glicose, e aumenta a atividade da enzima glicoquinase, promovendo a fosforilação inicial da glicose, para posterior armazenamento na célula hepática. A insulina aumenta a atividade da glicogênio sintetase para formar moléculas de glicogênio, aumentando a quantidade de glicogênio hepático (LIN et al., 2010).

Assim, a secreção de insulina é elevada quando há aumento da oferta de carboidratos e tem como função, armazenar glicose no fígado e também nas células musculares, sob a forma de glicogênio. Quando o armazenamento de glicose sob a forma de glicogênio alcança sua capacidade hepática e muscular máxima, o excesso de glicose é convertido em ácidos graxos, e transformado em triglicerídeos, os quais posteriormente são transportados por lipoproteínas de densidade muito baixa para os tecidos adiposos (ABEL et al., 2001). A insulina ativa a lipoproteína lipase nos capilares do tecido adiposo e ocorre quebra de moléculas de triglicerídeos transportadas pelas lipoproteínas no fígado, dando origem a ácidos graxos, os quais são absorvidos pelos adipócitos, e convertem novamente em triglicérides e são armazenados (HELLMAN, 2009).

A insulina também exerce efeito sobre a captação de aminoácidos pelas células e transformação em proteínas, além de inibir o catabolismo proteico nas células. O núcleo celular, sob efeito da insulina, aumenta a transcrição de sequências de DNA sintetizando proteínas importantes no metabolismo enzimático relacionado ao armazenamento de carboidratos, gorduras e proteínas (OLIVEIRA et al., 2001)

O sistema nervoso utiliza diretamente a glicose por difusão, não necessitando da intervenção insulínica, no entanto a glicemia precisa se manter estável para que não ocorram sintomas de hipoglicemia, como irritabilidade, convulsões e até o coma (SCHWARTZ et al., 2013).

Com isso, alterações fisiológicas da secreção de insulina, disfunção das células beta pancreáticas e/ou falhas no mecanismo de ação da insulina sobre seu receptor, levam a alteração da homeostase glicêmica e conseqüentemente ao diabetes mellitus (WEISMAN et al., 2013).

A enfermidade de DM é descrita basicamente de duas formas: DM tipo 1, também chamado insulino dependente, juvenil ou de início na infância, o qual corresponde a menos de 10% dos casos. Está associado à produção deficiente de insulina pelas células beta-pancreáticas e possui importante fator genético, podendo ser hereditário. Já o DM tipo 2, também chamado não insulino dependente ou de início na vida adulta, representa em torno de 90% dos casos, associando-se a graus variáveis de resistência dos receptores periféricos à insulina e comprometimento da secreção da mesma (BOULTON, 2013). Além disso, não devemos esquecer que há outra forma de diabetes peculiar, a gestacional, caracterizada pelo desenvolvimento de resistência à insulina, mais frequente no último trimestre da gestação, e que deve ser diagnosticado previamente e acompanhado no pré-natal (RYAN, 2011).

O diagnóstico precoce do diabetes mellitus é crítico e o controle de fatores de risco potenciais, através da manutenção da glicemia normal, alimentação saudável, bem como a

prática regular de exercícios físicos, podem diminuir as morbidades e também a mortalidade desta doença (NASCIMENTO et. al., 2016).

Estima-se que em todo o mundo, a forma mais comum de diabetes mellitus, o tipo 2, irá acometer em torno de 366 milhões de pessoas em 2030, segundo expectativa divulgada pela Organização Mundial da Saúde e o Brasil ocupa a quarta posição mundial em prevalência de diabetes(WILD et al., 2004; HERNÁNDEZ et, al., 2014).

O DM tipo 2, está relacionado a resistência a insulina, podendo ocasionar em disfunção das células beta-pancreáticas, e se instalando quando a produção de insulina não conseguir compensar a resistência, causando a hiperglicemia. Alguns fatores tem sido descrito e relacionados a resistência à insulina, como por exemplo: inflamação dos adipócitos, obesidade, esgotamento do retículo endoplasmático, alterações epigenéticas e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (PRENTKI; JUNIOR, 2006).

A alteração na fisiologia da secreção e ação da insulina, na maioria das vezes, é ocasionada por peso corporal excessivo e sedentarismo, as quais levam a hiperglicemia que irá ocasionar em alterações metabólicas, e que a longo prazo, promovem alterações em órgãos alvo, como retina, sistema nervoso central e periférico, rim e sistema vascular como um todo (OLIVEIRA; JÚNIOR; VENCIO, 2018).

O comprometimento do sistema nervoso periférico está presente em cerca da metade dos indivíduos diabéticos, sendo a forma de polineuropatia distal e simétrica a mais comum encontrada (STETTNER et al., 2017). Por ser uma enfermidade de longa duração, o surgimento sintomático da neuropatia se correlaciona ao tempo de instalação da disfunção, glicemia, obesidade, tabagismo e alterações vasculares como hipertensão arterial (EMANUEL et al., 2017). Além disso, metade destes pacientes que possuem neuropatia podem ser assintomáticos (BOULTON, 2005).

A ND é definida como a presença de sinais e sintomas de comprometimento do nervo periférico em pacientes diabéticos, após outras causas de disfunção nervosa serem excluídas. Através de estudos clínicos, é sugerido o diagnóstico quando presente uma ou duas anormalidades incluindo testes quantitativos e estudo eletrofisiológico (ASSOCIATION; NEUROLOGY, 1988).

## **2.2 Nervo periférico**

Os nervos são anatomicamente formados a partir de prolongamentos de vários axônios de corpos celulares neuronais, presentes, na maioria das vezes, em gânglios ou núcleos, e conduzem os impulsos elétricos de todos os órgãos do corpo humano para o sistema nervoso

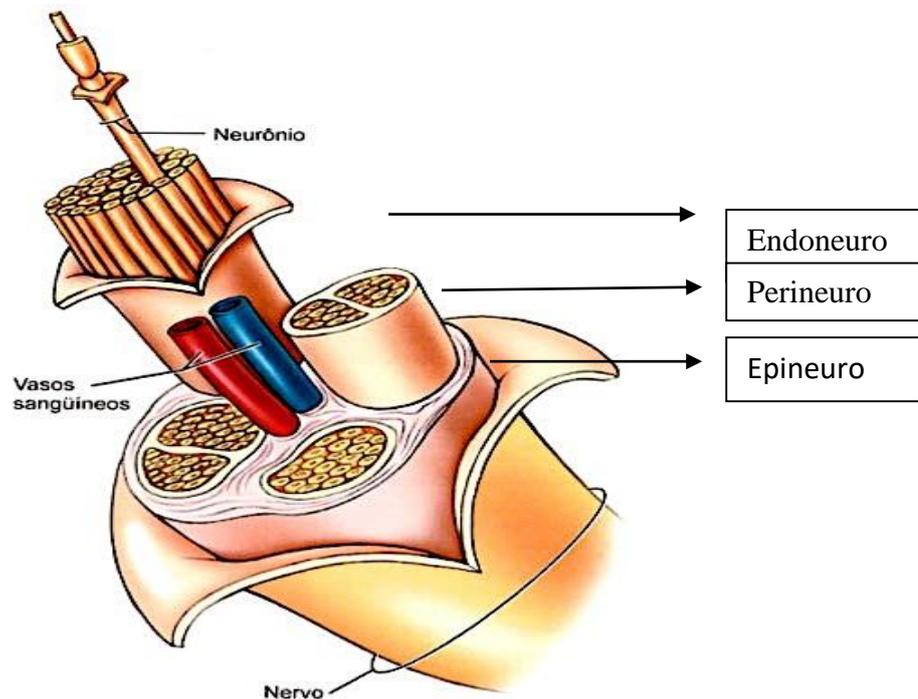
central (SNC), e/ou impulsos do encéfalo ou medula espinhal para todas as partes do organismo(MOORE et al., 2014).

Estes axônios, em sua maioria, são envolvidos por células gliais denominada de células de Schwann. Estas células formam dobras múltiplas sobre os axônios, dando origem a bainha de mielina, que tem como principal função, acelerar a velocidade de condução do impulso nervoso. Existem regiões entre as células de Schwann denominadas nódulos de Ranvier, local onde ocorre alteração do potencial de membrana e despolarização da membrana, e com isso permite a rápida propagação do impulso nervoso, denominada condução saltatória do potencial de ação (OGATA et al., 2004).

O sistema nervoso periférico se constitui dos nervos cranianos e raquidianos, gânglios nervosos e terminações nervosas. Estes nervos podem ser aferentes, que enviam informações para o sistema nervoso central; eferentes, que enviam informações do sistema nervoso central para a periferia; ou mistos, contendo tanto fibras aferentes e quanto eferentes. Além disso, o sistema nervoso periférico pode ser dividido em autônomo, sensorial e somático e tem como função informar ao sistema nervoso central a respeito do meio ambiente ou alterações periféricas, bem como efetivar ordens motoras ou autonômicas do mesmo. O sistema nervoso periférico autônomo pode ser classificado em simpático, parassimpático e não adrenérgico não colinérgico, enquanto o sistema nervoso periférico somático controla fundamentalmente a contração voluntária da musculatura esquelética (HARRISON, 2013).

Estas fibras nervosas que formam o nervo apresentam revestimento conjuntivo, sendo eles do mais interno para o externo: o endoneuro, que envolvem os axônios; o perineuro, uma camada mais densa que envolve fascículos de fibras nervosas periféricas e tornam-se uma barreira a substâncias nocivas; e o epineuro que corresponde ao revestimento mais externo do nervo e envolve feixes de fascículos, também incluindo vasos sanguíneos, linfáticos e adipócitos (MOORE et al., 2014), conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1 – Representação esquemática do nervo periférico.



Fonte: Adaptada de Brodal (1984).

Assim, os nervos periféricos são formados por axônios isolados pelo endoneuro, as fibras nervosas são isoladas pelo perineuro e o epineuro circunda os feixes de fibras. As fibras finas mielinizadas e não mielinizadas transmitem sensação de toque leve, dor e temperatura, enquanto as fibras mais espessas são responsáveis pela sensação vibratória e propriocepção, como demonstrado na figura 2 (SMITH; RUSSEL; FELDMAN et al., 2006).

A temperatura, tato, dor, capacidade de perceber o próprio corpo (propriocepção), bem como o reconhecimento dos movimentos das partes desse corpo, compõem as sensações somáticas. O sistema somatossensorial apresenta receptores em todo o organismo, que registram estímulos mecânicos, térmicos, dolorosos e químicos, modulando parâmetros temporais e espaciais e adequando as respostas à percepção do próprio organismo. O sistema nervoso central registra e utiliza essas informações para integração de várias respostas neurais (LENT, 2010).

Figura 2 – Representação esquemática de diferentes tipos de fibras sensoriais de nervos periféricos. Nomenclatura, diâmetro, velocidade e tipo de receptor sensorial. Fibras A $\alpha$  do grupo I, seguidas pelas fibras dos grupos II (A $\beta$ ), III (A $\delta$ ) e IV (C).

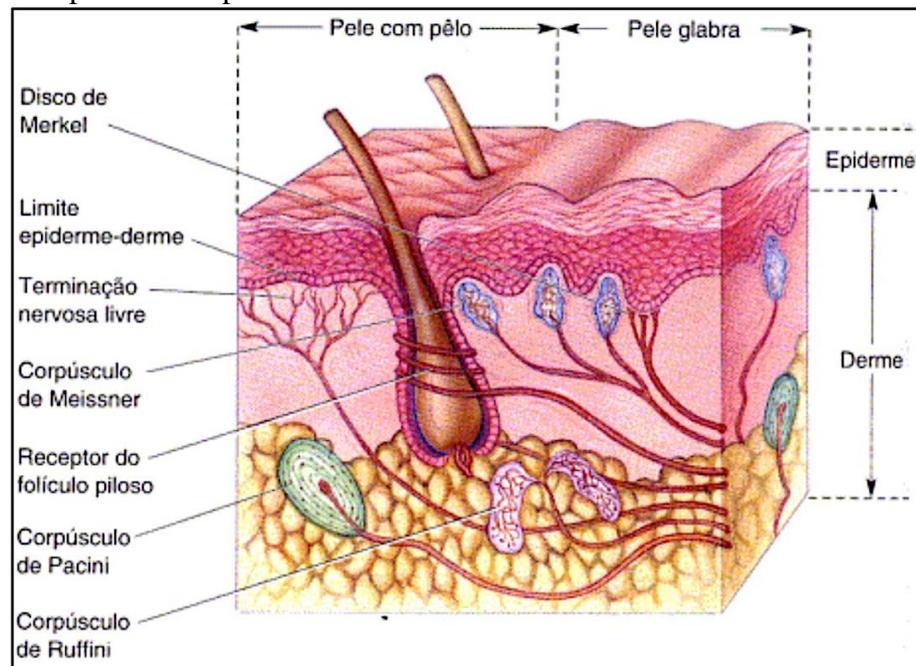
Nomenclatura	A $\alpha$ Grupo I	A $\beta$ II	A $\delta$ III	C IV
				
Diâmetro ( $\mu\text{m}$ )	13-20	6-10	1-5	0,2-1,5
Velocidade (m/s)	80 a 120	35 a 75	5 a 30	0,5 a 2
Receptores Sensoriais	Proprioceptores Músculos Esqueléticos	Mecanorreceptores da Pele	Dor Temperatura	Dor Temperatura Coceira

Fonte: Bear; Connorns; Paradiso (2008).

Como demonstrado na figura 2, as fibras nervosas somatossensoriais são divididas em tipos e grupos. A fibra A alfa, do grupo I tem diâmetro entre 13 e 20 micrômetros, são mielinizadas e tem velocidade entre 80 e 120 metros por segundo (m/s), estão presentes em proprioceptores nos músculos esqueléticos e tem como função, informar ao SNC a posição espacial do corpo. A fibra A beta, do grupo II tem diâmetro de 6 a 10 micrometros, velocidade de 35 a 75 m/s, e estão presentes em mecanorreceptores da pele e tem como função informar o SNC sobre a pressão ou outro estímulo mecânico sobre a pele e tato epicrítico. A fibra A gama, do grupo III tem diâmetro entre 1 e 5 micrômetros, velocidade de 5 a 30 m/s e são responsáveis pela condução de dor e temperatura ao SNC. Já as fibras tipo C, são a maioria das fibras sensoriais, possuem diâmetro 0,2 a 1,5 micrômetros, são amielínicas, velocidade de 0,5 a 2 m/s e conseqüentemente conduzem impulsos nervosos mais lentamente, são responsáveis por tato grosseiro, estímulos de prurido (coceira) e também dor e temperatura (BEAR et al., 2008).

As fibras aferentes têm em suas extremidades distais receptores sensoriais: o corpúsculo de Pacini, as terminações de Ruffini, corpúsculos de Meissner, bulbos terminais de Krause, e ainda terminações nervosas livres, como demonstrado na figura 3. Estes receptores, quando ativados, emitem informações para SNC via fibras do grupo II e fibras do grupo Ia e Ib que enviam informações epicríticas: tato fino, pressão e vibração (exterocepção) (LUNDY-EKMAN, 2000).

Figura 3. Ilustração de um recorte tridimensional e ampliado da pele com destaque para os receptores cutâneos.



Fonte: Bear; Connors; Paradiso (2008).

As fibras dos grupos III e IV são responsáveis pelas informações de dor, temperatura, tato grosseiro e informações protopáticas. O diâmetro das fibras aferentes possui grande relevância em relação a velocidade de propagação do sinal nervoso, os axônios com maior diâmetro possuem menor resistência e maior velocidade de condução. Além disso, a capacitância da membrana é reduzida pela mielina das fibras  $A\alpha$ ,  $A\beta$  e  $A\delta$ , conforme demonstrado na figura 2, aumentando também a velocidade de condução do impulso nervoso (BEAR, 2008).

Diversas alterações fisiológicas podem levar ao comprometimento destes nervos, que irá promover alterações na propagação do potencial de ação, bem como na condução do impulso

nervoso. Nestas situações, a informação sensorial é a principal afetada, resultando em neuropatias, principal alteração observada em pacientes diabéticos (GREENE et al., 1992).

### **2.3 Polineuropatia diabética**

Uma das principais alterações que ocorre em pacientes diabéticos é a neuropatia diabética, uma complicação microvascular e neural, que eleva o número de internações hospitalares, amputações não traumáticas e incapacidade (NASCIMENTO et al., 2016). Esta alteração possui incidência de até 45% dos casos de diabetes tipo 2 e além disso, estudos de condução nervosa demonstram que a neuropatia pode estar presente subclínicamente (ZILLIOX; RUSSEL, 2011).

A dor neuropática é uma das apresentações mais frequentes em pacientes diabéticos e pode ser um dos primeiros sintomas de pacientes com glicemia anormal ou intolerância à glicose. Adicionalmente, a dor neuropática acontece entre 7,5 e 24% de todos os pacientes com diabetes mellitus (ALBERS et al., 2007).

Quando expressa clinicamente, a neuropatia de fibras finas não mielinizadas (mais frequente) é caracterizada por dor ardente superficial nos pés. Além disso, os pacientes podem referir dor profunda, em sensação de tiro (alodinia) nos dedos dos pés, formigamento, entorpecimento e extremidades frias persistentemente. Também pode ocorrer redução da percepção à dor e ao frio distalmente, associado a alterações vasomotoras simpáticas, demonstrando palidez alternando entre rubor e cianose (ZILLIOX et al., 2011). Pacientes com pré-diabetes podem desenvolver sintomas neuropáticos (parestesias e dor) antes do diagnóstico da doença. A identificação de alterações de condução nervosa ou de sinais somatossensoriais alterados, bem como, a intervenção precoce para a prevenção de danos maiores ao nervo, é fundamental para a prevenção dos eventos mórbidos, incluindo a amputação não traumática tão comum nos pacientes com diabetes avançada (RADICA POP-BOSUI, 2017).

#### **2.3.1 Classificação das neuropatias diabéticas.**

O acometimento do sistema nervoso periférico se apresenta principalmente como polineuropatia distal e simétrica (PNDS) e neuropatia autonômica, sendo a primeira mais comum dentre as neuropatias em diabéticos. Já a neuropatia autonômica pode envolver o sistema cardiovascular, respiratório, digestivo e genitourinário. Outras formas de apresentação, menos frequentes, também podem ocorrer, como: mononeuropatia focal, que podem envolver os nervos tibiais, fibulares, medianos e pares cranianos (III, IV, VI e VII); mononeuropatias multifocais radiculares (intercostal, torácica, lombar e abdominal); mononeuropatia múltipla,

atingindo localizações diversas; e a plexopatia\amiotrofia, conforme demonstrado na tabela 1. A classificação das neuropatias também podem ser definidas pelo tempo referente ao curso dos sintomas, sendo classificadas em: quadro clínico agudo, quando os sintomas se iniciaram em até 30 dias; subagudo, quando se iniciou em até 6 meses; e crônico, quando permanecem por mais de um ano ( ABBOTT et al., 2011).

Tabela 1 \_ Classificação das neuropatias diabéticas.

Classificação das Neuropatias Diabéticas
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Neuropatias Difusas</li> <li>1. Polineuropatia distal e simétrica</li> <li>2. Neuropatia autonômica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mononeuropatias</li> <li>1. Mononeuropatia focal</li> <li>2. Mononeuropatias multifocais radiculares</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Poliradiculopatias</li> <li>1. Plexopatias</li> <li>2. Radiculopatia torácica</li> </ul>

Fonte: Pop-Busui, Bolton, Feldman (2017).

### 2.3.2 Etiopatogenia

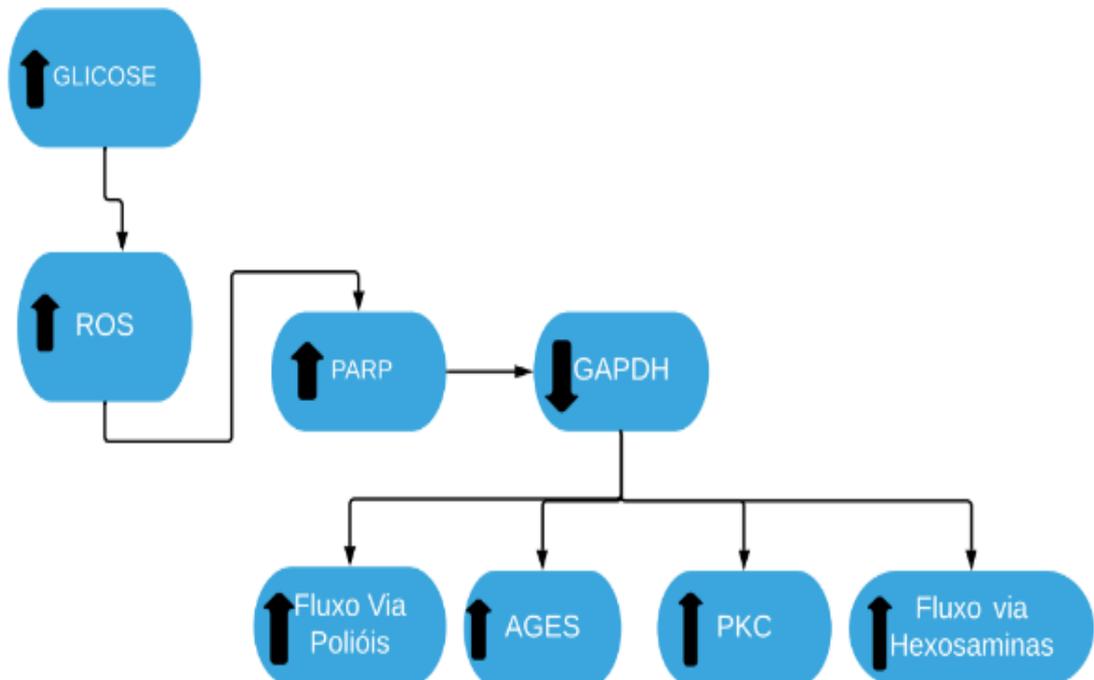
A patogenia do acometimento dos neurônios periféricos é muito complexa. A hiperglicemia contínua é responsável por modificações metabólicas persistentes, como aumento da atividade da via dos polióis. Esta via, através da produção de sorbitol pela ação da enzima aldolase reductase, promove aumento da atividade inflamatória, aumentando o estresse oxidativo. Com isso, há secreção excessiva de citocinase e aumento da proteína quinase C

(PKC), levando a diminuição da produção do fator de proteção neuronal, também chamado de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), presente no sistema nervoso periférico, assim como no SNC e tem como função a sobrevivência neuronal através da proteção de dendritos e sinapses, evitando o dano neurológico (MCALLISTER, 2002).

Além destas anormalidades serem cumulativas, a predisposição genética, em parte, pode expressar um polimorfismo associado ao aumento da prevalência da neuropatia, aumentando ainda mais o dano neurológico (ZENKER J, ZIEGLER D, CHARST R, 2013).

A hiperglicemia parece ser o fator desencadeante na lesão do neurônio periférico, pois tem como consequência a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (ROS) que irá aumentar a atividade da poli ADP-ribose polimerase (PARP), e consequentemente, por via metabólica, depleta a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), responsável pela metabolização da glicose, desta forma ativando vias alternativas, descritas na figura 4:

Figura 4 \_ Mecanismo unificado de dano celular induzido pelo fenótipo hiperglicêmico. ROS - espécies reativas de oxigênio; PARP - poli ADP ribose polimerase; GAPDH - Gliceraldeído 3 fosfato desidrogenase; AGES - produtos avançados da glicosilação não enzimática; PKC - proteína quinase C.



Fonte: Brownle(2005).

Detalhando os fenômenos metabólicos acima descritos, há o aumento do fluxo da via dos polióis pela redução da concentração de óxido nítrico, consequência do aumento de ROS, ativando a enzima aldolase redutase (SINGH G et al., 2015).

Simultaneamente, os produtos avançados da glicosilação não-enzimática (AGEs) causam aumento do gradiente de prótons nas mitocôndrias e interrompe a cadeia transportadora de elétrons, resultando em produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), aumentando o estresse oxidativo (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008).

Também observa-se o aumento da proteína quinase C (PKC), consequente a diminuição de GAPDH. Esta alteração causa anormalidades funcionais e morfológicas, alterando o fluxo sanguíneo, promovendo oclusão capilar e arteriosclerose (FARMER; LI; DOBROWSKY, 2012).

Por fim, a hiperativação da via das hexosaminas, causada pelo aumento de glicose no citoplasma, resulta na metabolização de frutose-6-fosfato a uridina difosfato-N-acetil glucosamina, a qual, em ação no núcleo celular, causa alteração da transcrição gênica por alteração das histonas e metilação do DNA (alterações epigenéticas), que levam ao aumento da produção de citocinas inflamatórias nos axônios neuronais periféricos, resultando em inflamação crônica e diminuição da amplitude e velocidade de condução do impulso nervoso (DU; EDELSTEIN; ROSSETTI et al., 2000).

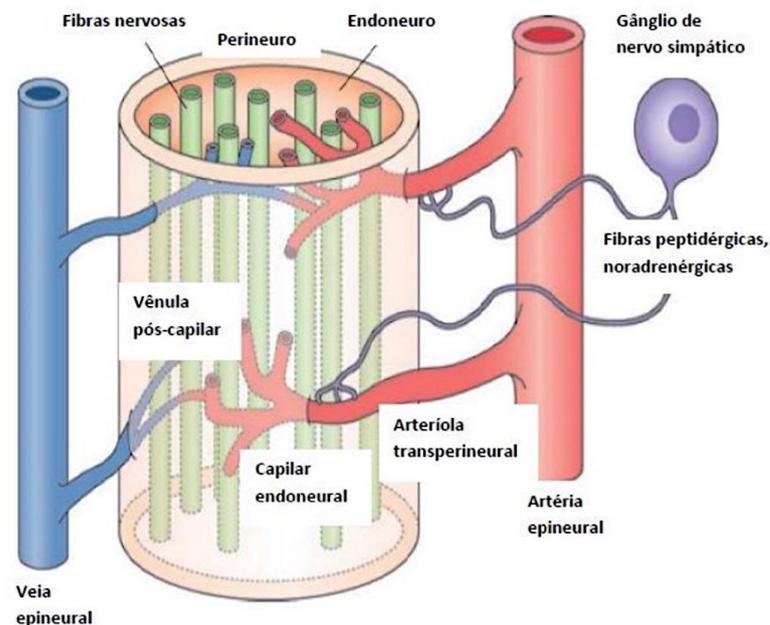
Além das alterações de diversos fatores metabólicos descrito acima, um outro fator responsável pelas lesões dos nervos periféricos são as alterações de mecanismo vasculares nesta região ocasionado pela hiperglicemia (BROWNLEE, 2001).

A figura 5 representa um desenho esquemático do nervo periférico, onde pode ser visualizado uma característica particular deste sistema. Este plexo vascular perfura o perineuro e se ramifica em capilares que irá vascularizar apenas o endoneuro, ademais, outro fator importante é que peculiarmente estes capilares apresentam distâncias intercapilares maiores que em outros tecidos, tudo isso caracterizando um suprimento sanguíneo escasso desta região, o que aumenta a vulnerabilidade a lesões metabólicas e isquêmicas (MALIK et al., 2005).

Assim, o comprometimento vascular tem características morfológicas próprias no sistema nervoso periférico, explicando a patogênese da ND, que é diferente de complicações microvasculares em outros sistemas (YAGIHASHI; MIZUKAMI; SUGIMOTO, 2011). Desta forma, os mecanismos vasculares sugerem redução do fluxo sanguíneo endoneural e isquemia, diminuindo o aporte de oxigênio aos tecidos e ocasionando diminuição da velocidade de condução do impulso elétrico no nervo periférico (SINGLETON et al., 2007). Assim, a degeneração de fibras distais, finas e sensoriais, que ocorre na neuropatia diabética, é explicada

pela microangiopatia endoneural e perda axonal, aparentemente já diagnosticada precocemente, antes mesmo do aparecimento dos sinais clínicos.

Figura 5. Ilustração do microambiente em que ocorre o suprimento vascular de um nervo periférico.



Fonte: Adaptado de Yagihashi; Mizukami; Sugimoto(2011).

Além desse sistema vascular citado anteriormente, há um sistema extrínseco, formado por vasos regionais e epineurais. As comunicações entre esses dois sistemas vasculares, endoneural e epineural, oferecem resistência a isquemia(YAGIHASHI, 1995).

O comprometimento do sistema nervoso autônomo no diabético, prejudica a autoregulação dos capilares endoneurais frente a alterações físicas e químicas no ambiente tecidual, vulnerabilizando-o aos eventos isquêmicos(MALIK et al., 2005). Pelo fato dos núcleos dos neurônios que forma os nervos periféricos, encontrarem-se nos gânglios vertebrais e os axônios, por exemplo, ter suas terminações nos dedos das mãos e pés, demonstra o quão longos são estes neurônios. Assim, nas extremidades distais destes neurônios, as membranas

basais dos capilares endoneurais são mais espessa e a densidade da camada de mielina é menor, o que torna desfavorável a regeneração neuronal dos nervos periféricos (YAGIHASHI, 2011).

Estudos demonstram evidências em que parte das neuropatias idiopáticas estão presentes em indivíduos pré-diabéticos e que substancial número de pré-diabéticos já tenham neuropatia periférica ou dor neuropática (BROWNLE et. al., 2001). Da mesma forma, o início e evolução das complicações neuropáticas no diabético tipo 2 podem ocorrer vários anos antes do diagnóstico, devido aos mecanismos metabólicos ativados e alterações da vascularização demonstrados anteriormente.

Atualmente quatro mecanismos inter-relacionados, estão envolvidos na patogenia da neuropatia diabética, sendo eles: hiperglicemia, anormalidades microvasculares, dislipidemia (hipertrigliceridemia) e fatores diversos associados a síndrome metabólica (YAGIHASHI; MIZUKAMI; SUGIMOTO, 2011).

Estudos em roedores sugerem que em condições de hiperglicemia intermitente, ocorre degeneração mitocondrial por vias metabólicas (FIGURA 4), as quais promovem apoptose em células de Schwann (célula glial que produz a mielina que envolve os axônios dos neurônios no sistema nervoso periférico) e conseqüentemente alteração de transmissão nervosa (PAPANAS; VINIK; ZIEGLER, 2011). Em pacientes pré-diabéticos, a hiperglicemia é transitória e pós-prandial, o que pode sugerir que estes pacientes já possam desenvolver a neuropatia antes dos sinais clássicos de diagnóstico de diabetes.

Tem sido relacionado uma combinação de fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes, que incluem hipertensão arterial sistêmica, obesidade, hipertrigliceridemia e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL), que são um conjunto de fatores da síndrome metabólica, a qual tem impacto na função do nervo periférico, prejudicando-o e portanto, levando a neuropatia diabética (HANEWINCKEL et al., 2016). A atividade aeróbica leve e moderada, tanto em modelos animais como em humanos, promove diminuição dos sintomas neuropáticos periféricos pela promoção da regeneração do diâmetro de fibras finas (SINGLETON; SMITH; MARCUS, 2015).

Com a evolução do surgimento de novos meios diagnósticos, entre eles: a escala de Michigan, a estesiometria e a eletroneuromiografia, as alterações de nervos periféricos passaram a serem diagnosticadas com maior precisão. Além disso, a compreensão molecular da doença a partir de hipóteses metabólicas levantadas e suas associações, trouxeram um melhor entendimento e busca de novos meios de tratamento e prevenção (STETTNER et al., 2017). Os métodos eletrofisiológicos são considerados “padrão ouro” no diagnóstico precoce de neuropatias, dentre elas a neuropatia diabética, principalmente pelo estudo da condução

nervosa, verificando amplitude e latência do potencial de ação do nervo periférico, bem como distinguir a neuropatia como axonal ou desmielinizante (WEISMAN et al., 2013).

## **2.4 Eletroneuromiografia**

A eletroneuromiografia é uma metodologia utilizada na clínica, o qual fornece um eletrodiagnóstico que permite pesquisar a existência de enfermidades que acometem a unidade motora e seus elementos (CORREA; COSTA; PINTO, 2012).

A unidade motora compõe-se do segundo neurônio com o corpo celular na medula espinhal e o seu axônio, que conduz estímulos aferentes e eferentes, os receptores epidérmicos, a junção mioneural e fibras musculares inervadas por este neurônio. O exame se baseia no estudo da fisiologia da unidade motora avaliando e diagnosticando doenças que afetam seus componentes: neuropatias, distúrbios da junção mioneural, mielopatias, radiculopatias e miopatias (PINTO, 1996).

A estimulação elétrica de um nervo produz a despolarização de seus axônios e gera impulsos elétricos ao longo do trajeto deste nervo. A técnica de registro para a neurocondução sensitiva, se dá por meio de eletrodos de superfície localizados no trajeto do nervo escolhido para a avaliação. Assim, o eletrodo detecta estes impulsos gerados a partir da estimulação elétrica e ocorre a análise deste potencial de ação (CORREA; COSTA; PINTO, 2012).

O potencial de ação registrado sobre o trajeto do nervo sensitivo, possui amplitude muito pequena, portanto, para melhorar as condições de registro da neurocondução, se emprega a técnica desenvolvida por Dawson e Scott, em 1949. Esta técnica, a promediação elétrica contínua de sinais consecutivos, consiste em um sistema que permite o cancelamento das oscilações sugeridas ao acaso e produz o aumento da nitidez da resposta final (DAWSON; SCOTT, 1949).

Acredita-se que o controle glicêmico rígido possa evitar ou postergar o dano neuropático, portanto é necessário demonstrar essa relação através da correlação clínica, bioquímica e neurofisiológica (PARTAEN et. al., 1995).

## **2.5 Parâmetros bioquímicos e fatores relacionados a neuropatia diabética.**

Como fator principal da promoção das neuropatias diabéticas em geral, a hiperglicemia é um fator de risco maior ao desenvolvimento dos sintomas relacionados a enfermidade neuropática. Com isso, os principais parâmetros bioquímicos que estão relacionados a

neuropatia diabética e serão analisados em comparação ao comprometimento nervoso periférico mensurado pela eletroneuromiografia, são: a glicemia em jejum, colesterol HDL, triglicérides e creatinina (POP-BUSUI et. al., 2009).

O tempo de diagnóstico e consequente exposição a hiperglicemia aumenta a frequência, gravidade e morbidade das neuropatias diabéticas. Assim, quanto maior o tempo a partir do diagnóstico e menor controle glicêmico, maior o comprometimento neural periférico (HANEWINCKEL et. al., 2016).

A atividade física contínua e a mudança no estilo de vida, são fatores de proteção do nervo periférico em pacientes diabéticos, visto que a incidência de neuropatia é relevantemente maior nos indivíduos que não praticam nenhum tipo de atividade física (KNOWLER et al., 2002).

Produtos contidos nos cigarros podem aumentar o comprometimento da microcirculação das extremidades distais nervosas. Com isso, o tabagismo pode ter uma grande relação com o comprometimento neural em pacientes diabéticos (CLAIR et al., 2015).

A diminuição de HDL-C é outro fator preditivo da ocorrência de neuropatias. Altas concentrações plasmáticas desta lipoproteína, influencia indiretamente na resistência à insulina no tecido adiposo e diminui a incidência de DMII e por consequência neuropatia (VAN ACHER et al., 2009).

A hipertensão arterial causa aumento da resistência vascular periférica comprometendo ainda mais a microcirculação neuronal periférica a nível capilar, somando-se a hiperglicemia como fator causador de lesão e comprometimento metabólico (BERNABE-ORTIZ et al., 2016).

Estudos correlacionando eletroneurografia de nervos periféricos com alterações bioquímicas nesta enfermidade, podem contribuir para mudanças de paradigmas clínicos importantes de pacientes diabéticos ou pré-diabéticos (RUSSEL et. al., 2014). Além disso, o uso de metodologias que permitam a investigação de integridade de nervos periféricos se faz de grande valia para o diagnóstico precoce da neuropatia diabética em pacientes assintomáticos.

O diagnóstico precoce permite ao paciente um melhor prognóstico pois o tratamento precoce fará com que haja diminuição de traumas decorrentes desta alteração. Portanto, a atenção aos fatores de risco, atitudes individuais e coletivas, bem como, o diagnóstico precoce, poderão minimizar a evolução de alta morbidade, diminuindo as amputações não traumáticas e mortalidade ocasionadas pelas neuropatias em diabéticos descompensados.

Assim, a justificativa para o projeto, se dá devido existência de poucos estudos científicos correlacionando a evolução dos sinais neuropáticos subclínicos com a evolução do diabetes e com fatores que podem aumentar as chances do desenvolvimento de neuropatias.

Com isso, o presente trabalho tem como hipótese a existência do comprometimento de nervos periféricos em pacientes diabéticos assintomáticos para neuropatia e que esta alteração esta relacionada com sedentarismo, hipertensão, alto índice glicêmico e tabagismo.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo Geral**

O objetivo geral deste projeto foi avaliar a prevalência do comprometimento do sistema nervoso periférico, bem como fatores relacionados a esta alteração, em pacientes pré-diabéticos e diabéticos tipo II assintomáticos para neuropatia.

#### **3.2 Objetivo Específico**

- ✓ Verificar e analisar anamnese, história clínica e exames clínicos protocolar dos pacientes inscritos nos programas de atenção ao diabetes, selecionados para pesquisa nos municípios pesquisados;
- ✓ Avaliar a prevalência de diabéticos do gênero masculino e feminino;
- ✓ Analisar exame de eletroneuromiografia dos pacientes diabéticos, bem como demonstrar a relevância dos resultados com o diagnóstico precoce;
- ✓ Correlacionar as variáveis pesquisadas (idade, tempo de diagnóstico, atividade física, gênero, tabagismo, hipertensão arterial, concentração plasmática de glicose em jejum, creatinina, HDL-colesterol e triglicérides) com o comprometimento do nervo periférico mensurado pela eletroneurografia;
- ✓ A partir da análise dos resultados e relevância estatística, propor medidas de prevenção a nível individual e coletivo para a população exposta.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do Estudo**

A pesquisa se baseou na investigação da prevalência e nos fatores relacionados as lesões neuropáticas em indivíduos assintomáticos, buscando fundamentos a nível conceitual e metodológico e conseqüentemente traçar a estratégia adequada para a validação estatística dos dados pesquisados e sua relevância científica.

No início foram empregados métodos para revisão de literatura, estudo observacional em campo e adaptação transcultural, na qual verificamos a promoção do intercâmbio de uma realidade cultural para outra, como por exemplo, fazer a pergunta se a pessoa faz uso de derivados etílicos de forma que ela entenda que é ingestão de bebida alcoólica.

A coleta de dados foi realizada em uma única etapa, constando a anamnese dirigida, exame clínico (ANEXO G) e neurológico: incluindo a escala de Michigan adaptada(ANEXO C), a estesiometria e eletroneurografia.

O delineamento da pesquisa comparou as variáveis independentes de pacientes com diagnóstico diabetes ou pré-diabetes tipo II, acompanhados pelos programas de saúde da família dos municípios estudados. Foram analisados um total de trezentos e sessenta e cinco (365) pacientes diabéticos ou pré-diabéticos, e após serem aplicados os fatores de exclusão, descrito abaixo, foram selecionados 184 pacientes diabéticos ou pré-diabéticos assintomáticos para neuropatia.

### **4.2 Local da coleta de dados**

Os municípios onde ocorreram o estudo foram: Aiuruoca-MG, no Hospital Dr. Júlio Sanderson; em Caxambu-MG, na policlínica central do município; e em Lavras, no distrito de Santo Antônio da Posse-MG, no ambulatório do programa de saúde da família, onde foram realizados os exames em sala cedida especialmente para a pesquisa. A figura 6 demonstra o local de coleta de dados dos pacientes e utilização do eletroneuromiógrafo.

Foram selecionadas salas em cada município para realização da anamnese e coleta de dados, sempre com a preocupação em adequá-las ao eletroneuromiógrafo em relação à instalação elétrica e climatização, evitando interferências (ruídos) no aparelho, quando do registro do potencial de ação do nervo estudado, evitando assim, possíveis erros nas análises.

Figura 6. Representação do local de coleta de dados obtida durante análise dos pacientes. Observa-se o ambiente em que o eletroneuromiógrafo foi utilizado.



Fonte: Do autor (2019).

### 4.3 Seleção da amostra

#### 4.3.1 Pacientes diabéticos em totalidade

- ✓ Todos pacientes diabéticos foram analisados para verificação da influência do gênero no desenvolvimento da enfermidade.

#### 4.3.2 Critérios de inclusão

- ✓ Pré-diabéticos e diabéticos tipo II assintomáticos para neuropatia diabética, mediante a aplicação da escala de Michigan (ANEXO C);
- ✓ Ter entre 25 e 72 anos;
- ✓ Pacientes encaminhados pelo programa de saúde da família e endocrinologista do município;
- ✓ Concordância em participar da pesquisa, e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 4.3.3 Critérios de exclusão

- ✓ Apresentar comprometimento da orientação no tempo e espaço, avaliada pela aplicação do mini exame do estado mental (ANEXO A);
- ✓ Apresentar outras causas de neuropatia:
  - Etilismo, avaliado pelo questionário CAGE, incluso na anamnese (ANEXO G);
  - Síndrome paraneoplásica;
  - Infecções (hanseníase);
  - Deficiência de vitaminas;
  - Intoxicação exógena (agrotóxicos);
  - Outras causas (evidências de outras enfermidades que potencialmente causam neuropatia periférica) (ANEXO B);
- ✓ Diabéticos tipo II relatando sintomas de neuropatia, identificados pelo questionário específico, apontados pela escala de Michigan (ANEXO C).
- ✓ Gestantes;
- ✓ Pacientes com histórico de lesão medular ou qualquer comprometimento de membros inferiores;
- ✓ Pacientes com doença neurológica;

#### 4.4 Termo de consentimento livre e esclarecido

Todos os voluntários assinaram de livre e espontânea vontade o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO F).

#### 4.5 Termo de anuência

As Secretárias de Saúde dos Municípios colaboradores e o Hospital Júlio Sanderson concederam permissão formal, previamente a pesquisa, para realização da mesma através da assinatura dos respectivos termos de anuência (ANEXO E, H e I).

#### 4.6 Comitê de ética

A pesquisa recebeu aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Lavras sob o PARECER 2.866.532 em agosto de 2018 (ANEXO D).

#### 4.7 Coleta de dados

Após os esclarecimentos e convite verbal, os pacientes voluntários, em sessão única, foram entrevistados para preenchimento do formulário da pesquisa (ANEXO G), onde estão discriminados o número e data da entrevista, a identificação do voluntário. Foi feito também o exame do estado mental (ANEXO A), o qual serve para validar as informações prestadas, visto que o comprometimento da lucidez interfere também nas respostas, como por exemplo, há quando tempo se tem o diagnóstico de diabetes, quais os medicamentos que utiliza para a doença, se faz uso de bebida alcoólica, se é tabagista, o histórico familiar quanto a presença de diabetes e outras enfermidades relevantes.

Além disso, também foi feito o registro dos resultados de exames bioquímicos recentes, trazidos pelo paciente, por orientação dos programas de acompanhamento e realizados em laboratórios de análises clínicas municipais ou conveniados com os respectivos municípios. Todas as análises bioquímicas foram feitas por métodos colorimétricos padrões dos respectivos laboratórios, sendo eles: glicemia em jejum, HDL-colesterol, triglicérides e creatinina.

Na sequência foi realizado a versão adaptada para o nosso país (MNSI-Brasil) da *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (ANEXO C), aplicado apenas em pacientes selecionados com diabetes mellitus tipo II, para identificar aqueles sem sintomas com sinais de neuropatia (BARBOSA et al., 2017). O MNSI-Brasil é dividido em três partes, a saber: orientações para o uso, perguntas ao paciente (autorrelato) e orientação ao examinador para proceder ao exame físico.

Após estes procedimentos, foi realizado o exame físico com o paciente em decúbito dorsal para a inspeção do pé em busca de deformidades, calos, ulcerações, entre outras lesões. Depois foi feita a avaliação da percepção vibratória com uso de diapasão de 128 Hz sobre a face dorsal do primeiro pododáctilo. Também foi realizada a exploração da sensibilidade cutânea com o monofilamento de 10 g (estesiômetro de Semmes-Weinstein), instrumento este demonstrado abaixo na figura 7.

Em seguida, com o indivíduo sentado na maca, realizou-se a exploração do reflexo aquileu, percutindo o martelo de reflexos sobre o tendão de Aquiles

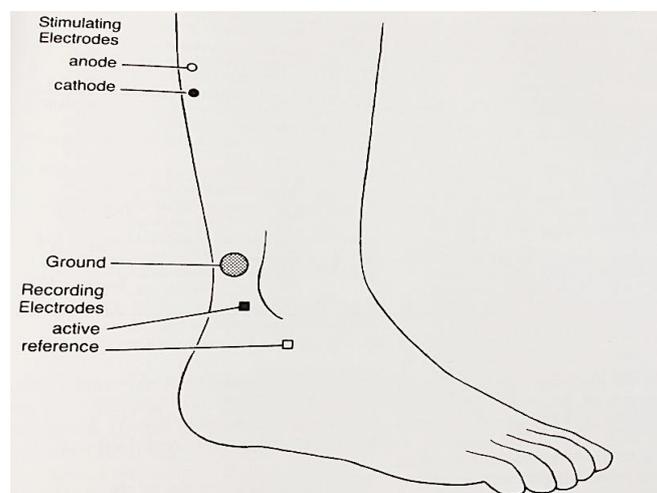
Figura 7 . Representação do Estesiômetro por monofilamento de Semmes-Weinstein utilizado para a análises de sensibilidade cutânea.



Fonte: Estesiômetro SORRI-BAURU – Manual do usuário (2014).

Voltando ao decúbito dorsal, o paciente foi preparado para o exame de eletroneuromiografia, através da limpeza da pele com álcool 70 antes da aplicação do gel condutor à base de água para a colocação dos eletrodos do aparelho de eletroneuromiografia. Para isso, seguiu-se o protocolo padrão para a montagem dos eletrodos de referência, ativo e terra, na região do maléolo lateral da tíbia e eletroestimulação, para registro da latência, amplitude e velocidade do nervo sural, como demonstrado na figura 8.

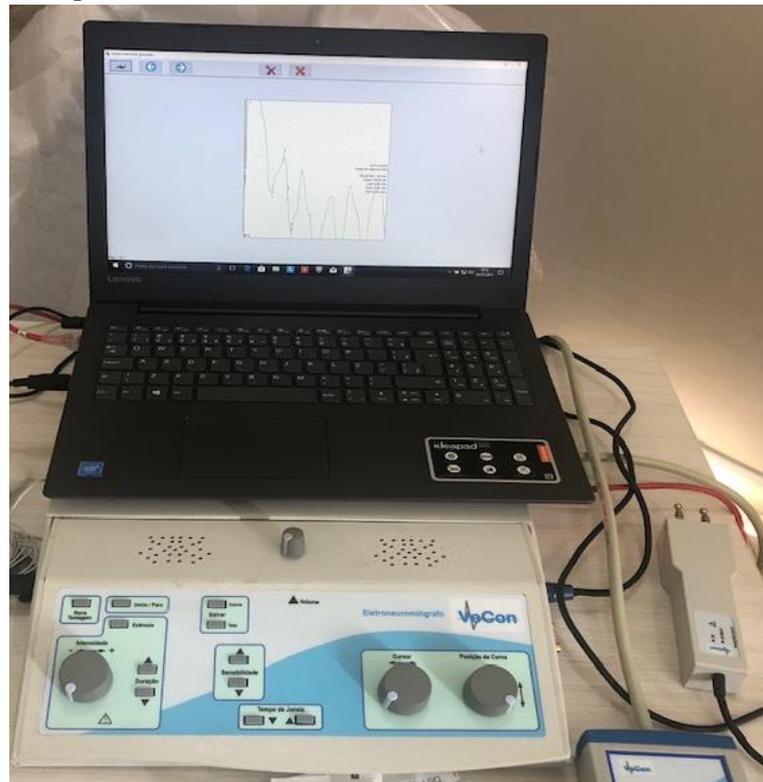
Figura 8. Demonstração esquemática para a colocação dos eletrodos de captação do potencial de ação sensitivo do nervo sural.



Fonte: Aminoff (2000).

Para a análise de eletroestimulação, foi utilizado um eletroneuromiógrafo, aparelho VeCon de 4 canais com frequência de amostragem de 48 kHz/canal da marca Emsa, conectado a um notebook com a função de registrar as informações e gráficos gerados pelo aparelho para posterior análise e cálculos (FIGURA 9).

Figura 9. Representação do aparelho eletroneuromiógrafo VeCon de 4 canais com frequência de 48kHz/canal da marca Emsa conectado a um notebook.



Fonte: Do autor (2019).

O registro da atividade neural através da eletroneurografia consiste na colocação de eletrodos de superfície sobre o trajeto do nervo pesquisado (nervo Sural). Em seguida é acionada a estimulação elétrica e registrada pelo osciloscópio, o estímulo gera um potencial de ação, automaticamente digitalizado e enviado ao software em um notebook acoplado, onde são medidas a latência, amplitude, área e velocidade do nervo, conforme protocolo internacional (CORREA: COSTA: PINTO, 2012).

A sala de pesquisa estava sempre preparada antes da entrada do paciente com temperatura em torno de 25 graus, em que a velocidade de condução não é modificada por ambiente frio ou quente. Assim, o paciente permanecia em sala de exames climatizada, com temperatura controlada e ambiente calmo (FIGURA 10). O participante foi esclarecido previamente dos procedimentos, confirmando antes do procedimento se entendeu todas as etapas do teste.

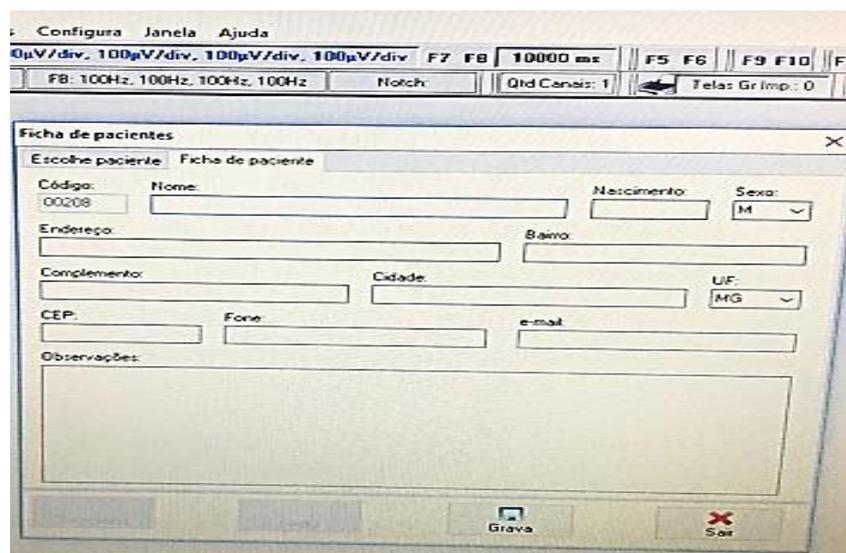
Após inserir as informações de identificação do paciente que foi testado e selecionado o nervo alvo de estudo, local da estimulação e dimídio, foi acionado o início da captação do estímulo, visualizado na tela do aparelho o software do exame (FIGURA 11).

Figura 10. Imagem obtida durante a coleta de dados, demonstrando o posicionamento dos eletrodos e aparelhagem de captação do sinal.



Fonte: Do autor (2019).

Figura 11. Imagem obtida durante a coleta de dados, demonstrando a tela do aparelho.

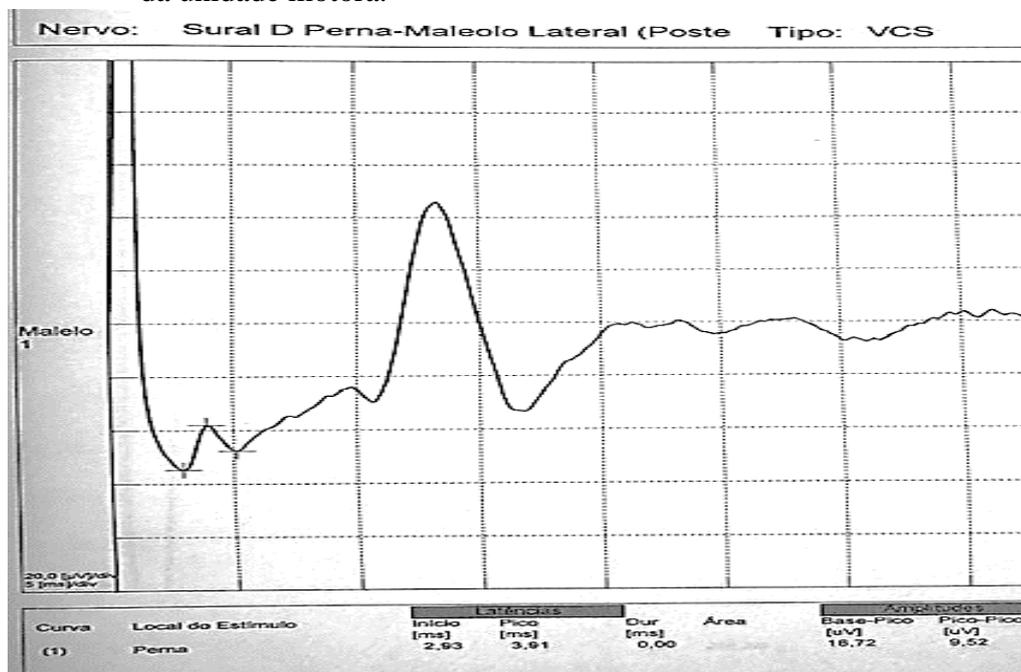


Fonte: Do autor (2019).

Após realizada a estimulação, a tela com os resultados fornecidos pelo aparelho, como por exemplo o potencial de ação após o estímulo do nervo estudado, foi analisado nos seguintes tópicos: latência, amplitude e velocidade de condução (FIGURA 12). Na figura 12 também podemos observar o potencial de ação do nervo sural, objeto de nossa pesquisa, e na parte inferior estão os registros de início, pico e duração do potencial.

Os resultados são armazenados em pastas específicas com as identificações necessárias como: número do exame, data, nome do paciente, local e lado da estimulação.

Figura 12. Fotografia obtida durante a coleta de dados, mostrando o potencial de ação da unidade motora.



Fonte: Do autor (2019).

#### 4.9 Análise estatística

Na análise descritiva das variáveis qualitativas, foram utilizadas as frequências absolutas e relativas, enquanto na descrição das variáveis quantitativas foram utilizadas medidas de posição, tendência central e dispersão.

A fim de avaliar os fatores que influenciam na ocorrência da neuropatia, foi realizada inicialmente uma análise univariada via Regressão Logística (AGRESTI, 2002), na qual foi implementado o método *Stepwise* (EFROYMSON, 1960) para seleção das variáveis. O método *Stepwise* é definido como uma mescla dos métodos *Backward* e *Forward*. Dessa forma, primeiramente, usando o método *Forward* (EFROYMSON, 1960), foi feita uma análise

univariada via Regressão Logística (AGRESTI, 2002). Sendo assim, as variáveis que apresentassem um valor-p inferior a 0,25 eram selecionados para a análise multivariada.

Para a análise multivariada, foi aplicado o método *Backward*(EFROYMSON, 1960). O método *Backward* é o procedimento de retirar, por vez, a variável de maior valor-p, repetindo o procedimento até que restem no modelo somente variáveis significativas. Para o método *Backward* foi adotado um nível de 5% de significância, sendo aceitas também variáveis com valor-p um pouco acima desse valor, sendo as mesmas consideradas marginalmente significativas.

Para avaliar a qualidade do ajuste da regressão logística utilizou-se o teste de Hosmer-Lemeshow(Hosmer e Lemeshow, 2000) e o pseudo  $R^2$  de Nagelkerke (Nagelkerke, 1991).

O *software* utilizado nas análises foi o R (versão 3.5.2)

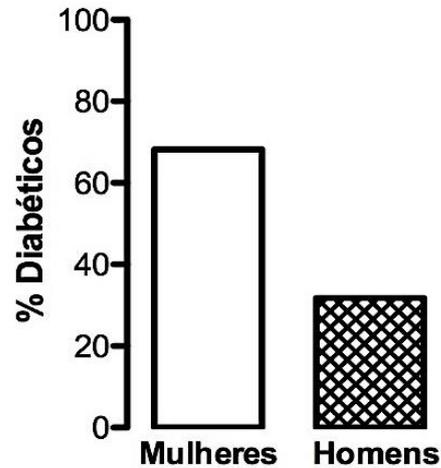
## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 RESULTADOS**

#### **5.1.1 Análise descritiva**

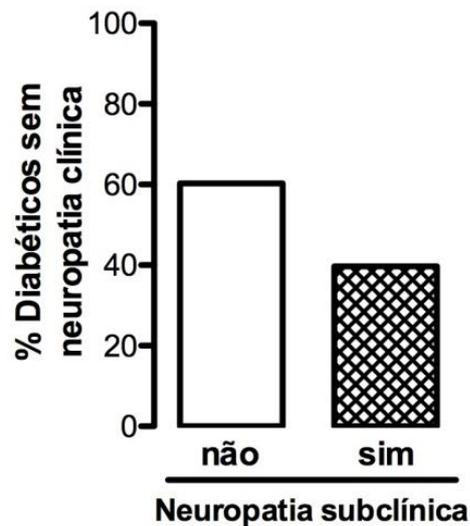
Foram analisados um total de 365 pacientes voluntários diabéticos, dos quais 68,22% eram do sexo feminino e 31,78% eram do sexo masculino, como demonstrado na figura 13.

Figura 13. Porcentagem de pacientes com diabetes mellitus pertencentes ao gênero feminino ou masculino.



Deste total, após critérios de exclusão analisados, foram selecionados 184 indivíduos pré-diabéticos e diabéticos assintomáticos para neuropatia. Foi observado que 39,23% dos pacientes diabéticos assintomáticos apresentavam comprometimento do nervo sural, demonstrando uma neuropatia subclínica já preexistente, como demonstrado na figura 14.

Figura 14. Pacientes diabéticos assintomáticos clinicamente para neuropatia com ou sem neuropatia subclínica já existente.



Foram confrontados a frequência do comprometimento do nervo periférico em relação ao tempo de diagnóstico da enfermidade, atividade física, hipertensão arterial, controle da glicemia, tabagismo, creatinina, colesterol HDL e triglicérides.

Na Tabela 2 apresenta-se as análises descritivas das variáveis qualitativas dos pacientes diabéticos assintomáticos para neuropatia. A maior parte dos pacientes (65,76%) era do sexo feminino, 36,96% teve tempo de diagnóstico de diabetes de -5 anos, 92,93% não era fumante, enquanto 73,91% não faziam atividades físicas e 55,98% não apresentavam hipertensão arterial.

Tabela 2- Descrição das variáveis qualitativas dos pacientes diabéticos assintomáticos para neuropatia.

<b>Variáveis</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
Sexo	Feminino	121	65,76%
	Masculino	63	34,24%
Tempo diagnóstico diabetes	-10	55	29,89%
	-5	68	36,96%
	>10	60	32,61%
	0	1	0,54%
Tabagismo	Não	171	92,93%
	Sim	13	7,07%
Atividade física	Não	136	73,91%
	Sim	48	26,09%
Hipertensão arterial	Não	103	55,98%
	Sim	81	44,02%

Legenda: N: número de indivíduos, %: valor percentual.

Encontra-se na Tabela 3 as análises descritivas das variáveis quantitativas dos indivíduos.

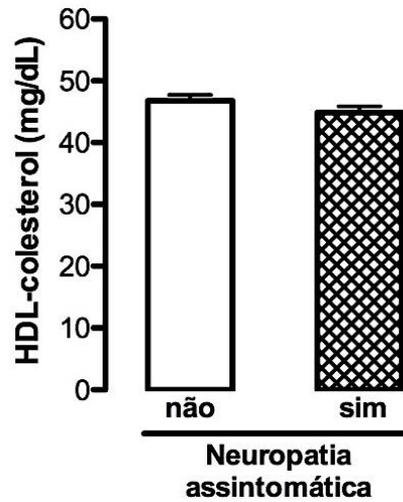
Tabela 3- Descrição das variáveis quantitativas dos indivíduos.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>D.P.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>1° Q</b>	<b>2° Q</b>	<b>3° Q</b>	<b>Máximo</b>
Idade	184	56,63	11,38	25,00	50,00	60,00	65,00	72,00
Glicemia	184	152,13	69,65	64,00	100,00	127,00	193,50	378,00
Colesterol HLD	184	46,01	9,74	25,00	39,00	44,00	50,50	75,00
Triglicérides	184	162,97	93,54	43,00	104,50	147,50	189,50	976,00
Creatinina	184	0,99	0,29	0,50	0,80	0,90	1,10	2,30

Legenda: N: número de indivíduos, D.P: Desvio Padrão, 1 Q: Primeiro Quartil, 2Q Segundo Quartil, 3 Q: Terceiro Quartil

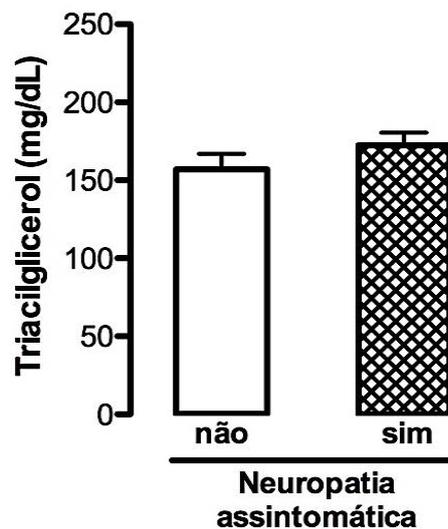
Conforme descrito na tabela 3, as variáveis quantitativas de nossa pesquisa apresentaram idade média de 56,63 anos. A glicemia média encontrada foi de 152,3. O HDL-C apresentou média de 46,01. A média das triglicérides dos indivíduos foi 162,97, e da creatinina de 0,99. Esses resultados são interpretados na discussão.

Figura 15. Concentração plasmática de lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-colesterol) de pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.



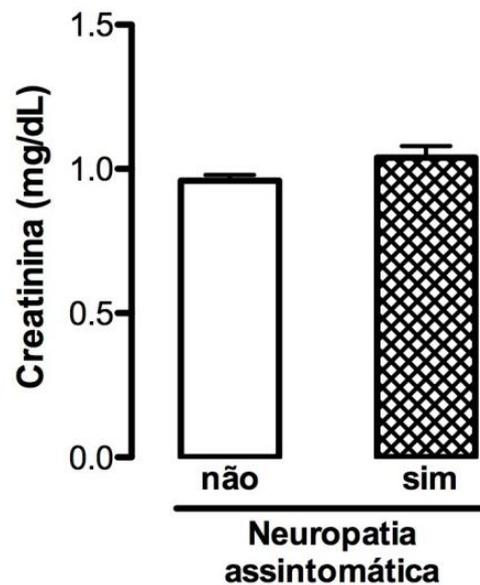
Legenda: Os valores representam médias  $\pm$  desvio padrão.

Figura 16. Concentração plasmática de triglicérides de pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.



Legenda: Os valores representam médias  $\pm$  desvio padrão.

Figura 17. Concentração plasmática de creatinina de pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.



Legenda: Os valores representam médias  $\pm$  desvio padrão. 5.1.2 Fatores que Influenciam na Neuropatia (Análise Univariada)

Para analisar os fatores que influenciam na ocorrência da neuropatia, foi realizada inicialmente uma análise univariada via Regressão Logística (AGRESTI, 2002). Por meio desta análise foram selecionados os potenciais preditores para a ocorrência da neuropatia, sendo considerado um nível de significância igual a 25%, as variáveis selecionadas foram utilizadas no modelo multivariado.

Na Tabela 4 demonstra-se a comparação das variáveis dependentes entre os pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica. Observa-se pela análise univariada que houve influência significativa das variáveis “Tabagismo” (valor- $p=0,033$ ), “Atividade física” (valor- $p=0,040$ ), hipertensão arterial (valor- $p=0,001$ ), “Idade” (valor- $p=0,006$ ) e “Glicemia” (valor- $p\leq 0,001$ ) sobre a ocorrência da neuropatia subclínica.

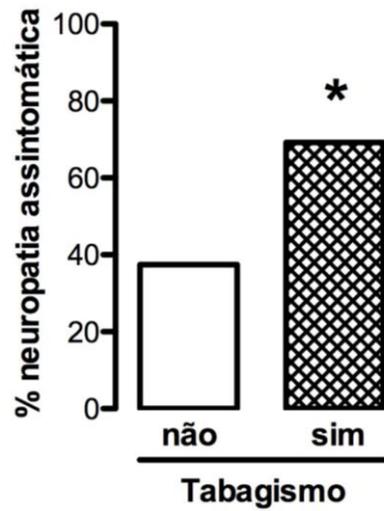
Tabela 4- Comparação das variáveis dependentes entre pacientes diabéticos com e sem neuropatia.

Variável		Sem neuropatia		Com neuropatia		O.R.	Valor-p
		N	%	N	%		
Gênero	Feminino	70	57,85%	51	42,15%	1,00	-
	Masculino	41	65,08%	22	34,92%	0,74	0,342
Tempo diagnóstico diabetes	-10	32	58,18%	23	41,82%	1,00	-
	-5	46	67,65%	22	32,35%	0,67	0,280
	>10	32	53,33%	28	46,67%	1,22	0,601
Tabagismo	Não	107	62,57%	64	37,43%	1,00	-
	Sim	4	30,77%	9	69,23%	3,76	<b>0,033</b>
Atividade física	Não	76	55,88%	60	44,12%	1,00	-
	Sim	35	72,92%	13	27,08%	0,47	<b>0,040</b>
Hipertensão arterial	Não	73	70,87%	30	29,13%	1,00	-
	Sim	38	46,91%	43	53,09%	2,75	<b>0,001</b>
Idade	Média (D.P.)	54,70(1,17)		59,55(1,07)		1,04	<b>0,006</b>
Glicemia	Média (D.P.)	135,68(5,70)		177,15(8,88)		1,01	<b>≤0,001</b>
Colesterol HDL	Média (D.P.)	46,76(0,98)		44,87(1,01)		0,98	0,201
Triglicérides	Média (D.P.)	156,78(10,05)		172,37(8,23)		1,00	0,284
Creatinina	Média (D.P.)	0,96(0,02)		1,04(0,04)		2,67	0,068

Legenda: DP: desvio padrão. Os valores representam médias  $\pm$  desvio padrão. N: total de indivíduos, OR: Oddsratio, Valor-p: Probabilidade de significância.

Observando a tabela 4 podemos inferir que a chance de um paciente diabético fumante ter neuropatia foi 3,75 vezes maior que um paciente diabético não fumante, também que a pratica de atividade física reduz em 53% a chance de um paciente diabético desenvolver neuropatia subclínica em comparação com diabético sedentário. Diabéticos com hipertensão arterial demonstraram 2,75 vezes mais chances de ter neuropatia do que diabéticos normotensos. Também a média da idade dos diabéticos que possuíam neuropatia subclínica foi maior que dos diabéticos sem neuropatia, sendo que a cada ano acrescido na idade, a chance de ter neuropatia aumenta em 4%. E por fim, que diabéticos com neuropatia subclínica apresentaram média glicêmica maior do que diabéticos sem neuropatia, sendo que uma unidade de glicemia a mais aumenta a chance de ter neuropatia em 1%

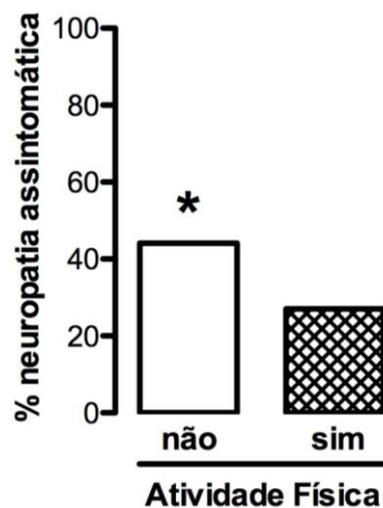
Figura 18. Porcentagem de pacientes diabéticos com neuropatia assintomática que possuem ou não o hábito de tabagismo.



Legenda: \* diferença significativa para  $p < 0,05$  em relação ao grupo não tabagista. Análise univariada via Regressão Logística.

A prática de atividade física reduz em 53% a chance de desenvolver neuropatia subclínica em comparação com o indivíduo sedentário (FIGURA 19).

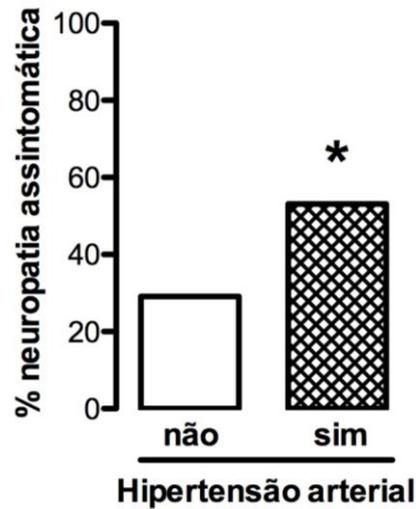
Figura 19. Porcentagem de pacientes diabéticos com neuropatia assintomática que praticam ou não atividade física.



Legenda: \* diferença significativa para  $p < 0,05$  em relação ao grupo que pratica atividade física. Análise univariada via Regressão Logística.

Indivíduos com hipertensão arterial demonstraram 2,75 vezes mais chances de ter neuropatia do que o indivíduo normotenso (FIGURA 20).

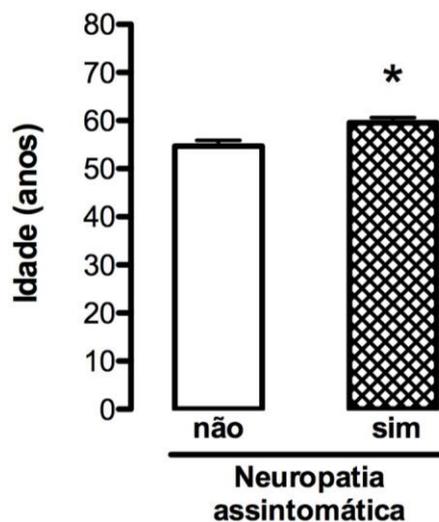
Figura 20. Porcentagem de pacientes diabéticos com neuropatia assintomática que apresentam ou não hipertensão arterial.



Legenda: \* diferença significativa para  $p < 0,05$  em relação ao grupo normotenso. Análise univariada via Regressão Logística.

A média da idade dos diabéticos que possuíam neuropatia subclínica foi maior que dos diabéticos sem neuropatia, sendo que a cada ano acrescido na idade, a chance de ter neuropatia aumenta em 4% (FIGURA 21).

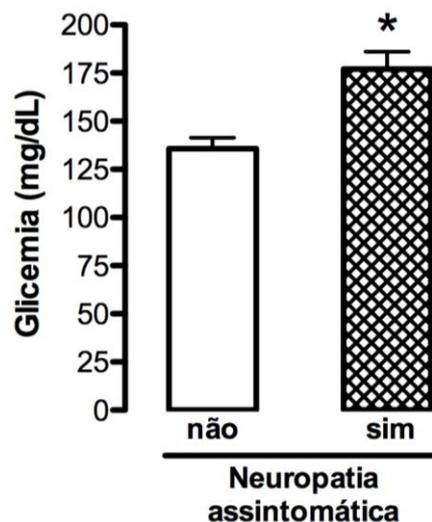
Figura 21. Média de idade dos pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.



Legenda: Os valores representam médias  $\pm$  desvio padrão.\* diferença significativa para  $p < 0,05$  em relação ao grupo sem neuropatia subclínica. Análise univariada via Regressão Logística.

Diabéticos com neuropatia subclínica apresentaram média glicêmica maior do que diabéticos sem neuropatia, sendo que uma unidade de glicemia a mais aumenta a chance de ter neuropatia em 1%(FIGURA 22).

Figura 22. Concentração plasmática de glicose de pacientes diabéticos com ou sem neuropatia subclínica.

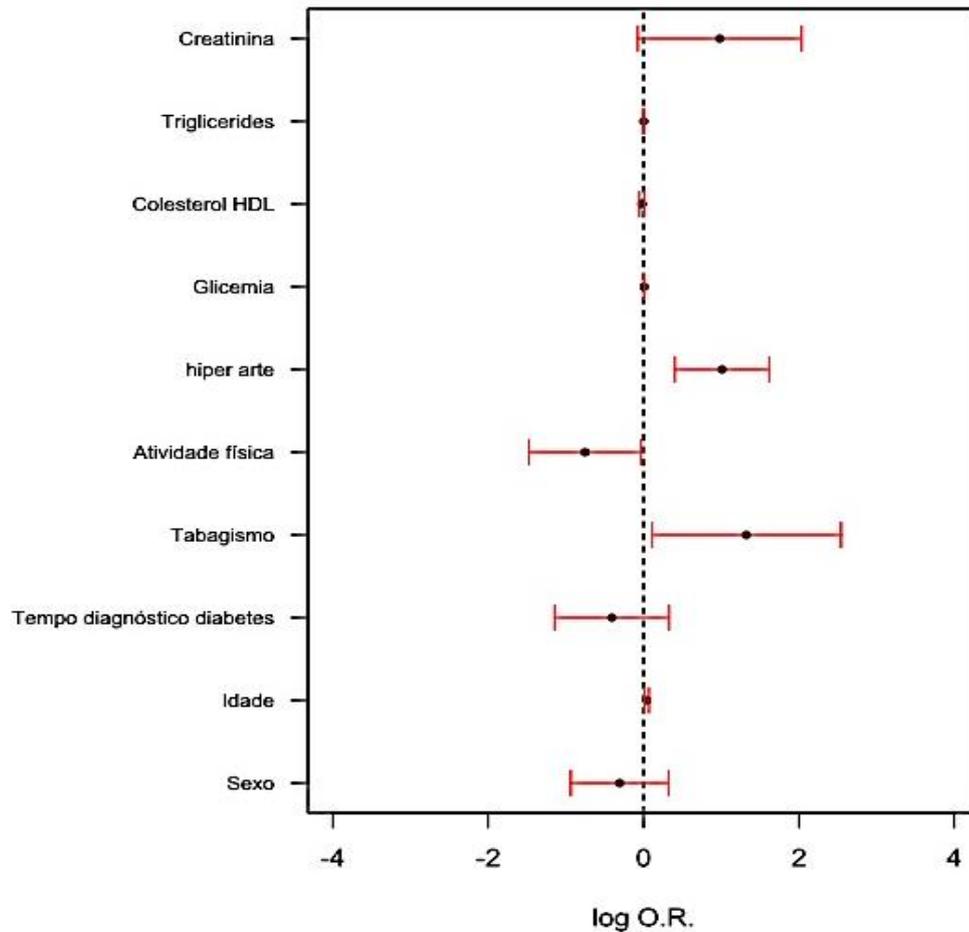


Legenda: Os valores representam médias  $\pm$  desvio padrão. \* diferença significativa para  $p < 0,05$  em relação ao grupo sem neuropatia subclínica. Análise univariada via Regressão Logística.

A partir da análise univariada, foram selecionadas como possíveis preditoras da neuropatia as variáveis (valor- $p \leq 0,25$ ): Tabagismo, Atividade física, hipertensão arterial, Idade, Glicemia, Colesterol HDL e Creatinina.

A análise univariada feita pela Tabela 3 usa o intervalo de confiança do logaritmo da razão de chance. Assim, observa-se que a Idade, o Tabagismo, hipertensão arterial e a glicemia são fatores de risco para neuropatia diabética subclínica enquanto a Atividade física é fator de proteção (FIGURA 23).

Figura 23. Demonstração dos fatores de risco e proteção para ocorrência na neuropatia.



Legenda: log O.R.: Logaritmo da razão de chances (ODDS RATIO)

Ao analisar a figura 23 podemos concluir que a prática de atividade física diminui a chance de ocorrência da neuropatia, já que o intervalo de confiança do logaritmo da razão de chances foi negativo.

Além disso podemos observar que a idade, o tabagismo, hipertensão arterial e a glicemia afetam positivamente, assim, ter uma idade mais elevada, ser fumante, ter hipertensão arterial e glicemia mais alta aumentam as chances de ocorrência da neuropatia, dado que o intervalo de confiança do logaritmo da razão de chances foi positivo.

As demais variáveis não influenciaram significativamente na ocorrência da neuropatia, visto que os intervalos interceptam a linha tracejada.

### 5.1.3 Regressão logística (análise multivariada)

A partir das variáveis selecionadas na análise univariada foi ajustado o modelo multivariado de regressão logística. Assim, na Tabela 4 e nos respectivos gráficos, demonstra-se o modelo inicial que foi composto pelas variáveis Gênero, Tempo diagnóstico, Tabagismo,

Atividade física, Hipertensão arterial, Idade, Glicemia, Colesterol HDL, triglicérides e Creatinina. Neste modelo foi aplicado o método *Backward* para a seleção final das variáveis, considerando-se um nível de significância de 5%. No modelo final, pode-se observar que houve influência significativa das variáveis Tabagismo, hipertensão arterial, Idade e Glicemia sobre a ocorrência da neuropatia subclínica, como demonstrando na tabela 5.

Tabela 5- Fatores que influenciam a neuropatia.

Variáveis	Modelo Inicial			Modelo Final		
	O.R.	I.C. 95%	Valor-p	O.R.	I.C. 95%	Valor-p
Tabagismo = Não	1,00	-	-	1,00	-	-
Tabagismo = Sim	4,45	[1,23; 19,23]	<b>0,030</b>	4,42	[1,27; 18,34]	<b>0,026</b>
Atividade física = Não	1,00	-	-	-	-	-
Atividade física = Sim	0,53	[0,22; 1,19]	0,130	-	-	-
Hipertensão arterial = Não	1,00	-	-	1,00	-	-
Hipertensão arterial = Sim	2,06	[1,01; 4,27]	<b>0,049</b>	2,40	[1,21; 4,85]	<b>0,013</b>
Idade	1,04	[1,00; 1,09]	<b>0,036</b>	1,05	[1,01; 1,09]	<b>0,016</b>
Glicemia	1,01	[1,01; 1,02]	<b>≤0,001</b>	1,01	[1,01; 1,02]	<b>≤0,001</b>
Colesterol HDL	0,99	[0,95; 1,03]	0,532	-	-	-
Creatinina	2,65	[0,77; 9,40]	0,123	-	-	-
Pseudo R <sup>2</sup> (Nagelkerke)	29,64%			26,22%		
Teste de Hosmer-Lemeshow (valor-p)	0,671			0,676		

Legenda: O.R: Oddsratio; I.C: Intervalo de confiança; Valor-p: probabilidade de significância

Conforme demonstramos na tabela 5, os diabéticos fumantes tiveram 4,42 [1,27; 18,34] vezes a mais de chance de apresentarem neuropatia do que indivíduos não fumantes valor-p=0,026. A chance dos diabéticos com hipertensão arterial apresentarem neuropatia foi de 2,4 [1,21; 4,85] vezes maior que os normotensos (valor-p=0,013). Diabéticos com idade mais avançada tiveram 1,05 [1,01; 1,09] vezes a mais de chance de apresentarem neuropatia em relação aos diabéticos com menor idade (valor-p=0,016). A chance dos diabéticos com glicemia elevada apresentarem neuropatia foi 1,01 [1,01; 1,02] vezes maior que diabéticos com glicemia menor ou controlada (valor-p≤0,001).

O tabagismo, a hipertensão arterial, a idade e a glicemia foram capazes de explicar 26,22% da variabilidade da neuropatia assintomática. Pelo teste de Hosmer-Lemeshow o modelo apresentou bom ajuste (valor-p=0,676).

## **5.2 DISCUSSÃO**

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência do comprometimento neuropático periférico subclínico, em pacientes da região sul do estado de Minas Gerais que apresentavam pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo II, inscritos nos programas municipais de saúde de controle e prevenção do diabetes mellitus, bem como avaliar a prevalência de fatores relacionados ao desenvolvimento da neuropatia.

Com isso, foi verificada alta prevalência de pacientes diabéticos do sexo feminino. Além disso, foi observado também que há um número considerável de pacientes diabéticos assintomáticos para neuropatia que já apresentam alteração da condução do impulso elétrico no nervo periférico, ou seja, pacientes diabéticos assintomáticos já apresentam neuropatia subclínica e que esta neuropatia está relacionada com alto índice glicêmico, tabagismo, hipertensão arterial, idade e sedentarismo.

A partir dos critérios de exclusão, evitando enfermidades ou outros fatores que podem causar neuropatia periférica não diabética, foram selecionados 365 pacientes diabéticos. Destes, a grande maioria (68,22%) eram mulheres, enquanto 31,78% eram homens, demonstrando a alta prevalência de pacientes com diabetes do sexo feminino, o que pode se relacionar a maior busca de assistência médica pelas mulheres em nosso meio, ou estar relacionado a fase do climatério e menopausa, sendo que a média de idade dos pacientes diabéticos do sexo feminino analisados foi 51,37 anos (BRAND et. al., 2013).

Na fase de transição do período reprodutivo da mulher para o não reprodutivo, que é caracterizado pela falência ovariana e conseqüente redução da concentração plasmática de estrógenos que é fator de risco para o desenvolvimento da resistência à insulina e aumento da incidência de DMII e conseqüentemente maior exposição a PNDS (KARVONEN-GUTIERREZ; PARK; KIM, 2016)

A forma mais comum de neuropatia diabética é a polineuropatia sensitiva distal e simétrica. A neuropatia diabética tem alta morbidade e é responsável por setenta por cento das amputações não traumáticas, além de diversos sintomas clínicos. Estudos prévios presentes na literatura demonstram que essa neuropatia apresenta sintomas relacionados alterações da sensibilidade nas mãos e pés (PAPANAS; VINIK; ZIEGLER, 2011).

Em nossos resultados, como demonstrado na figura 14, quase quarenta por cento dos indivíduos estudados apresentavam neuropatia subclínica, demonstrando que a ausência de sintomas não tem relação direta com a ausência de neuropatia, visto que a enfermidade pode ser assintomática, porém com alto risco para o paciente. Segundo a literatura contemporânea até 62% dos pacientes com neuropatia periférica idiopática apresentam pré-diabetes. A patogenia envolve a hiperglicemia, anormalidades microvasculares, dislipidemia e resistência a insulina ligada a obesidade. A mudança no estilo de vida, controle glicêmico e de fatores de risco cardiovascular podem mudar o curso da doença (HOFFMAN- SNYDER, 2006).

Com o intuito de verificar possíveis fatores que poderiam estar relacionados com a neuropatia subclínica nos pacientes diabéticos assintomáticos, o próximo passo do nosso trabalho foi verificar se hábitos de vida, bem como, alguns fatores bioquímicos poderiam

estar relacionados com estes pacientes diabéticos assintomáticos que já possuem neuropatia subclínica.

Como demonstrando na figura 22 e 23, além da tabela 5, o controle glicêmico é fator relevante na presença de polineuropatia distal e simétrica (PNDS), e que a normoglicemia é fator de proteção ao nervo periférico (ANG et. al., 2014).

O controle rigoroso da glicemia, seja através da dieta saudável, da atividade física, além da avaliação por profissional de saúde capacitado e inclusive prescrição de medicação adequada a cada paciente, é fundamental.

A glicemia elevada aumenta a atividade da aldolase redutase aumentando a quantidade de sorbitol intracitoplasmático a nível do nervo periférico, o que modifica a atividade de transcrição mitocondrial e conseqüente aumento do cálcio intracitoplasmático e posterior apoptose do neurônio periférico (DU; EDELSTEIN; ROSSETI et al., 2000).

O tempo de diagnóstico não tem inferência importante na frequência de acometimento do nervo periférico, como demonstrado em nossos resultados. A idade é fator vital para o desfecho nosológico pela maior exposição aos fatores predisponentes da enfermidade, aumentado seu comprometimento ao longo do tempo, ou seja, quanto antes intervirmos, melhor a proteção do nervo periférico (PAI; LIN; LEE, 2018).

A atividade física e a mudança no estilo de vida são fatores de proteção do nervo periférico em pacientes diabéticos, visto que a incidência de neuropatia subclínica é relevantemente maior nos indivíduos que não praticam nenhum tipo de atividade, como demonstrado na figura 19, 23 e tabela 5.

A atividade física promove o aumento do gasto energético promovido pelo metabolismo muscular em atividade, diminuindo a hiperglicemia contínua a qual é fator que ativa as vias metabólicas alternativas que promovem a resistência à insulina (FIGURA 4) (KNOWLER et. al., 2002). Portanto, nosso estudo demonstra que a prática da atividade física é um fator de prevenção e proteção inequívoco da PNDS, o qual deve ser estimulado nos atendimentos ambulatoriais, tanto de maneira individual como coletiva.

O tabagismo é também um fator importantíssimo na prevalência da neuropatia, conforme podemos verificar na figura 18, 23 e na tabela 5. A relação é extremamente pertinente quanto a maior incidência de PNDS em fumantes. De acordo com a Regressão logística da análise multivariada, demonstrado na tabela 5, o fator tabagismo aumenta em quase 4 vezes a possibilidade de comprometimento periférico em pacientes com diabetes mellitus tipo II.

O ato de fumar interfere com a microcirculação das extremidades distais dos nervos periféricos através da diminuição do fluxo sanguíneo e retorno venoso causado pelo aumento da viscosidade sanguínea e somando-se aos danos relacionados a hiperglicemia. O esclarecimento e combate ao tabagismo é fundamental, através de programas de ajuda e campanhas de esclarecimento (CLAIR et. al., 2015).

O HDL-C é fator preditivo da ocorrência de PNDS e níveis elevados dessa proteína diminuem as concentrações sérica de colesterol total, influenciando indiretamente na resistência à insulina no tecido adiposo e diminuindo a incidência de DMII e por consequência da PNDS (VAN ACHER et al., 2009). Entretanto, nossos resultados não demonstraram esta correlação através das análises feitas, como demonstrado na figura 15 e tabela 4.

Altas concentrações de HDL-C estão associados a diminuição dos ácidos graxos no sangue e melhora da atividade insulínica no tecido adiposo, reduzindo a hiperglicemia e diminuindo a incidência de neuropatia (HANEWINCKEL et al., 2016).

Os resultados apresentados na figura 20, 23 e tabela 5, demonstram que pacientes diabéticos com hipertensão arterial tem 2,4 vezes mais chances de desenvolver neuropatia periférica do que pacientes diabéticos normotensos. O tratamento adequado e prevenção da hipertensão arterial sistêmica e reforço dos programas preventivos a nível comunitário são de suma relevância, visto que os diabéticos hipertensos sem controle adequado dos níveis pressóricos, apresentam maior incidência de PNDS (RUSSEL, ZILLIOX, 2014).

O comprometimento da resistência vascular periférica, pela hipertensão arterial, aumenta o dano sobre o nervo, comprometendo a microcirculação da inervação periférica, pois aumenta a rigidez dos capilares, promovendo disfunção endotelial consequentemente aumento do tônus, aumento de fatores pró-inflamatórios e da camada de musculo liso e em co-morbidade com a hiperglicemia acelera a diminuição da atividade neural (BERNABE-ORTIZ et al., 2016).

Com a identificação de 184 voluntários diabéticos assintomáticos e 39,23% destes com anormalidades neurográficas, nossa pesquisa corrobora resultados também observados em outras publicações (KNUIMAN; WELBORN; MCCANN et al., 1986).

Ressalta-se que o protocolo da Associação Americana de Diabetes (ADA) para o diagnóstico da polineuropatia periférica é principalmente clínico, sendo desnecessário o exame neurográfico de rotina, com exceção daqueles pacientes com diagnóstico obscuro. Sendo assim, o diagnóstico da polineuropatia periférica pode ser tardio, aumentando as chances de complicações e amputações (ASSOCIATION; NEUROLOGY, 1988).

O diagnóstico da PNDS deve ser realizado mediante uma anamnese criteriosa e a escolha de procedimentos que auxiliem a confirmação da hipótese diagnóstica. A Academia Americana de Neurologia recomenda que o paciente deva apresentar ao menos uma categoria paramétrica positiva, sendo elas: sintomas sugestivos de PNDS; exame neurológico (inclui a escala de Michigan); teste sensorial quantitativo (monofilamento), exame da condução nervosa periférica (ASSOCIATION; NEUROLOGY, 1988).

Outro fator importante que observamos, é que há deficiências nos trabalhos científicos analisados da área, quanto a descrição dos critérios de elegibilidade dos voluntários, critérios de escolha das variáveis independentes, critérios claros de inclusão e exclusão e ainda do tamanho da amostra.

O presente trabalho, além da acuracidade com todos os critérios de inclusão e exclusão, também teve o cuidado com a manutenção de diversas variáveis como: controle de condições de localização, temperatura, ambiente confortável e tranquilo, capacidade do indivíduo entender os procedimentos, utilização de material de captação dos estímulos nervosos de alta qualidade e esclarecimento contínuo de cada fase da pesquisa.

Há que se levar em conta, que no interior do Brasil, ainda há deficiências nas políticas públicas de esclarecimento da população alvo, da capacidade, através de ações educativas, de envolver os enfermos ou aqueles identificados como pré-diabéticos em programas de modificação dos fatores predisponentes apontados em nossa pesquisa(SILVA et al., 2017).

Fatores culturais em relação a dieta rica em carboidratos praticadas em nosso meio, desde tenra idade, pode explicar o crescimento de fatores de risco como a obesidade e a síndrome metabólica (SARTORELLI; CARDOSO, 2006) e com isso aumentar os fatores de risco para o aparecimento de neuropatias em diabéticos, conforme demonstrado na tabela 5, e o descontrole desses sintomas ocasionar em maior números de amputações não traumáticas e piora no prognóstico destes pacientes.

Exames neurofisiológicos incluem uma avaliação quantitativa da sensibilidade (MUSTAFA et al., 2018). O presente estudo demonstra anormalidade da atividade neurofisiológica do nervo sural em quase quarenta por cento dos pacientes diabéticos assintomáticos para neuropatia analisados. Além disso, demonstramos com nossas análises que há significativa associação entre controle inadequado da glicemia, sedentarismo, tabagismo, idade do paciente e hipertensão arterial e maior chance para o desenvolvimento de neuropatias em pacientes diabéticos.

Pacientes com PNDS tem alto risco de ulcerações no pé como resultado da perda da sensibilidade distal. Quadro este que acarreta amputações não traumáticas (BOULTON, 2013).

Portanto, é relevante ressaltar os resultados do presente trabalho para que profissionais de saúde possam estar atentos ao exame dos pacientes suscetíveis e ao controle das variáveis que acarretam maior risco do desenvolvimento das PNDS, tais como: combinação da história clínica, exame neurológico simples através do teste do monofilamento, da aplicação da escala de Michigan, controle de análises bioquímicas, como por exemplo o rígido controle glicêmico, além de controle de fatores co-mórbidos, como hipertensão arterial, sedentarismo e o tabagismo. Com isso, os resultados do presente trabalho demonstram que alguns fatores estão implicados diretamente na origem dos transtornos da neuropatia, como: a hiperglicemia, a dislipidemia, e vários fatores ligados à síndrome metabólica.

O exame de eletroneurografia é o padrão ouro para o diagnóstico das neuropatias periféricas, porém como é um exame de alto custo e inacessível na maioria dos municípios brasileiros, a orientação da Sociedade Brasileira de Diabetes é o exame clínico, aplicação da escala de Michigan, o uso do estesiometro e exame neurológico. Apenas quando há dúvida no diagnóstico após os procedimentos listados que deve haver o encaminhamento do paciente para o neurofisiologista. A eletroneurografia tem importância cabal na pesquisa clínica para referendar os resultados dos exames clínico e neurológico (SOCIEDADE B. D., 2017).

Não há na literatura, até o momento, descrição de tratamento correto para pacientes diabéticos com neuropatia, seja ela sintomática ou assintomática, porém a modificação do estilo de vida e controle rigoroso da glicemia são conclusões de suma relevância em nosso trabalho. Por conseguinte, a promoção de palestras elucidativas pelas secretarias de saúde, educação e assistência social no âmbito municipal, podem ajudar a reverter o quadro preocupante, não só em relação a PNDS, mas também a outras co-morbidades presentes no paciente com diabetes mellitus tipo II, como por exemplo: retinopatia diabética, doenças vasculares ateromatosas, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, além da nefropatia diabética (POP-BOSUI, 2017).

Com isso, os resultados demonstrados no presente estudo, apresentam evidências que confirmam várias afirmações da literatura médica contemporânea (POP-BOSUI, 2017), quanto as variáveis estudadas e sistematização das evidências para um diagnóstico mais preciso.

## **6 CONCLUSÃO**

Os resultados do presente estudo sugerem que há alta prevalência no comprometimento do nervo periférico em diabéticos assintomáticos para neuropatia. Além disso, as alterações dos nervos periférico presentes nestes pacientes diabéticos estão relacionadas a fatores como o sedentarismo, tabagismo, avanço da idade, hipertensão arterial, além de alterações bioquímicas,

principalmente descontrolado glicêmico. Assim, elucidando que o diagnóstico precoce é fundamental para o desfecho clínico e diminuição da morbidade, é possível diagnosticar o comprometimento precoce do nervo periférico, com medidas de baixo custo, que tem sua validação confirmada pelo exame neurográfico.

## REFERÊNCIAS

- ABBOT, C. A.; MALIK, R. A.; VAN ROSS, E. R.; KULKARNI, J.; BOULTON A. J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. **Diabetes Care**, v. 34, n. 10, p. 2220-2224, 2011.
- ABEL E.; PERONI O.; KIM J. K., et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. **Nature**, v. 409, n.1, p. 729-733, 2001.
- AGRESTI, A. Categorical data analysis. New York; Wiley, 2002.
- ALBERS, J. W.; HERMAN, W. H.; POP-BUSUIR., et al. Subclinical neuropathy among diabetes control and complications trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy. **Diabetes Care**, v. 30, n.10, p. 2613-2618, 2007.
- ANG, L.; JAISWAL, M.; MARTINS, C., et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. **Curr Diab Rep**, v. 14, não paginado, 2014.
- ASSOCIATION, A. D.; NEUROLOGY, A. A. of. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 11, n. 7, p. 592- 7, 1988.
- BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desenvolvimento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Não paginado, 2008.
- BARBOSA, M., et al. Validation and reliability of the Portuguese version of the Michigan neuropathy screening instrument. **Pain Practice**, v. 17, n.4, p. 514-521, 2017.
- BAURU, S. Estesiômetro (Semmes-Weinstein Monofilaments)- Manual do Usuario, 2014.
- AMINOFF, M. J. Eletctromyography in Clincial Practice. 3 ed., New York: Churchill Livingstone Inc, 1998.
- BEAR, M. F. C.; PARADISO, M. A. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. 3 ed., Porto Alegre: Artmed. 2008.
- BERNANE-ORTIZ, A.; CARRILO-LARCO, R.; GILMAN, R., et al. Contribution od modifiable risk factores for hypertension and type 2 diabetes in Peruvian resource-limited settings. **J Epidemiol Community Health**, v. 70, n. 1, p. 49-55, 2016.
- BOUCHARD, C. H. Sur la perte des reflexes tendineux dans le diabeète sucré. *Progr Med Paris*, v. 12, p. 819-827, 1884.
- BOULTON, A. J. M. The pathyway to foot ulceration in diabetes. **Medical Clinic of NA**, v. 97, n. 5, p. 775-790, 2013.
- BOULTON, A. J., et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American diabetes association. **Diabetes Care**, v. 28, n.4, p. 956-962, 2005.
- BRAND, J. S.; VAN DER SCHOUW, Y.T.; ONLAND-MORET, N. C., et.al. At age menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk. **Diabetes Care**, v. 36, n. 4, p.1012-1019, 2013.
- BRODAL A. Anatomia Neurologica. 3 ed., São Paulo: Roca, 1984.
- BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, 414, n. 6865, p. 813-820, 2001.
- CLAIR, C.; COHEN, M. J.; EICHER, F., et al. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. **J Gen Inter Med**, v.30, n.1, p. 1193-1203, 2015.
- COLLOMBAT, P. Specifying pancreatic endocrine cell fates. **Mech Dev**, v. 123, n. 7, p. 501-512, 2006.

- CONFERENCE ON DIABETIC NEUROPATHY, n. 7, 1988, San Antonio. Anais eletronicos... San Antonio: American Diabetes Association and American Academy of Neurology, 1988.
- DAWSON G. D.; SCOTT J. W. The recording of nerve action potentials through the skin in man. **J Neurol Psychiat**, v. 12, n.1, p. 259-267, 1949.
- DU, X. L.; EDELSTEIN, D.; ROSSETTI, L., et al. Hyperglycemia- induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. **Proc Natl Acad Sci U. S. A.**, v. 97, n.22, p. 12222-122226, 2000.
- DYCK, P. J.; KLEIN, C. J.; WEINGAND, S. D. Does impaired glucose metabolism cause polyneuropathy review of previous studies and design of a prospective controlled population-based study. **Muscle Nerve**, v. 36, n. 8, p. 536-541, 2007.
- EFROYMSON, M. A. Multiple regression analysis. In: Mathematical methods for digital computers. New York: John Wiley, p. 191-203, 1960.
- EMANUEL, A. L., et al. Relationships between type 2 diabetes, neuropathy and microvascular dysfunction: evidence from patients with cryptogenic axonal polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 40, n. 4, p. 583-590, 2017.
- FARMER, K. L.; LI, C.; DOBROWSKY, R.T. Diabetic peripheral neuropathy: Should a chaperone accompany our therapeutic approach. **Pharmacological Reviews**, v. 64, n. 4, p. 880-900, 2012.
- GORDOIS, A.; SCUFFHAM, P.; SHEARER, A., et al. The health care costs of diabetic. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1790-1795, 2003.
- GRENNE DA, Sima A. A. F.; Stevens M. J.; Ferlman E. L.; Lattimers A. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. **Diabetes Care**, v 15, p 1902-1925, 1992.
- HANEWINCKEL, R.; DRENTHEM, J.; LIGTHART, S., et al. Metabolic syndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: a prospective population-based cohort study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 87, n. 6, p. 1336-1342, 2016.
- HARRISON. Medicina Interna. 18 ed., Rio de Janeiro: McGrawHill, 2013.
- HELLMAN B. Pulsatility of insulin release- a clinically importante phenomenon. **Ups J Med Sci**, v 114, n.1, p. 193-205, 2009.
- HOFFMAN-SNYDER C.; SMITH B. E.; ROSS M. A., et al. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. **Arch Neurol**, v 63, n.1, p. 1075-1079, 2006.
- HOSMER, D. W.; LEMESHOW, E. S. Applied logistic regression. New York: Wiley, 2000.
- JAMES D.; BROW R., et al. Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitiv glucose transport protein. **Nature**, v.1, n. 333, p. 183-185, 1988.
- KARVONEN-GUTIERREZ C. A.; PARK S. K.; KIM C. Diabetes and menopause. **Curr Diab Rep**, v. 16, n. 20, p. 2-8, 2016)
- KNOWLER, W. C.; BARRET-CONNOR, E.; FOWLER, S. E., et al. Diabetes prevention program research group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **N Engl J Med**, v. 346, n.1, p. 393-403, 2002.
- KNUIMAN, M. W.; WELBORN, T. A.; MCCANN, V. J., et al. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. **Diabetes**, v. 35, n.1, p. 1332-1339, 1986.
- LENT, R. Cem Bilhões de Neuronios? Conceitos Fundamentais de Neurociência. 4 ed., São Paulo: Atheneu. 2010.
- LEYDEN, E. Beitrag zur klinik des diabetes mellitus. **Wien Med Wochenschrift**, v. 43, p.926, 1893.
- LIN Y.; SUN Z. Current views on type 2 diabetes. **J Endocrinol**, v. 204, n. 1, p. 1-11, 2010.
- LUNDY-EKMAN, L. Neurociência: Fundamentos para a Reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

- MALIK, R. A., et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. **Diabetologia**, v. 48, n. 3, p. 578-585, 2005.
- MCALLISTER A. K. Brain derived neurotrophic factor. **Current Biol**, v. 12, n.9, p.305-336, 2002.
- MCCLLENAGHAN, N. H. Physiological regulation of the pancreatic beta-cell: functional insights for understanding and therapy of diabetes. **Exp Physiol**, v. 92, n. 03, p. 481-496, 2007.
- Metabolism Reviews, v. 11, n. 3, p. 193-225, 1995.
- MOORE, K. L. Anatomia Orientada para Prática Clínica. 7 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- MUSTAFA A. K.; SIGNE T. A.; NIELS T. A., et al. The utility of a point-of-care sural nerve conduction device for detection of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study. **Muscle & Nerve**, v. 59, n. 2, p. 187-193, 2018.
- NAGELKERKE, N. A note on a general definition of the coefficient of determination. **Biometrika**, 1991.
- NAGELKERKE, N. A note on a general definition of the coefficient of determination. **Biometrika**, 1991.
- NASCIMENTO, O., et al. Neuropatia diabética. **Revista Dor**, v. 17, n. (supl), p. 1-13, 2016.
- OGATA T.; IJIMA S.; HOSHIKAWA S., et al. Opposing extracellular signal-regulated kinase and AKT pathways control schwann cell myelination. **J. Neurosci**, V.24, n. 30, p. 6724-6732, 2004.
- OLIVEIRA C. A.; LATORRACA M. Q., et al. Mechanisms of insulina secretion in malnutrition: modulation by amino acids in rodent models. **Amino Acids**, v. 40, n. 4, p. 1027-1034, 2001.
- OLIVEIRA, J. E. P. de; JUNIOR, R. M. M.; VENCIO, S. Diretrizes 2017-2018. Não paginado.
- PAI, Y.; LIN, C.; LEE, I., et al. Prevalence and biochemical risk factors of diabetic peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in Taiwanese adults with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 12, n. 2, p. 111-116, 2018.
- PAPANAS, N.; VINIK. A.; ZIEGLER, D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early. **Nature**, v. 7, p. 682-689, 2011.
- PARTAEN J.; NISKANEN, L. LEHTINE, J., et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, v. 333, n. 2, p. 89-94, 1995.
- PINTO, L. C. Eletro-neuromiografia Clínica. São Paulo: Atheneu, 1996.
- POP-BUSUI, R.; BOULTON, A.; FELDMAN, E., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. **Diabetes Care**, v. 40, n. 1, p. 136-154, 2017.
- POP-BUSUI, R.; JIANG, L.; LOPES, N., et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. **J Peripher Nerv Syst**, v. 13, n. 14, p. 1-13, 2009.
- PORETSKY, L. Principles of diabetes mellitus. 2 ed., New York, Springer, 2004.
- PRENTTKI, M.; JUNIOR N. C. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p.1802, 2006.
- RIANDINI, T. et al. Functional status mediates the association between peripheral neuropathy and health-related quality of life in individuals with diabetes. **Acta Diabetologica**, v. 55, n. 2, p. 155-164, 2018.
- RIBEIRO R. A.; BONFLEUR M. L.; AMARAL A. M., et al. Taurine supplementation enhances nutrient-induced insulin secretion in pancreatic mice islets. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 25, n.1, p. 370-379, 2009.
- ROTA, E. et al. Clinical and electrophysiological correlations in type 2 mellitus at diagnosis. **Diabetes Res. Clin. Pract**, v. 76, n. 4, p. 152-154, 2007.

- RUSSEL, J. W.; ZILLIOX, L. A. Diabetic neuropathies. **Continuum**, v. 20, n. 5, p. 1226-1240, 2014.
- RYAN, E. A. Diagnosing gestational diabetes. **Diabetologia**, v. 54, p. 480-486, 2011.
- SARTORELLI, D. S.; CARDOSO, M. A. Associação entre carboidratos da dieta habitual e diabetes mellitus tipo 2: evidências epidemiológicas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 3, p. 415-426, 2006.
- SCHWARTZ M. W.; SEELEY J. R.; TSCHOP M. H., et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. **Nature**, vol. 503, n. 1, p.59, 2013.
- SILVA C. R.; CARVALHO B. G.; JUNIOR L. C., et al. Dificuldade de acesso a serviços de média complexidade em municípios de pequeno porte. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 1109-1120, 2017.
- SINGH, A. G., et al. Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 2, p. 12-162, 2015.
- SINGLETON J. R.; SMITH, A. G.; MARCUS, R. Exercise as therapy for diabetic and prediabetic neuropathy. **Cur Diab Rep**, v. 15, n. 120, p.1-8, 2015.
- SINGLETON J. R.; SMITH, A. G.; RUSSELL, J. W., et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. **Diabetes**, v. 52, n. 12, p. 2867-2876, 2003.
- SMITH, A. G.; RUSSELL, J. W.; FELDMAN, E. L., et al. Life style intervention for pre-diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 29, n. 6, p. 1294-1299, 2006.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes 2017-2018. São Paulo: Clannad, 2017.
- STETTNER, M., et al. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes \_diagnosis and management. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 10, p. 599-611, 2017.
- VAN ACKER, K.; BOUHASSIRA, D.; BACQUER, D., et al. Prevalence and impact quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. **Diabetes Metab**, v. 35, n.1, p. 206-213, 2009.
- WEISMAN, A. et al. Identification and prediction od diabetic sensorimotor poloneuropathy using individual and simple combinations of nerve conduction study parameters. **PLoS One**, v. 8, n. 3, p. 1-9, 2013.
- WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A., et al. Global prevalence of diabetes: estimatives for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047-1053, 2004.
- WRIGHT E. M.; LOO D. D.; HIRAYAMA B. A. Biology of woman sodium glucose transporters. **Physiol Rev**, v. 91, n. 2, p. 733-794, 2011.
- YAGIHASHI, S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. **DiabetesMetabolism Reviews**, v. 11, n. 3, p. 193-225, 1995.
- YAGIHASHI, S.; MIZUKAMI, H.; SUGIMOTO, K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 2, n. 1, p. 18-32, 2011.
- ZENKER, J.; ZIEGLER, D.; CHARST, R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. **Trends in Neurosciences**, v. 36, n. 8, p. 439-449, 2013.
- ZIEGLER, D. et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the monica/kora ausgsburg surveys s2 and s3. **Diabetes Care**, v. 31, n. 3, p. 464-469, 2008.
- ZILLIOX, L.; PELTIER, A. C.; WREN, P. A., et al. Assenssing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the survey of automatic symptoms. **Neurology**, v. 76, n. 12, p. 1099-1105, 2011.
- ZILLIOX, L.; RUSSEL, J. M. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. **Curr Treat Options Neurol**, v. 13, n. 2, p. 143-159, 2011.

## ANEXOS

## ANEXO A \_MEEN -Mini Exame do Estado Mental

## ANEXO D – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Paciente: \_\_\_\_\_

Data da Avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_

## ORIENTAÇÃO:

- Dia da Semana (1 Ponto).....( )
- Dia do mês (1 Ponto) .....( )
- Mês (1 Ponto).....( )
- Ano (1 Ponto) .....( )
- Hora Aproximada (1 Ponto).....( )
- Local Específico (apartamento ou setor) (1 Ponto).....( )
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 Ponto).....( )
- Bairro ou Rua próxima (1 Ponto).....( )
- Cidade (1 Ponto).....( )
- Estado (1 Ponto).....( )

## MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não correlacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente sobre as 3 palavras. Dê um ponto para cada resposta correta.....( )
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

## ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100-7) Sucessivos, 5 vezes sucessivamente  
(1 ponto para cada cálculo correto) .....( )  
(alternativamente soletrar mundo de trás pra frente)

## EVOCAÇÃO

- Pergunte ao paciente pelas 3 palavras ditas anteriormente  
(1 ponto por palavra).....( )

## LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos).....( )
- Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto) .....( )
- Comando: Pegue este papel com a mão direita,  
dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos).....( )
- Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto).....( )
- Escrever uma frase (1 ponto) .....( )
- Copiar um desenho (1 ponto) .....( )

ESCORE (\_\_\_/ 30)



Fonte: Folstein et al. (1975).

## ANEXO B\_ Tabela do Diagnóstico Diferenciadas Polineuropatias.

### **Table 3—Differential diagnosis of diabetic neuropathies**

#### **Metabolic disease**

- Thyroid disease (common)
- Renal disease

#### **Systemic disease**

- Systemic vasculitis
- Nonsystemic vasculitis
- Paraproteinemia (common)
- Amyloidosis

#### **Infectious**

- HIV
- Hepatitis B
- Lyme

#### **Inflammatory**

- Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

#### **Nutritional**

- B<sub>12</sub>\*
- Postgastroplasty
- Pyridoxine
- Thiamine
- Tocopherol

#### **Industrial agents, drugs, and metals**

- Industrial agents
  - Acrylamide
  - Organophosphorous agents

#### **Drugs**

- Alcohol
- Amiodarone
- Colchicine
- Dapsone
- Vinka alkaloids
- Platinum
- Taxol

#### **Metals**

- Arsenic
- Mercury

#### **Hereditary**

- Hereditary motor, sensory, and autonomic neuropathies

---

\*B<sub>12</sub> deficiency is more commonly associated with malabsorption rather than nutritional deficiency.

Fonte: Pop-Busui et al. (2017).

**ANEXO C \_ MNSI- Michigan Neuropathy Screening Instrument**

ESCALA DE MICHIGAN					
1. Aparência do pé					
Direito			Esquerdo		
a. Normal	0 Sim	1 Não	a. Normal	0 sim	1 Não
b. Se sim, descrever: Deformidades Pele seca, calo Infecção Fisura Outros, especificar:			b. Se sim, descrever: Deformidades Pele seca, calo Infecção Fisura Outros, especificar:		
2. Ulceração	0 Ausente	1 Presente	0 Ausente	1 Presente	
3. Reflexo Aquileu					
0 Presente	0.5 Diminuido	1 Ausente	0 Presente	0.5 Diminuido	1 Ausente
4. Percepção da Vibração (diapasão) no halux					
0 Presente	0.5 Diminuido	1 Ausente	0 Presente	0.5 Diminuido	1 Ausente
5. Monofilamento					
0 Presente	0.5 Diminuido	1 Ausente	0 Presente	0.5 Diminuido	1 Ausente
Assinatura:			Pontuação Total	/ 10 pontos	

## ANEXO D – Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
LAVRAS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Neuropatia Diabética: Prevalência de comprometimento periférico em diabéticos tipo 2 assintomáticos

**Pesquisador:** BRUNO DEL BIANCO BORGES

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 94919718.0.0000.5148

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Lavras

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.866.532

#### Apresentação do Projeto:

O campo experimental da pesquisa é um estudo retrospectivo e transversal, conduzido com 400 pacientes diabéticos tipo 2, assintomáticos para neuropatia periférica, em acompanhamento clínico, nutricional e laboratorial. O resultado da avaliação neurofisiológica norteará a revisão da história clínica e bioquímica anterior, correlacionando o grau de comprometimento neurológico com evolução clínica e efetivo controle bioquímico por meio da análise de parâmetros laboratoriais apontados em artigos de revisão como relevantes e colhidos, em dados atualizados, por exame laboratorial.

A avaliação neurológica ocorrerá em ambiente ambulatorial com temperatura adequada. O exame se dará pela avaliação visual dos pés, pesquisa do reflexo tendinoso profundo (Aquileu), exame da sensibilidade através da escala de Michigan26, pesquisa da sensibilidade tátil, algica, térmica e vibratória, através no monofilamento de 10 gr de Semmes-Weinstein, diapasão de 128 ciclos e cilindros com diferentes temperaturas respectivamente. A força muscular será testada através da capacidade do paciente caminhar sobre os calcanhares.

O exame eletroneurográfico será realizado através de aparelho VeCon de 4 canais com frequência de amostragem de 48 kHz/canal. O teste se realizará pela pesquisa da latência, velocidade e amplitude de resposta do nervo periférico (reflexo de Hoffmann) captado em fossa poplíteia através de estímulo elétrico de intensidade variável, de fácil execução, baixo custo e com mínimo de desconforto para o indivíduo. Raramente o reflexo H é normal quando existe neuropatia. A latência

**Endereço:** Campus Universitário Cx Postal 3037

**Bairro:** PRP/COEP

**CEP:** 37.200-000

**UF:** MG

**Município:** LAVRAS

**Telefone:** (35)3829-5182

**E-mail:** coep@nintec.ufla.br

Continuação do Parecer: 2.866.532

normal da população não diabética é de 30 a 35 ms.

O reflexo H, em homenagem a Hoffmann, que primeiro o descreveu, representa um reflexo monossináptico que envolve fibras aferentes a e fibras motoras eferentes alfa. O reflexo de Hoffmann é usado como padrão ouro para testar o exame neurológico e checar a sensibilidade do exame clínico.

O exame laboratorial constará de índices de glicemia em jejum e teste de tolerância à glicose por metodologia enzimática-colorimétrica, hemoglobina glicosilada, colesterol, HDL, LDL, triglicérides, creatinina e homocisteína, anteriores a pesquisa, quando possível e atualizados.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar alterações no impulso elétrico neural de nervos periféricos em pacientes pré-diabéticos ou diabéticos recentemente diagnosticados e sem sintomatologia neurológica clínica, relacionando com prováveis alterações bioquímicas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Não há riscos para a integridade do paciente, visto que o pesquisador é especialista e tem vasta experiência na área. No entanto, pode existir dor ou desconforto na aplicação dos choques ou na colocação das agulhas. Considerando o fato da pesquisa envolver coleta de sangue para análise laboratorial devemos citar a possibilidade de hematoma no local de coleta. Não será exigida do voluntário sua identificação nos questionários. Todos os procedimentos serão esclarecidos aos voluntários e só serão realizados mediante consentimento do voluntário.

Pacientes que vierem a ter qualquer efeito colateral será imediatamente excluído da pesquisa e terá todo suporte clínico garantido pelo pesquisador. A coleta de sangue relatada na pesquisa será realizada por técnico de enfermagem já treinado e responsável pelas coletas laboratoriais do município. Para evitar hematomas os voluntários serão orientados à compressão local após a coleta, se ainda assim, o voluntário tiver hematoma ele terá atendimento/suporte clínico garantido pelo pesquisador.

Benefícios:

Eletro-neuromiografia (ENMG), também conhecido como eletromiografia (EMG), é um exame responsável por avaliar a função do sistema nervoso periférico e muscular, que se dá por meio do registro de respostas elétricas, geradas por estes sistemas. Desse modo, a pesquisa trará conhecimento a respeito do comprometimento nervoso periférico precoce no quadro do diabetes recentemente diagnosticado ou no paciente pré-diabético, bem como fará inferências sobre a relação do estilo de vida e o desenvolvimento da doença.

Endereço: Campus Universitário Cx Postal 3037

Bairro: PRP/COEP

CEP: 37.200-000

UF: MG

Município: LAVRAS

Telefone: (35)3829-5182

E-mail: coep@rintec.ufla.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
LAVRAS**



Continuação do Parecer: 2.668.532

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador refere tratar-se de um "estudo retrospectivo e transversal", o que é impossível. Ou o estudo é transversal (do tipo inquérito) ou é retrospectivo (do tipo caso-controle).

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

Apresentados e adequados.

**Recomendações:**

Definir melhor o desenho de pesquisa.

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

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ao Final do experimento o pesquisador deverá enviar relatório final, indicando ocorrências e efeitos adversos quando houver.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1162249.pdf	25/07/2018 11:46:49		Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	25/07/2018 11:46:03	BRUNO DEL BIANCO BORGES	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	25/07/2018 10:56:55	BRUNO DEL BIANCO BORGES	Aceito
Outros	Comentarioseticos.doc	25/07/2018 10:48:59	BRUNO DEL BIANCO BORGES	Aceito
Outros	inclusao.doc	25/07/2018 10:46:50	BRUNO DEL BIANCO BORGES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao.jpg	25/07/2018 10:42:37	BRUNO DEL BIANCO BORGES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMarcio.docx	19/07/2018 14:58:47	BRUNO DEL BIANCO BORGES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	19/07/2018 14:50:18	BRUNO DEL BIANCO BORGES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Endereço: Campus Universitário Cx Postal 3037  
 Bairro: PRP/COEP CEP: 37.200-000  
 UF: MG Município: LAVRAS  
 Telefone: (35)3829-5182 E-mail: coep@rintec.ufla.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
LAVRAS



Continuação do Parecer: 2.888.532

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LAVRAS, 31 de Agosto de 2018

---

Assinado por:  
**RAMON GOMES COSTA**  
(Coordenador)

**Endereço:** Campus Universitário Cx Postal 3037

**Bairro:** PRP/COEP

**CEP:** 37.200-000

**UF:** MG

**Município:** LAVRAS

**Telefone:** (35)3629-5182

**E-mail:** coep@rincoc.ufa.br

## ANEXO E – Termo de Anuência

### REQUERIMENTO

Solicito ao Hospital Doutor Júlio Sanderson, Aiuruoca- MG autorização para utilização das dependências para coleta de dados com seres humanos. Os dados serão utilizados no projeto Neuropatia Diabética: Prevalência de comprometimento periférico em diabéticos tipo 2 assintomáticos do pesquisador Marcio João Frank Amaral sob orientação do Prof. Dr. Bruno Borges Del Bianco para conclusão da dissertação de mestrado do curso de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Lavras.

Os voluntários serão pacientes pré-diabéticos ou diabéticos tipo 2 atendidos na atenção primária de saúde e serão abordados pelo médico pesquisador. Sua participação será voluntária mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os voluntários poderão optar por não participar ou desistir em qualquer momento sem qualquer prejuízo.

Lavras, 20 de julho de 2018.



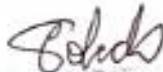
Dr. Marcio João Frank Amaral  
NEUROCIÊNCIAS E SAÚDE UFPA  
CRM/MG 11.711

Assinatura do solicitante

Marcio João Frank Amaral

O Hospital Doutor Julio Sanderson autoriza a utilização das suas dependências para coleta de dados do projeto de pesquisa supracitado.

Assinatura e carimbo:



Enfermeiro M.O. [illegible]  
Enc. Depto. F. [illegible]

HOSPITAL DOUTOR JULIO SANDERSON  
[illegible]  
Rua [illegible]  
[illegible]  
[illegible]

## ANEXO F – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS-COEP**

### TERMO DE ASSENTIMENTO

#### I - IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO

Título do trabalho experimental: Neuropatia Diabética: Prevalência de comprometimento periférico em diabéticos tipo 2 assintomáticos

Pesquisador(es) responsável(is): Marcio João Frank Amaral

Telefone para contato: (35) 9 9898-1419

#### II - PROCEDIMENTOS DO EXPERIMENTO

Os voluntários da pesquisa terão entre 25 e 72 anos de idade, apresentarem quadro de diabetes tipo 2 ou pré-diabetes, conforme critério da Organização Mundial de Saúde.

Os procedimentos se darão através da anamnese, exame físico geral e neurológico e avaliação dos exames bioquímico recentes das pacientes e a realização da eletroneurografia.

#### III - PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva ou ligue para o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da UFLA. Endereço – Campus Universitário da UFLA, Pró-reitoria de pesquisa, COEP, caixa postal 3037, Telefone: 3829-5182.

Eu \_\_\_\_\_, declaro que li e entendi todos os procedimentos que serão realizados neste trabalho. Declaro também que, fui informado que posso desistir a qualquer momento. Assim, após consentimento dos meus pais ou responsáveis, aceito participar como voluntário do projeto de pesquisa descrito acima.

Lavras, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

NOME (legível) \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

ASSINATURA \_\_\_\_\_

**Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada com o pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.**

*No caso de qualquer emergência entrar em contato com o pesquisador responsável no Departamento de Neurologia do Hospital Dr. Júlio Sanderson. Telefones de contato: 035 3344-1234..*

Campus Universitário  
Caixa Postal 3037  
37200-000 Lavras-MG – Brasil

Sítio: [http://www.prp.ufla.br/site/?page\\_id=440](http://www.prp.ufla.br/site/?page_id=440)  
E-mail: [coep@nintec.ufla.br](mailto:coep@nintec.ufla.br)  
Fone: 35 3829 5182  
CNPJ: 22.078.679/0001-74

## ANEXO G – Ficha Clínica de Pesquisa

### Ficha Clínica de Avaliação do Paciente Diabético

Número: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### 1. Identificação

Nome: \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Cep: \_\_\_\_\_

Entre as seguintes opções, como você se sente?

( ) Branco ( ) Preto ( ) Mulato ( ) Oriental ( ) Índio ( ) Outros

#### 2. Exame do estado mental (aplicação do minimental)

#### 3. Dados de Diagnóstico

Quanto tempo de diagnóstico do DM?

( ) menos de 5 anos

( ) 5 a 10 anos

( ) mais de 10 anos

Qual seu tratamento para DM?

( ) Apenas dieta

( ) Sulfoniluréia

( ) Metformina

( ) Sulfoniluréia + Metformina

( ) Insulina

( ) Agente oral + Insulina

Sr (a) fuma? ( ) Sim ( ) Não

Se SIM, quantos cigarros por dia? \_\_\_\_\_

Há quanto tempo fuma? \_\_\_\_\_

Tipo de fumo? \_\_\_\_\_

Faz uso regular de bebida alcoólica? ( ) Sim ( ) Não

Se SIM, responda:

Alguma vez já sentiu que deveria parar de beber? ( ) Sim ( ) Não

Alguma vez as pessoas o incomodaram criticando seu jeito de beber? ( ) Sim ( ) Não

Alguma vez se sentiu culpado a respeito da bebida? ( ) Sim ( ) Não

Alguma vez você bebeu logo ao acordar? ( ) Sim ( ) Não

Conclusão CAGE: ( ) Positivo ( ) Negativo

Faz atividade física regularmente? ( ) Sim ( ) Não

Qual atividade? \_\_\_\_\_

Quantas vezes por semana? \_\_\_\_\_

#### 4. História Familiar (pais e/ou irmãos)

DM: ( ) Sim ( ) Não

HAS: ( ) Sim ( ) Não

AVC: ( ) Sim ( ) Não

CI: ( )Sim ( )Não

### 5. Anamnese Neurológica (Questionário Michigan)

1. Você sente que suas pernas e/ou pés estão dormentes? ( )Sim ( )Não
2. Você já sentiu alguma dor em queimação em suas pernas e/ou pés? ( )Sim ( )Não
3. Os seus pés estão muito sensíveis ao toque? ( )Sim ( )Não
4. Você tem câimbras nos músculos de suas pernas e/ou pés? ( )Sim ( )Não
5. Você já teve sensações de formigamento em suas pernas e/ou pés? ( )Sim ( )Não
6. Suas pernas e/ou pés doem quando o cobertor toca sua pele? ( )Sim ( )Não
7. Quando você entra na banheira ou no chuveiro, você é capaz de dizer se a água está quente ou fria? ( )Sim ( )Não
8. Você já teve uma ferida aberta em seu pé? ( )Sim ( )Não
9. Seu médico já te disse que você tem neuropatia diabética? ( )Sim ( )Não
10. Você se sente fraco a maior parte do tempo? ( )Sim ( )Não
11. Seus sintomas pioram durante a noite? ( )Sim ( )Não
12. Suas pernas doem quando você caminha? ( )Sim ( )Não
13. Você é capaz de sentir seus pés enquanto caminha? ( )Sim ( )Não
14. A pele de seu pé fica seca que chega a rachar-se? ( )Sim ( )Não
15. Você já fez uma amputação? ( )Sim ( )Não

Total: \_\_\_\_\_

### 6. Exame Físico Neurológico

Aspecto do pé: \_\_\_\_\_

0= Presente 1= Ausente

Reflexos profundos

Aquileu: ( ) Direito ( ) Esquerdo

Sensibilidade Vibratória

Hálux: ( ) Direito ( ) Esquerdo

Pin-Prick (agulha cabo/ponta)

Hálux: ( ) Direito ( ) Esquerdo

Estesiômetro

Hálux: ( ) Direito ( ) Esquerdo

Sensibilidade térmica

Hálux: ( ) Direito ( ) Esquerdo

Total: \_\_\_\_\_

Caminhar calcanhares: ( ) Direito ( ) Esquerdo

Conclusão: Neuropatia Periférica? ( )Sim ( )Não

### 7. Avaliação Neurofisiológica

Nervo sural: \_\_\_\_\_

Conclusão: Neuropatia Periférica? ( )Sim ( )Não

### 8. Avaliação Laboratorial

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Exame	Valor
Glicose	
HbA1c	
Colesterol	
HDL	
LDL	
Triglicerides	
Uréia	
Creatinina	

Médico Avaliador: Marcio João Frank Amaral

Assinatura:

•

## ANEXO H – Termo de Anuência do município de Santo Antônio do Amparo - MG.

### Requerimento

Solicito a Secretaria Municipal de Santo Antônio do Amparo- MG autorização para utilização das dependências para coleta de dados com seres humanos. Os dados serão utilizados no projeto Neuropatia Diabética: Prevalência de comprometimentos periféricos em diabéticos tipo 2 assintomáticos do pesquisador Marcio João Frank Amaral sob orientação do Prof. Dr. Bruno Borges Del Bianco para conclusão do mestrado do curso de Ciências da saúde da Universidade Federal de Lavras.

Os voluntários serão pacientes pré-diabéticos ou diabéticos tipo 2 atendidos na atenção primária de saúde e serão abordados pelo medico pesquisador. Sua participação será voluntária mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os voluntários poderão optar por não participar ou desistir em qualquer momento sem qualquer prejuízo.

Lavras, 27 de janeiro 2019.

  
Assinatura do solicitante: Marcio João Frank Amaral

Dr. Márcio João Frank Amaral  
NEUROCIÊNCIAS E SAÚDE MENTAL  
CRM/MG: 33.278

A Secretaria de Saúde Municipal de Santo Antônio do Amparo autoriza a utilização das suas dependências para coleta de dados do projeto de pesquisa supracitado.

Assinatura e Carimbo:

  
Marcelo Carrara  
Secretário Municipal de Saúde  
Santo Antônio do Amparo - MG

## ANEXO I – Termo de Anuência do município de Caxambu- MG.

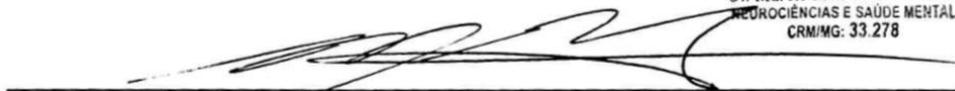
### Requerimento

Solicito a Secretaria Municipal de Caxambu- MG autorização para utilização das dependências para coleta de dados com seres humanos. Os dados serão utilizados no projeto Neuropatia Diabética: Prevalência de comprometimentos periféricos em diabéticos tipo 2 assintomáticos do pesquisador Marcio João Frank Amaral sob orientação do Prof. Dr. Bruno Borges Del Bianco para conclusão do mestrado do curso de Ciências da saúde da Universidade Federal de Lavras.

Os voluntários serão pacientes pré-diabéticos ou diabéticos tipo 2 atendidos na atenção primaria de saúde e serão abordados pelo medico pesquisador. Sua participação será voluntária mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os voluntários poderão optar por não participar ou desistir em qualquer momento sem qualquer prejuízo.

Lavras, 01 de março de 2019.

Dr. Márcio João Frank Amaral  
NEUROCIÊNCIAS E SAÚDE MENTAL  
CRM/MG: 33.278



Assinatura do solicitante: Marcio João Frank Amaral

A Secretaria de Saúde Municipal de Caxambu autoriza a utilização das suas dependências para coleta de dados do projeto de pesquisa supracitado.

Assinatura e Carimbo:



Maria Bernadete Bortone de Souza  
Secretária de Saúde