

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Comparação da Prevalência de Neuropatia e dos Testes de Screening para Neuropatia Diabética (*Neuropathy Disability Score* versus *Michigan Neuropathy Screening Instrument*) em homens e mulheres: Diabéticos, Obesos Pré-Diabéticos, Obesos com Síndrome Metabólica, Obesos sem Pré-diabetes e Síndrome Metabólica e Pós-Cirurgia Bariátrica

Daiane Rodrigues

Porto Alegre, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Comparação da Prevalência de Neuropatia e dos Testes de Screening para Neuropatia Diabética (*Neuropathy Disability Score versus Michigan Neuropathy Screening Instrument*) em homens e mulheres: Diabéticos, Obesos Pré-Diabéticos, Obesos com Síndrome Metabólica, Obesos sem Pré-diabetes e Síndrome Metabólica e Pós-Cirurgia Bariátrica

Daiane Rodrigues

Orientadora: Profa. Dra. Helena Schmid

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

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Rodrigues, Daiane

Comparação da prevalência de neuropatia e dos testes de screening para neuropatia diabética (Neuropathy Disability Score versus Michigan Neuropathy Screening Instrument) em homens e mulheres: diabéticos, obesos pré-diabéticos, obesos com síndrome metabólica, obesos sem pré-diabetes e síndrome metabólica e pós-cirurgia bariátrica / Daiane Rodrigues. -- 2017.

60 f.

Orientadora: Helena Schmid.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Polineuropatia. 2. Diabetes . 3. Obesidade. I. Schmid, Helena, orient. II. Título.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE QUADROS	6
LISTA DE TABELAS	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO.....	11
REVISÃO DA LITERATURA.....	13
1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	13
2 Mapa conceitual.....	14
3 Neuropatia.....	15
3.1 Testes para rastreamento de neuropatia	20
3.1.1 Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)	20
3.1.2 Neuropathy Disability Score (NDS) e Neuropathy Symptom Score (NSS)	21
JUSTIFICATIVA.....	23
HIPÓTESES.....	24
Hipótese nula	24
Hipótese alternativa	24
OBJETIVOS.....	25

	3
Principal	25
Secundários	25
Referências Bibliográficas.....	26
Artigo: Prevalence of peripheral polyneuropathy by Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) and Neuropathy Disability Score (NDS) in patients with grave obesity and after bariatric surgery	33
CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
PERSPECTIVAS.....	53
ANEXOS	54

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association

CTO: Centro de Tratamento da Obesidade

DM: diabetes mellitus

IDF: Internacional Diabetes Federation

HbA1c: hemoglobina glicada

IGT: tolerância diminuída à glicose

MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument

ND: neuropatia diabética

NDS: Neuropathy Disability Score

NSS: Neuropathy Symptom Score

Ob No MS: obesos sem pré-diabetes e síndrome metabólica

OB-PREDM: obesos pré-diabéticos

OB-SM: obesos com síndrome metabólica

Post BS: pós-cirurgia bariátrica

PNP: polineuropatia periférica

PSD: polineuropatia simétrica distal

SM: síndrome metabólica

ROC: Receiving Operating Characteristics Curves

VCN: velocidade de condução nervosa

WHO: World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa conceitual.....	14
--------------------------------	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Causas das neuropatias de fibras finas.....	15-16
---	-------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultado da busca por referências bibliográficas.....	13
--	----

RESUMO

Introdução: Polineuropatia periférica (PNP) é descrita em diabéticos, porém estudos têm mostrado alterações neuropáticas em pacientes com pré-diabetes (Pre-DM), Síndrome Metabólica (SM), obesos e submetidos à cirurgia bariátrica (post-BS).

Objetivo: Avaliar a prevalência de PNP entre pacientes com Diabetes Mellitus (DM), obesos graus II e III e pré-diabetes (OB-PRE-DM), obesidade graus II e III e síndrome metabólica (OB-SM), obesidade sem PREDM e SM (Ob No MS) e pacientes Post-BS e avaliar a sensibilidade e a especificidade da escala Neuropathy Disability Score (NDS) em comparação com Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI).

Método: Foi realizado um estudo transversal onde as prevalências de PNP foram avaliadas através do MNSI e do NDS. O desempenho do NDS foi comparado ao MNSI através de curvas Receiving Operating Characteristics Curves (ROC).

Resultados: Considerando os escores MNSI $\geq 2,5$ e ≥ 4 sintomas, MNSI $\geq 2,5$ e ≥ 7 sintomas e NDS ≥ 3 em combinação com Neuropathy Symptom Score (NSS) score ≥ 3 , houve a prevalência maior de PNP em DM e Pre-DM vs Ob-SM e Ob No MS e em todos vs Post-BS quando os grupos foram comparados entre si. As curvas ROC mostraram que o melhor desempenho do NDS foi $\geq 0,5$.

Conclusão: A prevalência de PNP descrita com o MNSI é maior em relação a com NDS. O baixo valor obtido para o melhor desempenho do NDS sugere que exploremos escores <3 para avaliar alterações neuropáticas com este escore.

Palavras-chave: polineuropatia periférica, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, Michigan Neuropathy Screening Instrument, Neuropathy Disability Score

ABSTRACT

Introduction: Peripheral polyneuropathy (PNP) is seen in diabetics, however, studies have shown neuropathic alterations in patients with pre-diabetes (Pre-DM), Metabolic Syndrome (MS), obese and submitted to bariatric surgery (post-BS).

Objective: To evaluate the prevalence of PNP among patients with Diabetes Mellitus (DM), obese grades II and III and pre-diabetes (OB-PRE-DM), obesity grades II and III and metabolic syndrome (OB-SM), obesity without PREDM and Ob No MS and Post-BS patients and to assess the sensitivity and specificity of Neuropathy Disability Score (NDS) compared to the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI).

Method: A cross-sectional study was carried out in which PNP prevalence were evaluated through the MNSI and the Neuropathy NDS. The performance of the NDS was compared to the MNSI through Receiving Operating Characteristics Curves (ROC curves).

Results: Considering MNSI scores ≥ 2.5 and ≥ 4 symptoms, MNSI ≥ 2.5 and ≥ 7 symptoms and NDS ≥ 3 in combination with NSS score ≥ 3 , there was a higher prevalence of PNP in DM and Pre-DM vs Ob-SM and Ob No MS and in all vs. Post-BS when groups were compared to each other. The curves ROC showed that the best performance of NDS was ≥ 0.5 .

Conclusion: The prevalence of PNP described with MNSI is higher in relation to described with NDS. The low value obtained for the best performance of NDS suggest that we explore <3 scores to evaluate neuropathic alterations with this score.

Key words: peripheral polyneuropathy, diabetes, obesity, metabolic syndrome, Michigan Neuropathy Screening Instrument, Neuropathy Disability Score.

INTRODUÇÃO

A polineuropatia diabética tem prevalência estimada em 50% dos pacientes diabéticos tipo 1 (DM1) e no tipo 2 (DM2), sendo que pode já estar presente em 20% dos pacientes no momento em que recebem o diagnóstico de DM (1). A perda da sensibilidade protetora é descrita como fator de risco para úlceras nos pés (que afetam 15% dos diabéticos em algum estágio da vida) e 2/3 das amputações de membros inferiores do DM2. A dor neuropática afeta 11,6% e 32,1% dos pacientes com DM1 e DM2, respectivamente (2–4).

A patogênese está associada a múltiplos fatores relacionados às vias metabólicas, vasculares, inflamatórias e neurodegenerativas. Tem sido observado que mesmo o pré-diabetes pode ser um fator de risco para ocorrência de neuropatia, assim como a obesidade, síndrome metabólica (SM) e cirurgia bariátrica (5–8). A neuropatia, muitas vezes, acaba por ter seu grau definido subjetivamente por alguns profissionais da saúde. Ela pode ter início insidioso e se manifesta de formas diferentes para cada paciente (9).

O padrão-ouro para diagnosticar a neuropatia são testes que avaliam a velocidade de condução nervosa (VCN). Esses testes avaliam perdas sensoriais e motoras, devido a neuropatia (10). No entanto, não identifica lesões de fibras finas, as quais costumam ocorrer precocemente no diabetes e tem sido descritas no pré-diabetes, especialmente na SM (7,11–13).

Muitos instrumentos de rastreamento, compostos por escores são utilizados para avaliar a neuropatia, principalmente em estudos epidemiológicos. Os mais frequentemente utilizados na literatura são: Michigan Neuropathy

Screening Instrument (MNSI), Neuropathy Disability Score (NDS). Para definir a presença de neuropatia diabética em estudos epidemiológicos, frequentemente são utilizados estes testes de rastreamento, os quais tem mostrado similaridade quanto a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia, quando comparados aos testes de avaliação de VCN (14,15).

Curvas do tipo ROC (Receiving Operating Characteristics Curves) podem ser utilizadas para expressar a sensibilidade e a especificidade de um teste. A sensibilidade define a proporção de sujeitos com a condição avaliada para os quais o teste fornece a resposta correta e a especificidade corresponde à proporção de sujeitos sem a condição para os quais o teste fornece a resposta correta. Os diferentes pontos da curva correspondem aos diferentes pontos de corte utilizados para determinar se os resultados do teste são positivos (16,17).

REVISÃO DA LITERATURA

1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A busca de artigos para a revisão de literatura foi realizada usando os termos: 1) "peripheral polyneuropathy" 2) "diabetic neuropathy" 3) "neuropathy screening" 4) "Michigan Neuropathy Screening Instrument" OR "MNSI" 5) "Neuropathy Disability Score" 6) "Neuropathy Symptom Score". A pesquisa foi feita através das bases de dados PubMed, LILACS e Web of Science. Abaixo segue uma tabela enumerando os artigos encontrados e selecionados.

Tabela 1. Resultado da busca por referências bibliográficas.

	PubMed	LILACS	Web of Science	Selecionados	Incluídos
"peripheral polyneuropathy"	392	15	312	27	12
"diabetic neuropathy"	5.895	397	8.757	38	17
"neuropathy screening"	163	6	163	5	2
"Michigan Neuropathy Screening Instrument" OR "MNSI"	230	6	112	19	9
"Neuropathy Disability Score"	155	4	141	13	4
"Neuropathy Symptom Score"	89	5	80	4	3

2 Mapa conceitual

Neuropatia diabética (ND) é frequentemente observada em pacientes diabéticos, porém muitos estudos têm mostrado que alterações neuropáticas (Polineuropatia Criptogênica) podem ocorrer também em pacientes com pré-diabetes, e especialmente nos pacientes com SM, além de ocorrer em pacientes obesos e aqueles pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

Para definir a presença de ND em estudos epidemiológicos, frequentemente são utilizados testes de rastreamento para neuropatia, os quais tem mostrado similaridade quanto a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia, quando comparados aos testes de avaliação da VCN.

A similaridade ou não, de resposta aos testes não está bem definida em indivíduos com a forma criptogênica e após cirurgia bariátrica.

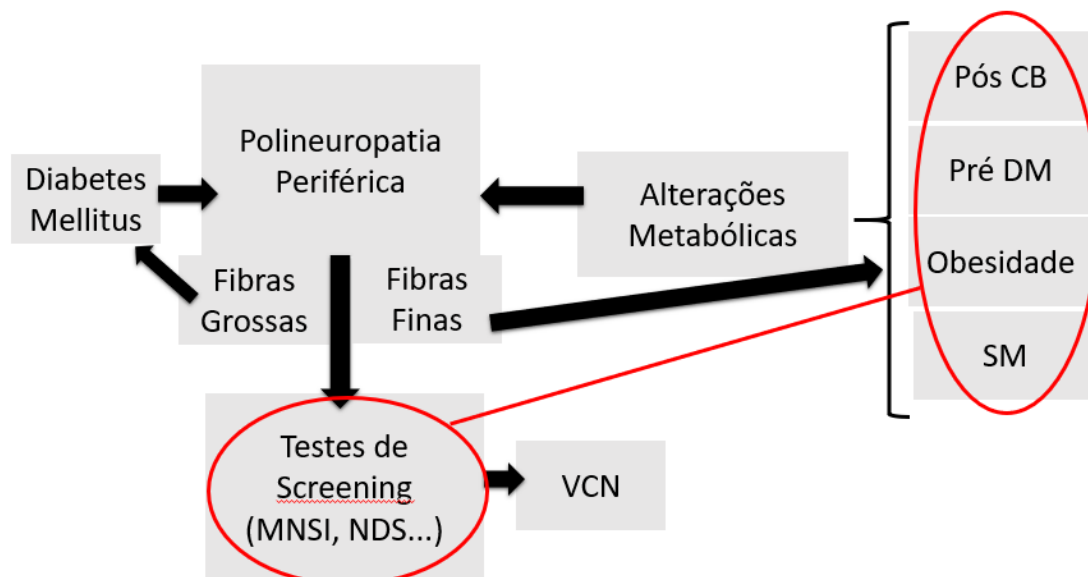


Figura 1. Mapa conceitual.

3 Neuropatia

A ND é definida pela “presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos periféricos em pessoas com diabetes, após a exclusão de outras causas (18). É necessário avaliar a história, exames clínicos e excluir outras causas de neuropatia, um vez que 10% dos pacientes apresentam neuropatia de etiologia não diabética (19). Em relação a estas outras causas de neuropatia, sabe-se que neuropatia periférica pode ocorrer por efeito colateral comum e dose-limitante de muitos medicamentos quimioterápicos, estar presente em pacientes HIV positivos, inerente à própria infecção e à neurotoxicidade derivada de terapias antirretrovirais ocorrer em pacientes com hipotireoidismo não tratado, com histórico de abuso de álcool, pacientes com insuficiência renal crônica, pacientes com deficiência de vitamina B12, com hanseníase, porfiria, em várias neoplasias malignas, etc. (20,21), Algumas vezes compromete, predominantemente, fibras finas, sendo por isso denominada neuropatia de fibras finas. No quadro 1 estão apresentadas várias causas de neuropatias de fibras finas

Quadro 1. Causas das neuropatias de fibras finas.

PRIMÁRIAS	SECUNDÁRIAS
<p>Idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuropatia idiopática de fibra fina - Síndrome da boca ardente 	<p>Metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-diabetes - Diabetes - Deficiência de vitamina B12 - Dislipidemias - Hipotireoidismo - Doença Renal Crônica

<p>Genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutações em Na_v1.7 e Na_v1.8 - Neuropatia amilóide familiar - Doença de Fabry - Doença de Tangier 	<p>Infecções</p> <ul style="list-style-type: none"> - HIV - Hepatite C - Influenza
	<p>Medicamentos ou drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antirretrovirais - Antibióticos (metronidazol, nitrofurantóina, linezolida) - Quimioterápicos (bortezomibe) - Flecainida - Estatinas - Álcool - Intoxicação por Vitamina B6
	<p>Processos imunes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doença Celíaca - Sarcoidose - Síndrome de Sjogren - Artrite Reumatóide - Lúpus eritematoso - Vasculite - Doença inflamatória intestinal - Síndrome Paraneoplásica - Gamopatia Monoclonal

A ND, também denominada de neuropatia diabética periférica ou polineuropatia diabética, é a forma clínica mais comum da neuropatia do diabetes

seguindo-se as autonômicas, sensitivo-agudas; e as focais e multifocais, menos frequentes (22). A ND tem prevalência estimada em 50% dos pacientes diabéticos tanto no tipo 1 (DM1) quanto no tipo 2 (DM2), sendo que pode já estar presente em 20% dos pacientes no momento em que recebem o diagnóstico de DM (1). A patogênese da ND está associada a múltiplos fatores relacionados às vias metabólicas, vasculares, inflamatórias e neurodegenerativas. Nos pacientes com ND atribuída ao DM 1, a hiperglicemia crônica desempenha papel fundamental na patogênese, mas nos pacientes com DM2, além da glicemia, outras alterações como obesidade, hipergliceridemia, hipercolesterolemia, HDL-colesterol baixo estão aparentemente envolvidos (5,23–25).

A ND impacta a qualidade de vida dos pacientes devido às suas manifestações mais frequentes: a perda da sensibilidade e a dor neuropática. A perda da sensibilidade protetora é descrita como fator de risco para úlceras nos pés (que afetam 15% dos diabéticos em algum estágio da vida) e 2/3 das amputações de membros inferiores do DM2. A dor neuropática afeta 11,6% e 32,1% dos pacientes com DM1 e DM2, em algum estágio da vida, respectivamente (2–4). Dentro de 10 anos do início do diabetes, aproximadamente 20% dos pacientes desenvolverão ND clinicamente e essa proporção pode aumentar para 50% após 10 ou 15 anos de diagnóstico (26).

Conforme ensaios clínicos randomizados, para prevenir ou tratar qualquer forma de ND, é necessária a manutenção de níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) o mais próximo da normalidade (4,27). Segundo avaliação recente de Lee e colaboradores (28), o aumento do nível de HbA1c e da idade foram fatores de risco significativos para ND. De fato, no DM 1, a coorte DCCT – EDIC mostrou que o controle glicêmico intensivo por uma média de 6,5 anos, reduziu a

ocorrência de ND em 64% (29,30). Por outro lado, no DM2, o UKPDS mostrou uma redução de 39,6% de ND em pacientes em controle glicêmico intensivo (31).

Em estudos mais recentes, tem sido observado que mesmo o pré-diabetes pode ser um fator de risco para ocorrência de neuropatia (5). Outros fatores, como idade, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade e hipertrigliceridemia, parecem acelerar os processos patológicos iniciados pela hiperglicemia, como demonstrado em estudos prospectivos tanto no DM2 (32) como no DM1 (33). Pittenger e cols. demonstraram que quando a SM está associada a PNP, o parâmetro que se correlacionou foi o baixo nível de HDL-colesterol e destacou-se disfunções de sensibilidade, que são relacionadas às fibras finas. Em contrapartida, quando o DM estava presente, a PNP apresentou maiores alterações motoras (7). Quando a causa da polineuropatia não fica bem definida ela costuma ser chamada de criptogênica. Estudo recente do nosso grupo, observou alta prevalência de PNP associada a baixos níveis de HDL-colesterol, em pacientes obesos não diabéticos com SM (23), o que nos motivou a buscar a prevalência de alterações consistentes com diagnóstico clínico de neuropatia em pacientes com outras alterações metabólicas

A obesidade também causa alterações no sistema nervoso periférico. A disfunção metabólica, dislipidemia e inflamação sistêmica decorrente do aumento do tecido adiposo contribuem para o desenvolvimento de uma grande variedade de distúrbios e efeitos deletérios no organismo, sendo a PNP decorrente do comprometimento do sistema nervoso sensitivo-motor (6) .

Em estudo transversal, publicado em 2016, foram avaliados 102 indivíduos obesos (48 homens e 54 mulheres), desses 45 (44,1%) com normoglicemia, 31 (30,4%) com pré-diabetes e 26 (25,5%) com DM2. A prevalência de polineuropatia

provável, de acordo com o consenso de Toronto, foi de 11,1% (n = 5) nos obesos com normoglicemia, 29% (n = 9) nos obesos com pré-diabetes e 34,6% (n = 9) nos participantes obesos com diabetes. No estudo foi possível observar que prevalência de polineuropatia foi elevada em indivíduos obesos, mesmo nos normoglicêmicos (24).

A cirurgia bariátrica é frequentemente indicada no tratamento da obesidade mórbida. Uma das complicações tardias, no pós-operatório, é a PNP, a qual costuma ocorrer após perda de peso importante. As deficiências nutricionais secundárias à cirurgia são os efeitos mais importantes em sua patogênese. O cuidado nutricional, prevenção de perda ponderal exagerada e rápida e utilização de suplementos nutricionais são fundamentais para evitar complicações, especialmente neurológicas (34–36). Em um estudo que avaliou as complicações neurológicas da cirurgia, 80% dos pacientes não tiveram recuperação ou tiveram apenas recuperação parcial dos sinais e sintomas neurológicos. A alteração mais frequente foi polineuropatia axonal, mas também foram identificados casos de desmielinização central, síndrome de Wernicke entre outros (37). Revisão sistemática que avaliou 435 pacientes pós-cirurgia bariátrica observou que 71 (16%) desenvolveram neuropatia e dentre os padrões clínicos mais frequentes a PNP estava presente em 27 (38).

A neuropatia, muitas vezes, acaba por ter seu grau definido subjetivamente por alguns profissionais da saúde. Ela pode ter início insidioso e se manifesta de formas diferentes para cada paciente. A experiência desempenha um papel importante na classificação das neuropatias (9). O padrão-ouro para diagnosticar a neuropatia são testes que avaliam a VCN. Esses testes avaliam perdas sensoriais e motoras, devido a neuropatia, mesmo quando a disfunção ainda é

subclínica (10). Muitos instrumentos de rastreamento, compostos por escores são utilizados para avaliar a neuropatia, principalmente em estudos epidemiológicos. Os mais frequentemente utilizados na literatura são: "*Michigan Neuropathy Screening Instrument*" (MNSI), "*Neuropathy Disability Score*" (NDS), "*Neuropathy Symptom Score*" (NSS), entre outros.

3.1 Testes para rastreamento de neuropatia

3.1.1 Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)

O MNSI é um instrumento para rastreamento de neuropatia e sua avaliação é composta por um questionário de sintomas neuropáticos e exame físico em ambos os pés. O questionário de 15 itens consiste em perguntas de sim / não, 13 itens avaliam sintomas de neuropatia periférica diabética, um item avalia doença vascular periférica e um item avalia astenia geral. No exame físico, os pés são avaliados quanto à presença de deformidade, pele seca, calosidades, infecção, fissura e ulceração. Também são avaliados: a sensibilidade vibratória (utilizando um diapasão de 128 Hz), a sensibilidade à pressão (através de um monofilamento de 10g) e o reflexo de Aquileu (39). Esse instrumento foi validado (15) e, em estudos epidemiológicos, é utilizado para determinar a presença de neuropatia.

Em um estudo que avaliou 93 pacientes com DM2, a prevalência de neuropatia foi de 25,8% (escore MNSI > 2). Em relação ao questionário baseado em sintomas MNSI apenas 4,3% dos pacientes apresentaram uma pontuação maior que 7. Por esse motivo, o exame físico do MNSI tem sido utilizado para determinar a presença de neuropatia (40). Outro estudo recente avaliou a

prevalência de ND igualmente pelo escore MNSI > 2 (no exame físico), onde 1.734 jovens com DM1 (idade 18 ± 4 anos, duração DM1 $7,2 \pm 1,2$ anos e HbA1c $9,1 \pm 1,9\%$) e 258 jovens com DM2 ($22,0 \pm 3,5$ anos, duração DM2 $7,9 \pm 2$ anos, e HbA1c $9,4 \pm 2,3\%$) apresentaram prevalência de ND de 7% e 22%, respectivamente (41). Nosso grupo avaliou, indivíduos não diabéticos com obesidade graus II e III e síndrome metabólica e encontrou uma prevalência de 11% de polineuropatia periférica utilizando o critério MNSI $\geq 2, 5$ (no exame físico) em combinação com a presença de pelo menos um sintoma (23).

3.1.2 Neuropathy Disability Score (NDS) e Neuropathy Symptom Score (NSS)

NDS também conhecido como Escore de Comprometimento Neuropático é uma escala que avalia sinais de neuropatia. O NSS ou Escore de Sintomas Neuropáticos é uma escala que avalia o número de sintomas neurológicos apresentados pelo paciente. Ambos foram elaborados por Dyck e cols (42). No intuito de tornar mais simples a avaliação do paciente com suspeita de neuropatia, Young e cols. propuseram uma versão simplificada destes instrumentos (43).

O NDS inclui avaliação do reflexo Aquileu e sensibilidades vibratória, dolorosa e térmica, em ambos os pés. O escore varia de 0 a 10. O NSS é um questionário onde os itens avaliam sintomas relacionados à dor/desconforto e distúrbios de sensibilidade. A utilização das escalas de forma combinada permite uma melhor caracterização da neuropatia, já que a correlação entre as duas escalas foi considerada elevada (44).

As versões de Young e cols. dessas escalas foram traduzidas para o português e validadas por Moreira e cols. que encontraram uma prevalência de

aproximadamente 30% de ND em pacientes com DM2 (44) . Resultados similares foram encontrados, anteriormente, por Young e cols (32,1%) e Cabezas-Cerrato e cols. (24,1%) (43,45).

JUSTIFICATIVA

Após revisão da literatura é possível verificar que a PNP é uma condição que tem acometido além de pacientes diabéticos, outras populações. Considerando que a fisiopatologia da doença é bastante complexa e afetada por inúmeras vias, é importante avaliar essas diferentes populações. A utilização de escalas para rastreamento de neuropatia, de forma combinada, são métodos simples que podem melhorar o manejo clínico desses pacientes. Estas escalas foram definidas quanto a sua sensibilidade e especificidade, utilizando como padrão-ouro teste eletrofisiológico, a VCN. A VCN, no entanto, não identifica lesões de fibras finas, as quais costumam ocorrer precocemente no diabetes e tem sido descritas no Pré-diabetes, na SM e mesmo em pacientes diabéticos (7,11–13,46). Em pacientes com DM 2 alterações neuropáticas não são prevenidas pelo controle metabólico (31) e parece que melhoram com o controle de fatores de risco como a obesidade, hipertrigliceridemia, tabagismo, sedentarismo (25,33,47). Considerando estes dados, parece-nos útil descrever a prevalência de alterações nos exames neurológicos utilizados para definir a presença de neuropatia, de pacientes com obesidade grave, obesidade e pré-diabetes, obesidade e SM e após perda ponderal obtida com cirurgia bariátrica e comparar com os escores de métodos clínicos utilizados em ensaios clínicos que buscam rastrear tanto alterações em fibras finas quanto grossas entre si, através de curvas do tipo ROC.

HIPÓTESES

Hipótese nula

A prevalência de polineuropatia periférica não é diferente utilizando NDS e MNSI para: 1) Pacientes com diabetes 2) Obesidade e pré-diabetes (OB-PREDM) 3) Obesidade e síndrome metabólica (OB-SM) 4) obesos sem PREDM e SM e 5) pós – cirurgia bariátrica.

Os pontos de corte do NDS em relação ao MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) definidos por curva ROC (Receiving Operating Characteristic Curves) são similares em 1) Pacientes com diabetes 2) Obesidade e pré-diabetes (OB-PREDM) 3) Obesidade e síndrome metabólica (OB-SM) 4) obesos sem PREDM e SM e 5) pós – cirurgia bariátrica.

Hipótese alternativa

A prevalência de polineuropatia periférica avaliada através das escalas de rastreamento MNSI e NDS é diferente usando NDS e MNSI para 1) Pacientes com diabetes 2) OB-PREDM 3) OB-SM 4) obesos sem PREDM e SM e 5) pós – cirurgia bariátrica.

Os pontos de corte do NDS em relação ao MNSI definidos por curva ROC não são similares em: 1) Pacientes com diabetes 2) OB-PREDM 3) OB-SM 4) obesos sem PREDM e SM e 5) pós – cirurgia bariátrica.

OBJETIVOS

Principal

Avaliar a prevalência de polineuropatia periférica em: 1) Pacientes com diabetes 2) OB-PREDM 3) OB-SM 4) obesos sem PREDM e SM e 5) pós – cirurgia bariátrica.

Secundários

Avaliar a sensibilidade e a especificidade da escala NDS em comparação com o MNSI, escolhido pelos autores como padrão-ouro.

Referências Bibliográficas

1. Nascimento OJM, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Diabetic neuropathy. *Rev Dor*. 2016;17:46–51.
2. Adler AI, Erqou S, Lima TAS, Robinson AHN. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010;53(5):840–9.
3. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:289–305.
4. Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, Faúndez JI, Quezada TA, Bozinovic MA, et al. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. *Rev Med Chil*. 2012;140(12):1593–605.
5. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle and Nerve*. 2007;36(2):144–66.
6. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):465–77.
7. Pittenger G, Mehrabyan A, Simmons K, Rice A, Dublin C, Barlow P, et al. Small fiber neuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005;3(2):113–21.
8. Becker D a., Balcer LJ, Galetta SL. The neurological complications of nutritional deficiency following bariatric surgery. *J Obes*. 2012;2012.
9. Picon AP, Ortega NRS, Watari R, Sartor C, Sacco ICN. Classification of the severity of diabetic neuropathy: a new approach taking uncertainties into account using fuzzy logic. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(2):151–6.

10. Carrington AL, Shaw JE, Van Schie CHM, Abbott CA, Vileikyte L, Boulton AJM. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6-year outcome period? *Diabetes Care*. 2002;25(11):2010–5.
11. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: From symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131(7):1912–25.
12. Green AQ, Krishnan S, Finucane FM, Rayman G. Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2010;33(1):174–6.
13. Hoitsma E, Reulen JPH, De Baets M, Drent M, Spaans F, Faber CG. Small fiber neuropathy: A common and important clinical disorder. *J Neurol Sci*. 2004;227(1):119–30.
14. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary P a., Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937–44.
15. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(5):477–81.
16. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *J Thorac Oncol*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2010;5(9):1315–6.

17. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Delineando a pesquisa clínica - Uma abordagem epidemiológica. Editora Artmed, 2^a Edição. 2003. 209-210 p.
18. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998. 1998;15(6):963-2127.
19. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817–24.
20. Geisler S, Doan RA, Strickland A, Huang X, Milbrandt J, DiAntonio A. Prevention of vincristine-induced peripheral neuropathy by genetic deletion of SARM1 in mice. *Brain - A J Neurol*. 2016;139(12):3092–108.
21. Villelabeitia-Jaureguizar K, Rivas-González P, Ibarra-Luzar JI, Fernández-García C, Goyenechea-Herrero A, Frenadas Bravo-Rueda A, et al. Neuropatía clínica y subclínica de pacientes con virus de inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. *Rev Neurol*. 2006;42(9):513–20.
22. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–54.
23. Nienov OH, Matte L, Dias LS, Schmid H. Peripheral polyneuropathy in severely obese patients with metabolic syndrome but without diabetes: association with high low HDL-cholesterol. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(4):324–31.

24. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, Banerjee M, Rothberg AE, Burant CF, et al. Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. *JAMA Neurol.* 2016;73(12):1468–76.
25. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci.* 2008;273(1–2):25–8.
26. Rathur HM, Boulton AJM. Recent advances in the diagnosis and management of diabetic neuropathy. *J Bone Jt Surg.* 2005;87B(12):1605–10.
27. Nathan DM, Balkau B, Bonora E, Borch-Johnsen K, Buse JB, Colagiuri S, et al. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327–34.
28. Lee W, Jang S, Lee S, Lee H. Correlation Between the Severity of Diabetic Peripheral Polyneuropathy and Glycosylated Hemoglobin Levels : A Quantitative Study. *Ann Rehabil Med.* 2016;40(2):263–70.
29. DCCT. The Effect of intensive treatment diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *New Engl J Med.* 1993;329(14):977–86.
30. DCCT. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med.* 1995;122(8):561–8.
31. UKPDS. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *Lancet.* 1998;352(Ukpds 33):837–53.
32. Uhani J, Artanen P, Eo L, Iskanen N, Uha J, Ehtinen L, et al. Natural

- History of Peripheral Neuropathy in Patients With Non-Insulin- Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med Clin Nutr.* 1995;333(2):89–94.
33. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S, Ward J, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1925-1927-1927.
 34. Menezes MS, Harada KO, Alvarez G. Polineuropatia periférica dolorosa após cirurgia bariátrica: Relato de casos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008;58:252–9.
 35. Lin I-C, Lin Y-L. Peripheral polyneuropathy after bariatric surgery for morbid obesity. *J Fam community Med.* 2011;18(3):162–4.
 36. Machado FCN, Valério BCO, Morgulis RNF, Nunes KF, Mazzali-Verst S. Acute axonal polyneuropathy with predominant proximal involvement: an uncommon neurological complication of bariatric surgery. *Arq Neuropsiquiatr. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria;* 2006 Sep;64(3a):609–12.
 37. Fragoso YD, Alves-Leon SV, Anacleto ADC, Brooks JBB, Gama PD Da, Gomes S, et al. Neurological complications following bariatric surgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(May):700–3.
 38. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell M, Sarr, M G Norell, J E Dyck PJ. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology.* 2004;63(8):1462–70.
 39. 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.

40. Gómez-Banoy N, Cuevas V, Soler F, Pineda MF, Mockus I. Screening tests for distal symmetrical polyneuropathy in Latin American patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;(0):2–6.
41. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2017;9–10.
42. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, John Service F, O'Brien PC, Grina LA, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol.* 1980;8(6):590–6.
43. Young MJ, Boulton a J, MacLeod a F, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150–4.
44. Moreira RO, Castro AO, Papelbraum M, Applinário JC, Ellinger VCM, Coutinho WF, et al. Tradução para o Português e Avaliação da Confiabilidade de Uma Escala para Diagnóstico da Polineuropatia Distal Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(6):944–50.
45. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS).* *Diabetologia.* 1998;41(11):1263–9.
46. Stojkovic T. Peripheral neuropathies: the rational diagnostic process. *Rev Med Interne.* 2006;27(4):302–12.
47. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction

with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry.

Eur J Pain. European Federation of Chapters of the International

Association for the Study of Pain; 2009;13(6):582–7.

**Artigo: Prevalence of peripheral polyneuropathy by Michigan
Neuropathy Screening Instrument (MNSI) and Neuropathy Disability Score
(NDS) in patients with grave obesity and after bariatric surgery**

Daiane Rodrigues¹, Fernanda Dapper Machado¹, Otto Henrique Nienov¹, Lisiane Stefani Dias¹, Camila Perlin Ramos¹, Helena Schmid^{1,2,3}

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2 Departamento de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

3 Centro de Tratamento da Obesidade, Hospital Santa Rita/ Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

The authors declare no conflict of interest.

Correspondence to:

Dra. Helena Schmid

Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350/700, 90035-903 – Santa Cecília, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: +55051 99514-8055

E-mail: hschmid@hcpa.edu.br

Abstract

Background: Peripheral polyneuropathy (PNP) is seen in diabetics, however, studies have shown neuropathic alterations in patients with pre-diabetes (Pre-DM), Metabolic Syndrome (MS), obese and submitted to bariatric surgery (post-BS).

Objective: To evaluate the prevalence of PNP among patients with Diabetes Mellitus (DM), obese grades II and III and pre-diabetes (OB-PRE-DM), obesity grades II and III and metabolic syndrome (OB-MS), obesity without PREDM and SM (Ob No MS) and Post-BS patients and to assess the sensitivity and specificity of Neuropathy Disability Score (NDS) compared to the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI).

Methods: A cross-sectional study was carried out in which PNP prevalence were evaluated through the MNSI and the NDS and the performance of the NDS was compared to the MNSI through ROC curves.

Results: Considering MNSI scores ≥ 2.5 and ≥ 4 symptoms, MNSI ≥ 2.5 and ≥ 7 symptoms and NDS ≥ 3 in combination with NSS score ≥ 3 , there was a higher prevalence of PNP in DM and Pre-DM vs Ob-MS and Ob No MS and in all vs. Post-BS when groups were compared to each other. The curves ROC showed that the best performance of NDS was ≥ 0.5 .

Conclusion: The prevalence of PNP described with MNSI is higher in relation to described with NDS. The low value obtained for the best performance of NDS suggest that we explore <3 scores to evaluate neuropathic alterations with this score.

Keywords: peripheral polyneuropathy, diabetes, obesity, metabolic syndrome, Michigan Neuropathy Screening Instrument, Neuropathy Disability Score.

Introduction

The distal symmetrical polyneuropathy is the most seen clinical form of diabetic neuropathy (1). Many studies have shown that patients with metabolic syndrome (MS) or prediabetes also have a higher risk of developing polyneuropathy (2). In 2009, on the research MONICA / KORA observed a prevalence of 8.7% of neuropathic pain in individuals with prediabetes and 13.3% in diabetics (3). The PROMISE study tracked patients with risk factors for the development of type 2 diabetes for 3 years. They found an incidence of neuropathy of 50% in patients who progressed to diabetes, 49% in those who progressed to prediabetes and 29% in those with normoglycemia (4).

In a prospective study, 72 patients with polyneuropathy of undefined etiology, who underwent an oral glucose tolerance test; 23 (32%) had normal glucose metabolism, 13 (18%) had diabetes and 36 (50%) impaired glucose tolerance (IGT). Diabetics presented involvement, mainly, of thick fibers and those with IGT presented of fibers, predominantly, small (5).

In patients with obesity and MS, a high prevalence of neuropathy was present, but there are reports of high incidence of neuropathy related to weight loss and probable vitamin deficiency that occurs after a bariatric surgery (6–8) .

Electrophysiological tests, that evaluates the nerve conduction velocity (NCV), have been utilized as a gold standard way to confirm the diagnostic of diabetic polyneuropathy. However, they are not adequate to detect the early presence of neuropathy, because both in patients with recently diagnosed type 2 diabetes (DM2), as in patients with prediabetes and MS without diabetes frequently the polyneuropathy is described as compromising only small fibers (9–

11). When this occurs, the patient can feel pain related to the presence of neuropathy, but the NCV is normal. In these cases, the diagnostic suggestion is made by the symptoms and the confirmation is made by physical exams and ideally, with assessment of intraepidermal nerve fiber density (12,13).

The small fibers are responsible for the conduction of painful stimuli related to temperature and the touch of the skin with sharp objects. Tests that evaluate changes in this type of sensitivity are Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) and Neuropathy Disability Score (NDS). When changed, not necessarily will there be a change in NCV.

Having the necessity to treat patients with early stage neuropathy in sight, because with that attitude it would be possible to prevent more serious injuries that could evolve into ulcers and amputations, we understand that it is useful to define the prevalence of peripheral polyneuropathy in obese patients both before and after bariatric surgery, as well as to compare among themselves the diagnostic scores commonly used to define neuropathy seeking to establish equivalence cutoff points of the tests.

Methods

A cross-sectional study of a compilation of data collected by our research group between October 2011 and May 2017 was carried out. Participants came from the Centro de Tratamento da Obesidade (CTO) at Santa Rita Hospital of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre- and the Serviço de Medicina Interna at the Hospital de Clínicas, both located in the city of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

To be included in the study, participants of both genders should be at least 18 years of age and present one of the following conditions: obesity with or without MS, diabetes, prediabetes or having undergone bariatric surgery. Exclusion criteria were: individuals with hypothyroidism (TSH levels greater than 6 mU/L), vitamin B12 deficient (serum levels below 210 pg/mL), history of alcohol abuse according to the CAGE questionnaire, creatinine clearance less than 60 mL/min according to the Cockcroft-Gault, acute liver disease, leprosy, HIV positive, nursing mothers and pregnant women. Two researchers evaluated the presence of neuropathy by physical examination, using MNSI and NDS. The following data of patients which was obtained in the last three months of assessment for neuropathy, were collected: anthropometric data, waist circumference and serum - fasting glycemia (mg/dL), glycosylated hemoglobin (HbA1c) (%), total cholesterol (mg/dL), HDL-cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL), creatinine (mg/dl), TSH (mU/L) and vitamin B12 (pg/mL). After authorizing their participation in the study, patients were asked to complete the questionnaire which comprised questions about the presence of neuropathy – the MNSI and NSS.

Definitions

The degree of obesity was defined according to the World Health Organization (WHO) (grade II: BMI ≥ 35 to 39.9 kg / m² and grade III: BMI ≥ 40 kg / m²). The participants were classified as prediabetic or diabetic according to recommendations from the American Diabetes Association (ADA) (14). Where, fasting glycemia ≥ 100 mg / dl and < 126 mg / dl was defined as prediabetes and

≥ 126 mg / dl diabetes, glycemia after 2 hours of oral intake of glucose ≥ 140 mg / dl and < 200 mg / dl was defined as prediabetes and ≥ 200 diabetes.

MS was characterized according to the IDF criteria, and considered present when the waist was ≥ 80 cm for women and ≥ 94 cm for men and at least two of the following risk factors were also present: triglycerides ≥ 150 mg/dL, HDL-cholesterol < 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women, systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg , or fasting glucose ≥ 100 mg/dL, or previous diagnosis of DM, or patients undergoing treatment for hypertension or dyslipidemia (15).

For the evaluation of small fibers, it was considered, through NDS, changes in the thermal and pain sensitivities (Pinprick/temp), both obligatorily, regardless of foot in combination with symptom reporting through question 2 of the NSS questionnaire.

We considered two situations where the MNSI gold standard was positive when the physical examination score was ≥ 2.5 and the number of positive answers in the questionnaire was considered: ≥ 4 and ≥ 7 . The score found for the NDS was compared against each of them.

Ethical and bio-security aspects

This paper presents results of the project "Polineuropatia periférica avaliada através de diferentes testes diagnósticos em mulheres e homens com obesidade graus 2 e 3: comparação e associação com níveis séricos de zinco " approved by the Research Ethics Committee (CEP) of Santa Casa de Misericórdia Hospital approved with the registration number 1.767.898, and also

the results of the project “Estudo nacional do pé diabético, amputação, úlcera e neuropatia grave” approved by the CEP of Hospital de Clínicas with the registration number 359655 and CEP of Santa Casa de Misericórdia Hospital, with the number 3641/11.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the statistical software SPSS for Windows, version 18.0. First, a descriptive analysis was performed and the normality of the variables was tested by the Shapiro-Wilk test. The neuropathy prevalence data between the groups were compared by the chi-square test, Fisher's exact test or the Yates correction of continuity when appropriate. ROC curves were made to illustrate the relation between the proportion of true positives (Sensibility) and the proportion of false-positives (1- specificity) of the NDS screening test with its gold standard MNSI.

Results

The characteristics of the participants are shown in table 1.

In our study, the prevalence of neuropathy was 21.1% in diabetic patients, 17.2% in pre-diabetic patients (Ob preDM), 9.8% in obese patients without MS (Ob No MS), 14,2% in obese patients with MS (Ob MS) and 3.9% in those who had undergone bariatric surgery when assessed by the MNSI score ≥ 2.5 and ≥ 4 symptoms in the questionnaire.

When we considered MNSI score ≥ 2.5 and ≥ 7 symptoms in the questionnaire, prevalence was 7.6% in diabetic patients, 4.3% in Ob preDM, 2.7% in Ob No MS and 3.9% in Ob MS. Patients undergoing bariatric surgery did not meet the criteria for neuropathy in this evaluation.

When we considered NDS score ≥ 3 combined with score ≥ 3 in the symptom questionnaire (NSS) the prevalence was 11.3% in diabetic patients, 2.2% in Ob preDM, 1.8% in Ob No MS, 2.9% in Ob-MS and 1.6% in those who had undergone bariatric surgery.

Considering the MNSI scores ≥ 2.5 and ≥ 4 symptoms, MNSI ≥ 2.5 and ≥ 7 symptoms and NDS ≥ 3 in combination with NSS score ≥ 3 positive for neuropathy, there was a significant difference in prevalence when all groups were compared ($p < 0.0001$, $p = 0.003$ and $p < 0.0001$, respectively). But, we did not observe important differences in the prevalence of peripheral polyneuropathy in Ob No MS when compared to Ob Pre-DM and Ob-SM (tables 2 to 5).

The highest prevalence of small fiber changes (Pinprick/temp) was observed in diabetics (16%), Ob No MS (1,8%) and Ob MS (0,6%).

In the comparison between the NDS and MNSI tests, we observed through the ROC curves (Figures 1-2) that the best performance of the NDS score to predict MNSI-confirmed neuropathy was 0.5 or more. At this cut-off point, better sensitivity and specificity were observed.

Discussion

The results of the present study confirm that PNP occurs both in patients with DM2 and in Ob pre-DM, Ob-MS and Ob No MS and the prevalence of PNP

in patients submitted to bariatric surgery and who receive vitamin replacement in the pre and postoperative period (gastric bypass and sleeve gastrectomy) is lower.

The findings, for Ob pre-DM and Ob-MS are in agreement with those observed in the review by Stino and Smith (2), where several reports of studies appear showing the occurrence of PNP in patients with Pre-Diabetes and MS. In severe obesity, without MS and without prediabetes, we found few data in the literature.

We did not observe important differences in the prevalence of PNP in Ob No MS when compared to Ob Pre-DM and Ob-SM, which suggests that obesity is the most important factor to determine the presence of PPN. In order to better define this possibility, prospective studies in patients who become obese or who cease to be obese should be performed.

We may also suggest that obesity is an important determinant of PNP because we observed that patients undergoing bariatric surgery had a significantly lower prevalence of PNP compared to obese groups in our study. As there are observations that lifestyle change may determine reversal of changes attributed to PNP, such as decreased density of intra-dermal fibers (9), it is possible that changes in diet and / or physical activity of patients undergoing are contributing to these findings. In favor of this possibility we have the observation that the physical activity of patients submitted to bariatric surgery increases significantly (16).

As for the comparison between the NDS and MNSI tests, we observed that the recommended scores in the literature are not superimposable, so that if used, we have a higher prevalence of PPN described with the MNSI in relation to NDS

and that the better performance of NDS, compared to the MNSI is 0.5 points or higher (better sensitivity and specificity). This low cut-off point suggests that we explore the NDS test with scores <3 to evaluate neuropathic changes.

Conclusion

The results of the present study confirm that PNP occurs both in patients with DM2 and in Ob pre-DM, Ob-MS and Ob No MS and that the prevalence of PPN in patients submitted to bariatric surgery is lower. The prevalence of PNP described with MNSI is higher in relation to described with NDS. The low value obtained for the best performance of NDS suggest that we explore < 3 scores to evaluate neuropathic alterations with this score.

References

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–54.
2. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017;8(5):646–55.
3. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: The MONICA/KORA Augsburg surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009;10(2):393–400.
4. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015;38(5):793–800.
5. Singleton RJ, Smith AG, Bromberg MB. Increased Prevalence of Impaired. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448–53.
6. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):465–77.
7. Lin I-C, Lin Y-L. Peripheral polyneuropathy after bariatric surgery for morbid obesity. *J Fam community Med*. 2011;18(3):162–4.
8. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell M, Sarr, M G Norell, J E Dyck PJ. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology*. 2004;63(8):1462–70.
9. Smith a. G, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al.

- Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1294–9.
10. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–93.
 11. Green AQ, Krishnan S, Finucane FM, Rayman G. Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2010;33(1):174–6.
 12. Hoitsma E, Reulen JPH, De Baets M, Drent M, Spaans F, Faber CG. Small fiber neuropathy: A common and important clinical disorder. *J Neurol Sci*. 2004;227(1):119–30.
 13. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: From symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131(7):1912–25.
 14. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(January):S8–16.
 15. International Diabetes Federation. *IDF - Diabetes Atlas. Seventh Edition*. 2015. 1-144 p.
 16. Machado FD, Nienov OH, Rodrigues D, Dias LS, Ramos CP, Marcon ER, et al. Physical activity evaluation of grade II and III obese patients before and after bariatric surgery. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;Abstract Accepted.

Table 1. Anthropometric and clinical data in patients with Diabetes (DM), Obese patients with pre-DM (Ob PreDM), Obese with Metabolic Syndrome (ObMS) Obese without Metabolic Syndrome (ObNoMS), and Post Bariatric Surgery (PostBS). The numbers represent the median. The values in parenthesis correspond to minimum and maximum, respectively.

Variables	DM (n=275)	Ob pre-DM (n=93)	Ob-MS (n=309)	Ob No MS (n=112)	Post BS (n=129)
Female Sex (%)	172 (62,5)	68 (75,6)	222 (71,8)	92 (82,1)	117 (91,4)
Age (years)	62,0 (27,0-82,0)	39,0 (19,0-69,0)	37,0 (18,0-69,0)	34,0 (19,0-59,0)	39,0 (24,0-64,0)
Height (m)	1,61 (1,43-1,84)	1,63 (1,47-2,0)	1,64 (1,45-2,0)	1,64 (1,46-2,0)	1,62 (1,46-1,84)
Weight (kg)	77,0 (46,0-136,8)	115,8 (81,0-214,0)	115,2 (81,0-241,8)	111,0 (74,2-177,2)	73,25 (51,9-131,6)
BMI (kg/m ²)	29,8 (18,8-50,1)	43,48 (35,4-67,5)	42,33 (35,04-77,18)	41,02 (35,12-61,31)	28,11 (20,74-50,46)
Normal weight	141 (50,9)	-	-	-	81 (63,3)
Obesity					
Degree I	92 (33,7)	-	-	-	32 (25,0)
Degree II	26 (9,5)	23 (23,7)	103 (32,9)	40 (35,7)	13 (10,2)
Degree III	16 (5,8)	70 (76,3)	206 (67,1)	72 (63,4)	2 (1,6)
Waist circumference (cm)	102,0 (71,0-150,0)	116,0 (94,0-152,0)	114,0 (86,0-163,0)	109,0 (90,0-143,0)	83,0 (54,5-136,0)
Fasting blood glucose (mg/dL)	142,5 (61,0-525,0)	104,0 (77,0-129,0)	96,0 (69,0-327)	89,0 (70,0-99,0)	83,0 (64,5-136,0)
HbA1c (%)	8,0 (4,8-15,1)	5,6 (4,6-7,0)	5,5 (4,07-13,2)	5,3 (4,3-8,2)	5,1 (4,0-7,0)
Colesterol Total (mg/dL)	173,0 (81,0-373,0)	197,0 (119,0-289,0)	185,0 (98,0-360,0)	181,0 (84,0-315,0)	159,0 (70,0-231,0)
HDL Col (mg/dL)	45,0 (21,0-108,0)	44,0 (24,0-86,0)	44,0 (24,0 106,0)	52,0 (28,0-90,0)	49,5 (30,0-105,0)
Triglycerides (mg/dL)	151,0 (45,0-734,0)	137,5 (47,0-466,0)	148,0(46,0-712,8)	109,0 (34,0-294,0)	82,0 (34,0-194,0)
Diabetes Time (years)	10,0 (0,0-60,0)	NA	NA	NA	NA

Table 2. Prevalence of abnormal scores of polyneuropathy tests in obese patients with pre-DM (Ob PreDM), compared with prevalence of abnormal tests in patients with Diabetes (DM), obese without Metabolic Syndrome (ObNoMS), Obese with Metabolic Syndrome (ObMS) and Post Bariatric Surgery (PostBS). N is the number of patients in each group.

Score	Ob PreDM N = 93	DM (p vs preDM) N = 275	Ob No MS (p vs preDM) N = 112	Ob MS (p vs preDM) N = 309	Post BS (p vs preDM) N = 129
MNSI \geq 2.5; \geq 4 symptoms	17.2 %	21.1 % (0.458 ^a)	9.8 % (0.147 ^a)	14.2 % (0.508 ^a)	3.9 % (0.002 ^{*a})
MNSI \geq 2.5; \geq 7 symptoms	4.3 %	7.6 % (0.345 ^a)	2.7 % (0.802 ^b)	3.9% (0.770 ^a)	0 % (0.063 ^{*b})
NDS \geq 3	4.3 %	16.4 % (0.002 ^{*a})	6.3 % (0.757 ^a)	4.5 % (1.000 ^a)	4.7 % (1.000 ^a)
NDS \geq 3 +NSS \geq 3	2.2 %	11.3 % (0.006 ^{*a})	1.8 % (1.000 ^b)	2.9% (1.000 ^a)	1.6% (1.000 ^b)
Pinprick/temp	0 %	16 % (0.150 ^a)	1.8 % (0.561 ^b)	0.6 % (1.000 ^b)	0% (1.000 ^b)

* p \leq 0,05 = statistical significance; a = Fischer's exact test; b = Yates' correction of continuity

Table 3. Prevalence of abnormal scores of polyneuropathy tests in obese patients with DM, compared with prevalence of abnormal tests in obesities without Metabolic Syndrome (ObNoMS), Obesities with Metabolic Syndrome (ObMS) and Post Bariatric Surgery (PostBS). N is the number of patients in each group.

Score	DM N = 275	ObNoMS (p vs DM) N= 112	ObMS (p vs DM) N = 309	Post BS (p vs DM) N =129
MNSI \geq 2.5; \geq 4 symptoms	21,1 %	9,8 % (<0,001 ^{*a})	14,2 % (<0,001 ^{*a})	3,9 % (<0,001 ^{*a})
MNSI \geq 2.5; \geq 7 symptoms	7,6 %	2,7 % (0,101 ^a)	3,9 % (0,071 ^a)	0 % (<0,001 ^{*a})
NDS \geq 3	16,4 %	6,3 % (0,008 ^{*a})	4,5 % (<0,001 ^{*a})	4,7 % (<0,001 ^{*a})
NDS \geq 3 +NSS \geq 3	11,3 %	1,8 % (<0,001 ^{*a})	2,9 % (<0,001 ^{*a})	1,6 % (<0,001 ^{*a})
Pinprick/temp	16%	1,8 % (0,112 ^a)	0,6 % (<0,0001 ^{*a})	0 % (0,004 ^{*a})

* $p \leq 0,05$ = statistical significance; a = Fischer's exact test; b = Yates' correction of continuity

Table 4. Prevalence of abnormal scores of polyneuropathy tests in obese patients without Metabolic Syndrome (ObNoMS), compared with prevalence of abnormal tests in Obese with Metabolic Syndrome (ObMS) and Post Bariatric Surgery (PostBS).

N is the number of patients in each group.

Score	ObNoMS N = 112	ObMS (p vs ObNoMS) N =309	Post BS (p vs ObNoMS) N =129
MNSI \geq 2.5; \geq 4 symptoms	9,8 %	14,2 % (0,257 ^a)	3,9 % (0,075 ^a)
MNSI \geq 2.5; \geq 7 symptoms	2,7 %	3,9 % (0,768 ^a)	0 % (0,200 ^b)
NDS \geq 3	6,3 %	4,5 % (0,456 ^a)	4,7 % (0,776 ^a)
NDS \geq 3 + NSS \geq 3	1,8 %	2,9 % (0,735 ^a)	1,6 % (1,000 ^a)
Pinprick/temp	1,8 %	0,6 % (0,620 ^b)	0 % (0,420 ^b)

* p \leq 0,05 = statistical significance; a = Fischer's exact test; b = Yates' correction of continuity

Table 5. Prevalence of abnormal scores of polyneuropathy tests in patients Obese with Metabolic Syndrome (ObMS) compared with prevalence of abnormal tests in and Post Bariatric Surgery (PostBS). N is the number of patients in each group.

Score	ObMS N = 309	Post BS (p vs ObMS) N = 129
MNSI \geq 2.5; \geq 4 symptoms	14,2 %	3,9 % (<0,001 ^{*a})
MNSI \geq 2.5; \geq 7 symptoms	3,9 %	0 %(<0,001 ^{*a})
NDS \geq 3	4,5 %	4,7 % (1,000 ^a)
NDS \geq 3 + NSS \geq 3	2,9 %	1,6 % (0,521 ^a)
Pinprick/temp	0,6 %	0 % (0,864 ^b)

* $p \leq 0,05$ = statistical significance; a = Fischer's exact test; b = Yates' correction of continuity

Figure 1. Neuropathy Disability Score (NDS) performance to predict neuropathy according to the MNSI*, in the different populations studied: A) patients with Diabetes (DM) B) obese patients with pre-DM (Ob PreDM) C) obese patients without Metabolic Syndrome (ObNoMS) D) Obese with Metabolic Syndrome (ObMS) E) Post Bariatric Surgery (PostBS). (* MNSI positive $\geq 2,5$ in the physical examination and ≥ 4 positive responses on the symptom questionnaire).

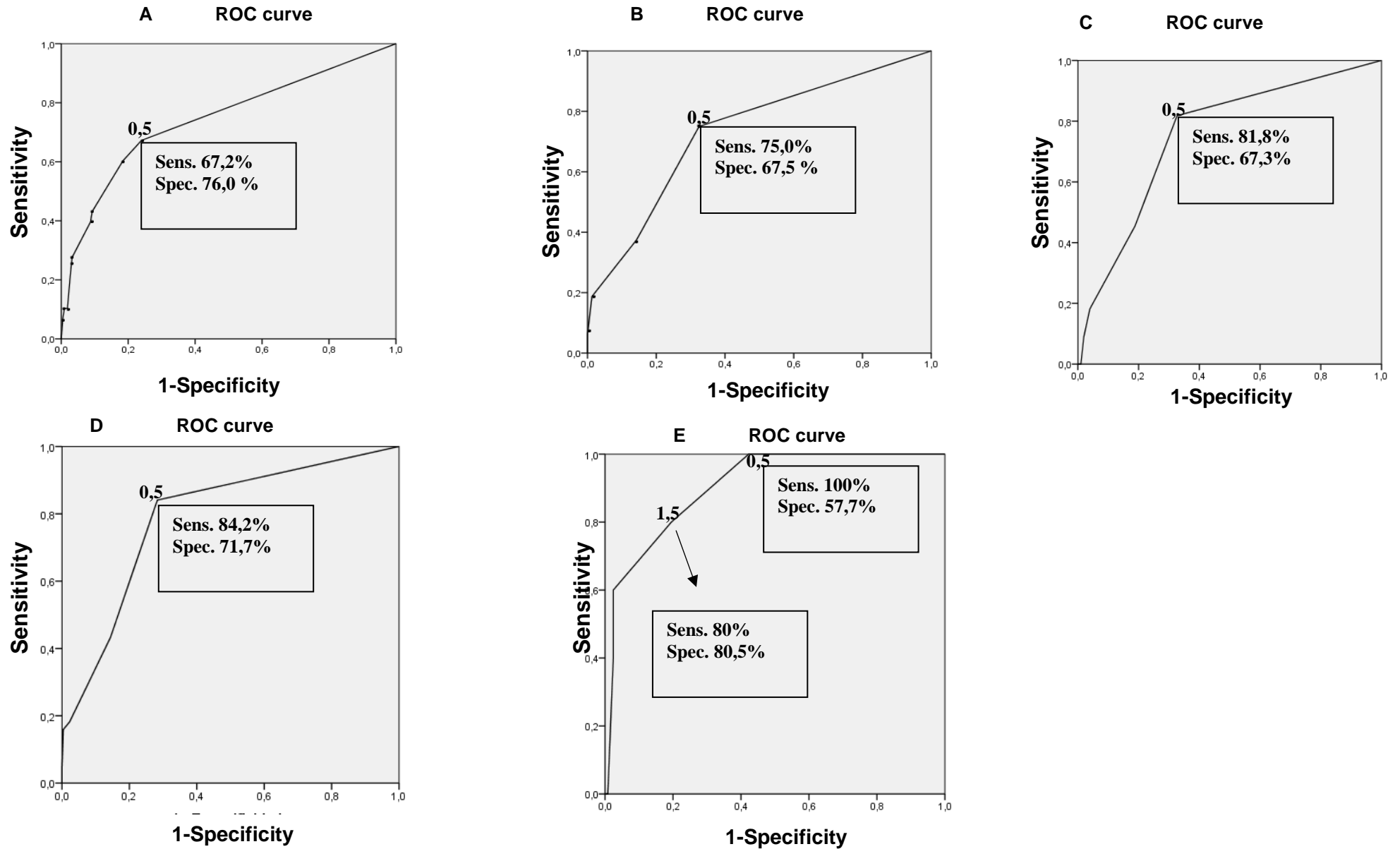
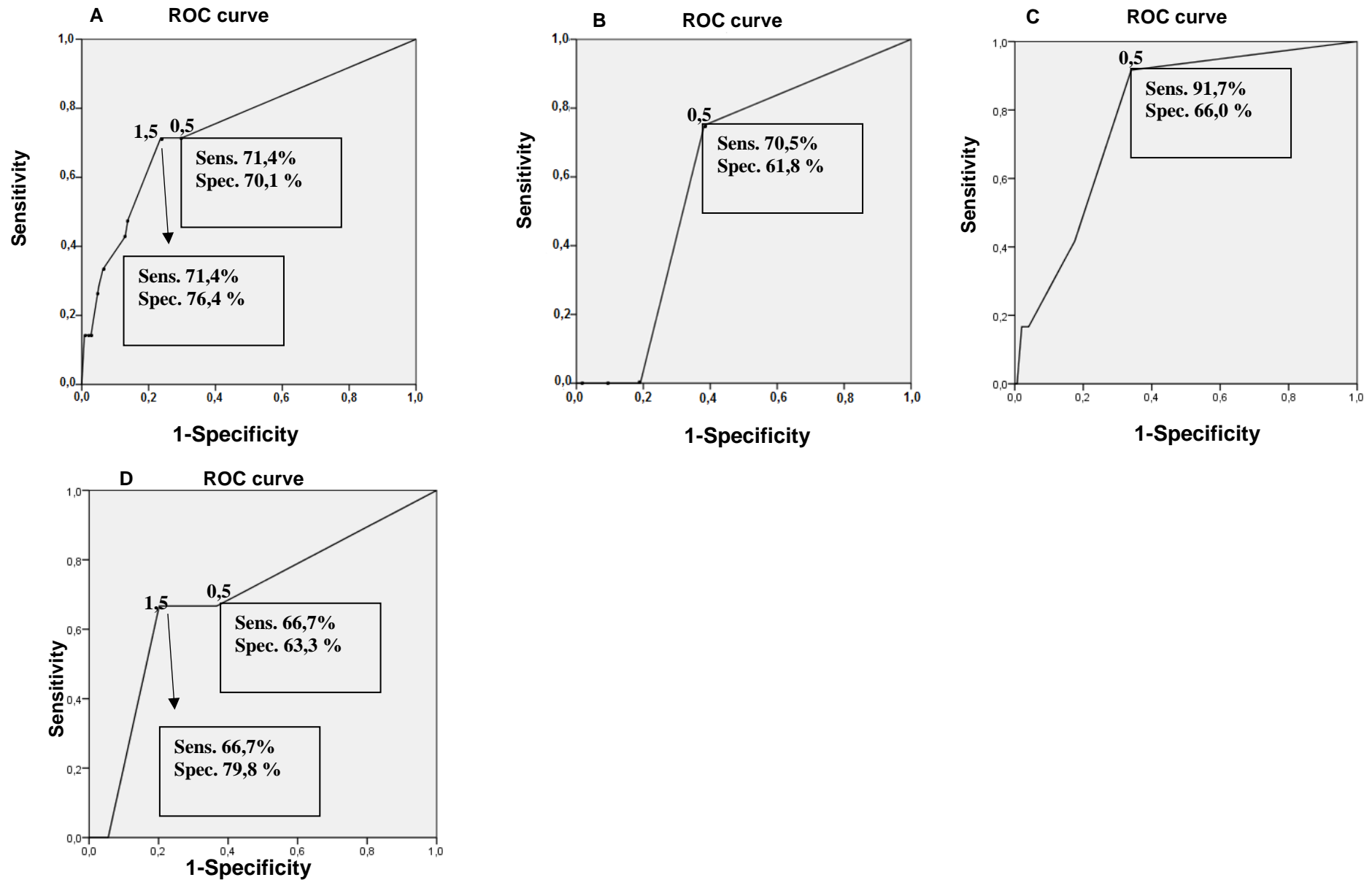


Figure 2. Neuropathy Disability Score (NDS) performance to predict neuropathy according to the MNSI*, in the different populations studied: A) patients with Diabetes (DM) B) obese patients with pre-DM (Ob PreDM) C) obese patients without Metabolic Syndrome (ObNoMS) D) Obese with Metabolic Syndrome (ObMS). (* MNSI positive $\geq 2,5$ in the physical examination and ≥ 7 positive responses on the symptom questionnaire).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo é resultado de uma avaliação parcial dos dados do projeto "Polineuropatia periférica avaliada através de diferentes testes diagnósticos em mulheres e homens com obesidade graus 2 e 3: comparação e associação com níveis séricos de zinco " em conjunto com resultados obtidos no "Estudo nacional do pé diabético, amputação, úlcera e neuropatia grave".

Os resultados deste estudo demonstram a importância da avaliação dos pacientes obesos, com ou sem síndrome metabólica, quanto à presença de alterações neuropáticas, pois constatamos que mesmo indivíduos não diabéticos podem ser acometidos por essa condição.

PERSPECTIVAS

Com base no estudo realizado, é importante avaliarmos a acurácia dos instrumentos para screening de neuropatia, uma vez que estes são utilizados na rotina. Considerando as prevalências de PNP em indivíduos obesos com e sem SM, pré-diabéticos e pós-cirurgia bariátrica, é fundamental continuarmos avaliando os diferentes instrumentos para que se possa obter um diagnóstico mais preciso de PNP em diferentes populações, ou seja, não somente em indivíduos diabéticos, assim a avaliação da densidade das fibras nervosas intraepidérmicas seria o próximo passo para dar continuidade aos nossos estudos e para a confirmação do diagnóstico.

ANEXOS

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: POLINEUROPATIA PERIFÉRICA AVALIADA ATRAVÉS DE DIFERENTES TESTES DIAGNÓSTICOS EM MULHERES E HOMENS COM OBESIDADE GRAUS 2 E 3: COMPARAÇÃO E ASSOCIAÇÃO COM NÍVEIS SÉRICOS DE ZINCO

Pesquisador: Helena Schmid

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58300116.0.0000.5335

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.767.898

Apresentação do Projeto:

O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de polineuropatia periférica em mulheres e homens, com obesidade graus 2 e 3, através da avaliação comparativa entre testes diagnósticos e buscar a possibilidade de associação da presença da neuropatia com os níveis séricos de zinco.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de polineuropatia periférica em mulheres e homens, com obesidade graus 2 e 3, através da avaliação comparativa entre testes diagnósticos e buscar a possibilidade de associação da presença da neuropatia com os níveis séricos de zinco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos pela participação neste estudo são mínimos e referem-se à coleta de sangue, que pode causar dor, desconforto, formação de hematomas e/ou outras lesões no local da coleta. Tais riscos são reduzidos através do correto manuseio dos

Endereço: R. Profª Anna Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 96.020-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@entcassa.icsu.br



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Amos Dias, 295 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585
 CEP 90020-090 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000/0001-68
 Site: www.santacasa.org.br - E-mail: marketing@santacasa.tche.br



PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Complementar n.º: 446/11

Protocolo nº 3641/11

Título: *"Estudo nacional de pé diabético, amputação, úlcera e neuropatia grave"*.

Pesquisador Responsável: Helena Schmid

Instituição onde se realizará - Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Data de Entrada: 06/10/2011

II - Objetivos - Objetivo Principal: Avaliar, em portadores de diabetes as características clínicas e demográficas de portadores de pé diabético e de pé de risco para úlcera no Brasil, acompanhados em serviços de referência em diabetes, quanto à classificação de risco, história de úlcera e amputação, avaliando, concomitantemente dados sobre presença de neuropatia grave e/ou vasculopatia, assim como das abordagens que estão sendo realizadas.

Objetivos Secundários: 1. Validar e implantar o instrumento "fio de pesca" em nível nacional como instrumento de investigação da sensibilidade protetora plantar e avaliar a condução da aplicação na atenção básica e de média e alta complexidade.

2. Avaliar dados locais de incidência de úlcera na população estudada, evolução clínica e tempo de cicatrização das úlceras em pé diabético acompanhadas nos serviços de referência em Diabetes;

2.1 Estudar as abordagens locais dadas à questão;

2.1.2 Estudar tempo de cicatrização das úlceras nas diversas localidades;

2.1.3 Avaliar a aplicabilidade de dois sistemas de classificação de úlcera em nível nacional com base nos trabalhos validados.

3. Estudar as interações relacionadas a úlcera em pé diabético;

3.1 Estudar as causas das interações, duração e intercorrências associadas.

4. Estudar dados sobre a intervenção cirúrgica.

5. Estudar casos de infecção avaliando detalhadamente: infecções de partes moles, infecções ósseas, e as abordagens locais para cada situação.

6. Estudar as amputações maior ou menor, observando sua incidência, número de amputados, assim como as disponibilidades regionais para a reabilitação.

7. Avaliar as práticas de educação realizadas nas unidades.

8. Avaliar o tipo de calçado utilizado pela população assistida.

9. Avaliar a disponibilidade regional quanto à dispensação gratuita de órteses, calçados e próteses.

10. Desenvolver um banco nacional de dados da população brasileira com pé de risco e pé diabético.

III - Sumário do Projeto

Descrição e caracterização da amostra: Trata-se de estudo de limitação de incapacidade, prospectivo, multicêntrico, de coleta de dados demográficos e clínicos de pacientes acompanhados em serviços reconhecidamente de referência em diabetes no Brasil com diagnóstico de pé diabético e complicações correlacionados, o período de 18 meses a partir do início do estudo.

Crêterios de inclusão: Indivíduos portadores de diabetes tipo 1 ou 2, maiores de 18 anos com diagnóstico pé diabético/ou pé de risco (classificados de acordo com o GTIPD), que concordarem em participar do estudo e que façam acompanhamento regular nos serviços acima relacionados.

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/ISCMPA - Fone/Fax (51) 3214-8571 - e-mail: cep@santacasa.tche.br
 Recolhido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP / Ministério da Saúde
 IRB - Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)
 Office for Human Research Protections (OHRP) sob número - IRB00002508
 FWA - Federalwide Assurance sob número - FWA00000946

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Multicêntrico do Efeito de Novas Drogas no Controle Metabólico e no Processo de Cicatrização de Lesões em Diabéticos, associado a Aspectos Epidemiológicos do Pé Diabético: Estudo Nacional de Pé Diabético, Amputação, Úlcera e Neuropatia

Pesquisador: Helena Schmid

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19799813.1.1001.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 359.655

Data da Relatoria: 07/08/2013

Apresentação do Projeto:

"O Pé Diabético é a situação de infecção, ulceração ou também destruição dos tecidos profundos dos pés, associada a anormalidades neurológicas e vários graus de doença vascular periférica nos membros inferiores." Esta definição, utilizada pelo GTIPD (Official Section/International Diabetes Federation) e adotada pela Organização Mundial de Saúde, deixa clara a apresentação multifacetada dessa complicação, que pode apresentar alterações neuropáticas e/ou vasculares, que ainda resulta em amputação pela infecção, ao contrário dos países desenvolvidos, onde a Doença Arterial Periférica (DAP) é o fator mais frequente e ressalte-se que a DAP está presente entre 20-25% dos casos e se agrava em portadores de nefropatia. Sabe-se do grande número de pacientes diabéticos portadores de Polineuropatia Diabética (PND) e DAP que nunca tiveram os seus pés examinados e muitos deles são admitidos nos hospitais com úlceras graves que resultam em amputações, sem chance de salvamento do membro. O levantamento das condições dos serviços e maior conhecimento epidemiológico são cruciais para a prevenção de lesões e melhor abordagem clínico-cirúrgica das úlceras. Isso propiciará uma melhora na sobrevivência e na qualidade de vida destes pacientes e permitirá a caracterização das populações, o levantamento das suas particularidades e necessidades, e

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-903

UF: RS Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)359-7640 Fax: (51)359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, através deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação na pesquisa **“POLINEUROPATIA PERIFÉRICA EM OBESOS GRAUS 2 E 3: ASSOCIAÇÃO COM NÍVEIS SÉRICOS DE ZINCO”**, pois fui informado(a), de forma clara, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção. Foi-me explicado que esta pesquisa quer avaliar a saúde dos meus pés, examinando sua aparência, a presença ou ausência de úlceras, os reflexos (no joelho e tornozelo), a sensibilidade térmica ao frio, a sensibilidade vibratória e a sudorese dos meus pés (através do Neuropad), a sensibilidade a pressão será avaliada com um filamento semelhante à um fio de Nylon e a sensibilidade à dor, validada com um palito de ponta romba. Também fui informado do teste que avalia minha atividade motora, onde serão avaliados os movimentos de flexão/extensão dos meus membros inferiores. Foi-me explicado que esses testes são importantes para a avaliação de polineuropatia periférica. Os resultados de exames e outras informações necessárias serão coletados do meu prontuário. Também fui informado que poderei desistir da participação sem combinação prévia e sem qualquer prejuízo ao meu acompanhamento médico no hospital.

Fui esclarecido de que minha participação nesta pesquisa é voluntária e não terei gasto financeiro. E, os dados da pesquisa só poderão ser divulgados para fins científicos, omitindo meu nome ou qualquer outra forma de identificação que não preserve minha identidade. Fui informado que posso receber resposta à qualquer pergunta ou esclarecimento à qualquer questionamento acerca dos testes, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à esta pesquisa. Fui informado (a) ainda da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos à minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa. E que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Fui informado (a) que não serão solicitados exames de sangue além dos exames de rotina do CTO, não sendo necessária nenhuma coleta extra de sangue. Sei que os riscos envolvendo a minha participação nesta pesquisa serão mínimos e que após a realização dos testes serei informado (a) sobre as condições de sensibilidade dos meus pés e possível diagnóstico de polineuropatia periférica. Os resultados desta pesquisa serão utilizados para apresentação de congresso e publicação científica, dessa forma, poderão ajudar a melhorar a saúde dos pacientes obesos.

O pesquisador responsável por este estudo é Helena Schmid (Fone: 51 3228 40 55), tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou pensar que fui prejudicado pela sua participação, poderei entrar em contato com a Farmacêutica Daiane Rodrigues pelo telefone 51 8502-7240 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa pelo telefone 51 3214-8571 ou email: cep@santacasa.tche.br, com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelo telefone 51 3308-3738 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo telefone 51 3359-7640.

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Local: _____ Data: ____/____/____

EXAME FÍSICO DOS PÉS	
MNSI	
PÉ DIREITO	PÉ ESQUERDO
1. APARÊNCIA DOS PÉS: PACIENTE DEITADO	
Normal: <input type="checkbox"/> SIM (0) <input type="checkbox"/> NÃO (1)	Normal: <input type="checkbox"/> SIM (0) <input type="checkbox"/> NÃO (1)
Se NÃO marcar o que encontra:	
Deformidades <input type="checkbox"/>	Deformidades <input type="checkbox"/>
Pele seca (com rachaduras) <input type="checkbox"/>	Pele seca com rachaduras <input type="checkbox"/>
Calosidade	Calosidade
Infecção <input type="checkbox"/>	Infecção <input type="checkbox"/>
Fissura <input type="checkbox"/>	Fissura <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	Outros
Especificar <input type="checkbox"/>	Especificar <input type="checkbox"/>

2. ULCERAÇÃO: PACIENTE DEITADO	
Ausente <input type="checkbox"/>	Ausente <input type="checkbox"/>
Presente <input type="checkbox"/>	Presente <input type="checkbox"/>
Região:	Região:
3. REFLEXO AQUILEU: PACIENTE SENTADO	
Presente <input type="checkbox"/> (0)	Presente <input type="checkbox"/> (0)
Presente c/ reforço <input type="checkbox"/> (0,5)	Presente c/ reforço <input type="checkbox"/> (0,5)
Ausente <input type="checkbox"/> (1)	Ausente <input type="checkbox"/> (1)
4. PERCEÇÃO VIBRATÓRIA: PACIENTE DEITADO - 2º FALANGE DO 1º DEDO	
Vibração c/ diapasão 128-Hz	
Presente <input type="checkbox"/> (0)	Presente <input type="checkbox"/> (0)
Diminuída <input type="checkbox"/> (0,5)	Diminuída <input type="checkbox"/> (0,5)
Ausente <input type="checkbox"/> (1)	Ausente <input type="checkbox"/> (1)
5. MONOFILAMENTO 10g: PACIENTE DEITADO - 2º FALANGE DO 1º DEDO	
Presente <input type="checkbox"/> (0)	Presente <input type="checkbox"/> (0)
Diminuída <input type="checkbox"/> (0,5)	Diminuída <input type="checkbox"/> (0,5)
Ausente <input type="checkbox"/> (1)	Ausente <input type="checkbox"/> (1)
PÉ DIREITO Total de pontos:	PÉ ESQUERDO Total de pontos:

QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS MNSI		SIM	NÃO
1	Sente as pernas e/ou pés dormentes?	[](1)	[](0)
2	Já sentiu dor em queimação nas suas pernas e/ou pés?	[](1)	[](0)
3	Tem os pés muito sensíveis ao toque?	[](1)	[](0)
4	Apresenta câimbras musculares nas pernas ou pés?	[](0)	[](0)
5	Já sentiu alfinetadas nas pernas ou pés?	[](1)	[](0)
6	Sente que as cobertas de cama lhe machucam quando você cobre as pernas?	[](1)	[](0)
7	No banho, sabe dizer se água está quente ou fria?	[](0)	[](1)
8	Já apresentou ferida aberta nos seus pés?	[](1)	[](0)
9	Alguma vez seu médico lhe disse que tinha neuropatia?	[](1)	[](0)
10	Você se sente fraco na maior parte do tempo?	[](0)	[](0)
11	Seus sintomas pioram à noite?	[](1)	[](0)
12	Você sente dor nas pernas quando caminha?	[](1)	[](0)
13	Você sente os pés quando caminha?	[](0)	[](1)
14	A pele de seus pés é tão seca a ponto de rachar?	[](1)	[](0)
15	Você alguma vez sofreu uma amputação?	[](1)	[](0)
TOTAL:			

NSS

*Original: Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF e cols.
Tradução: Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M e cols.*

1. O senhor(a) tem experimentado dor ou desconforto nas pernas?	<input type="checkbox"/> Se NÃO, interromper a avaliação <input type="checkbox"/> Se SIM, continuar a avaliação	
2. Que tipo de sensação mais te incomoda? (Descrever os sintomas se o paciente não citar nenhum destes)	<input type="checkbox"/> Queimação, dormência ou formigamento <input type="checkbox"/> Fadiga, câimbras ou prurido	2pts 1pt
3. Qual a localização mais freqüente desse(a) (sintoma descrito)?	<input type="checkbox"/> Pés <input type="checkbox"/> Panturrilha <input type="checkbox"/> Outra localização	2pts 1pt 0pt
4. Existe alguma hora do dia em que este(a) (sintoma descrito) aumenta de intensidade?	<input type="checkbox"/> Durante a noite <input type="checkbox"/> Durante o dia e a noite <input type="checkbox"/> Apenas durante o dia	2pts 1pt 0pt
5. Este(a) (sintoma descrito) já o(a) acordou durante a noite?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	1pt 0pt
6. Alguma manobra que o(a) senhor(a) o realiza é capaz de diminuir este(a) (sintoma descrito)? (Descrever as manobras para o paciente se ele não citar nenhuma delas)	<input type="checkbox"/> Andar <input type="checkbox"/> Ficar de pé <input type="checkbox"/> Sentar ou deitar	2pts 1pt 0pt

Escore Total: _____ Classificação: Leve / Moderado / Grave

Um escore de 3-4 implica em sintomas leves, 5-6 sintomas moderados e 7-9 sintomas graves.

NDS

*Original: Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF e cols.
Tradução: Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M e cols.*

O ECN é derivado do exame do Reflexo Aquileu e da sensibilidade vibratória, dolorosa e térmica do hálux bilateralmente. As modalidades sensitivas devem ser pontuadas com (0) se presente, (1) se reduzido/ausente, e os reflexos como (0) se normal, (1) se presente com reforço ou (2) se ausente, para cada lado.

		Direito	Esquerdo
Reflexo Aquileu			
Sensação	Vibratória		
	Dolorosa		
	Térmica		

Escore Total: _____ Classificação: Leve / Moderada / Grave

Pontuações: de 3 a 5 é considerado com evidência de sinais neuropáticos leves; 6 a 8, como moderado, e um escore de 9 a 10, como sinais neuropáticos graves.