

O diabetes melito e a desnervação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo

Diabetes and polyneuropathy of the lower limbs in the perspective of diabetologists

Helena Schmid¹, Cristina Neumann², Laura Brugnara³

De todas as complicações sérias e de alto custo que afetam os indivíduos com diabetes melito (DM), as úlceras nos pés e as amputações nos membros inferiores são as principais. Mais de 70% de todas essas amputações são relacionadas ao diabetes melito, e, em algumas áreas geográficas, níveis próximos a 90% têm sido descritos. Segundo Levin¹ e também de acordo com uma publicação norte-americana sobre controle de doenças², os problemas dos pés são responsáveis por 20% das internações de pessoas com diabetes melito. Comparados aos não-diabéticos, esses indivíduos têm um risco de amputação em membros inferiores estimado como estando aumentado em 15% a 40%³. No Rio de Janeiro, esta prevalência é ainda maior⁴. Em 80% dos pacientes diabéticos, a polineuropatia é um fator causal de úlcera nos pés⁵, frequentemente associando-se à doença vascular.

Para os diabetólogos, ambas as complicações vasculares e neurológicas do diabetes melito são resultado da entrada excessiva de glicose em células de tecidos como o neuronal, o endotelial e o mesangial, locais onde o transporte de glicose é controlado por transportadores que não respondem à falta de insulina absoluta ou relativa com diminuição dos níveis intrace-

lulares de glicose. Vários desses tecidos são suscetíveis ao envelhecimento mais precoce e/ou manifestações características das complicações microvasculares em resposta a um controle metabólico não-adequado, pressão arterial elevada e fatores genéticos, conforme tem sido identificado por nós mesmos e em vários outros estudos⁶⁻⁹. Várias evidências mostram que, com o objetivo de prevenir essas complicações, os pacientes diabéticos devem ser diagnosticados precocemente e instruídos a procurar, pelo maior tempo possível, um controle glicêmico adequado. Considerando esses aspectos, revisaremos alguns conceitos fundamentais para o entendimento e a prevenção de complicações, sobretudo as que se referem ao comprometimento dos membros inferiores nessa síndrome clínica.

Conceito, classificação e diagnóstico do DM

Diabetes melito é o termo utilizado para caracterizar uma síndrome clínica na qual ocorrem distúrbios do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas decorrente da falta absoluta ou relativa de insulina, a qual, em longo prazo, evolui com complicações micro- e macrovasculares e também neuropáticas.

1. Médica, Serviço de Endocrinologia e Centro de Diabetes da Santa Casa de Porto Alegre. Membro da Sociedade Brasileira de Endocrinologia, da Sociedade Brasileira de Diabetes, da *American Diabetes Association* e do *Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD*.

2. Médica, Serviço de Endocrinologia e Centro de Diabetes da Santa Casa de Porto Alegre. Membro da Sociedade Brasileira de Endocrinologia, da Sociedade Brasileira de Diabetes e da *American Diabetes Association*.

3. Médica, Serviço de Endocrinologia e Centro de Diabetes da Santa Casa de Porto Alegre. Membro da Sociedade Brasileira de Endocrinologia.

Em 1979, o *National Diabetes Data Group* estabeleceu critérios para o diagnóstico de diabetes melito a serem adotados nos Estados Unidos. O DM passou a ser dividido em duas categorias principais: insulino-dependente ou diabetes melito tipo I e não-insulino-dependente ou diabetes melito tipo II. Além desses dois grupos, a classificação incluía o DM secundário e o DM gestacional. À medida que novas evidências definiam melhor a etiologia e a patogênese do diabetes melito, essa classificação tornou-se insatisfatória¹⁰.

Em 1997¹¹, o comitê de *experts* da ADA recomendou a adoção de uma nova classificação, endossada logo a seguir pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Os termos insulino-dependente e não-insulino-dependente foram eliminados. Mantiveram-se os termos tipo 1 e tipo 2 (agora com algarismos arábicos).

O DM tipo 1 se aplica à doença caracterizada por destruição das células β , com deficiência grave na secreção de insulina, sendo 95% dos casos causados por auto-imunidade e 55% idiopáticos. Os pacientes geralmente são propensos à cetoacidose e requerem tratamento com insulina. O DM tipo 2 é a forma mais prevalente (90%) e é uma doença heterogênea, relacionando-se mais freqüentemente a defeitos na ação da insulina e, secundariamente, à disfunção das células β . Os raros casos de DM causados por defeitos monogênicos, tanto na ação da insulina como na função das células β , e aqueles decorrentes de doença primária do pâncreas endócrino ou induzidos por drogas foram classificados como “outros tipos específicos”. O DM gestacional constitui um grupo à parte.

A ocorrência de uma complicação patognomônica da presença de DM, como a retinopatia, vem sendo utilizada para caracterizar o ponto de corte que define a presença de diabetes melito quando se faz a medida da glicose plasmática. Através de vários estudos que buscaram a correlação dessa complicação com a glicemia de jejum, a *American Diabetes Association* estabeleceu que um paciente pode ser considerado como apresentando DM quando sua glicose plasmática após um jejum de 12 a 16 horas for maior ou igual a 126 mg%. Segundo a OMS, também são considerados como apresentando a doença indivíduos que, submetidos a um teste de tolerância com 75 g de glicose por via oral, apresentarem valores maiores ou iguais a 200 mg/dl¹².

Pelo fato de o DM tipo 2 estar aumentando muito em incidência e prevalência em todo o mundo, ele se tornou um problema de saúde pública. Ele atinge proporções consideradas muito graves à medida que

pode passar despercebido (por não determinar sintomas), com freqüência submetendo os indivíduos que o apresentam ao risco das complicações crônicas mesmo antes do diagnóstico. Dentre essas complicações encontram-se as macrovasculares (obstrução de vasos por aterosclerose no coração, membros inferiores e sistema nervoso central), as microvasculares (sobretudo na retina e rins) e as neuropáticas.

Prevenção das complicações crônicas do DM

Considerando a possibilidade de que indivíduos com diabetes melito permaneçam não-diagnosticados por muito tempo e, neste período, sejam expostos ao meio metabólico que favorece as complicações crônicas da doença, o rastreamento da ocorrência de diabetes melito é fundamental nas populações que apresentam fatores de risco. Algumas estimativas sugerem que o diabetes melito tipo 2 não determina sintomas em 35% a 40% dos pacientes, e que essa apresentação do diabetes melito freqüentemente persiste por quatro a sete anos antes que a doença seja diagnosticada clinicamente¹³.

Os objetivos terapêuticos primários para tratar o diabetes melito tipo 2 visam a manter a qualidade de vida do paciente minimamente afetada, compreendendo a prevenção de complicações agudas, dos sintomas de hiperglicemia, dos efeitos colaterais dos medicamentos, da excessiva morbidade e mortalidade cardiovascular, da cegueira, da nefropatia e das complicações nos membros inferiores que caracterizam o pé diabético e levam às amputações¹⁴.

Dois estudos (UKPDS e Kumamoto) adequadamente delineados e conduzidos mostraram os efeitos da redução da glicemia sobre as complicações crônicas em pacientes com diabetes melito tipo 2; um outro estudo, com características semelhantes, mostrou os mesmos efeitos na progressão das complicações em pacientes com diabetes melito tipo 1¹⁵⁻¹⁷.

Os diabetologistas recomendam que os pacientes com diagnóstico recente de DM sejam tratados desde o diagnóstico de forma intensiva, buscando-se o mais rápido possível atingir níveis glicêmicos normais em jejum e inferiores a 140 mg% duas horas após as refeições. Os profissionais também buscam níveis de pressão arterial inferiores a 130/80 mmHg, triglicéridios abaixo de 150 mg%, LDL colesterol menor do que 100 mg/dl, HDL colesterol maior que 45 mg/dl em homens e 55 mg/dl em mulheres¹⁷. Para que todos esses objetivos sejam atingidos, é necessário iniciar progra-

mas de educação continuada, sem falar nas prescrições habituais: o paciente necessitará aprender a realizar a medida da glicemia capilar, aprender sobre a dieta, sobre cuidados com os pés e olhos, etc. Em algumas situações, será necessário ensinar ao paciente como manejar seringas de insulina, canetas ou até bombas de infusão de insulina.

Para uma minoria dos pacientes, as metas são atingidas quando apenas mudanças no estilo de vida são recomendadas. No entanto, na grande maioria dos pacientes, o uso de um ou vários medicamentos associados é necessário para o controle da doença, citando-se, entre eles, as biguanidas, glitazonas, glinidas, sulfoniluréias, inibidores da glicose-oxidase e as várias preparações de insulinas.

Utilizando os métodos descritos, é importante lembrar que, até o momento, nós, os diabetologistas, apenas retardamos a ocorrência das complicações crônicas do diabetes melito. A maioria dos pacientes, apesar dos cuidados oferecidos e efetivamente seguidos, evoluirá para complicações como vasculopatia e neuropatia, o que favorecerá a ocorrência de ulceração nos membros inferiores. Métodos clínicos simples de detecção da neuropatia e do pé em risco de ulceração aprendidos na Universidade de Michigan e com os quais adquirimos experiência ao longo dos anos, utilizando-os na prática clínica diária e em estudos realizados tanto no Hospital de Clínicas como na Santa Casa de Porto Alegre, são apresentados neste artigo, e seu uso pelos médicos que atendem pacientes com diabetes melito é recomendado¹⁸⁻²¹. O diabetologista deve preparar uma equipe que atenda a todas essas necessidades: tanto a prevenção da ocorrência de neuropatia e vasculopatia, como também, secundariamente, da ocorrência de úlceras nos pés que já apresentam essas complicações.

Neuropatia diabética: conceito e mecanismos

Neuropatia diabética é o termo que descreve uma alteração demonstrável clinicamente ou por métodos diagnósticos que ocorre em pacientes portadores de diabetes melito sem outras causas de neuropatia (*San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy*, 1988). As desordens neuropáticas incluem manifestações somáticas e/ou do sistema nervoso autônomo²².

A neuropatia diabética é subclínica quando consiste na evidência de disfunção de nervos, tal como condução nervosa sensorial ou motora diminuída ou limiar sensorial elevado, na ausência de sinais clínicos e sintomas de

neuropatia diabética. A neuropatia diabética clínica consiste na sobreposição de sintomas e/ou deficiências neurológicas clinicamente detectáveis²².

A polineuropatia sensitivo-motora simétrica periférica ou polineuropatia distal (PD) é a forma mais freqüente de neuropatia diabética^{23,24}. Por essa razão e porque freqüentemente está relacionada com o aparecimento de úlceras nos pés e é resultado de intolerância à glicose e níveis glicêmicos diagnósticos de diabetes, deve ser prevenida pelo controle metabólico do paciente.

As neuropatias diabéticas são um grupo heterogêneo de circunstâncias que podem ser subclassificadas em bases clínicas, como mostrado na Tabela 1. Não há nenhuma evidência que sugira que algumas das mononeuropatias estejam associadas com a ulceração de membros inferiores²⁴, mas as polineuropatias sensitivas e autonômicas têm sido associadas com ulceração e amputação.

Tabela 1 - Classificação clínica das neuropatias

Polineuropatias	Mononeuropatias
Sensitiva	Periférica isolada
Sensitiva aguda	
Sensitiva-motora crônica	
Autonômica	Cranial
Motora proximal (amiotrofia)	Mononeuropatia multiplex
Truncal	Truncal

As neuropatias sensitivas são, de longe, as formas mais comuns de neuropatias diabéticas e são freqüentes nos principais tipos de diabetes. Um estudo importante, de 1993, sobre a prevalência de diabetes em 6.500 pacientes que consultam clínicas diabéticas britânicas relatou uma prevalência de 28,5% para a neuropatia sensitivo-motora crônica²⁵.

A diminuição da velocidade de condução nervosa, que caracteriza clinicamente a polineuropatia, está sempre associada a uma diminuição da atividade da ATPase sódio-potássio do nervo. Essa alteração está associada a distúrbios metabólicos e isquemia. Os possíveis mecanismos fisiopatogênicos envolvidos, bem como as inter-relações entre eles, estão apresentadas na Figura 1.

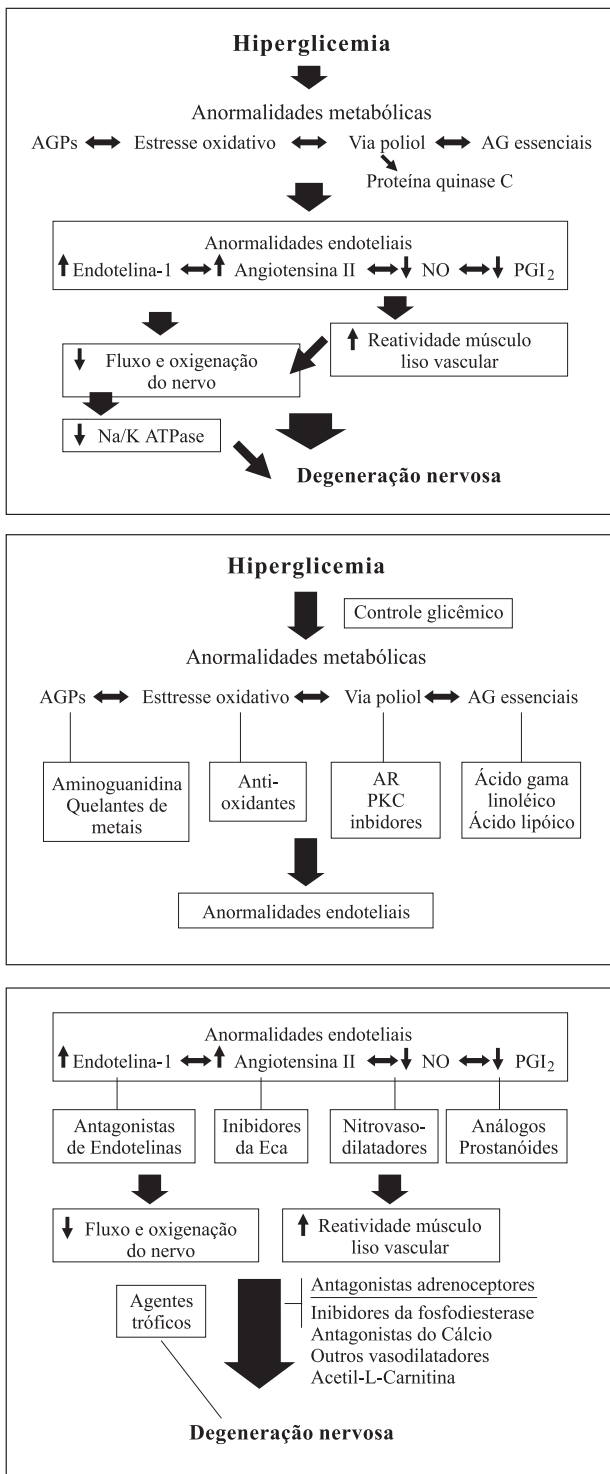


Figura 1 - Mecanismos fisiopatogênicos das polineuropatias.

Os pontos onde têm sido cogitadas intervenções terapêuticas e/ou existem evidências de efeitos em estudos experimentais em animais também estão indicados²⁶.

Curso clínico das neuropatias difusas

O déficit neurológico é classicamente distribuído por todos os nervos sensitivos e motores, mas mostra uma predileção por sítios de inervação mais distais de um modo mais ou menos simétrico. Distribuições semelhantes ocorrem em outras neuropatias metabólicas, incluindo neuropatias urêmicas e nutricionais²⁷.

Este grupo de neuropatias pode ser dividido em dois subgrupos, entre os quais a crônica sensitivo-motora é mais comum. A neuropatia aguda sensitiva frequentemente aparece após uma descompensação metabólica aguda ou outro evento estressante. Os pacientes apresentam um início relativamente agudo de sintomas neuropáticos graves, tais como parestesias, dor em queimação e hiperestesia, todas as quais são frequentemente exacerbadas à noite. Em contraste aos sintomas graves, entretanto, ao exame, os sinais objetivos da neuropatia estão geralmente ausentes, embora os distúrbios periféricos sensitivos leves possam estar presentes^{28,29}; perda de peso e depressão também podem estar presentes. A história natural desse tipo de neuropatia é a melhoria espontânea, que ocorre dentro de um ano após o início dos sintomas, geralmente seguindo-se ao controle metabólico³⁰.

O início da neuropatia sensitivo-motora crônica é insidioso, e os sintomas menores iniciais podem passar despercebidos pelo paciente. Os sintomas são similares aos descritos acima, embora com menor gravidade. A disfunção neurológica inicia nas porções mais distais do sistema nervoso periférico (geralmente nos pés) e se estende proximalmente em ambas as extremidades inferiores e superiores. Os sinais e sintomas variam conforme o espectro das fibras nervosas envolvidas. O dano às fibras sensoriais grossas produz diminuída sensação ao toque leve e posicional, enquanto o dano às fibras finas produz uma sensação diminuída de dor e temperatura. Geralmente, tanto as fibras grossas como as finas estão envolvidas no processo neuropático do DM³¹. A fraqueza motora é geralmente de grau leve e ocorre mais tardiamente, envolvendo primariamente os músculos intrínsecos mais distais das mãos e dos pés. Se existe predominância de comprometimento de fibras grossas sensoriais, os pacientes apresentam diminuída propriocepção e senso de posição, além de ausente ou reduzida sensação de vibração. Sintomas subjetivos de dor e/ou parestesias ou amortecimento estão muitas vezes ausentes, e a neuropatia pode se apresentar somente por uma complicação neuropática tardia, tal como uma articu-

lação de Charcot ou uma úlcera neuropática. Com um envolvimento mais grave de fibras grossas, a perda do senso de posição pode resultar em uma ataxia sensorial, chamada de forma pseudotabética da neuropatia diabética.

Se a neuropatia envolve primariamente as fibras sensoriais finas, o paciente pode se apresentar com trauma não-detectado das extremidades (queimaduras dos dedos pelo cigarro, ou queimaduras dos pés em água quente, úlceras de pés por objetos dentro dos sapatos não percebidos por falta de sensibilidade à dor). A lesão de fibras finas também pode causar sintomas de amortecimento ou sensação de pés frios, bem como vários tipos de dor espontânea³². Mais freqüentemente, os pacientes apresentam parestesias ou hiperestésias. Às vezes, a dor é descrita como superficial e semelhante a uma queimadura, ou como óssea, profunda e rasgante. Freqüentemente, a dor é mais intensa à noite, produzindo insônia. Câibras musculares, que iniciam distalmente e podem subir lentamente, são semelhantes às que ocorrem em outros distúrbios de perda de inervação muscular³². Como o envolvimento nesses distúrbios de perda de inervação muscular pode estar primariamente confinado a fibras nervosas finas, pouco mielinizadas, a velocidade de condução pode não estar dramaticamente impedida, a sensibilidade vibratória pode estar intacta e a fraqueza motora pode estar ausente, ou seja, se os sintomas trazem o paciente ao médico precocemente, a perda sensorial aferida através de métodos convencionais pode não ser marcante. A presença de sintomas dolorosos na ausência de déficit neurológico marcado parece algo paradoxal; contudo, a dor pode significar regeneração nervosa³², que pode começar antes de degeneração significativa.

A maioria dos pacientes com neuropatia diabética apresenta sintomas leves ou não apresenta sintomas, aparecendo com déficits neurológicos detectados ao exame físico ou com complicações resultantes de alterações neurológicas assintomáticas³³. O exame clínico geralmente revela um déficit sensitivo com a distribuição das meias. Os sinais de disfunção motora estão tipicamente presentes, com fraqueza dos músculos menores e reflexos ausentes no tornozelo. Uma situação particularmente perigosa é aquela descrita por Ward³⁴ como “perna dolorosa sem dor”, em que o paciente experimenta sintomas neuropáticos dolorosos ou parestesias, mas, ao exame, tem perda sensitiva grave à dor e à propriocepção: tais pacientes estão em risco de grandes ferimentos indolores em seus pés.

Deve-se entender que há um grande espectro de gravidade de sintomas na neuropatia sensitiva-motora crônica sintomática: em um extremo, os pacientes experimentam sintomas graves, enquanto outros não experimentam sintomas ou têm sintomas suaves e ocasionais. Assim, visto que uma história de sintomas é fortemente sugestiva do diagnóstico da neuropatia, a ausência dos sintomas não exclui a neuropatia e nunca deve ser igualada à ausência de risco de ulceração do pé. Conseqüentemente, a avaliação do risco de ulceração do pé deve incluir um exame cuidadoso dos pés independentemente da história³⁵. No tratamento, além de se buscar o controle glicêmico estável ótimo, há drogas, tais como gabapentina, imipramina, amitriptilina e carbamazepina, que são úteis no alívio sintomático³⁶. Infelizmente, até o momento, além do controle metabólico, nenhuma droga encontrada no comércio afeta a história natural das circunstâncias que determinam deterioração gradual da função do nervo. No entanto, os inibidores da proteína quinase C se encontram em fase de estudos e têm mostrado resultados promissores³⁷.

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

Avaliação da neuropatia diabética

Na avaliação diagnóstica de neuropatia diabética, inicialmente é necessário excluir outras causas secundárias de polineuropatia, tais como alcoolismo, hipotireoidismo descompensado, disproteinemias, anemia, uso de drogas potencialmente neurotóxicas, sinais de compressão medular. Essa avaliação pode ser realizada através da história do caso e de exames laboratoriais.

Diagnóstico da polineuropatia periférica diabética

Diagnóstico neurofisiológico

Os testes eletrofisiológicos têm um importante papel na detecção, caracterização e avaliação da progres-

são das diferentes formas de neuropatia diabética. Nos estudos de condução nervosa, os nervos sensitivos ou motores são estimulados, com o subsequente registro do potencial de ação sensitivo ou motor. O estudo neurofisiológico avalia adequadamente fibras grossas (mielinizadas), e, dos vários parâmetros que são úteis para a avaliação da neuropatia, geralmente se utiliza a latência, a velocidade de condução e a amplitude³⁸.

O envolvimento de fibras finas e não-mielinizadas, tal como ocorre nas neuropatias caracterizadas por dor, não é claramente evidenciado por este método. É importante salientar que as alterações observadas nas polineuropatias periféricas em geral são inicialmente observadas nos nervos dos membros inferiores, especialmente em suas fibras sensitivas, e que, com a evolução da doença, as alterações se estendem para os membros superiores³⁹.

À eletromiografia, considera-se como tendo polineuropatia diabética o paciente que apresenta alteração da condução (velocidade, amplitude ou latência) em pelo menos dois nervos³⁹.

Testes de sensibilidade vibratória

Nesse aspecto, têm sido feitas avaliações com a técnica do diapasão de 128 Hz (Figura 2) e, mais objetivamente, com vários aparelhos, tais como o Biothesiometer, o Vibraton II e o Neuroesthesiometer.

O diapasão de 128 Hz é utilizado (imediatamente após ter sido submetido à vibração) na falange distal e dorsalmente, no primeiro pododáctilo de um dos pés, com o paciente em posição de decúbito dorsal. O indivíduo sem comprometimento importante da sensi-

bilidade vibratória perceberá a vibração – será solicitado, então, a informar quando deixar de percebê-la. Neste momento, o examinador muda a posição do diapasão, transferindo-o para a segunda falange distal, dorsal, de sua mão, e passa a contar o tempo até que o paciente perceba a ausência de vibração. Durante um período de cinco segundos, o examinador perceberá as vibrações; se o período for menor, a sensibilidade vibratória do paciente está comprometida. Devido à simplicidade deste teste, ele pode ser utilizado em associação a outras medidas na avaliação da presença de neuropatia, como recomendado pela Universidade de Michigan.

O Biothesiometer (Figura 3) (o mais utilizado na literatura) é um instrumento eletromecânico que vibra de acordo com uma escala própria, permitindo avaliar as fibras sensitivas grossas mielinizadas quantitativamente. Embora avalie a sensibilidade vibratória da mesma forma que o diapasão, apresenta a vantagem de poder quantificar o limiar de percepção vibratória. Além disso, é capaz de detectar alterações de sensibilidade mais precocemente que o diapasão e apresenta melhor reprodutibilidade (o diapasão apresenta uma grande variabilidade inter-examinador⁴⁰). Os valores do teste são dados em volts. Armstrong e Young observaram que 25 volts é o ponto de corte para a presença de pé em risco de ulceração neuropática. Entre 11 e 25 volts, a sensibilidade vibratória está diminuída, mas o risco para ulceração neuropática é menor⁴¹.

Testes de sensibilidade tátil

A sensibilidade pode ser avaliada pelo monofilamento de Semmes-Weinstein (estesiometria). A estesi-

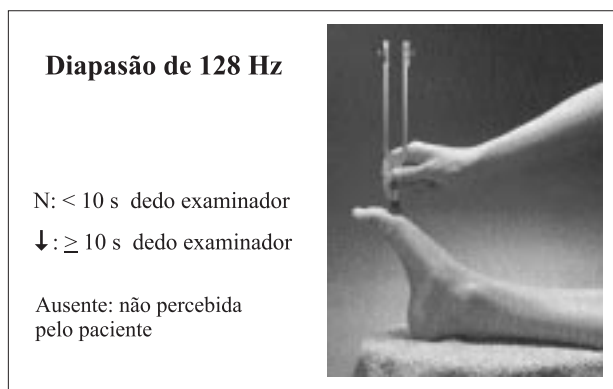


Figura 2 - Teste do limiar de sensibilidade vibratória (diapasão).

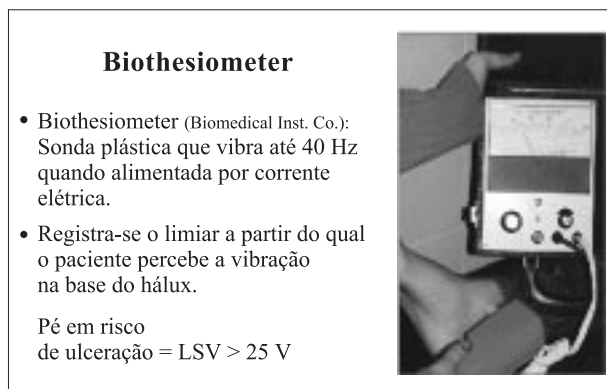


Figura 3 - Teste do limiar de sensibilidade vibratória (sonda plástica).

ometria é um método eficaz para detectar pés diabéticos em risco de ulceração, conforme Kumar et al.⁴². O teste é baseado no princípio de que a força necessária para curvar um determinado fio é a mesma em todas as tentativas, o que permite uma boa reprodutibilidade do método. Os monofilamentos de Semmes-Weinstein (Figura 4) têm sido recomendados para avaliar se o pé de pacientes diabéticos está em risco de ulceração e amputação, tendo sido recomendados com esta finalidade em um consenso realizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes.



Figura 4 - Teste do limiar de sensibilidade vibratória (monofilamentos).

O monofilamento é aplicado em pontos de maior pressão na região plantar do pé e em um ponto do dorso do pé. Armstrong observou que o resultado de mais de três erros em dez pontos testados é característico de pé em risco de ulceração neuropática⁴³.

No instrumento de avaliação de neuropatia proposto pela Universidade de Michigan, o monofilamento é aplicado no mesmo local do diapasão, porém com o pé apoiado⁴⁴. Outros pontos são testados em outros estudos da literatura^{45,46}.

Em um estudo realizado em nosso laboratório, verificou-se a possibilidade de avaliar o grau de comprometimento neurológico determinado pelo diabetes utilizando o monofilamento de Semmes-Weinstein. Foi observado que, quando nove sítios da região plantar do pé eram avaliados, o número de vezes que os pacientes foram incapazes de identificar a pressão de 10 gramas estava correlacionado com os resultados obtidos na medida da velocidade de condução nervosa⁴⁵. Com o ponto de corte de dois erros em 54 (nove áreas, com seis toques em cada área), a sensibilidade para a presença de neuropatia avaliada pela condução nervosa foi de 85,7%,

e a especificidade foi de 77,5%⁴⁷, o que indica que o monofilamento é um instrumento útil não só para avaliar a presença de pé em risco de ulceração neuropática, mas também para definir a presença de neuropatia bem estabelecida clinicamente.

Testes da capacidade de discriminação térmica

Avalia o comprometimento de fibras finas, sendo esta provavelmente a alteração mais precoce do DM. O *Thermal Sensitivity Tester* (Sensortek Inc, Clifton, NJ, EUA) avalia a capacidade dos indivíduos de discriminar diferenças em temperaturas utilizando uma escala de graus centígrados. Comparado com a medida do limiar de sensibilidade vibratória, esta técnica apresenta um desempenho superior⁴⁸. Os resultados se correlacionam com a variabilidade da frequência cardíaca⁴⁹.

Testes de capacidade de discriminação da corrente elétrica

Avalia o comprometimento de fibras grossas e finas. Os resultados se correlacionam com a velocidade de condução nervosa motora e sensitiva e com os limiares de percepção térmica e dolorosa⁵⁰⁻⁵².

Testes de avaliação de neuropatia autonômica

O comprometimento autonômico pode ser evidente em vários sistemas e órgãos, tais como cardiovascular, gastrointestinal, pupilar e urogenital.

No sistema cardiovascular, a perda do controle simpático pode levar à hipotensão postural, que se manifesta por tonturas, distúrbios visuais ou síncope. Essas queixas podem ser encontradas em até 30% dos pacientes com neuropatia autonômica diabética⁵³.

Sintomas gastrointestinais foram encontrados em 15% dos pacientes estudados por Rundles⁵⁴ e em 73% dos observados por Feldman et al.⁵⁵, e freqüentemente aparecem de forma intermitente. Os sintomas mais comumente relatados são disfagia, pirose (devido à disfunção do esôfago), vômitos, anorexia, plenitude abdominal, hipoglicemias freqüentes (devido à atonia gástrica), diarreia (devido à estase intestinal, que, por sua vez, leva à excessiva proliferação bacteriana; essas bactérias na porção inicial do delgado podem desconjugar sais biliares, acarretando má-absorção e esteatorreia)⁵⁵, constipação e incontinência esfinteriana (associada à perda do controle do esfíncter anal).

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

seleção⁵⁶⁻⁶⁰. A real incidência de impotência de causa neuropática é desconhecida, devido à natureza multifatorial desta complicação. A disfunção sexual feminina parece ser menos freqüente e importante⁶¹. Bexiga neurogênica é uma disfunção bem reconhecida da neuropatia autonômica do diabetes, estando associada à infecção urinária de repetição e retenção urinária⁶².

Distúrbios da sudorese são classicamente descritos como sudorese excessiva na face e porção superior do tronco e perda da sudorese em membros inferiores. Contudo, outras combinações têm sido observadas, tais como a sudorese gustatória⁶³. Essas anormalidades se correlacionam com os testes cardiovasculares e com o limiar de sensibilidade cutânea⁶⁴ e favorecem a ocorrência de rachaduras e ulceração dos membros inferiores.

Uma diminuição da resposta autonômica à hipoglicemia^{65,66} bem como dos sintomas adrenérgicos^{67,68} também tem sido atribuída ao comprometimento autonômico. O dano autonômico impede localmente reflexos microvasculares que são mediados por fibras vasoconstritoras e vasodilatadoras. A perda da inervação e abertura de anastomoses arteriovenosas pode causar um aumento do fluxo sanguíneo para a pele, que pode explicar a alta temperatura da pele e a presença de dilatações venosas nos pés de alguns pacientes neuropatas^{69,70}. Em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica, o edema periférico é freqüente e pode ser atribuído aos *shunts* arteriovenosos aumentados^{71,72}.

O envolvimento cardiovascular pode ser avaliado por uma série de testes simples não-invasivos. Esses testes, desenvolvidos por Ewing e outros, se baseiam em variações da freqüência cardíaca e da pressão arterial sob estímulos fisiológicos, tais como respiração profunda, manobra de Valsalva e mudança de decúbito. A Associação Americana de Diabetes (*Consensus Statement*, 1992) tem proposto que pelo menos três testes cardiovasculares sejam utilizados para o diagnóstico de neuropatia autonômica (por exemplo: variação do RR na respiração profunda, manobra de Valsalva, variação de pressão na posição supina). Esses testes devem ser padronizados e realizados nas mesmas condições, uma vez que as respostas variam conforme o horário, condição metabólica, uso de café, insulina ou tabaco, drogas de efeito cardiovascular, etc.⁷³.

A taxa de freqüência cardíaca, monitorizada eletrocardiograficamente, é avaliada após respiração profunda, manobra de Valsalva e ortostatismo. A resposta da pressão arterial à força manual sustentada ou ao ortostatismo é medida com o esfigmomanômetro aneróide.

Uma descrição pormenorizada desses testes pode ser obtida em estudos publicados previamente pelo nosso grupo¹⁸⁻²¹. Os pacientes são classificados como portadores de neuropatia autonômica na presença de dois ou mais testes alterados.

Outros métodos têm sido utilizados para avaliar a ocorrência de neuropatia autonômica: entre eles destacam-se a variação da freqüência cardíaca nas 24 horas e a utilização de radiotraçadores que são captados pelas fibras simpáticas, sendo visualizados por técnicas cintilográficas ou por tomografia positrônica (PET scan). Em estudos realizados em colaboração com a Universidade de Michigan, tivemos a oportunidade de observar que as fibras simpáticas cardíacas podem ser adequadamente mapeadas^{74,75} utilizando como radiotraçador a hidroxiefedrina marcada no carbono 11; além disso, a técnica demonstrou claramente as áreas que se tornam desnervadas como conseqüência da neuropatia.

Doença renal em fase final, doença macrovascular e morte súbita são as causas de morte na neuropatia autonômica cardiovascular. A associação de neuropatia autonômica com nefropatia poderia, em parte, explicar a maior mortalidade por insuficiência renal. No entanto, mesmo na ausência de nefropatia, tanto a reduzida variabilidade da freqüência cardíaca como a diminuição da atividade do sistema simpático estão associados com neuropatia autonômica e aumento da mortalidade cardiovascular. Ao menos em parte, o excesso de mortalidade cardíaca pode ser devido a um alterado controle neural do sistema cardiovascular. Contudo, o completo entendimento é ainda objeto de estudo.

A neuropatia autonômica pode aumentar o risco de arritmia cardíaca, principalmente em pacientes com predisposição a arritmias, como os portadores de cardiopatia isquêmica.

Estadiamento da neuropatia

Para a avaliação da evolução da neuropatia, bem como para o acompanhamento de intervenções terapêuticas, é necessário o desenvolvimento de uma forma de estadiamento da neuropatia. Estudos de Dick et al. propuseram quatro estágios: estágio 0, sem neuropatia; estágio 1, neuropatia assintomática; estágio 2, neuropatia sintomática; e estágio 3, neuropatia incapacitante. Em cada um desses estágios, a neuropatia é subclassificada como motora (M), sensitiva (S) ou autonômica (A). Os critérios mínimos para o diagnóstico são duas ou mais anormalidades em um ou mais dos seguintes

testes: escore de sintomas de membros inferiores, estudo eletrofisiológico, avaliação quantitativa da sensibilidade (vibratória ou térmica), estudo autonômico cardiovascular (sendo pelo menos um dos testes anormais: condução nervosa ou teste autonômico). A perda motora, manifestada pela incapacidade de caminhar sobre os calcanhares, é utilizada para fazer a distinção, no estágio 2, entre comprometimento leve e grave.

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

Experiências adquiridas na aplicação do rastreamento têm mostrado que os testes são reprodutíveis. Além disso, nossos estudos têm mostrado que eles são de fácil aplicação. O método a ser utilizado é mostrado na Figura 5: quando o paciente apresenta escore maior ou igual a 4, tanto a sensibilidade como a especificidade para a presença de polineuropatia são superiores a 70%.

A identificação do paciente com pé em risco de lesão neuropática deve ser uma preocupação constante desde a primeira consulta, porque frequentemente o paciente já comparece com complicações crônicas, dentre as quais uma úlcera nos pés que lhe passa despercebida. Essa preocupação também deve ser transferida ao paciente, aos seus familiares e a cada membro de uma equipe de atenção a pessoas com diabetes. Tal identificação deve ser o mais precoce possível na rotina de um trabalho que se propõe a ser realmente preventivo. Toda a equipe deve estar consciente da importância da prevenção do pé diabético e, sobretudo, ter conhecimento dos sinais, sintomas e opções de conduta. O exame dos pés deve ser continuado com a monitorização periódica das condições angioneurotróficas dos pés e pernas. O paciente deve ser informado sobre as complicações da neuropatia diabética, ressaltando a morbidade e a mortalidade provocadas pela mesma. A identificação e redução dos fatores de risco, a melhoria dos cuidados com os pés, a utilização de medidas preventivas, como

Instrumento de rastreamento de neuropatia de Michigan			
Exame físico			
1 - Aparência dos pés – Anormal (deformidade nos pés): dedos em martelo, dedos que se sobrepõem, Halux valgus, subluxação articular, cabeças de metatarsianos proeminentes, convexidade mediana			
2 - Ulceração.			
3 - Reflexo aquileu.			
4 - Sensação vibratória no dorso do 1º dedo do pé.			
5 - Monofilamento de 10 gramas no dorso.			
Total: / 10 pontos			
Exame físico			
Normal	Sim (0)	Não (1)	
Ulceração	Ausente (0)	Presente (1)	
	D	D	
	E	E	
Reflexo Aquileu	Presente (0)	Presente/reforço (0,5)	Ausente (0)
	D	D	D
	E	E	E
Percepção vibratória	Presente (0)	↓ da (0,5)	Ausente (1)
	D	D	D
	E	E	E
Monofilamento de 10 gramas	Presente (0)	↓ da (0,5)	Ausente (1)
	D	D	D
	E	E	E
Total: / 10 pontos			

Figura 5 - Instrumento de rastreamento de neuropatia de Michigan.

uso de calçado para a proteção dos pés, palmilhas de acomodação e amortecimento, remoção dos calos e lubrificação da pele, são condutas que devem acompanhar a identificação do risco e a informação ao paciente⁷⁶⁻⁷⁸.

A despeito dos substanciais avanços que se seguiram à Declaração de São Vicente, o objetivo de reduzir as amputações em 50% não foi alcançado. Na opinião da primeira autora deste artigo, o alvo será atingido somente se os pacientes com pé em risco de ulceração neuropática passarem a ser premiados por terem obtido sucesso na prevenção da ocorrência de úlceras nos pés. Premiações nesse sentido fariam com que os pacientes que já se preocupam em ter sua pressão arterial e

glicemia avaliadas com frequência façam diariamente o auto-exame e solicitem à equipe médica que os acompanha a avaliação dos pés a cada consulta. Se recordarmos o que traz ordinariamente o paciente ao seu médico, entenderemos por que a maioria das lesões nos pés só é identificada quando o médico tem muito pouco a oferecer ao paciente, ou seja, quando é necessária uma amputação.

Segundo Boulton, o tato e a dor são sensações essenciais, desenvolvidas antes da visão e da audição: o bebê recém-nascido não pode focalizar ou interpretar sons complexos e, conseqüentemente, confia no toque e na dor para a sobrevivência. Se um objeto induzir dor quando tocado, isso resultará à retirada da mão. Mais tarde, a dor conduzirá a muitas consultas médicas: nosso treinamento como profissionais no cuidado de saúde é orientado em torno da causa e melhora da dor²². Pacientes com neuropatia do diabetes freqüentemente evoluem para um grau de deservação de seus membros inferiores que quase determina a anestesia. O cuidado do paciente sem sensação de dor é um desafio novo para o qual nós, médicos, não fomos treinados, e é difícil compreender esse desafio. É difícil para nós, por exemplo, entender que um paciente inteligente compre e use um par de sapatos com numeração inferior ao recomendado para o seu pé e compareça à clínica com úlceras extensas induzidas pelos sapatos. A explicação, entretanto, é simples: com a sensação reduzida, as terminações dos nervos ainda viáveis são estimuladas apenas com pressões maiores, ou seja, quando os sapatos estão muito apertados, o que é interpretado como um ajuste normal. Assim, a queixa comum quando fornecemos aos pacientes sapatos de tamanho adequado é a de que “estes estão demasiadamente frouxos”. Ou seja, se pretendemos ter sucesso, devemos entender que a perda da dor diminui, no paciente, a motivação para prevenir e propiciar a cicatrização das lesões. A doença arterial certamente aumenta a susceptibilidade do pé insensível a lesões⁷⁹. Além disso, as lesões no pé do diabético apresentam dificuldade de cicatrização se a circulação está marcadamente comprometida.

Papel do diabetologista durante situações que requerem a internação do paciente diabético

A necessidade de administrar insulina a pacientes que devem ser submetidos a procedimentos cirúrgicos ou que devem receber contrastes para a realização de arteriografia parece ser consenso entre cirurgiões e clínicos. Livros de textos antigos já apresentam esque-

mas terapêuticos cujo objetivo é impedir uma descompensação aguda do diabetes com possível desidratação secundária⁸⁰. A partir de estudos recentes, no entanto, tem sido sugerido que os pacientes internados com doença aguda debilitante e que recebem insulino-terapia e glicose endovenosa de modo a favorecer uma condição de anabolismo, mantendo níveis glicêmicos em ou abaixo de 110 mg/dl, são pacientes que apresentam menor morbidade e mortalidade quando comparados a indivíduos que não receberam esse suporte (a mortalidade no hospital diminuiu em 34%, bacteremias em 46%, insuficiência renal aguda em 41%, transfusões em 50% e polineuropatia aguda em 55%). Como a maioria dos pacientes internados para realizar um procedimento cirúrgico nos membros inferiores está agudamente enferma, podemos pressupor que a conduta preconizada neste estudo deva ser recomendada aos pacientes com pé diabético.

Considerações finais

As polineuropatias são uma complicação comum do diabetes e, em estágios tardios, quando estão significativamente associadas a risco de ulceração neuropática, são de fácil diagnóstico através da utilização de instrumentos simples, como o monofilamento de Semmes-Weinstein ou o Biothesiometer.

Em pacientes com dor ou outras manifestações clínicas que ocorrem tanto na neuropatia diabética como em outras síndromes clínicas, faz-se necessária a confirmação diagnóstica da polineuropatia somática com testes clínicos, como o proposto pela Universidade de Michigan, e, se possível, com testes eletrofisiológicos.

Em pacientes com manifestações sugestivas de neuropatia autonômica, os testes cardiovasculares, além de testes específicos que afastam outras doenças, são úteis para o diagnóstico diferencial.

Uma vez identificados, os pacientes com pés já não competentes quanto à sensibilidade (avaliado pelo Biothesiometer ou monofilamento de Semmes-Weinstein), deverão receber orientações no sentido de tomar medidas adicionais, as quais terão como objetivo proteger os pés de traumas, infecções e subseqüentes amputações. Recomenda-se que pacientes com diabetes sejam submetidos a esse tipo de avaliação (que busca identificar o pé em risco) pelo menos uma vez por ano. Naqueles com risco de ulceração neuropática (insensibilidade), a avaliação para a possibilidade de ulcerações deve ser realizada diariamente pelo paciente ou fami-

ares ou a cada duas horas quando for iniciado o uso de um sapato novo, e também pelo médico a cada consulta. Medidas como as descritas permitirão que o tratamento oferecido (revascularização) em casos de obstrução vascular se torne efetivo.

Referências

- Levin ME, O'Neal FW. The diabetic foot. St. Luis: CV Mosby; 2001.
- Center of disease control and prevention. The public health of Diabetes Mellitus in the United States. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 1997.
- Siitonen OL, Siitonen JT, Niskanen LK, Laasko M, Pyorala K. Lower extremity amputations in diabetic and non diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:16-20.
- Spilcher ERS, Spilcher D, Martins CSF, et al. Diabetic lower extremities amputation - Rio de Janeiro, Brasil. *Diabetologia* 1998;41(A 279):90-6.
- Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, Thomas EM, Cotton LT, Watkins PJ. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *O J Med* 1996; 60:763-71.
- Bertoluci M, Schmid H, Lachat JJ, Coimbra TM. Transforming growth factor-beta in the development of rat diabetic nephropathy. *Nephron* 1996;74:189-96.
- Bertoluci MC, Schmid H, Coimbra TM. Patogênese da Nefropatia Diabética: o papel das citocinas. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1996;40(3):156-66.
- Schaan BD, Lacchini S, Bertoluci M, Irigoyen MC, Machado UF, Schmid H. Increased renal GLUT 1 abundance and urinary TGF- β 1 in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for the development of nephropathy complicating diabetes. *Horm Metab Res* 2001;33:664-9.
- Schaan BD, Maeda CY, Timm HB, et al. Time course of changes in heart rate and blood pressure variability in rats with streptozotocin-induced diabetes treated with insulin. *Braz J Med Biol Res* 1997;30(9):1081-6.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28(1):39-57.
- Expert Committee. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:183-97.
- Davidson MB. Diagnosing diabetes: Cutoffs vs tradeoffs. *The Endocrinologist* 2000;10:90-6.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-19.
- Loiola L, Schmid H. Os pés dos pacientes com diabetes mellitus. *Clinica Médica* 2001;1(3):577-95.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- Ohkudo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
- DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- Standards of Medical Care for patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2001;24(1):S33-S43.
- Neumann C, Schmid H. Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 1995;28:751-7.
- Neumann C, Schmid H. Standardization of a computerized method for calculating autonomic function tests responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:197-205.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A Practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17(11):1281-9.
- Boulton AJM. Peripheral neuropathy and the diabetic foot. *The foot* 1992;2:67-72.
- Brown NJ, Greene DA. In: Asbury AK, Gilliat RW, editors. *Neurology, Peripheral Nerve Disorders: A Practical Approach*. Boston: Butterworths; 1984.p.126.
- Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PC. Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and associations with other complications. In: *Diabetic Neuropathy*. Dyck PJ, Thomas PK, Ross A, editors. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1987.
- Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital population. *Diabetologia* 1993;36:150-4.
- Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:31-7.
- Sugimura K, Dick PJ. Multifocal fiber loss in proximal sciatic nerve in symmetric distal diabetic neuropathy. *J Neurol Sci* 1982; 53:501-9.
- Young RJ, Zhou YQ, Rodriguez E, Prescott RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1986;35:192-7.
- Clements RS Jr, Bell DS. Diabetic neuropathy: Peripheral and autonomic syndromes. *Postgrad Med* 1982;71:50-2.
- Boulton AJM, Ward JD. Diabetic neuropathies and pain. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:917-31.
- Gelber DA, Pfeifer MA, Broadstone VL, et al. Components of variance for vibratory and thermal threshold testing in normal and diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 1995;9:170-6.
- Low PA, Fealey RD. Sudehotor neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, editors. *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1987.p.140-54.
- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab* 1977;3(2):97-107.
- Ward JD. The foot in Diabetes. Chichester: Wiley; 1987.p.145-9.
- Gadsby R. The diabetic foot in primary care: a UK perspective in "The foot in Diabetes". Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, editors. Chichester: Wiley J and Sons, Ltd; 2000.p.95-103.
- Tanenbergr J, Schumer MP, Greene DA, Pfeifer MA. Neuropathic problems on the lower extremities of diabetic patients. In: Levin and O'Neal's *The Diabetic Foot*. Bowker JH, Pfeifer MA, editors. U.S.A: Mosby, Inc; 2001.p.34-65.
- Vinik A, Tesfaye S, Zhang D, Bartyr E. The MBBQ Study group. LY333531 Treatment improves diabetic peripheral neuropathy (DPN) with symptoms. *Diabetes* 2002;51 Suppl 2:321OR.
- OH SJ. *Clinical Electromyography Nerve Conduction Studies*. 2nd ed. Baltimore: Williams Wilkins; 1993.p.84-104.
- Young MJ, Veves A, Boulton JM. The diabetic foot: Aetio-pathogenesis and management. *Diabetes Met Rev* 1993;9: 109-27.

40. Sims DS, Cavanagh PR, Ulbrecht JS. Risk factors in the diabetic foot. *J Am Phys Ther Ass* 1988;68:1887-1902.
41. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. *Diabetes Care* 1994;17(6):1-4.
42. Klenerman L, McCabe C, Cogley D, Crerand S, Laing P, White M. Screening for patients at risk of diabetic foot ulceration in a general diabetic foot outpatient clinic. *Diab Med* 1996;3:561-3.
43. Armstrong DG, Lavery AL, Vela SA, et al. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998;158:289-92.
44. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17(11):1281-9.
45. Ferreira A. Uso da estesiometria e biotesiometria para o diagnóstico de polineuropatia periférica do diabete melito e do pé diabético em risco de ulceração neuropática (dissertação). Pós-graduação em Medicina, Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
46. Diabetic Neuropathy Working Party. International guidelines on the out-patient management of diabetic peripheral neuropathy. London; 1995.
47. Armstrong DG, Lavery LA, Vela AS, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998;158(3):289-92.
48. Sosenko JM, Gadia MT, Norihiko N, et al. Neurofunctional testing for the detection of diabetic peripheral neuropathy. *Arch Int Med* 1987;147:1741-4.
49. Guy RJC, Richards F, Edmonds ME, Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy and iritis: An association suggesting immunological cause. *Br Med J* 1984;289:343-5.
50. Rendell M, Bergman T, O'Donnell G, Drobny E, Borgos J, Bonner RF. Microvascular blood flow, volume, and velocity measured by laser Doppler techniques in IDDM. *Diabetes* 1989;38(7):819-24.
51. Rendell MS, Dovgan DJ, Bergman TF, O'Donnell GP, Drobny EP, Katims JJ. Mapping diabetic sensory neuropathy by current perception threshold testing. *Diabetes Care* 1989;12(9):636-40.
52. Masson EA, Boulton AJ. The neurometer: validation and comparison with conventional tests for diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1991;8:S63-6.
53. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95-108.
54. Rundles RW. Diabetic neuropathy - General review with report of 125 cases. *Medicine* 1945;24:111-71.
55. Feldman M, Campbell IW, Clarke BF. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:376-84.
56. McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 1980;18:279-83.
57. McCulloch DK, Young RJ, Prescott RJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of impotence in diabetic men. *Diabetologia* 1984;26:437-40.
58. Rubin A, Babbot D. Impotence and diabetes mellitus. *JAMA* 1958;168:747-50.
59. Schoffling K, Federlin K, Ditschurneit H, Pfeifer EF. Disorders of sexual function in male diabetics. *Diabetes* 1963;12:519-27.
60. Ellemberg M. Impotence in diabetes: the neurologic factor. *Ann Intern Med* 1971;75:213-9.
61. Tyrer G, Steel JM, Ewing DJ, Bancroft J, Werner P, Clarke BF. Sexual responsiveness in diabetic women. *Diabetologia* 1983;24:166-71.
62. Fridomdt-Moeller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Inten Med* 1970;92:318-21.
63. Low PA, Fealey RD. Sandomotor neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, et al., editors. *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1987. p. 140-54.
64. Kennedy WR, Sakuta M, Sutherland D, Goetz F. Quantification of the sweating deficiency in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1984; 15:482-8.
65. Campbell LV, Kraegen EW, Lazarus L. Defective blood glucose counterregulation in diabetic is a selective form of autonomic neuropathy. *Br Med J* 1977;2:1527-29.
66. Havel PJ, Vath RC, Dunning BE, Taborsky GJ. Role for autonomic nervous system to increase pancreatic glucagon secretion during marked insulin-induced hypoglycemia in dogs. *Diabetes* 1991; 40:1107-14.
67. White NH, Skar DA, Cryer PE, Lewandowski LR, Bier DM, Santiago JV. Identification of type I diabetic patients at increased risk to hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1985; 308:485-91.
68. Sussmani KE, Crout SR, Marble A. Failure of warning in insulin-induced hypoglycemic reaction. *Diabetes* 1963;12:38-45.
69. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: Present insights and future prospects. *Diabetes Care* 1986;9:648-65.
70. Takata S, Yamamoto M, Yagi S, Noto Y, Ikeda T, Hattori N. Peripheral circulatory effects of insulin in diabetes. *Angiology* 1985;36:110-5.
71. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical viewpoint. In: Dick P, Thomas P, Asbury A, Winegrad A, Porte D, editors. *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: Saunders Co; 1987. p.66-88.
72. Watkins PJ. Natural history of diabetic neuropathies. *Q J Med* 1990;77:209-18.
73. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;34(3):169-79.
74. Schmid H, Forman L, Sherman P, Stevens M. Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes. *Diabetes* 1999;48:603-8.
75. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM. Regression and rogression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism* 1999 48: 92-101.
76. Malone JM, Snyder M, Anderson G, et al. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989;158:520-4.
77. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of diabetic foot screening and protection programme. *Diab Med* 1998;15:80-4.
78. Pedrosa HC, Nery ES, Sena FV, et al. O desafio do projeto salvando o pé diabético. *Boletim Médico do Centro BD de Educação em Diabetes* 1998;19.
79. Sims DS, Cavanagh PR, Ulbrecht JS. Risk factors in the diabetic foot. *J Am Phys Ther Ass* 1988;68:1887-1902.
80. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1363.

Correspondência:

Dra. Helena Schmid

Rua Felipe Neri, 296/301

CEP 90440-150 - Porto Alegre - RS

Tel.: (51) 3330.3075