

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Lisiane Stefani Dias**

**NEUROPATIA DIABÉTICA E  
INSTABILIDADE AO ANDAR EM UMA  
POPULAÇÃO DE PACIENTES COM  
DIABETES MELLITUS TIPO 2:  
ASSOCIAÇÃO COM SINTOMAS  
DEPRESSIVOS**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre  
2013**

**Lisiane Stefani Dias**

**NEUROPATIA DIABÉTICA E  
INSTABILIDADE AO ANDAR EM UMA  
POPULAÇÃO DE PACIENTES COM  
DIABETES MELLITUS TIPO 2:  
ASSOCIAÇÃO COM SINTOMAS  
DEPRESSIVOS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador (a): Dra. Helena Schmid

**Porto Alegre**

**2013**



## DEDICATÓRIAS

*“A minha família, o meu maior tesouro”.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Helena Schmid, agradeço por ter me concedido a oportunidade para a realização deste estudo, pelos ensinamentos sempre valiosos, pela genialidade, pelo carinho, amizade, auxílio, e dedicação. Agradeço ainda por toda experiência adquirida nesses dois anos e por todas as oportunidades, não só como estudante.

À minha família, em especial meus pais Evair e Claudete, que apesar da distância, se fazem sempre presente, com o carinho e amor incondicional, por todas as palavras de estímulo, incentivo e apoio do meu crescimento em todos os momentos, por toda dedicação em mim depositada, pelos esforços para que eu chegasse até aqui, por serem sempre um porto seguro nos momentos mais difíceis. Agradeço em especial também, Salete Rosso, por toda a sua dedicação, carinho e apoio, e a prima Rosiane Soso, pelo carinho, atenção em todos os momentos e amizade verdadeira. Agradeço pelas horas perdidas e pelas finais de semana, feriados enquanto me auxiliavam na construção desse trabalho.

A todos os meus amigos, o meu muito obrigado pelo apoio, pelos momentos de alegrias, em especial ao meu amigo e colega Cláudio Fernando Goelzer Neto, pela sua companhia diária no início desse trabalho, por fazer dessa jornada mais divertida, pelo companheirismo de sempre e amizade sincera. Às colegas, Juliana Chagas, a Luciana Abrão, Luciana Matte, pela instrução dedicada.

Ao colega e amigo Otto Henrique Nienov, que participou ativamente nesse trabalho, pela grande colaboração, sem a qual não seria possível a realização desse trabalho, assim como a futura médica Roberta que auxiliou na digitalização dos dados.

Às minhas amigas, em especial Alana Piccoli, Fernanda Loss, Viviane dos Santos, Sônia Fior, Priscila Mosena, que se tornaram a minha segunda família nessa cidade e sempre estão me apoiando e incentivando para o melhor,

participando de todos os momentos, de alegrias como também das dificuldades vividas.

A Neiva Pacheco, que contribuiu muito com o incentivo e motivação inicial para que esse trabalho se iniciasse.

A toda equipe de professores e funcionários do apoio do Programa de Pós-Graduação Ciências Saúde da Universidade Federal Ciências da Saúde de Porto Alegre/RS e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), sem o qual não seria possível a realização desse trabalho.

A toda equipe de profissionais dos ambulatórios de endocrinologia do Hospital Santa Clara da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS, o meu muito obrigado pelo auxílio na seleção e disponibilização dos prontuários médicos dos seus pacientes para esta pesquisa.

**“A persistência é o melhor caminho para o êxito.”**

***Charles Chaplin***

## RESUMO

**Introdução:** A neuropatia diabética foi descrita como um fator de risco para depressão em diversos estudos e ambas as condições têm sido relacionadas com instabilidade ao andar, em um estudo longitudinal.

**Objetivo:** Avaliar se um questionário de sintomas simples, (que inclui uma pergunta relacionada à instabilidade ao andar, o *DNS-Score*), apresenta associação das respostas com a presença de neuropatia e de depressão, em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

**Material e Métodos:** Em um estudo transversal, a presença de neuropatia foi avaliada em 203 pacientes com DM2. O questionário de avaliação de sintomas de neuropatia diabética, *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score*, foi utilizado para a separação dos pacientes em dois grupos: aqueles confirmados com sintomas - *DNS* (+) e aqueles sem sintomas - *DNS* (-). Utilizou-se o instrumento de triagem Neuropatia de Michigan (MNSI) foi utilizado para definir a presença de neuropatia e o Inventário de Beck para definir a depressão.

**Resultados:** Foi encontrada uma prevalência de 63% de *DNS* (+) na amostra de pacientes com DM2. Na análise univariada, o grupo *DNS* (+) apresentava aumento da duração do DM2 ( $P = 0,017$ ), MNSI positivo para neuropatia ( $p = 0,017$ ), presença de sintomas de neuropatia no questionário Michigan ( $p < 0,001$ ) e presença de neuropatia no exame físico ( $p = 0,017$ ). Em um modelo de regressão logística, a duração do diabetes ( $p = 0,026$ ) e uma pontuação positiva Beck ( $p = 0,008$ ) foram associadas de forma independente com um *DNS* (+).

**Conclusões:** Em pacientes com DM2, o questionário *DNS* (+) está independentemente relacionado à duração do diabetes e a depressão avaliada pela pontuação Beck, mas não aos sinais de neuropatia avaliados pelo MNSI.

**Palavras-chave:** Neuropatia Diabética, Depressão, Instabilidade ao andar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic neuropathy was described as a risk factor for depression in several studies and both conditions have been related to unsteadiness in a longitudinal study.

**Objective:** To evaluate if a very simple questionnaire of symptoms (which included a question related to unsteadiness, the Diabetic Neuropathy Symptom Score) could show responses of people with Diabetes that could be associated to neuropathy and depression.

**Material and Methods:** in a cross-sectional study, the presence of neuropathy was evaluated in 203 patients with Type 2 Diabetes (T2D). The Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS-score) was used for separation the patients in two groups: those DNS (+) and those without symptoms DNS (-). The Neuropathy Screening Instrument of Michigan (MNSI) was used to define the presence of neuropathy and the Beck Inventory was used for defining depression.

**Results:** We found a 63% prevalence of DNS (+) patients in our sample of T2D patients. In univariate analysis, to be DNS (+) was associated with increased duration of DM2 ( $P = 0.017$ ), with MNSI positive for neuropathy ( $p = 0.017$ ), with the presence of symptoms of neuropathy on the Michigan questionnaire ( $p < 0.001$ ) and with the presence of neuropathy on the physical exam ( $p = 0.017$ ). In a multiple Poisson regression model, duration of diabetes ( $p = 0.026$ ) and a positive Beck Score ( $p = 0.008$ ) were independently associated with a DNS (+).

**Conclusions:** In T2D patients, a DNS (+) questionnaire is independently related to duration of diabetes and depression evaluated by the Beck score, but not signs of neuropathy evaluated by the MNSI. The DNS questionnaire is not useful for defining the presence of diabetic neuropathy.

**Keywords:** diabetic neuropathy, depression, Diabetic Neuropathy Symptoms Score, unsteadiness

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADA - American Diabetes Association  
BDI: Beck Depression Inventory  
DAC: Doença Arterial Coronariana  
DCCT- Diabetes Control and Complications Trial  
DM - Diabetes Mellitus  
DM1 - Diabetes Mellitus Tipo 1  
DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2  
DMG - Diabetes Mellitus Gestacional  
DNS-S - *Diabetic Neuropathy Symptom Score*  
DPNP – Dor Neuropática Periférica Diabética  
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica  
HbA1c - Hemoglobina Glicada  
HDL - Lipoproteína de Alta Densidade  
IDF - International Diabetes Federation  
IDF – International Diabetes Federation  
IMC - Índice de Massa Corporal  
LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade  
L-NAME – Inibidor da Síntese do Óxido Nítrico  
MNSI – Neuropathy Screening Instrumento of Michigan  
NAD - Neuropatia Autonômica do Diabetes  
NAD – Neuropatia Autonômica do Diabetes  
NADPH – Fosfato de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo  
ND - Neuropatia Diabética  
NDS - Neuropathy Disability Score  
NDs - Neuropatias do Diabetes  
NSA - Neuropatia Sensitiva Aguda  
NSA – Neuropatia Sensitiva Aguda  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
PA - Pressão Arterial  
PDS - Polineuropatia Distal Simétrica  
PHQ-2 - Patient Health Questionnaire depression module

PNDD - Polineuropatia Distal Diabética

SIAB – Sistema de Informações da Atenção Básica

SUS – Sistema Único de Saúde

SW – Semmes - Weintein

TTOG - Teste de Tolerância Oral à Glicose

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 01:</b> Classificação do Diabetes Mellitus de acordo com a ADA, 2013.....                    | 17 |
| <b>Quadro 02:</b> Resumo dos critérios para o diagnóstico do diabetes, de acordo com a ADA, 2013. .... | 19 |
| <b>Quadro 03:</b> Classificação das Neuropatias de Acordo com Thomas, adaptada por Andrew Boulton..... | 22 |
| <br>                                                                                                   |    |
| <b>Figura 01:</b> Esquema dos Mecanismos na Patogênese da Polineuropatia Diabética.....                | 25 |
| <b>Figura 02:</b> Teste do Limiar de Sensibilidade Vibratória – Diapazão 128Hz .....                   | 32 |
| <b>Figura 03:</b> Teste do Limiar de Sensibilidade Tátil - Monofilamento de Semmes-Weinstein. ....     | 33 |

## SUMÁRIO

|            |                                                                     |           |
|------------|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                              | <b>15</b> |
| <b>1.1</b> | <b>ASPECTOS GERAIS DO DIABETES MELLITUS.....</b>                    | <b>15</b> |
| 1.1.2      | Prevalência.....                                                    | 15        |
| 1.1.3      | Definição.....                                                      | 16        |
| 1.1.4      | Classificação.....                                                  | 17        |
| 1.1.5      | Diagnóstico.....                                                    | 18        |
| 1.1.6      | Manifestações do Diabetes Mellitus.....                             | 19        |
| <b>1.2</b> | <b>NEUROPATIAS DO DIABETES.....</b>                                 | <b>21</b> |
| 1.2.1      | Conceito.....                                                       | 21        |
| 1.2.2      | Classificação.....                                                  | 22        |
| 1.2.3      | Prevalência das Neuropatias.....                                    | 24        |
| 1.2.4      | Patogênese das Neuropatias Diabéticas.....                          | 25        |
| 1.2.5      | Diagnóstico das Neuropatias .....                                   | 27        |
| 1.2.5.1    | Neuropatia Sensitiva Aguda.....                                     | 27        |
| 1.2.5.2    | Neuropatia crônica sensitivo-motora (polineuropatia diabética)..... | 28        |
| 1.2.6      | Avaliação Diagnóstica.....                                          | 30        |
| 1.2.6.1    | Diagnóstico Neurofisiológico .....                                  | 31        |
| 1.2.6.2    | Teste de Sensibilidade Vibratória.....                              | 32        |
| 1.2.6.3    | Teste de Sensibilidade Tátil.....                                   | 33        |
| 1.2.6.4    | Teste da Capacidade de Discriminação Térmica.....                   | 34        |
| 1.2.6.5    | Teste de Capacidade de Discriminação da Corrente Elétrica.....      | 34        |
| 1.2.7      | Evolução da Neuropatia.....                                         | 34        |
| 1.2.8      | Tratamento Neuropatia .....                                         | 36        |
| <b>1.3</b> | <b>DIABETES MELLITUS E DEPRESSÃO.....</b>                           | <b>37</b> |
| 1.3.1      | Prevalência da Depressão em Diabéticos.....                         | 37        |
| 1.3.2      | Depressão e Fatores de Risco para o Diabetes.....                   | 39        |
| 1.3.3      | Depressão e Uso de Medicação Antidiabética.....                     | 41        |
| 1.3.4      | Depressão e Controle metabólico.....                                | 41        |

|       |                                                                    |    |
|-------|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1.3.5 | Depressão e Complicações Diabéticas.....                           | 44 |
| 1.3.6 | Rastreamento de Sintomas de Depressão.....                         | 46 |
| 1.3.7 | Importância da Intervenção no diabetes.....                        | 48 |
| 1.4   | NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA, INSTABILIDADE E<br>DEPRESSÃO..... | 49 |
| 2     | OBJETIVOS.....                                                     | 52 |
| 3     | ASPECTOS ÉTICOS.....                                               | 54 |
| 4     | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                    | 55 |
| 5     | PRODUÇÃO CIENTÍFICA .....                                          | 70 |
|       | APÊNDICES.....                                                     | 92 |
|       | ANEXOS.....                                                        | 96 |

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 ASPECTOS GERAIS DO DIABETES MELLITUS**

Nos últimos anos, o Diabetes Mellitus (DM) vem se destacando como um importante problema de saúde pública mundial, com altas taxas de prevalência (1). Estudos recentes têm demonstrado que o número de pessoas com DM cresce significativamente, o que contribui para o aumento das taxas de internação hospitalar, invalidez e mortalidade, além da substancial redução da capacidade de trabalho e expectativa de vida (2,3).

Somente em 2012, de acordo com as estimativas da Federação Internacional de Diabetes – IDF foram diagnosticadas mais de 371 milhões de pessoas portadoras de diabetes, sendo que metade desta população não tem conhecimento da doença. A China é o país com o maior número de afetados, com 92 milhões de diabéticos, seguido da Índia e Estados Unidos. O Brasil, por sua vez, ocupa a quarta posição mundial, com uma prevalência de 10,5%, ou seja, 13,4 milhões da população é diabética (4). Neste sentido, informações do Sistema Único de Saúde (SUS) mostram que o DM, além de estar entre as dez maiores causas de mortalidade no país, ocupa a quinta indicação de hospitalização no Brasil (5).

A Associação Americana de Diabetes – ADA (6) destacou o fardo substancial que o diabetes e suas complicações impõem sobre a sociedade, pois desde a última estimativa em 2007, os custos econômicos de pacientes já diagnosticados com a doença aumentaram cerca de 40%. A IDF também informa que, no último ano, mais de 471 bilhões de dólares foram gastos com a saúde pública mundial em função do diabetes e mesmo assim, 4,8 milhões de pessoas com menos de 60 anos de idade morreram, devido a essa doença (4).

#### **1.1.2 Prevalência**

Em 2003, um estudo multicêntrico estimou em 12,1% a prevalência do DM em uma população brasileira envolvendo 1.473 indivíduos entre 30 e 69 anos de idade, na cidade de Ribeirão Preto (7). Em 2009, na cidade de São Carlos, também no

estado de SP, um estudo envolvendo 1.116 participantes encontrou uma prevalência do diabetes em 13.5%, em população que tinha idade entre 30 e 79 anos (8). Outro estudo, mais recentemente, baseou-se em dados da população brasileira com diagnóstico de Diabetes Mellitus cadastrada no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) junto ao Ministério da Saúde e observou alta prevalência de Diabetes Mellitus em todos os estados brasileiros, com aumento significativo entre os períodos de 2002 a 2004 e 2005 a 2007, o que sinaliza a necessidade de formulação de estratégias de prevenção e controle (9).

Dados do Ministério da Saúde mostraram que no Brasil, 5,6% da população apresentou em 2011 o diagnóstico médico prévio de diabetes, sendo de 5,2% entre homens e de 6,0% entre mulheres. Os idosos, acima de 65 anos de idade, são os que mais sofrem com a doença e corresponderam a 21,5% dos portadores de diabetes. Nesse estudo, observou-se que das 27 capitais estudadas, em Fortaleza foi encontrado o maior número de diabéticos no país (7,3%), seguido de Vitória (7,1%) e Porto Alegre (6,3%) ocupando a terceira posição. A maior frequência do diabetes também foi observada entre o sexo feminino (7,0%), sendo superior a média nacional (10).

### **1.1.3 Definição**

Diabetes mellitus compreende um grupo de distúrbios heterogêneos, que têm um aumento das concentrações de glicose no sangue em comum (11). A hiperglicemia é resultante de defeitos na secreção de insulina, ação de insulina, ou ambos, o que caracteriza uma alteração no metabolismo de carboidratos, proteínas, lipídios e sais minerais (12). Mecanismos que envolvem a destruição auto-imune das células  $\beta$ -pancreáticas e a resistência dos tecidos periféricos à insulina vêm sendo sugeridos como causadores do DM (13).

### 1.1.4 Classificação

De acordo com a sua etiologia e apresentação clínica, o DM pode ser classificado em quatro tipos, a saber: a) diabetes mellitus tipo 1 (DM1), b) diabetes mellitus tipo 2 (DM2), c) diabetes mellitus gestacional (DMG) e d) outros tipos específicos conforme o quadro a seguir (6):

Quadro 01 – Classificação do Diabetes Mellitus de acordo com a ADA, 2013.

| <b>Classificação do Diabetes Mellitus</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TIPO 1</b>                             | Resultado da destruição das células beta, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>TIPO 2</b>                             | Resulta de um defeito secretor progressivo de insulina de resistência à insulina.                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>GESTACIONAL</b>                        | Diabetes diagnosticada durante a gravidez                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS</b>           | Devido a outras causas:<br>- Defeitos genéticos da função de células beta,<br>- Defeitos genéticos na ação da insulina,<br>- Doenças do pâncreas exócrino (tais como fibrose cística)<br>- Induzidos por fármacos ou agentes químicos (tais como no tratamento do HIV / SIDA ou após o transplante de órgãos) |

Sabe-se que em pacientes com DM2 a destruição auto-imune das células  $\beta$ - pancreáticas não está presente, como ocorre no DM1 (14,15). Associa-se o desenvolvimento do DM2 à combinação de resistência à insulina com disfunção das células  $\beta$ - pancreáticas. Se as células  $\beta$  são normais, essa resistência é compensada pelo aumento da secreção de insulina. No entanto, quando essa compensação se dá de maneira insuficiente, ocorre o aparecimento da intolerância à glicose (16).

Estudos também apontam a resistência à insulina como o defeito patológico principal para o desenvolvimento do DM2, sendo que nessa condição tanto o tecido hepático quanto o muscular tornam-se resistentes à ação do hormônio, aumentando a demanda pancreática de insulina. Desse modo, quando as reservas pancreáticas de insulina não são suficientes para atender ao aumento da demanda gerado pela resistência, o paciente desenvolve o DM2 (17).

### 1.1.5 Diagnóstico

De acordo com Duarte (18), o DM2 pode ser uma doença, sem apresentar sinais e sintomas por alguns anos e, quando o diagnóstico é realizado, muitas vezes as complicações metabólicas e/ou vasculares ateroscleróticas já estão instaladas (18).

O diagnóstico do Diabetes Mellitus é estabelecido por meio do reconhecimento dos seus sinais e sintomas e da avaliação laboratorial. O método primário usado para o diagnóstico de Diabetes Mellitus é a monitoração da glicose no sangue com o paciente em jejum de no mínimo oito horas. (19). Esse teste permite a determinação da glicemia no momento e na hora que a amostra de sangue foi feita, porém não permite a avaliação da glicemia por um período mais extenso, como a medida da hemoglobina glicada (ou glicoemoglobina), que fornece informação sobre a quantidade de glicose que se liga à hemoglobina nas células vermelhas por todo tempo de vida, que varia de 30 a 90 dias. Assim, quanto mais alto o nível da glicose no sangue ao longo do tempo, maior a porcentagem de hemoglobina glicada. (19). Em 2010, a ADA adotou valores normais para o teste da hemoglobina glicada (HbA1c) quando o valor for igual ou inferior a 6,5% (20).

Em 2006, a ADA definiu os níveis de glicose plasmática em jejum para o diagnóstico laboratorial do DM2, sendo que indivíduos normais e em jejum de no mínimo oito horas devem apresentar níveis glicêmicos menores que 100 mg/dL ou 5.6nmol/l. Quando o resultado apresentar-se entre 100 e 126 mg/dL repetidamente, ou quando ocorrer dois ou mais fatores de risco, procede-se uma nova investigação laboratorial por meio do Teste Oral de Tolerância a Glicose (TTOG). Esse teste é realizado duas horas após a sobrecarga via oral de 75 gramas de glicose, e resultados normais são os que estão abaixo de 140mg/dL ou a 7.8nmol/l. Dessa forma, confirma-se o diagnóstico de diabetes se os níveis glicêmicos que estiverem igual ou acima de 200mg/dL (11.1nmol/l) duas horas após a sobrecarga de 75 gramas de glicose (19). Os critérios para o diagnóstico do diabetes estão apresentados em um resumo no quadro a seguir:

Quadro 02 – Resumo dos critérios para o diagnóstico do diabetes, de acordo com a ADA, 2013.

| Diagnóstico do diabetes mellitus                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critérios                                                                              | Comentários                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>A1C <math>\geq 6,5\%</math></b>                                                     | O teste deve ser realizado através do método rastreável ao método do DCCT e devidamente certificado pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSSP).                                                                                         |
| <b>Glicemia de jejum <math>\geq 126</math> mg/dL</b>                                   | O período de jejum deve ser definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas.                                                                                                                                                                   |
| <b>Glicemia DE 2h após sobrecarga com 75 g de glicose: <math>\geq 200</math> mg/dL</b> | Em teste oral de tolerância à glicose. Esse teste deverá ser conduzido com a ingestão de sobrecarga de 75 g de glicose anidra, dissolvida em água, em todos os indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL ou com dois ou mais fatores de risco. |
| <b>Glicemia ao acaso <math>\geq 200</math> mg/dl</b>                                   | Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou em crise hiperglicêmica.                                                                                                                                                                                 |

### 1.1.6 Manifestações do Diabetes Mellitus

A história natural do diabetes é marcada pelo aparecimento de complicações crônicas, decorrentes das anormalidades metabólicas, particularmente a hiperglicemia crônica, que levam ao desenvolvimento, em longo prazo, das complicações classificadas como microvasculares como a retinopatia, nefropatia e neuropatia – e macrovasculares como a doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e vascular periférica. Todas são responsáveis por expressiva taxa de morbimortalidade cardiovascular, renal, cegueira, amputação de membros, dano ou falência de diversos órgãos, como também da baixa qualidade de vida, que são muito superiores aos indivíduos sem diabetes (21,22).

A retinopatia diabética é a principal forma de cegueira irreversível no Brasil. Ela é assintomática nas suas fases iniciais, mas evolui ao longo do tempo, acometendo a maioria dos portadores de diabetes após 20 anos de doença. A

presença de retinopatia é um marcador precoce de início das complicações microvasculares e do risco de comprometimento renal. A retinopatia não proliferativa nos graus grave, proliferativa e com edema macular clinicamente significativo são as de maior risco para cegueira (22,23).

Já a nefropatia diabética é a causa mais comum de insuficiência renal com rins terminais e de início de tratamento substitutivo renal ou transplante em pacientes com insuficiência renal crônica. Nos Estados Unidos da América (EUA), 40% dos pacientes em tratamento dialítico têm diabetes mellitus. A nefropatia diabética se desenvolve ao longo de 25 a 30 anos de diabetes mellitus. Aproximadamente 25% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 5 a 10% dos diabéticos tipo 2 terão insuficiência renal. Os fatores que levam à piora da função renal são o mau controle glicêmico e da pressão arterial (PA), enquanto que um bom controle glicêmico e pressórico pode postergar a evolução de insuficiência renal para rins em fase terminal em 10 a 20 anos (24).

Tradicionalmente, a nefropatia diabética inicia por um estágio de nefropatia incipiente, com aumento da excreção urinária de albumina, chamada de microalbuminúria, em geral, após cinco anos da doença. Em indivíduos propensos, existe uma evolução da doença para proteinúria clínica, geralmente acompanhada de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Sucessivamente, nos próximos cinco a dez anos, surge a síndrome nefrótica, com queda da função renal e evolução para insuficiência renal terminal. Nestes casos, a microalbuminúria é o melhor marcador disponível para identificar indivíduos em risco de desenvolverem insuficiência renal decorrente do diabetes (22).

Quanto à neuropatia diabética, doença tão prevalente e incapacitante (25), é a complicação mais comum do diabetes, pois compreende um conjunto de síndromes clínicas que afetam o sistema nervoso periférico sensitivo, motor e autonômico, de forma isolada ou difusa, nos segmentos proximal ou distal, de instalação aguda ou crônica, de caráter reversível ou irreversível que se manifestam silenciosamente ou com quadros sintomáticos dramáticos. A forma mais comum é a neuropatia simétrica sensitivo-motora distal. Pode ocorrer sem queixas espontâneas ou por sensação de queimação, choques, agulhadas, formigamentos, dor a

estímulos não-dolorosos, câimbras, fraqueza ou alteração de percepção da temperatura, tanto em repouso, com exacerbação à noite, como também melhorar com movimentos (22,23).

## **1.2 NEUROPATIAS DO DIABETES**

As neuropatias relacionadas ao diabetes (NDs) estão entre as complicações crônicas mais comuns do diabetes mellitus, e afetam mais de 50% dos pacientes. Ocorrem com igual frequência em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, estando relacionadas com o tempo de diabetes e o grau do controle glicêmico em longo prazo (26).

Essas alterações neuropáticas afetam preferencialmente porções distais dos nervos sensitivos e autonômicos. Como resultado, as complicações clínicas das NDs são extremamente variadas, o que determina importante perda da qualidade de vida dos pacientes (27).

As complicações neurológicas do diabetes são resultado da entrada excessiva de glicose em células de tecidos como o neuronal e o endotelial, locais onde o transporte de glicose é controlado por transportadores que não respondem à falta de insulina com diminuição dos níveis intracelulares de glicose. O efeito nesses tecidos é o envelhecimento mais precoce. Manifestações características das complicações microvasculares, como a neuropatia, ocorrem precocemente em resposta a um controle metabólico não adequado, pressão arterial elevada e fatores genéticos (28-31).

Em 80% dos diabéticos, a polineuropatia é fator causal de úlceras nos pés. Em comparação com os não diabéticos e em relação à ocorrência de úlceras nos pés, os portadores de diabetes têm risco de 15% a 40% maior de amputação de membros inferiores (32).

### **1.2.1 Conceito**

As NDds tem sido definidas conforme a conferência de Neuropatia Diabética do consenso de San Antonio, em 1988, ou seja: “A neuropatia diabética descreve uma alteração demonstrável tanto clínica como subcl clinicamente, que ocorre na presença do diabetes melito, sem outras causas para neuropatia diabética periférica(33)”. As alterações neuropáticas do diabetes incluem manifestações no sistema nervoso somático e ou autonômico (34).

### 1.2.2 Classificação

Várias classificações são propostas na literatura. Uma das mais utilizadas é a de Thomas (2003) (35), adaptada por Andrew Boulton (2004) (36), apresentada no quadro abaixo.

Quadro 03. Classificação das Neuropatias de Acordo com Thomas, adaptadas por Andrew Boulton.

| <b>Classificação Neuropatias</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Neuropatias Rapidamente Reversíveis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatia Hiperglicêmica</li> </ul> <p><b>Polineuropatias Simétricas Generalizadas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autonômica</li> <li>• Sensitiva Aguda</li> <li>• Sensitiva Motora (crônica)</li> </ul> <p><b>Neuropatias Focais e Multifocais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cranial</li> <li>• Radiculoneuropatia toracolombar</li> <li>• Focal de um membro</li> <li>• Motor proximal (amiotrofia)</li> </ul> <p><b>Neuropatia inflamatória crônica desmielinizante</b></p> |

A neuropatia hiperglicêmica rapidamente reversível ocorre em pacientes com diabetes recentemente diagnosticado ou transitoriamente muito descompensado. Caracteriza-se por anormalidades da condução nervosa, as quais podem estar associadas a sintomas sensitivos distais que provocam muito desconforto ao paciente. As manifestações parecem estar ligadas apenas a distúrbios funcionais, havendo remissão após restabelecimento da normoglicemia (36).

Já a polineuropatia generalizada simétrica é a forma mais comum de ND. Tem início insidioso relacionado à descompensação metabólica do diabetes, e pode estar presente na época do diagnóstico do diabetes mellitus tipo 2 em mais de 10% dos pacientes, como decorrência tanto do fato de frequentemente o DM2 permanecer assintomático por longos períodos, como da ocorrência de neuropatia em pacientes com intolerância à glicose, com síndrome metabólica e com obesidade ainda sem critérios laboratoriais para diagnóstico de DM2 (37).

A maioria dos pacientes com neuropatia sensitivo-motora crônica apresenta-se assintomática, mas cerca de 10% podem apresentar sintomas sensitivos incapacitantes, requerendo tratamento específico. Este tipo de neuropatia quase invariavelmente é acompanhado de disfunção autonômica e de sequelas tardias, como úlceras podais, neuroartropatia de Charcot e, em muitos casos, de amputações (36).

A neuropatia sensitiva aguda é uma polineuropatia com início agudo caracterizada por muitos sintomas sensitivos e poucos achados clínicos, estando relacionada à descompensação do diabetes (36).

A neuropatia autonômica do diabetes (NAD) é também muito comum. Em geral, os sintomas aparecem insidiosamente, o que podem, em fases iniciais, passar despercebidos se não cuidadosamente questionados (38). Os sinais e sintomas da doença autonômica são relacionados aos sistemas cardiovascular, gastrointestinal, genito-urinário, sudomotor, metabólico e oftalmológico. Esses sistemas denotam evidências de comprometimento isoladamente ou em conjunto (39).

Entre as apresentações clínicas mais comuns da neuropatia, que envolvem o sistema cardiovascular, salienta-se a taquicardia de repouso, a intolerância ao exercício, as arritmias cardíacas e a hipotensão postural. Quando o sistema gastrointestinal é afetado, pode-se observar pirose, disfagia, odinofagia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, diarreia, constipação e incontinência fecal. Os distúrbios genito-urinários incluem bexiga neurogênica, infecções urinárias de repetição, disfunção sexual masculina (impotência sexual e ejaculação retrógrada) e feminina (diminuição de libido e de lubrificação vaginal) (38,39).

As neuropatias focais e multifocais são mais comuns em pacientes idosos com DM2. As focais dos membros muitas vezes têm como fator coadjuvante a compressão nervosa, como, por exemplo, na síndrome do túnel do carpo. Também ocorre envolvimento dos nervos ulnar, mediano, femoral e lateral cutâneo da coxa. Entre os nervos craniais pode ocorrer o comprometimento do III, VI e VII pares cranianos (36).

A neuropatia motora proximal (amiotrofia) pode ser uni ou bilateral. É acompanhada de dores lancinantes, atrofia muscular local, emagrecimento e fraqueza. Uma polineuropatia inflamatória crônica desmielinizante superposta ao diabetes mellitus também é provável de ocorrer com bastante frequência (36).

### **1.2.3 Prevalência das neuropatias**

As neuropatias sensitivas são, de longe, as formas mais comuns entre as neuropatias diabéticas e ocorrem em todos os tipos de diabetes. Um estudo importante, de 1993, sobre a prevalência de diabetes em 6.500 pacientes que consultaram clínicas diabéticas britânicas, relatou uma prevalência de 28,5% para a neuropatia sensitivo-motora crônica (40). Em outro estudo realizado entre os pacientes do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (coorte de prevenção terapêutica primária) observou-se uma variação de prevalência de polineuropatia entre 0,3% e 21,8% (41).

Em estudos realizados nas ilhas Maurício, nos quais a ND foi avaliada junto com screening para DM, a prevalência de polineuropatia distal simétrica (PDS) foi de

8,3%. Nesse estudo, a presença de neuropatia foi definida através de medidas do limiar de sensibilidade vibratória, utilizando-se como diagnóstico de normalidade dados obtidos de indivíduos procedentes do mesmo local e considerando-se diferentes respostas de acordo com a idade (42).

De acordo com Shaw, é muito importante lembrar que quando se avalia a prevalência de neuropatia diabética, a seleção da população em estudo é um importante fator, tendo em vista que pacientes que estão hospitalizados apresentam uma prevalência muito mais alta do que quando pacientes que comparecem a serviços de atendimento primário (42).

#### 1.2.4 Patogênese das neuropatias diabéticas

Vários mecanismos têm sido propostos para definir a patogênese das neuropatias, todos embasados em estudos experimentais e clínicos, de modo que, mais provavelmente, assim como ocorre com outras complicações do diabetes mellitus, vários fatores patogénéticos estão envolvidos, tanto no início como na progressão da doença (43).

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. (26).

Os possíveis mecanismos fisiopatogénicos envolvidos, bem como as interrelações entre eles, estão apresentados na figura a seguir:

Figura 01. Esquema teórico sobre os mecanismos do aumento de estresse oxidativo e suas repercussões na patogênese da polineuropatia diabética



Legenda: V – via; PCD – morte celular programada; AGE – produtos finais de glicação avançada; IAR – inibidores de aldose redutase; GLUT1 – transportador

Fonte: Schmid et al., 2007.

Os resultados do DCCT (1993) sugerem que o fator isolado mais importante no desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes mellitus é a hiperglicemia (41). O aumento dos níveis de glicose no nervo e nas células endoteliais determina alterações nos níveis de lipídios e polióis, além de glicação protéica não-enzimática e disfunção em fatores de crescimento (44,45).

Em vários tecidos não-insulino-sensíveis, a glicose é metabolizada pela via dos polióis, em sorbitol e frutose, respectivamente pela ação das enzimas aldose redutase e desidrogenase do sorbitol. No diabetes mellitus, como resultado da hiperglicemia, a via dos polióis é ativada tanto em neurônios como em células endoteliais, o que leva ao acúmulo de sorbitol intracelular com diminuição compensatória de mioinositol. Portanto, a queda dos níveis de mioinositol associa-se a redução na síntese e turnover de fosfoinositol. Já a depleção de mioinositol em neurônios de ratos diabéticos associa-se a menor atividade da Na-K-ATPase e diminuição da velocidade de condução nervosa, e suplementação de mioinositol na dieta ou o uso de inibidores da aldose redutase revertem estas alterações (46).

Redução no fluxo sangüíneo nervoso, aumento de resistência vascular e menor tensão de oxigênio em nervos ciáticos de ratos diabéticos também têm sido descritos (46). Biópsias de nervos surais de humanos demonstraram alterações vasculares como espessamento de membrana basal, edema e proliferação de células endoteliais, agregação plaquetária e oclusões de vasos (47). Esses dados sugerem que, pelo menos em parte, a perda de fibras mielinizadas característica do diabetes mellitus deve-se a dano secundário à isquemia e hipóxia (47,48).

Uma unificação das hipóteses metabólica e vascular é sugerida. Vários autores acreditam que, precocemente, no início do diabetes mellitus, defeitos metabólicos levam à ativação da via da aldose redutase e sorbitol desidrogenase. O óxido nítrico é um radical altamente reativo, mediador de vasodilatação e neurotransmissor inibitório, sintetizado pela ação da sintetase do óxido nítrico, que é dependente do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH). O fluxo de glicose pela via dos polióis diminui a disponibilidade de NADPH, o que limita reações

dependentes da glutathione e também a atividade da síntese do óxido nítrico, levando à sua depleção. A depleção de óxido nítrico acarreta alterações de fluxo sanguíneo no nervo, o que, por sua vez, diminui a capacidade do nervo em tamponar radicais livres, além de esgotar as reservas energéticas disponíveis. Essa falha energética promoveria o início da neuropatia diabética (49).

O uso de inibidores da aldose redutase, bloqueando a formação de sorbitol e, portanto, impedindo a depleção de NADPH, preveniu o aparecimento de neuropatia diabética em ratos com diabetes por estreptozotocina. A associação desses com o inibidor da sintetase do óxido nítrico (L-NAME) permitiu novamente que os animais desenvolvessem neuropatia diabética, dados que reforçam as teorias de que fluxo contínuo de glicose através da via dos polióis limita a síntese de óxido nítrico por causar depleção de NADPH, e a diminuição de óxido nítrico resulta em vasoconstrição, isquemia e diminuição da velocidade de condução nervosa (50).

Também tem sido sugerido que uma deficiência do fator de crescimento do nervo esteja implicada na patogênese da neuropatia diabética (51). Em ratos com diabetes por estreptozotocina de longa duração, constatou-se correlação entre as alterações no fator de crescimento do nervo e as observadas na inervação miocárdica, avaliada através de métodos radioisotópicos (52).

Com relação a ratos normais desmamados e alimentados com uma dieta deficiente em alfa-tocoferol, foi observada peroxidação lipídica endoneural, que se associou ao desenvolvimento de neuropatia sensitiva (53), o que sugere que o estresse oxidativo em um rato normal produz sinais de neuropatia. A queda do estresse oxidativo poderia ser a principal função dos inibidores da aldose-redutase, assim como a elevação da atividade da glutathione (principal alvo mitocondrial para a detoxificação de peróxido de hidrogênio) e o aumento de radicais de oxigênio reativos (46).

### **1.2.5 Diagnóstico das neuropatias**

#### **1.2.5.1 Neuropatia sensitiva aguda**

A neuropatia sensitiva aguda (NSA) tem alguns sintomas similares aos da neuropatia sensitiva motora crônica, porém existem diferenças muito claras no que se refere ao modo de início, e sinais que acompanham o quadro e prognóstico (36). Uma das queixas mais importantes, em todos os pacientes, é a dor. Também há queixas de perda de peso, depressão e, nos homens, frequentemente disfunção erétil. A dor é referida como constante sensação de queimadura (principalmente nos pés), hiperestesia grave, dor profunda, e muitos pacientes também se queixam de sensações similares a choques elétricos nos membros inferiores. Todos os sintomas ocorrem predominantemente à noite, e as roupas ao toque na pele causam irritação (hiperestesia), afirma Boulton (36).

O exame clínico nos pacientes costuma ser normal. Testes sensoriais mostram alodinia, o exame motor é normal e, algumas vezes, há diminuição dos reflexos tendinosos dos tornozelos. Sinais objetivos de neuropatia às vezes, estão ausentes (36).

A NSA é associada ao controle glicêmico inadequado, que pode seguir-se a episódios de cetoacidose. Em muitos casos também tem sido descrita após súbita melhora do controle glicêmico. O termo neurite insulínica é muitas vezes usado para descrever esse tipo de neuropatia, porém deve ser evitado porque a neuropatia pode ocorrer após controle metabólico com agentes hipoglicemiantes orais. Biópsias de nervo sural de pacientes com neuropatia sensitiva aguda mostram degeneração de fibras mielinizadas e não mielinizadas (36).

#### **1.2.5.2 Neuropatia crônica sensitivo-motora (polineuropatia diabética)**

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, mas o quadro é irreversível e evolui para diminuição e perda da sensibilidade nos pés, para as queixas relacionadas sendo então hipoestesia/ anestesia, ocorrência de úlceras sem dor em membros inferiores e quedas relacionadas ao desbalanço corporal (25). A disfunção neurológica inicia-se nas porções mais distais do sistema nervoso periférico (geralmente nos pés) e se

estende proximalmente por toda a extremidade inferior especialmente, e na superior também (36). Os sinais e sintomas variam conforme o espectro das fibras nervosas envolvidas. O dano às fibras sensoriais grossas produz diminuída sensação ao toque leve e posicional, enquanto o dano às fibras finas produz sensação diminuída de dor e de percepção da temperatura. Geralmente, tanto as fibras grossas como as finas estão envolvidas no processo neuropático do DM (36,54). A fraqueza motora é geralmente de grau leve e ocorre mais tardiamente, envolvendo primariamente os músculos intrínsecos mais distais das mãos e dos pés.

Em outro aspecto, se existe predominância de comprometimento de fibras grossas sensoriais, os pacientes apresentam diminuída propriocepção e senso de posição, além de a sensação de vibração ficar ausente ou reduzida. Sintomas subjetivos de dor e/ou parestesias ou amortecimento estão muitas vezes ausentes, e a neuropatia pode se apresentar somente por uma complicação neuropática tardia, como uma articulação de Charcot ou uma úlcera neuropática. Com um envolvimento grave de fibras grossas, a perda do senso de posição pode resultar em ataxia sensorial, chamada de forma pseudo-tabética da neuropatia diabética. Se a neuropatia envolve primariamente as fibras sensoriais finas, o paciente pode se apresentar com trauma só tardiamente detectado de extremidades (queimaduras dos pés em água quente, úlceras de pés por objetos não percebidos dentro dos sapatos por falta de sensibilidade à dor).

Quanto à lesão de fibras finas pode causar sintomas de amortecimento ou sensação de pés frios, bem como vários tipos de dor espontânea (55, 56). Mais frequentemente, os pacientes apresentam parestesias ou hiperestésias. Às vezes, a dor é descrita como superficial e semelhante a uma queimadura, ou como óssea, profunda e de rasgamento. Frequentemente, a dor é mais intensa à noite, produzindo insônia. Cãibras musculares, que iniciam distalmente e podem subir lentamente, são semelhantes às que ocorrem em outros distúrbios de perda de inervação muscular. Uma vez que o envolvimento de perda de inervação muscular nesses distúrbios pode estar primariamente confinado a fibras nervosas finas, pouco mielinizadas, a velocidade de condução pode não estar dramaticamente impedida, a sensibilidade vibratória pode estar intacta e a fraqueza motora, ausente, ou seja, se

os sintomas trazem o paciente ao médico, em fase inicial, a perda sensorial aferida através de métodos convencionais pode não ser marcante.

A presença de sintomas dolorosos na ausência de déficit neurológico marcado parece algo paradoxal; contudo a dor pode significar regeneração nervosa, a qual pode começar antes de degeneração significativa. A maioria dos pacientes com neuropatia diabética apresenta sintomas leves ou não os apresenta, aparecendo a neuropatia como déficit neurológico detectado ao exame físico ou com complicação resultante de alterações neurológicas assintomáticas (54).

O exame clínico geralmente revela um déficit sensitivo com distribuição originada nas regiões plantares dos pés e direcionando-se para as pernas (distribuição em meias). Por vezes os sinais de disfunção motora estão presentes, com fraqueza dos músculos menores e reflexos ausentes no tornozelo. Consequentemente, pacientes com neuropatia sensitivo-motora estão em risco de grandes ferimentos indolores em seus pés (57).

Pacientes com neuropatia do diabetes frequentemente evoluem para um grau de desnervação de seus membros inferiores que quase determina a anestesia. O cuidado desses pacientes sem sensação de dor é um desafio novo, pois com a sensação reduzida, as terminações dos nervos ainda viáveis são estimuladas apenas com pressões maiores, uma vez que a perda da dor diminui a motivação para prevenir a pressão local, o que propicia a não cicatrização das lesões (56).

### **1.2.6 Avaliação diagnóstica**

Na avaliação diagnóstica de neuropatia diabética sensitivo-motora, inicialmente é necessário excluir outras causas secundárias de polineuropatia, como hipotireoidismo descompensado, hanseníase, deficiência de vitamina B12, disproteinemias, anemia, uso de drogas potencialmente neurotóxicas, sinais de compressão medular, afirma Schmid H (43). Além desses, existem inúmeras evidências que comprovam que o etilismo aumenta o risco para desenvolvimento de neuropatia. Na maioria das pesquisas realizadas com pacientes portadores de

Diabetes Mellitus tipo 2, verifica-se que a doença se apresenta com mais frequência e é mais grave nos pacientes que fazem uso de bebidas alcoólicas, o que ocasiona muitas vezes um fator de confusão de diagnóstico ou leva à inconclusão dos dados (59).

Quanto aos testes para as NDs, é preciso ter em mente que ela é um distúrbio complexo porque pode comprometer diferentes grupos de fibras nervosas em diferentes pessoas. Um indivíduo pode ter apenas uma anormalidade no teste que estima o limiar de percepção vibratória, o qual avalia fibras grossas, enquanto outro pode apresentar predominantemente uma neuropatia das fibras nervosas finas. Essas características da neuropatia do diabetes causam problemas quando se pensa em selecionar um único teste para avaliar um paciente num estudo. Além disso, a medida da função neurológica é também complicada pela natureza dos testes – em muitos deles o indivíduo examinado participa interpretando a natureza de um determinado estímulo. A subjetividade envolvida pode levar a uma baixa reprodutibilidade. Tal ocorre, por exemplo, quando se mede o limiar de sensibilidade vibratória, no qual o paciente é solicitado a diferenciar tato leve de sensação vibratória (42).

#### **1.2.6.1 Diagnóstico neurofisiológico**

Os testes eletrofisiológicos têm importante papel na detecção, caracterização e avaliação da progressão das diferentes formas de neuropatia diabética. Nos estudos de condução nervosa, os nervos sensitivos ou motores são estimulados com o subsequente registro do potencial de ação sensitivo ou motor. O estudo neurofisiológico avalia adequadamente fibras grossas (mielinizadas) e, dos vários parâmetros que são úteis para a avaliação da neuropatia, geralmente utilizam-se a latência, a velocidade de condução e a amplitude (59).

O envolvimento de fibras finas e não-mielinizadas, tal como ocorre nas neuropatias caracterizadas por dor, não é claramente evidenciado por esse 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 estendem-se para os membros superiores (56).

Considera-se, assim, portador de polineuropatia diabética em estudos neurofisiológicos, o paciente que apresenta alteração da condução (velocidade, amplitude ou latência) em pelo menos dois nervos (36,56).

#### **1.2.6.2 Teste de sensibilidade vibratória**

Nesse aspecto, têm sido feitas avaliações parcialmente subjetivas com a técnica do diapásio de 128hz (figura 2) e, mais objetivamente, com aparelhos como o biothesiometer, o Vibraton II e o euroesthesiometer (56,60).

Utiliza-se um diapásio de 128Hz (imediatamente após ter sido submetido à vibração) na segunda falange e, dorsalmente, no primeiro pododáctilo de um dos pés, com o paciente em decúbito dorsal, como na figura a seguir.

**Figura 2: Teste do limiar de sensibilidade vibratória – Diapásio 128Hz.**



Fonte: Schmid et al, 2003.

O indivíduo sem comprometimento importante da sensibilidade vibratória perceberá a vibração, e será solicitado, então, a informar quando deixar de percebê-la. Nesse momento, o examinador muda a posição do diapásio, transferindo-o para a segunda falange distal do primeiro dedo de sua mão, e passa a contar o tempo até que o paciente perceba a ausência de vibração. Durante um período de dez segundos, o examinador perceberá as vibrações; se o período

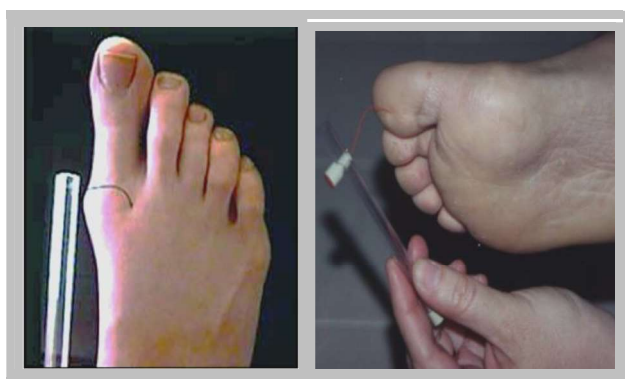
for maior, a sensibilidade vibratória do paciente estará comprometida. Pacientes com comprometimento marcado de fibras grossas não percebem a vibração. Devido à simplicidade desse teste, ele pode ser utilizado em associação com outras medidas na avaliação da presença de neuropatia, como recomendado, por exemplo, no escore de rastreamento de Michigan (61).

Já o Biothesiometer é um instrumento eletromecânico que vibra de acordo com uma escala própria, em que os valores do teste são dados em volts e permite avaliar as fibras sensitivas grossas mielinizadas quantitativamente. Embora avalie a sensibilidade vibratória da mesma forma que o diapasão, possui a vantagem de poder quantificar o limiar de percepção vibratória. Além disso, é capaz de detectar alterações de sensibilidade mais precocemente que o diapasão e apresenta melhor reprodutibilidade (o diapasão tem grande variabilidade interexaminador) afirmam Armstrong e Young et al. (60). Estes autores observaram que 25 volts é o ponto de corte para a presença de pé em risco de ulceração neuropática. Entre 11 e 25 volts, a sensibilidade vibratória está diminuída, mas o risco para ulceração neuropática é menor.

#### 1.2.6.3 Teste de Sensibilidade Tátil

A sensibilidade pode ser avaliada pelo monofilamento de Semmes-Weinstein (SW) – estesiometria, como mostra a figura 03.

**Figura 03:** Monofilamento de Semmes-Weinstein – Teste do Limiar de Sensibilidade Tátil (monofilamentos)



Fonte: Lavery et al. 2004 e Schmid H. 2003.

A estesiometria é um método eficaz para detectar pés diabéticos em risco de ulceração, conforme Kumar et al. (62). 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 têm sido recomendados para avaliar se o pé de pacientes diabéticos está em risco de ulceração e amputação, tendo sido recomendados com essa finalidade no International Consensus on the Diabetic Foot. Quando o monofilamento foi aplicado nos pontos de maior pressão na região plantar do pé e num ponto do dorso do pé, Armstrong observou que o resultado de mais de três erros nos dez pontos testados correspondeu à ocorrência de pé em risco de ulceração neuropática (63).

No instrumento de avaliação de neuropatia proposto pelo grupo da Universidade de Michigan, o monofilamento é aplicado no mesmo local do diapasão, porém com o pé apoiado, e a valorização dos erros (insensibilidade) é realizada de acordo com os dados (61). Outros pontos são usados em outros estudos da literatura (63-66).

#### **1.2.6.4 Teste 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. Comparada com a medida do limiar de sensibilidade vibratória, essa técnica apresenta desempenho superior (67). Os resultados se correlacionam com a variabilidade da frequência cardíaca (68).

Um teste mais grosseiro é utilizado na prática: solicita-se ao paciente informar se a temperatura é fria ou morna, utilizando como padrão de frio o cabo do martelo de exame neurológico (de metal) e como padrão de morno, a parte de borracha (36).

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

Avalia o comprometimento de fibras grossas e finas. Os resultados se correlacionam com a velocidade de condução nervosa motora e sensitiva e com os limiares de percepção térmica e dolorosa (69-71).

### **1.2.7 Evolução 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. Dick et al. (36,37) 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 comprometimentos leve e grave.

Outra abordagem que permite o estadiamento foi elaborada pela Universidade de Michigan e recentemente validada pela avaliação dos resultados dos exames dos pacientes que participaram do DCCT e EDIC (61,72). Nessa, inicialmente o paciente é submetido a um questionário simples e ao 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, ele 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 relaciona com o de Dick, embora não avalie neuropatia autonômica.

De tal maneira, experiências adquiridas na aplicação dos testes clínicos (DCCT e EDIC) têm mostrado que os testes são reprodutíveis (72). Quando o paciente apresenta escore maior ou igual a 2, 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 ele já comparece com complicações crônicas, entre as quais uma úlcera nos pés que lhe passa despercebida. Essa preocupação deve ser transferida ao paciente, aos seus familiares e a cada membro de uma equipe de atenção a pessoas com diabetes e a identificação deve ser o mais precoce possível na rotina de um trabalho que se propõe a ser realmente preventivo.

Toda a equipe que atende diabéticos tem obrigação de estar consciente da importância da prevenção do pé diabético e, sobretudo, ter conhecimento dos sinais, sintomas e opções de conduta. É aconselhável o exame dos pés contínuo, com a monitorização periódica das condições angioneurotróficas de pés e pernas. O paciente deve ser informado sobre as complicações da neuropatia diabética, ressaltando-se a morbidade e a mortalidade por elas provocadas. Identificação e redução dos fatores de risco, melhoria dos cuidados com os pés, utilização de medidas preventivas, como uso de calçado para a proteção dos pés, palmilhas de acomodação e amortecimento, remoção dos calos e lubrificação da pele são condutas necessárias para a identificação do risco e a informação ao paciente (73-75).

### **1.2.8 Tratamento neuropatia diabética**

De acordo com Callaghan et al. e Boulton A., o controle da glicemia diminui substancialmente o desenvolvimento de neuropatia em pacientes com diabetes do tipo 1, e o efeito é provavelmente muito menor em pacientes com diabetes tipo 2. (25,36). Visando atuar sobre a patogênese, o tratamento que tem sido utilizado é o

ácido tióctico (um anti-oxidante potente), o qual tem mostrado ser eficaz para o tratamento da dor em ensaios clínicos randomizados (76). O tratamento medicamentoso visa, sobretudo, ao controle da dor, portanto também utiliza agentes antiinflamatórios, opióides e antidepressivos tricíclicos (amitriptilina ou imipramina). Outros agentes que podem ser usados são o tramadol e a gabapentina. Devido à ocorrência de vasculite em alguns casos, terapia imunossupressora pode ser iniciada, tanto com corticosteróides em altas doses como com imunoglobulina endovenosa (36).

### **1.3 DIABETES MELLITUS E DEPRESSÃO**

Estudos sobre depressão em muitos países ocidentais têm demonstrado que é um transtorno frequente e que a prevalência anual na população em geral varia entre 3% e 11% (77-79). Considerando que a presença de depressão tem mostrado ser um forte preditor de desenvolvimento do DM2 (80), estudos vêm sendo realizados avaliando a associação entre a depressão e Diabetes Mellitus. A associação é encontrada, e pacientes diabéticos com depressão apresentam um risco cerca de 1,5 vezes maior de mortalidade do que os pacientes com diabetes sem depressão (81).

Em 2001, Anderson RJ et al., realizaram meta-análise, em que estimaram a probabilidade e a prevalência de depressão clinicamente relevantes em adultos com diabetes tipo 1 ou diabetes tipo 2: observaram que a depressão em diabéticos foi duas vezes maior do que em pessoas não diabéticas. Além disso, mostraram que a prevalência da depressão comórbida foi significativamente mais elevada em amostras clínicas (32%) do que na comunidade (20%) (82).

Segundo Abrahamian et al., cerca de 20% a 30% dos pacientes com diabetes, apresentam distúrbios psiquiátricos ou problemas psicológicos o que sugere que estes distúrbios possam ter alto impacto em recorrências de comorbidades e diversas complicações sistêmicas (83).

#### **1.3.1 Prevalência da depressão em diabéticos**

Em 2000, pesquisadores encontraram uma prevalência de 30% de sintomas depressivos em uma população de afro-americanos diabéticos de ambos os sexos, com idade média de 35 a 75 anos, em um estudo transversal. (84). Em 2009, Yoshida S. et al. (85), em um estudo realizado no Japão, envolvendo 197 pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, demonstrou que a presença de sintomatologia depressiva estava presente em 36,4% pacientes diabéticos. Em 2010 Sulaiman et al., em um

estudo nos Emirados Árabes Unidos, estimou alta prevalência de transtornos psicológicos em 347 pacientes diabéticos, e encontrou possíveis problemas de saúde mental em 12,5% desta população (86). Em 2011, no estudo de Papelbaum M. (87), envolvendo 70 pacientes com diabetes mellitus do tipo 2, ele encontrou a presença de depressão em 18,6% dos participantes dos estudo.

Já Anderson RJ et al. (82) observou que a depressão foi significativamente maior em mulheres com diabetes mellitus (28%) do que em homens diabéticos (18%), afirmando que a presença de diabetes dobra as chances da depressão como uma comorbidade nas mesmas. Da mesma forma, o sexo feminino foi um importante fator de correlação aos sintomas depressivos no estudo de Moreira et al. em 2009 (88). Em 2010 Sulaiman et al. (86), também constatou em seu estudo que os sintomas depressivos estão presentes, em sua grande maioria, em mulheres (65,4%) com idade média de 53,2 (+/-14,6) anos. No estudo de Vileikyte (89), a maioria da população (70%) era composta por homens com idade média de 62 anos, e foi observado que os entrevistados com maior escolaridade relataram menos sintomas depressivos.

Ainda, no estudo de Yoshida et al. (85), a idade, sexo, estado civil, tipo de diabetes, necessidade de insulina, duração da diabetes, hemoglobina A1c (HbA1c) e a presença de nefropatia não diferiram significativamente entre o grupo dos pacientes diabéticos tipo 2 com e sem depressão.

Por outro lado, Raval et al. (90), buscou número de pacientes com depressão de diferentes graus entre 300 pacientes. Usou o modelo de regressão logística binária para examinar a associação entre variáveis preditoras e risco de depressão em pacientes com DM2, em pacientes de ambos os sexos, sendo 49% do sexo masculino com duração média da diabetes de 8 (4-13) anos. Os resultados de Raval et al. (90), mostraram que 68 pacientes (23%) preencheram os critérios para depressão maior, 54 (18%) para a depressão moderada e os 178 restantes (59%) não tinham depressão clinicamente significativa. A depressão nos pacientes DM2 foi fortemente associada com a idade > 54 anos, obesidade central, neuropatia, nefropatia, doença vascular periférica, presença de pé diabético e carga de

comprimidos utilizada ( $> 4$ ). No entanto, a probabilidade de depressão não foi significativamente relacionada com a duração de diabetes e utilização de insulina.

Quanto a Schmitz N et al. (91), identificou a prevalência de depressão maior e depressão menor em 8,7% e 10,9% respectivamente, em 2003 pacientes com diabetes auto-referido. A gravidade do diabetes e fatores de comportamento de saúde mostraram estar associados com a depressão e incapacidade grave, cuja prevalência foi de 6,7% nesses pacientes. O menor apoio social foi associado com depressão para as mulheres, mas não para os homens. Os autores evidenciam que fatores comportamentais e fatores específicos do diabetes podem ter um efeito direto sobre a depressão e incapacidade física.

### **1.3.2 Depressão e fatores de risco para o diabetes**

Relatos informam sobre a existência de muitas evidências de que a depressão é um fator de risco para desenvolvimento de diabetes. Pesquisadores determinaram em estudo prospectivo de base populacional, a depressão e risco de aparecimento de diabetes tipo 2 e mostraram que sinais de transtorno depressivo maior aumentam o risco de aparecimento de diabetes tipo II (92).

Outro estudo conduzido no Japão acompanhou 41 casos de diabetes tipo 2, identificados durante 8 anos de seguimento em uma população masculina de trabalhadores. Depois de controlar outros fatores de risco conhecidos para diabetes tipo 2, uma análise de risco proporcional indicou que os indivíduos que apresentavam níveis moderados ou graves de sintomas depressivos no início do estudo tinham um risco 2,3 vezes maior de ter diabetes tipo 2 na pesquisa do que aqueles que não foram deprimidos, constatou Kawakami et al. (93).

Mais recentemente, um estudo prospectivo conduzido na Noruega, em 37.391 pacientes durante 10 anos de seguimento, mostrou que a presença de sintomas depressivos e de ansiedade precede o início do diabetes. Os resultados mostraram que sintomas de depressão e ansiedade surgem como fatores de risco para o aparecimento da diabetes tipo 2, independente de fatores de risco estabelecidos

para a diabetes, como fatores socioeconômicos, fatores de estilo de vida e os marcadores da síndrome metabólica (94).

Já no estudo transversal de Collins et al. (95), em 2049 indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, houve evidências significativas de níveis elevados de sintomas de ansiedade e depressão em 32,0%. Os resultados deste estudo comprovaram que complicações do diabetes, tabagismo, incerteza sobre o controle glicêmico e alcoolismo, foram os fatores de risco, tanto para maior ansiedade como para os escores de depressão na análise multivariada. Todavia, o melhor status socioeconômico e idade foram fatores de proteção para os menores escores de ansiedade e de depressão. Tipo de diabetes, o uso de insulina, estado civil, não foram preditores significativos para escores de ansiedade e depressão.

Também resultados de oito anos de estudo longitudinal em Taiwan em DM2 mostraram que o aumento do número de complicações diabéticas macrovasculares e fratura de quadril são significativamente associados a um maior risco de aparecimento da depressão em diabéticos idosos (96).

Castillo-Quan et al. demonstrou que algumas das anormalidades documentadas em pacientes diabéticos e em modelos animais como as alterações de serotonina e noradrenalina, os aumentos de cortisol pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e agentes tróficos como o fator neurotrófico derivado do cérebro, através de glicogênio sintase-quinase-3, poderiam explicar a associação entre depressão e diabetes (97).

Em 2013, pesquisadores publicaram um estudo em que avaliaram a substância branca da região anterior da cápsula interna do córtex pre frontal em estudo de caso controle (incluindo pacientes saudáveis, com e sem depressão não DM e pacientes diabéticos com e sem depressão), através de anisotropia fracionada. Como resultado, indivíduos com alta classificação de depressão e níveis elevados de HbA1c, mostraram os menores valores de anisotropia fracionada na região anterior da capsula interna direita, sugerindo que as alterações da substância

branca na região anterior da capsula interna podem ter implicações para as manifestações clínicas da associação depressão e diabetes (98).

### **1.3.3 Depressão e uso de medicação antidiabética**

Outro aspecto a ser destacado é que o próprio tratamento do DM parece interferir com a presença e a evolução de sintomas depressivos (99). Sulaiman et al. (86) encontrou uma forte correlação do estado de saúde mental com o uso de hipoglicemiantes orais e as terapias de hipolipemiantes. O mesmo aconteceu com Papelbaum M et al, que revelou em seu estudo, que os pacientes diabéticos tipo 2, com depressão, apresentaram maiores taxas de uso de insulina do que aqueles sem depressão.

Estudo de Berge LI et al. (100), com pacientes diabéticos da Noruega, investigou o risco de depressão em diferentes tipos de tratamento para o diabetes e em subgrupos divididos conforme a idade e sexo. Foi constatado, então, que não existem grandes diferenças no risco de acordo com a idade para as pessoas que recebem insulina em monoterapia, enquanto que foi encontrada uma associação significativa e inversa entre a idade e o risco de receber antidepressivos para os que receberam agentes orais antidiabéticos. O risco foi igualmente aumentado entre homens e mulheres.

Há também uma relação entre depressão e piores desfechos nos pacientes diabéticos, o que pode ser explicado, em parte, pela menor atenção à saúde e menor adesão ao tratamento, característicos dos pacientes com depressão. Alguns estudos sugeriram melhor controle glicêmico com o tratamento da depressão, embora na prática, um melhor controle metabólico seja difícil de atingir porque os pacientes submetidos a tratamento com drogas antidepressivas frequentemente aumentam seu peso corporal (101,102).

### **1.3.4 Depressão e controle metabólico**

A comorbidade depressão em pacientes com diabetes foi verificada pelo estudo de Papelbaum et al. como uma das possíveis causas de um controle glicêmico inadequado (87), tendo em vista que a falta de controle glicêmico pode ser

justificada devido ao fato que pacientes deprimidos também se mostravam menos propensos a ter adesão aos regimes de cuidados prescritos (86).

Robertson SM et al. mostraram em 85 pacientes que os com diabetes mal controlado mas em tratamento, apresentavam níveis mais elevados de sintomas de ansiedade, depressão e estresse. Após as intervenções de gestão dos autocuidados com o ajuste para características de base, a depressão foi inversamente associada com a eficácia do controle do diabetes mellitus (103).

Por outro lado, Sulaiman et al., em seu estudo, também verificou que pacientes deprimidos tendem a ter auto-cuidados de pior qualidade (86), o que sugere que a coincidência de transtornos mentais e diabetes mellitus trazem influências desfavoráveis tanto ao controle metabólico como às complicações tardias (98).

No estudo transversal de Stanković Z, Jašović-Gašić M, Zamaklar M, (2011) a gravidade dos sintomas depressivos foi significativamente correlacionada com o nível de HbA1c em pacientes diabéticos com depressão, assim como os resultados de Papelbaum et al., que observou que os pacientes com diabetes tipo 2 que apresentaram depressão, quando comparados aos que não apresentaram um transtorno de humor, evidenciaram níveis mais elevados de hemoglobina Glicada (80,87).

Também Gary et al. (84) relataram os resultados de um estudo transversal envolvendo 183 afro-americanos diabéticos com sintomas depressivos graves, os quais mostraram significativas relações entre os sintomas depressivos e maiores níveis séricos de colesterol e triglicerídios. Semelhante, embora de forma menos significativa, relações foram encontradas com maiores níveis de HbA1c, pressão arterial diastólica e colesterol LDL. Contudo, um segundo estudo longitudinal realizado por Gary et al em 2005, visou avaliar a relação do controle metabólico e sintomas de depressão desses mesmos indivíduos. Os resultados, então, mostraram que não houve associação estatisticamente significativa entre linha de base ou

alteração dos sintomas depressivos e controle metabólico ao longo de três anos (104).

Por outro lado, a análise transversal de Glassy CM, et al. (2010) envolvendo 164 pacientes latinos de baixa renda na faixa etária de 18 e 83 anos, encontrou uma associação de escores elevados de depressão com fatores de risco cardiovascular, índice de massa corporal (IMC), estado de diabetes, níveis séricos de colesterol e de triglicerídios (105).

Em 2013, Ting RZ et al. (106), em estudo prospectivo de sete anos realizado na China, avaliando a associação de risco de depressão grave com mortalidade prematura e doenças cardiovasculares em uma coorte de 7835 pacientes diabéticos tipo 2, observou elevação do LDL-colesterol em pacientes deprimidos, constatando que a depressão foi associada com um aumento de duas a três vezes ao risco de doença cardiovascular incidente, especialmente acidente vascular cerebral.

Estudo com 126 pacientes ambulatoriais com diabetes tipo 2, que foram identificados pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI), mostrou que o sofrimento emocional é significativamente associado com a “gravidade” dos sintomas depressivos, independente da gravidade das complicações e do controle glicêmico. (107).

Segundo dados de Moreira et al (99), apenas um em cada três pacientes diabéticos com depressão acabam recebendo o tratamento psiquiátrico. De acordo com o autor, a possibilidade de sobreposição de sintomas e a ausência de medidas adequadas para a avaliação das alterações do humor no DM facilitaram esse subdiagnóstico. Contudo estudos demonstram que as Intervenções terapêuticas direcionadas com tratamento farmacológico ou psicoterápico foram descritas como eficazes em DM (108), sendo fundamentais para melhorar o quadro depressivo associado (99).

Lustman et al. (109), mostraram, em estudos com a fluoxetina, que a mesma se mostrou um agente seguro e eficaz na terapêutica para os sintomas de

depressão maior, reduzindo efetivamente a gravidade da depressão em pacientes diabéticos, já que o tratamento produziu uma tendência para um melhor controle glicêmico.

### **1.3.5 Depressão e complicações diabéticas**

Sulaiman et al., em seu estudo, encontrou uma forte correlação entre o estado de saúde mental e complicações diabéticas. As complicações do diabetes estiveram presentes em 24% dos pacientes, principalmente na forma de retinopatia, doença vascular periférica e neuropatia periférica. Uma análise de regressão logística foi realizada, com um total de 596 pacientes com diabetes tipo 2, com complicações como a variável preditora e a probabilidade de depressão como a variável dependente. Os resultados também demonstraram que a presença de duas ou mais complicações foi associada significativamente à depressão, especialmente neuropatia e nefropatia (86).

No estudo prospectivo de Sieu N. et al., (2001), a gravidade da depressão foi relacionada com um aumento do risco de retinopatia incidente, bem como tempo de retinopatia incidente, em 5 anos de acompanhamento, o que mostrou que pacientes diabéticos com comorbidade depressão têm um risco significativo mais elevado de desenvolvimento de retinopatia diabética (110).

Complicações macrovasculares, principalmente a doença arterial coronariana (DAC), a doença vascular periférica a disfunção erétil, e a capacidade produtiva, também parecem correlacionar-se positivamente com sintomas depressivos, achado com o qual também concordam Moreira et al.,(2003) que, em seu estudo, apontou a retinopatia e a nefropatia como as principais complicações relacionadas com os sintomas depressivos (99).

O estudo de Yoshida S. et al. (2011), buscou identificar os fatores independentemente associados com a depressão em 197 pacientes japoneses com diabetes tipo 1 e tipo 2, e após o controle de potenciais fatores de confusão, os

resultados mostraram, especificamente que a neuropatia diabética foi associada com depressão, independentemente da idade, condição de gênero, estado civil, apoios sociais, qualidade de vida, tipo de diabetes, duração da diabetes, HbA1c, e uso de insulina (85).

Em outro estudo, prospectivo, no período de 2000 à 2007, a depressão maior associou-se a um risco duas vezes maior de incidência de úlceras nos pés de diabéticos, sendo verificada em uma coorte que incluiu 3.474 adultos com diabetes tipo 2, sem úlceras, pé diabético prévio ou amputação (111).

Em 2010, Gonzalez et al. também examinaram a relação entre sintomas de depressão e desenvolvimento de úlceras diabéticas nos pés em 333 pacientes com neuropatia periférica diabética e observaram que, em pacientes que já apresentavam histórico de úlcera prévia, o risco de ulceração do pé foi quatro vezes maior, em comparação com aqueles sem história prévia de úlcera nos pés. A presença de depressão foi significativamente relacionada com o desenvolvimento das primeiras úlceras dos pés, mas não com as úlceras recorrentes, sendo essa relação independente de fatores de risco biológicos e de autocuidado dos pés (112).

E mais Vileikyte, L. (2005) além de evidenciar fortes evidências da gravidade da neuropatia periférica diabética e sintomas depressivos em 494 pacientes diabéticos, avaliou os potenciais mediadores para essa associação, na qual constatou que pacientes com diabetes tipo 2 e com mais complicações crônicas diabéticas, relataram significativamente mais sintomas depressivos (89).

No estudo de coorte retrospectivo de 2000 a 2004 de Williams LH et al., (2011) com 531.973 pacientes com DM, os resultados chamam a atenção para associação da depressão diagnosticada com um risco 33% mais elevado e a alta incidência de amputação não traumática de membros inferiores (transtibial e acima) em pacientes diabéticos (111).

Moreira et al. (2007), em um estudo para estabelecer a frequência de comorbidades psiquiátricas em uma amostra de diabéticos com polineuropatia

simétrica distal, verificou que entre 65 pacientes com DM e presença de polineuropatia simétrica distal as desordens psiquiátricas, como episódios de depressão maior, são mais frequentes, contudo a gravidade dos sintomas depressivos se correlacionou positivamente com a presença de sintomas polineuropatia simétrica distal, mas não com a gravidade dos sinais de polineuropatia simétrica distal (114).

Em 2009, em outro estudo, Moreira et al. avaliou o impacto dos sintomas depressivos e da dor neuropática na qualidade de vida em 204 pacientes diabéticos tipo 2, com polineuropatia distal diabética. Constatou uma relação positiva entre sintomas depressivos e o grau de comprometimento neuropático (sinais de neuropatia) e de sintomas neuropáticos. De acordo com o autor, pacientes com polineuropatia distal diabética (PNDD) apresentaram escores mais altos no Inventário Beck de Depressão. Tais condições alteraram significativamente a qualidade de vida dos pacientes, pois no estudo foram observados escores mais baixos de qualidade de vida, principalmente nos domínios físico e ambiental do instrumento psicométrico simplificado, criado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) - WHOQOL-bref. (88).

### **1.3.6 Rastreamento de sintomas de depressão**

O Inventário de Beck Depressão (BDI) é um teste de rastreio eficaz para a depressão maior em pacientes diabéticos (115). A versão brasileira do Inventário de Beck Depressão (116), que é amplamente empregado em pesquisa e práticas clínicas, já foi adequadamente traduzida e validada em uma população brasileira (117,118). Além disso, ele também já foi validado pelo estudo de Lustman et al., que envolveu 172 pacientes com DM2, pacientes com e sem uso de insulina com uma taxa de prevalência para depressão de 20%. Os resultados mostraram sensibilidade positiva e valor preditivo para identificar mais de 70% dos pacientes diagnosticados com depressão maior e ainda fornecer a certeza de que existem 70% de chances de uma pessoa positiva para a triagem realmente apresentar o transtorno psiquiátrico (115).

O Inventário de Beck é um questionário com 21 itens – a gravidade de cada item é pontuada de zero a três – e se presta à quantificação de sintomas e atitudes depressivas características na semana prévia da avaliação (117). De acordo com Gorestein e Andrade, os escores podem variar de zero a três, e os itens da escala estão relacionados à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto-depreciação, auto-acusações, idéias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido (117).

“A soma dos escores dos itens resulta em um escore total equivalente à intensidade da depressão, que pode ser classificada como mínima, leve, moderada e grave” afirmam Fensterseifer L, Werlang BSG (118).

Em 2009, Nascimento et al. demonstraram, em um estudo transversal, alta confiabilidade do Inventário de Depressão de Beck para detecção de sintomas de depressão em 40 pacientes diabéticos do tipo 2, da Liga de Controle de Diabetes da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foi observada correlação significativa entre cortisol urinário elevado e o Inventário de Depressão de Beck positivo para depressão (Spearman,  $r=0.523$ ,  $p<0.001$ ) (119).

O Patient Health Questionnaire depression module (PHQ-2) também é usado na prática como teste de rastreio inicial para o episódio depressivo maior. É constituído de apenas duas questões que avaliam a probabilidade de o paciente vir a desenvolver a presença de alguma ou de uma grande desordem depressiva. O PHQ-2 questiona sobre a frequência de humor deprimido e anedonia nas últimas duas semanas, marcando cada um como 0 ("nada") a 3 ("quase todos os dias"). Completado por 6.000 pacientes em oito clínicas de cuidados primários e sete de obstetrícia ginecologia, apresentaram uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 92% para depressão maior (120).

Outro estudo também procurou validar dois itens de identificação de casos de depressão em comparação a aos outros instrumentos já validados, utilizando um programa de diagnóstico de entrevista rápida como um critério para o diagnóstico de depressão maior. Participaram 536 adultos de uma clínica de atendimento de urgência e os resultados mostraram uma resposta positiva para o instrumento de dois itens que apresentou uma sensibilidade de 96%, e uma especificidade de 57%, evidenciando que as duas perguntas do instrumento de detecção de casos são úteis e rápidas para a detecção de depressão em atenção primária (121).

### **1.3.7 Importância da intervenção da depressão no diabetes**

Em 2010, Gonzalez evidenciou que intervenções que tinham como alvo a depressão e autocuidados dos pés podiam maximizar a probabilidade de sucesso na prevenção de úlceras de pé (112). Jain R et al., (2011) analisaram as muitas semelhanças fisiológicas entre a dor neuropática periférica diabética (DPNP) e a ocorrência de depressão e ansiedade, e concluíram que o rastreio, diagnóstico e tratamento da comorbidade, depressão e ansiedade de forma otimizada não apenas determina melhora na qualidade de vida, mas também tem impactos positivos para a dor nas DPNP (122).

Sulaiman N, et al. (2010), levantaram a possibilidade de que a melhora da saúde mental como parte de um plano de gestão abrangente para diabetes podia melhorar os resultados a longo prazo global desses pacientes (86). O estudo de LuDMan et al constatou entre 214 pacientes com DM e depressão que melhorias na eficácia nos auto-cuidados, foram significativamente relacionadas a melhorias na depressão e melhora precoce na confiança para manter as mudanças de estilo de vida, mesmo durante períodos de estresse (123).

Também o estudo de Morgan MA et al. (2013), mostraram a diminuição dos sintomas depressivos após seis meses de intervenção em pacientes com DM tipo 2 e doença coronária ou ambas. O grupo de intervenção apresentou uma significativa melhora nos sintomas classificados como moderados a graves, e foi salientado que a ativação comportamental, medicação antidepressiva e encaminhamentos para

profissionais de saúde mental e programas de exercícios resultaram em adesão às diretrizes de tratamento e de intensificação do tratamento para a depressão em seis meses (124).

#### 1.4 NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA, INSTABILIDADE E DEPRESSÃO.

Menz HB et al., em um estudo de caso controle que avaliou 60 pacientes idosos, saudáveis e com neuropatia diabética periférica, demonstrou que as pessoas idosas com DPN têm uma capacidade diminuída para estabilizar seu corpo ao andar em superfícies irregulares, mesmo se adotarem um padrão de marcha mais conservadora (125). Da mesma forma Lafond et al., em um experimento com uma população idosa, sendo que 11 indivíduos eram DM2 e 20 indivíduos saudáveis, demonstrou que os mecanismos posturais estão prejudicados nas articulações do tornozelo em pacientes que desenvolvem neuropatia sensorial diabética (126).

Em outro estudo, realizado por Sales, KLS, Souza LA, Cardoso VS (2012), em uma amostra pequena de 30 pacientes com e sem neuropatia diabética, evidenciou-se que a neuropatia periférica influenciou negativamente a manutenção do equilíbrio estático nas amplitudes de oscilações no plano frontal e sagital, nas condições com e sem visão, quando comparado com os outros grupos sem neuropatia diabética ( $P=0,001$ ). O risco para quedas aumentou, principalmente quando em visão diminuída ou prejudicada sendo que os pacientes em estudo possuíam médias semelhantes de idade, o que se descartou a possibilidade dessas diferenças serem atribuídas ao processo natural de envelhecimento (127). Um estudo com pacientes DM1 e controles, pareados pela mesma faixa-etária e pelo mesmo tempo de duração de diabetes, apontou que a neuropatia exerce um efeito significativo sobre a marcha e postura desses pacientes (128).

Mais recentemente, em julho de 2013, um estudo realizado com uma população de mulheres com e sem neuropatia diabética periférica (NDP) mostrou que indivíduos com NDP apresentaram um menor equilíbrio funcional quando comparados ao grupo sem NDP ( $P=0,001$ ), concluindo os autores, que as alterações no sistema de controle postural devido a NDP podem levar esses indivíduos a um maior risco de quedas e prejuízos funcionais (129).

Em contrapartida, a análise realizado por Fulk et al. sugeriu que o diabetes, por si só, pode influenciar negativamente o sistema de controle postural e que a neuropatia periférica pode não ser a única causa do comprometimento do equilíbrio em pessoas com diabetes, situação que chama a atenção dos clínicos, tendo em vista que indivíduos com diabetes em uma fase inicial do processo da doença, quando eles ainda não desenvolveram a neuropatia periférica também podem apresentar risco de diminuição do equilíbrio, e tendência a quedas (130).

Estudo de Vileikyte et al. (89) mostrou associação entre os testes clínicos de gravidade neuropática (NDS - Neuropathy Disability Score / Escore de Comprometimento Neuropático na versão traduzida, e o VPT- Vibration Perception Threshold) e sintomas depressivos. Cada conjunto de sintomas (dor, instabilidade e sintomas de sensibilidade reduzida nos pés) foi independentemente associado com sintomas depressivos e, juntos, relacionaram-se a indicadores de gravidade de neuropatia diabética e os escores de depressão. A observação de que apenas sintomas de instabilidade e a sensibilidade reduzida nos pés (não dor) representaram a associação entre VPT e escores de depressão, enquanto que cada um dos três conjuntos de sintomas mediou a associação entre Escore de Comprometimento Neuropático (NDS-S) e depressão, foi inteiramente consistente com a patologia subjacente à neuropatia, já que os sintomas de instabilidade e sensibilidade reduzida nos pés pertencem à modalidade sensorial de vibração, VPT, a qual representa disfunção das grandes fibras nervosas mielinizadas, sendo a dor um sintoma relacionado com a fibra pequena, e sendo capturado pelo NDS-S (40).

Segundo Jain et al., embora a associação entre a dor neuropática e depressão em pacientes com diabetes venha sendo documentada com frequência, o surgimento de instabilidade como sintoma que tem sido mais fortemente associada com sintomas depressivos, merece atenção, já que a presença de instabilidade pode representar um caminho importante que liga neuropatia aos sintomas depressivos. Conforme os autores, a instabilidade é comum e penosa para os pacientes, pois cerca de 23% de informações de problemas de equilíbrio ocorrem na maior parte ou todo o tempo (122).

Em estudo longitudinal envolvendo 338 pacientes diabéticos com neuropatia periférica diabética (DPN), Vileikyte L, et al. (2009) buscaram determinar se a DPN era um fator de risco para sintomas depressivos e examinar os mecanismos possíveis para essa relação. Segundo Vileikyte L, et al. (131), a neuropatia é sim um fator de risco para sintomas depressivos porque gera dor e instabilidade. Para os autores, o sintoma é o que em pacientes com neuropatia diabética associa-se mais fortemente com a depressão, estando ligada à baixa autoestima como resultado da incapacidade de desempenhar muitos papéis sociais.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo Geral:

Avaliar se em uma população de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, atendidos no ambulatório da Endocrinologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – RS, a instabilidade isolada ao andar e/ou a presença de sintomas de neuropatia avaliados pelo questionário *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score*, estão associados com o rastreamento positivo para sintomas de depressão e a ocorrência de neuropatia diabética periférica.

### 2.2. Objetivos Específicos:

- 2.2.1. Definir se a presença de sintomas de neuropatia através do *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score* e ou a instabilidade ao andar isolada estão associados às características demográficas dos pacientes com DM2, como: sexo, idade, raça, peso corporal, altura, tempo de duração do diabetes, índice de massa corpórea, circunferência da cintura, número de medicações, número de comorbidades, anos de estudo.
- 2.2.2. Definir se a presença de sintomas de neuropatia, através do questionário *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score* e ou a instabilidade ao andar isolada, estão associados às características clínicas dos pacientes com DM2, como valor da pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, colesterol total sérico, HDL-colesterol sérico, LDL-colesterol sérico, triglicerídios sérico, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, creatinina sérica.
- 2.2.3. Definir se a presença de instabilidade ao andar e o questionário *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score* estão associados com: duração do diabetes, circunferência da cintura elevada e excesso de peso, presença de síndrome metabólica, dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, HDL-colesterol diminuído, LDL-colesterol aumentado, hipertrigliceridemia, glicemia de jejum elevada, hemoglobina glicada alterada,

creatininina sérica, tempo de duração do diabetes assim como a nenhuma prática de atividade física ou trabalho ativo e hábitos de fumar.

- 2.2.4. Buscar a possibilidade de associação entre a presença de sintomas de neuropatia pelo questionário *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score* e/ou a instabilidade ao andar, com a presença de sintomas de depressão através do Inventário de Beck e o teste de rastreamento positivo para sinais e sintomas de neuropatia diabética, através do Protocolo de Michigan.
- 2.2.5. Definir se a presença de sintomas de neuropatia através do questionário *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score* e/ou a instabilidade ao andar, estão associados com a ocorrência de sintomas de neuropatia periférica, através do questionário do Protocolo de Michigan.
- 2.2.6. Buscar a possibilidade de associação entre a presença de sintomas de neuropatia pelo questionário *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score* e/ou a instabilidade ao andar e o diagnóstico prévio de depressão,
- 2.2.7. Investigar a possibilidade de associação entre a presença de sintomas de neuropatia pelo questionário *Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score* e/ou a instabilidade ao andar com o teste de rastreio para a probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos do questionário - PHQ-2.
- 2.2.8. Verificar quais os fatores que podem estar se associando independentemente com a instabilidade ao andar e a presença de sintomas de neuropatia, pelo questionário *Diabetic Neuropathy Symptom (NDS) Score*.

### 3. IMPLICAÇÕES ÉTICAS

Este estudo se enquadra na modalidade de pesquisa de risco mínimo e, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, relativa a pesquisa em seres humanos, torna-se necessária a aprovação do protocolo de pesquisa por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Por se tratar de pesquisa envolvendo avaliação física dos pés em seres humanos como também aplicação de questionários, tais procedimentos se propuseram a utilizar o consentimento livre e esclarecido, conforme explicitado no capítulo IV da Resolução CNS 196/96 (132). Os termos de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sob o Parecer número 147/2012, assim como pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal Ciências da Saúde de Porto Alegre sob o Parecer número 1452/11, todos preenchidos em duas vias. Uma foi retida pelo sujeito da pesquisa e a outra, arquivada no Centro de Pesquisa e Educação em Diabetes e Obesidade da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Nesse consentimento foram esclarecidas as características do exame neurológico dos pés a ser realizado, a não obtenção de amostra biológica, como também o sigilo dos dados obtidos e a livre decisão do sujeito em participar, desautorizando qualquer forma de pressão ou coação para colaborar. A assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foi condição indispensável para todos os indivíduos participantes, sendo devidamente assinado ou identificado por impressão dactiloscópica. No último caso, exigiu-se também a assinatura de duas testemunhas alfabetizadas, considerando-se com tal todos os capazes de ler o referido consentimento.

#### 4. Referências Bibliográficas

1. Wild SB; Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes - estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-1053.
2. Souza LJ, Chalita FEB, Reis AFF, Teixeira CL, Neto CG, Bastos DA et al. Prevalência de Diabetes Mellitus e Fatores de Risco em Campos dos Goytacazes, RJ. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(1):69-74.
3. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year, 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr*. 2010;8:29
4. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. Fourth Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2012.
5. DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm>. Setembro, 2004. Acessado em: Dezembro de 2010.
6. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013; 36:1033–1046.
7. Torquato MTCG, Montenegro Junior RM, Viana LAL, Souza RAHG; Lanna CMM; Lucas JCB et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med. J*. 2003;121(6):224-230.
8. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the urban population of 30 to 79 years of the city of São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(6):726-32.

9. Dias JCR, Campos JADB. Diabetes mellitus: razão de prevalências nas diferentes regiões geográficas no Brasil, 2002-2007. *Ciênc. saúde coletiva*. 2012; 17(1): 239-244.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 132 p.: il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde).
11. Roden M. Diabetes mellitus: Definition, classification and diagnosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124 Suppl 2:S1-3.
12. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(1):42-7.
13. Lojudice FR, Sogayar MC. Células-tronco no tratamento e cura do diabetes mellitus. *Ciênc. Saúde coletiva*. 2008; 13(1):19–21.
14. BRASIL. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao Diabetes Mellitus: hipertensão e Diabetes Mellitus. In: DEPARTAMENTO de Ações Programáticas Estratégicas (Ed.). Série C. Projetos, Programas e Relatórios. Brasília: Ministério da Saúde, p. 102, 2001.
15. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000. 2003;32:59-81.
16. Kaneto, H, Matsuoka T, Nakatani Y, Kawamori D, Miyatsuka T, Matsuhisa M, et al. Oxidative stress, ER stress, and the JNK pathway in type 2 diabetes. *J Mol Med*, 2005;83(6)429–39.

17. DeFRONZO RA. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med.* 2010;123(3):38–48.
18. DUARTE ACG. Interpretação Laboratorial da Síndrome Metabólica. In: GOSTTSCHALL, C.B.A.; BUSNELLO, F.M. *Nutrição e Síndrome Metabólica.* São Paulo(Brasil): Atheneu, 2009.
19. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Position Statement. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl 1:S43-8.
20. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
21. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. State of Diabetes Complications in America. 2007
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, p. 34, 2006.
23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES e CONSELHO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA. Detecção e Tratamento das Complicações Crônicas do Diabete Melito. Consenso Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43:7-20.
24. Position Statement – Diabetes and Kidney Disease – International Diabetes Federation. Jul, 2003.
25. CALLAGHAN BC, CHENG HT, STABLES CL, SMITH AL, FELDMAN EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (6): 521-34.

26. Schmid H, Neumann C, Brugnara L. O diabetes melito e a desnervação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo. *J Vasc Br.* 2003;2(1):37-48.
27. Schmid H: Impacto Cardiovascular da Neuropatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(2): 232-243.
28. Bertoluci M, Schmid H, Lachat JJ, Coimbra TM. Transforming growth factor-beta in the development of rat diabetic nephropathy. *Nephron.* 1996;74:189-96.
29. Bertoluci MC, Schmid H, Coimbra TM. Patogênese da Nefropatia Diabética: o papel das citocinas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 1996; 40 (3):156-66.
30. Schaan BD, Lacchini S, Bertoluci M, Irigoyen MC, Machado UF, Schmid H. Increased renal GLUT 1 abundance and urinary TGF- b1 in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for the development of nephropathy complicating diabetes. *Horm Metab Res.* 2001;33: 664-9.
31. Schaan BD, Maeda CY, Timm HB, Medeiros S, Moraes RS, Ferlin E, 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.
32. 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.
33. American Diabetes Association, American Academy of Neurology Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy Consensus Statement. *Diabetes Care* 1988;11:592-7
34. Boulton AJM. Peripheral neuropathy and the diabetic foot. *The foot.* 1992;2:67-72.
35. Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: *Textbook of Diabetic*

- Neuropathy. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D. Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p.175-177.
36. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27:1458-86.
  37. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al. On behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620:8.
  38. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
  39. Neumann C, Branchtein L, Schmid H. Severe autonomic neuropathy: how many symptoms? *Diabetes Care*. 1995;18(1)133-4.
  40. 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 clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150-4.
  41. 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.
  42. Shaw JE, Zinmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Georg Thieme Verlag, 2003.
  43. Schmid, H. Neuropatia diabética. Capítulo 44.3; p: 879- 904 In: Saad MJA, Maciel Rui M B, Mendonça BB. *Endocrinologia*. São Paulo: Atheneu, 2007.
  44. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin*

- Neurosci. 1997;4(6):365-70.
45. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*. 1992;15:1835-43.
  46. Greene DA, Stevens MJ, Obrosova I, Feldman EL. Glucose induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol*. 1999; 375(1-3): 217-23.
  47. Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, O'Brien P, Rizza R. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol*. 1986; 19(5):425-39.
  48. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-20.
  49. Feldman EL. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem. *J Clin Invest*. 2003;111:431-3.
  50. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet Med*. 1995;12(7):566-79.
  51. Hellweg R, Hartung HD. Endogenous levels of growth factor are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role of NGF on the pathogenesis of diabetes neuropathy. *J Neurosci Res*. 1990;26:258-67.
  52. Schmid H, Forman L, Sherman P, Stevens M. Heterogenous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes. *Diabetes*. 1999;48(4):603-8.
  53. Nickander KK, Schmelzer JD, Rohwer DA, Low PA. Effect of alpha-tocopherol

- deficiency on indices of oxidative stress in normal and diabetic peripheral nerve. *J Neurol Sci.* 1994;126(1):6-14.
54. Gadsby R. The diabetic foot in primary care: a UK perspective. In: Boulton AJM, Connor H Cavanagh PR, editors. *The Foot in Diabetes*. Wiley J and Sons Ltd, 2000;95-103.
  55. Tanenberg RJ, Schumer MP, Greene DA, Pfeifer MA. Neuropathic problems on the lower extremities of diabetic patients. In: Bowker JH, Pfeifer MA, editors. *The Diabetic Foot*. U. S. A Mosby Inc. 2001;34-65.
  56. Young MJ, Veves A, Boulton AJ. The diabetic foot: aetiopathogenesis and management. *Diabetes Metab Rev.* 1993;9(2):109-27.
  57. Abrao L, Chagas JK, Schmid H. Periodontal disease and risk for neuropathic foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(1):34-9.
  58. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Centor RM, Schnoll SH, Lawton MJ. Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios. *Ann Intern Med* 1991;115:774-7.
  59. OH SJ. *Clinical electromyography nerve conduction studies*. 2<sup>a</sup> ed. Baltimore: Williams Wilkins; 1993.
  60. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM The prediction of diabetic foot ulceration using vibration perception thresholds a prospective study. *Diabetes Care.* 1994;17:557-60.
  61. 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.

62. Kumar S, Fernando DJS, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJM. Semmes-Weinstein monofilaments a simple effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;13:63-8.
63. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TC, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk of diabetic foot ulceration. *Arch Int Med.* 1998;158:289-92.
64. 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 outpatient clinic. *Diabet Med.* 1996;13 (6):561-3.
65. Ferreira A. Uso da estesiometria e biotesiometria para o diagnóstico de polineuropatia periférica do diabetes 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.
66. Diabetic Neuropathy Working Party. International guidelines on the out-patient management of diabetic peripheral neuropathy. London; 1995.
67. Sosenko JM, Gadia MT, Natori N, Ayyar DR, Ramos LB, Skyler JS. Neurofunctional testing for the detection of diabetic peripheral neuropathy. *Arch Int Med.* 1987;147(10):1741-4.
68. Guy RJC, Richards F, Edmonds ME, Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy and iritis: An association suggesting immunological cause. *Br Med J* 1984;5:289-343.
69. 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.

70. 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.
71. Masson EA, Boulton AJ. The neurometer: validation and comparison with conventional tests for diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 1991;8:63-6.
72. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, Feldman EL; DCCT/EDIC Research Group. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med.* 2012;29(7):937-44.
73. Malone JM, Snyder M, Anderson G, Bernhard VM, Holloway GA, Jr, Bunt TJ. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg.* 1989;158:520-4.
74. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of diabetic foot screening and protection programme. *Diab Med.* 1998;15:80-4.
75. 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.
76. Zilliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2011 Apr;13(2):143-59.
77. Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The de facto US mental and addictive disorders service system: Epidemiologic Catchment Area prospective 1 year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:85-94.
78. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States.

Arch Gen Psychiatry. 1994;51:8-19.

79. Jenkin S R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B et al. The National Psychiatric Morbidity Survey of Great Britain – initial findings from the household surveys. Psychol Med. 1997;27:775-89.
80. Stanković Z, Jašović-Gašić M, Zamaklar M. Psycho-social and clinical variables associated with depression in patients with type 2 diabetes. Psychiatr Danub. 2011;23(1):34-44.
81. Park M, Katon WJ, Wolf FM. Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. General Hospital Psychiatry. 2013;35(3):217-25.
82. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. Diabetes Care. 2001;24 (6):1069-78.
83. Abrahamian H, Kautzky-Willer A, Rießland-Seifert A, Fasching P, Ebenbichler C, Hofmann P, Toplak H. Mental disorders and diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr. 2012;124 Suppl 2:S107-14.
84. Gary TL, Crum RM, Cooper-patrick L, Ford D, Brancati FL. Depressive symptoms and metabolic control in african-americans with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000;23(1):23-9.
85. Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Awata S, Oka Y. Neuropathy is associated with depression independently of health-related quality of life in Japanese patients with diabetes. Psychiatry Clin Neurosci. 2009;63(1):65-72.
86. Sulaiman N, Hamdan A, Tamim H, Mahmood DA, Young D. The prevalence and correlates of depression and anxiety in a sample of diabetic patients in Sharjah, United Arab Emirates. BMC Fam Pract; 2010;11:80.

87. Papelbaum M, Moreira RO, Coutinho W, Kupfer R, Zagury L, Freitas S, et al. Depression, glycemic control and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2011;3(1):26.
88. Moreira RO, Amâncio APRL, Brun HR, Vasconcelos DL, Nascimento GF. Sintomas depressivos e qualidade de vida em pacientes diabéticos tipo 2 com polineuropatia distal diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(9).
89. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS, et al. diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2378–83.
90. Raval A, Dhanaraj E, Bhansali A, Grover S, Tiwari P. Prevalence & determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care centre. *Indian J Med Res*. 2010;132:195-200.
91. Schmitz N, Messier L, Nitka D, Ivanova A, Garipey G, Wang J, et al. Strychar I. Factors associated with disability and depressive symptoms among individuals with diabetes: a community study in Quebec. *Psychosomatics*. 2011;52(2):167-77.
92. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care*. 1996;19(10):1097-102.
93. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1071-6.
94. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res*. 2007;62(1):31-8.
95. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(2):153-61.

96. Pan HH, Li CY, Chen PC, Lee MD, Liang CY, Hou WH, et al. Contributions of diabetic macro-vascular complications and hip fracture to depression onset in elderly patients with diabetes: an 8-year population-based follow-up study. *J Psychosom Res.* 2012 jul;73 (3):180-4.
97. Castillo-Quan JI, Barrera-Buenfil DJ, Pérez-Osorio JM, Alvarez-Cervera FJ. Depression and diabetes: from epidemiology to neurobiology. *Rev Neurol.* 2010;51(6):347-59.
98. Zhang A, Ajilore O, Zhan L, Gadelkarim J, Korthauer L, Yang S, et al. White Matter Tract Integrity of Anterior limb of Internal Capsule in Major Depression and Type 2 Diabetes. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(8):1451-9.
99. Moreira R. Diabetes Mellitus e Depressão: Uma Revisão Sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metab,* 2003;47(1):19-29.
100. Berge LI, Riise T, Fasmer OB, Lund A, Oedegaard KJ, Hundal O. Risk of depression in diabetes is highest for young persons using oral anti-diabetic agents. *Diabet Med.* 2012;29(4):509-14.
101. Kisely S, Cox M, Campbell LA, Cooke C, Gardner D. An epidemiologic study of psychotropic medication and obesity-related chronic illnesses in older psychiatric patients. *Can J Psychiatry.* 2009;54(4):269-7.
102. Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S, Virk S, Jones N et al. Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes. Rev.* 2004;5(2):115-21.
103. Robertson SM, Amspoker AB, Cully JA, Ross EL, Naik AD. Affective symptoms and change in diabetes self-efficacy and glycaemic control. *Diabet Med.* 2013;30(5):189-96.
104. Gary TL, Baptiste-Roberts K, Crum RM, Cooper LA, Ford DE, Brancati FL.

- Changes in depressive symptoms and metabolic control over 3 years among African Americans with type 2 diabetes. *Int J Psychiatry Med.* 2005;35(4):377-82.
105. Glassy CM, Lemus H, Cronan T, Glassy MS, Talavera GA. Relationship between depressive symptoms and cardiovascular risk factors among selected Latino patients at a community clinic. *Psychol Health Med.* 2010;15(2):117-26.
  106. Ting RZ, Lau ES, Ozaki R, Lau WW, Kong AP, Luk AO, et al. High risk for cardiovascular disease in Chinese type 2 diabetic patients with major depression- A 7-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Affect Disord.* 2013;149(1-3):129-35.
  107. Hosoya T, Matsushima M, Nukariya K, Utsunomiya K. The relationship between the severity of depressive symptoms and diabetes-related emotional distress in patients with type 2 diabetes. *Intern Med.* 2012;51(3):263-9.
  108. Fraguas R, Soares, Bronstein SM, Delano M. Depressão e diabetes mellitus. *Ver. Psiquiatr. Clin. (São Paulo).* 2009;36(3):93-9.
  109. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care,* 2000;23:618–23.
  110. Sieu N, Katon W, Lin EH, Russo J, LuDMan E, Ciechanowski P. Depression and incident diabetic retinopathy: a prospective cohort study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33(5):429-35.
  111. Williams LH, Rutter CM, Katon WJ, Reiber GE, Ciechanowski P, Heckbert SR, et al.. Depression and incident diabetic foot ulcers: a prospective cohort study. *Am J Med.* 2010;123(8):748-754.
  112. Gonzalez JS, Vileikyte L, Ulbrecht JS, Rubin RR, Garrow AP, Delgado C, et al. Depression predicts first but not recurrent diabetic foot ulcers. *Diabetologia.*

- 2010;53(10):2241-8.
113. Williams LH, Miller DR, Fincke G, Lafrance JP, Etzioni R, Maynard C, Raugi GJ, Reiber GE. Depression and incident lower limb amputations in veterans with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2011;25(3):175-82.
  114. Moreira RO, Papelbaum M, Fontenelle LF, Appolinario JC, Ellinger VC, Coutinho WF, et al. Comorbidity of psychiatric disorders and symmetric distal polyneuropathy among type II diabetic outpatients. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):269-75.
  115. Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med*. 1997;59:24-31.
  116. Beck AT, Ward VH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;(4):561-71.
  117. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Psiqu Clin* 1998; 25:245-50.
  118. Fensterseifer L, Werlang BSG. Estudo de fidedignidade e validade da Escala de Avaliação de Dor Psicológica. *Psico-USF*, 2005; 10 (1):21-9.
  119. Nascimento AB, Chaves EC, Grossi AS, Lottemberg SA. Correlação entre Inventário de Depressão de Beck e cortisol urinário em diabéticos tipo 2. *Acta paul. Enferm*. 2009; 22(4):399-403.
  120. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The patient health questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Medical care*. 2003; 41 (11):1284-92.
  121. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med*. 1997; 12 (7):439-45.

122. Jain R, Jain S, Raison CL, Maletic V. Painful diabetic neuropathy is more than pain alone: examining the role of anxiety and depression as mediators and complicators. 1. *Curr Diab Rep.* 2011;11(4):275-84.
123. Ludman EJ, Peterson D, Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, et al. Improving confidence for self care in patients with depression and chronic illnesses. *Behav Med.* 2013;39(1):1-6.
124. Morgan MA, Coates MJ, Dunbar JA, Reddy P, Schlicht K, Fuller J. The TrueBlue model of collaborative care using practice nurses as case managers for depression alongside diabetes or heart disease: a randomised trial. *BMJ Open.* 2013;3(1).
125. Menz HB, Lord SR, St George R, Fitzpatrick RC. Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(2):245-52.
126. Lafond D, Corriveau H, Prince F. Postural control mechanisms during quiet standing in patients with diabetic sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2004;27(1):173-8.
127. Sales, KLS, Souza LA, Cardoso VS. Equilíbrio estático de indivíduos com neuropatia periférica diabética. *Fisioter. Pesqui.* 2012;19(2).
128. Cavanagh PR, Derr JA, Ulbrecht JS, Maser RE, Orchard TJ. Problems with Gait and Posture in Neuropathic Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine,* 1992;9:469-74.
129. Fortaleza ACS, Chagas EF, Ferreira DMA, Mantovani AM, Barela JA, Chagas EFB, et al . Postural control and functional balance in individuals with diabetic peripheral neuropathy. *Rev. bras. cineantropom. desempenho hum.* 2013;15(3):305-14.

130. Fulk G, Robinson CJ, Mondal S, Storey C, Hollister A. The effects of diabetes and/or peripheral neuropathy in detecting short postural perturbations in mature adults. *J Neuroeng Rehabil.* 2010;13(7):44.
131. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS, Rubin RR, Garrow AP, Stickings D, et al. Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia.* 2009;52(7):1265-73.
132. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resoluções do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisas envolvendo seres humanos. In: página da Internet: <http://www.datasus.gov.br/conselho/resol96/RES19696.htm>.

## 5. PRODUÇÃO CIENTÍFICA

*Diabetic Neuropathy Symptoms Score: Association with Depressive Symptoms in Persons with type 2 Diabetes Mellitus*

Artigo elaborado em língua estrangeira e está formatado conforme as normas da revista: Diabetes Research and Clinical Practice (Fator de Impacto: 2.741).

*Diabetic Neuropathy Symptoms Score:*  
Association with Depressive Symptoms in Patients with Type 2  
Diabetes Mellitus

Lisiane Stefani Dias, BSc<sup>ab</sup>

Otto Nienov, BSc<sup>ab</sup>

Claudio Fernando Goelzer Neto, MS<sup>ab</sup>

Helena Schmid, MD<sup>a, b, c</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>b</sup> Centro de Pesquisa e Educação em Diabetes e Obesidade, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Interna, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence and request for reprints should be addressed to:

Dra. Helena Schmid.

Av. Independência 172/701, 900070-035, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: +55051 32284055

Fax: +55051 32276720

E-mail: [schmidhelena@yahoo.com.br](mailto:schmidhelena@yahoo.com.br)

## Abstract

**Introduction:** Diabetic neuropathy was described as a risk factor for depression in several studies and both conditions have been related to unsteadiness in a longitudinal study.

**Objective:** To evaluate whether a very simple questionnaire on symptoms (which included a question involving unsteadiness, the DNS-score) could show responses in people with Diabetes that could be associated with neuropathy and depression.

**Material and Methods:** in a cross-sectional study, the presence of neuropathy was evaluated in 203 patients with DM2. The Diabetic Neuropathy Symptom Score was used to separate the patients into two groups: DNS (+) patients and those without symptoms, DNS (-). The Neuropathy Screening Instrument of Michigan was used to define the presence of neuropathy and the Beck Inventory was used to define depression.

**Results:** We found a 63% prevalence of DNS (+) patients in our sample of DM2 patients. In univariate analysis, to be DNS (+) was associated with increased duration of DM2 ( $p=0.017$ ), with MNSI positive for neuropathy ( $p=0.017$ ), with the presence of symptoms of neuropathy in the Michigan questionnaire ( $p<0.001$ ) and with the presence of neuropathy at physical examination ( $p=0.017$ ). In a multiple Poisson regression analysis, duration of diabetes ( $p=0.026$ ) and a positive Beck Score ( $p = 0.008$ ) were independently associated with a DNS (+).

**Conclusions:** In DM2 patients, a DNS (+) questionnaire is independently related to duration of diabetes and depression evaluated by the Beck score, but not to signs of neuropathy evaluated by the MNSI. The DNS questionnaire is not useful for defining the presence of diabetic neuropathy.

**Keywords:** Diabetic neuropathy, Depression, Diabetic Neuropathy Symptoms Score, Unsteadiness

## Introduction:

Diabetic Neuropathy has been independently associated with depression in patients with diabetes. According to Villeykite et al., unsteadiness is a biological base that could provide a possible explanation, since it is common both to depression in Diabetes, and to Diabetic Neuropathy. Furthermore, in a longitudinal study, it was shown that this symptom had a strong association with depression [1].

The most frequently used instruments for the screening of neuropathy are the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) [2] and the Neuropathy Disability Score (NDS) plus the Neuropathy Symptom Score (NSS) [3]. The MNSI is a combination of a symptom score (15 items) and a physical examination score: the combination is valid and has a high predictive value [4], but, there is no separate symptom score, as advised by consensus reports [5]. In the questionnaires of those instruments there is no question that evaluates unsteady walking [6].

In 2002, Meijer et al., validated in English, a questionnaire that was fast and easy to perform, with a high predictive value when screening for diabetic polyneuropathy [7]. It was considered fast and easy to apply, because it had only four questions: (1) unsteadiness in walking, (2) pain, burning or aching of legs or feet, (3) prickling sensations of legs or feet, and (4) numbness of legs or feet [8]. It was called Diabetic Neuropathy Symptoms Score (DNS - Score) and according to the author it has an 88 % correlation with the Neuropathy Symptoms Score [7]. Since it contains a question specifically related to the symptom of unsteadiness, it can be used in order to evaluate the possible association of this symptom with the depression frequently described in diabetic patients and especially in those with diabetic polyneuropathy

[1]. The purpose of this study was to define if the DNS-score and/or unsteadiness alone were associated with depression and with the occurrence of neuropathy on physical examination.

## **Materials and Methods:**

A cross-sectional study in patients with Diabetes Mellitus Type 2 (T2DM) was conducted at the Research and Education Center in Diabetes and Obesity at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/Brazil during the period from February 2012 to December 2012. All patients were undergoing exams and consultations for the treatment of Diabetes and its complications at the outpatient clinic of Diabetes Mellitus/ Endocrinology belonging to the Sistema Único de Saúde (SUS –Single Health System, the Brazilian National Health Service) of this hospital. The patients were evaluated during their routine visits by two examiners who had no knowledge of the patients' co-morbidities. We used the following inclusion criteria: DM according to the ADA criteria [9] for more than 1 year, older than 21 years, regardless of sex, who had the results of all tests, exams before and consultations undergone in the previous month and wished to participate. The exclusion criteria were: patients younger than 21 years, patients with hypothyroidism defined by TSH levels higher than 6 mU/L, patients with B12 vitamin deficiency (serum vitamin B12 below 210 pg/ml), patients with a history of alcohol abuse according to the CAGE questionnaire, neuropathy related to a cause other than DM, degree of renal failure, or acute liver disease, lactating and pregnant women and patients who were unable

to answer the questions, as assessed by one of the investigators, previous history of cancer (except skin basocellular cancer).

This study was approved by the Ethics Committee of Santa Casa de Porto Alegre (number 147/2012) and by the Ethics Committee of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (number 1452/11). All the patients were informed about the objectives and procedures of the study and signed a written informed consent to participate.

On the day of the evaluation, the data obtained was related to level of schooling, marital status, age, occupations, home address, life style habits, body weight, height, body mass index (BMI), and waist circumference. For defining if alcoholism was present (exclusion criteria), all participants answered the CAGE questionnaire. All participants answered the CAGE questionnaire [10] to define the presence of alcoholism (exclusion criteria). Level of schooling was defined by the patients' total number of years of formal education. Patients were considered to be sedentary if they were not physically active (people who use to practice at least 150 min/ week of moderate to high intensity exercise according to ADA [9]).

Among the 248 patients who were invited to participate: 13 were excluded because their data were incomplete; 8 had TSH more than 6 mU/L, 5 had vitamin B12 deficiency, 7 had alcoholism identified through the CAGE questionnaire and 12 declined to participate.

From the patients' hospital records, the following data (obtained in the last 1 month of the evaluation for neuropathy) were collected: duration of Diabetes, medications in use, history of complications of diabetes and their effects such as

stroke , myocardial infarction, congestive heart failure related to ischemic cardiopathy, cardiac surgery or stent insertion for myocardial ischemia treatment, angina pectoris, peripheral occlusive arterial disease, partial or total visual loss related to retinopathy and/or cataracts and glaucoma, kidney substitution (dialysis or transplant), amputations, anthropometric data and blood pressure data (mm Hg), and heart rate. Serum measurements: fasting glucose (mg/dL), glycated haemoglobin (%); total-Cholesterol (mg/dL), HDL-Cholesterol (mg/dL), LDL-Cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL), creatinine (mg/dL), B12 vitamin (pg/mL) were also obtained from the medical records. Blood pressure measurements in routine visits to the outpatient clinic are usually obtained with the patient seated for at least 5 minutes, on the left arm, with an anaeroid sphygmomanometer.

Patients were considered as having Metabolic Syndrome according to the International Diabetes Federation criteria [11].

Depressive symptoms were assessed by the Brazilian version of the Beck Depression Inventory [12], translated into Portuguese and validated [13,14]. Depressive symptoms were also classified with this instrument, according to the number of points, as minimum (0-9), mild (10-18), moderate (19-29), or severe (30-63) [12]. The Patient Health Questionnaire PH-Q2 screening test for depression was also applied [13].

The instrument proposed, Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), was used to evaluate the presence and degree of neuropathy [4] and the patients also answered the questionnaire related to the Michigan Neuropathy Instrument. This instrument was previously validated against the San Antonio consensus criteria and found to be both highly specific (95%) and sensitive (80%) [6].

On physical examination (Michigan Screening Instrument), criteria such as the appearance of the feet, presence or absence of ulceration, Achilles reflex, vibration sensitivity and sensitivity to pressure with monofilament were evaluated.

The examination was conducted in a quiet, cozy room, with temperatures between 22°C and 26°C. The patients stayed seated or in a supine position, lying comfortably and blindfolded to heighten perception.)

Each part of the examination was scored. The appearance of the feet was considered abnormal if deformities such as hammer toes, overlapped toes, hallux valgus, joint sub-luxation, prominent metatarsal heads and median convexity were found. The score was distributed with a point for any abnormality as well as for ulceration and zero for normal. For the vibratory sensitivity examination a 128Hz vibrating tuning fork was positioned on the second phalanx of the first toe. The patient was asked whether he perceived the vibration. If he did not feel it, the sensation of vibration was abnormal (1 point). If the patient felt the vibration, he was asked to report when he no longer felt it. Immediately after the report, the examiner transferred the tuning fork to the second distal phalanx of the first finger of the hand and counted how long it took until the sensation was no longer felt. If it was felt for more than 12 seconds it was considered also abnormal (1/2 point). The Semmes-Weinstein monofilament 5.07 was used in the pressure sensitivity exam, applied to the same location as the tuning fork. When bent, it produces a 10g pressure on a surface, in this case, the skin. During the examination, it was kept bent for about 2 seconds. The pressure was then removed and the patient was asked whether he felt the sensation of pressure as it occurred in the arm (tested previously). When the sensation was absent, one point was attributed to the score; diminished, half a point,

and if it was present, no point. Finally, a test was performed in order to evaluate the response to a strike with a neurological hammer on the Achilles tendon, just above its insertion in the calcaneus, with the patient sitting and legs dangling (Achilles reflex). For this result a point was given when the reflex was absent; half a point when present only with reinforcement, and zero point when present even without reinforcement.

In total, the points were added up and we assigned a cutoff of  $>2.5$  for the presence of neuropathy according to the physical exam of the MNSI. The Michigan Neuropathy questionnaire comprises 15 questions and the severity of the neuropathy is related to the number of positive symptoms, except for questions 4 and 10 that were included in order to evaluate if the patient has vascular peripheral disease and asthenia [4].

The questionnaire which was evaluated in this study against depression and the presence of neuropathy, was the Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS-Score), which consists of the following items: (1) unsteadiness in walking, (2) pain, burning or aching legs or feet, (3) prickling sensations in the legs or feet, and (4) numbness of the legs or feet. Presence is scored as 1 point, absence as 0 point, maximum score 4 points. The test was considered positive when there was at least one positive point [7].

#### Statistical Analysis:

The patients were divided into two groups, according to their answers to the DNS-Score questionnaire: DNS + and DNS -. Quantitative data were described as mean or median and qualitative data by frequency. All categorical data were tested

using Chi-square test or Fisher's Exact test when appropriate. The continuous variables were tested using the Student's T test when there was normal distribution of data. When the distribution was not normal, the Mann-Whitney test was used. When a  $p \leq 0.05$  was found, it was accepted that there was a significant difference.

Finally, using software SPSS for windows, version 18, we performed a multiple Poisson regression analysis, in order to evaluate which of the factors were independently associated with the occurrence of positive answers in the DNS-Score. The association measures evaluated was the odds ratio and 95% confidence interval. Variables included were those that, in the univariate model showed a “ $p$ ” result of less than 0.2.

## **Results:**

A DNS (+) prevalence of 63% occurred among the DM2 patients evaluated. All the patients classified as having neuropathy by the physical exam (22% of the total sample), had at least two symptoms of diabetic neuropathy according to their response to the questionnaire (data not shown). The co-morbidities presented by the patients were: partial loss of vision in 35% (71), symptomatic cardiovascular disease in 28% (57); amputations in 2.5% (5) and 15% (30) had more than one of these co-morbidities.

Table 1 shows the characteristics of the patients according to the groups, DNS (+) and DNS (-). Mean age, level of schooling, BMI, waist circumference, blood pressure measurements, heart rate, HbA1C, glucose, plasma lipids, creatinine and number of medications used did not differ between the 2 groups.

The 2 groups also did not differ according to the percentage of female sex, number of blacks vs whites, percentage of patients with obesity, with above normal increase of plasma LDL- cholesterol and triglycerides and decrease of HDL- cholesterol levels, increase of waist circumference, number of patients with metabolic syndrome, number of patients with smoking habits and number of patients with metabolic syndrome and adherence to exercise practices (table 2).

Table 3 shows the analysis of the presence of neuropathy (MNSI), values of the scores of the PHQ2 and the Beck inventory of the 2 groups and the number of patients according to the four degrees of depression.

The mean Beck score was increased ( $p= 0.003$ ) in the DNS (+) group of patients and the number of patients with severe depressive symptoms and minimum depressive symptoms was higher in the DNS (+) group (respectively  $p= 0.028$  and  $p = 0.007$ ). Mean values of the MNSI (questionnaire and physical exam) were increased in the DNS (+) group ( $p<0.001$  and  $0.017$ ) respectively.

In order to identify the extent of the contribution by all the variables that could be associated with the presence of DNS (+), because univariate analysis showed a trend for significance ( $p<0.2$ ), a new table was built, in which all these parameters were included in two models of multiple regression analysis (Table 4). The results showed a significant association of the presence of DNS (+) only with DM duration ( $P= 0.038$  and  $P= 0.026$ ) and with the Beck score ( $p=0.007$  and  $p=0.008$ ).

Since DNS is unique in being very simple and in asking about unsteadiness in walking we also evaluated the first question and the other three together in multiple regression analysis.

When unsteadiness in walking was analyzed as the dependent variable, in univariate analysis, waist circumference ( $p=0.024$ ), comorbidities ( $p=0.012$ ), no practice of physical exercise ( $p=0.011$ ), Beck score ( $p=0.003$ ), Neuropathy Symptoms according to the Michigan questionnaire ( $p<0.001$ ) and the Neuropathy physical exam ( $p=0.021$ ), were all significantly related. In order to identify the extent of the contribution of all the variables that could be associated with the presence of unsteadiness, because univariate analysis showed a trend for significance ( $p<0.2$ ), a new table was built, in which all these parameters were included (not shown) in two models of multiple regression analysis (Table 5). The results showed a significant association of the presence of unsteadiness (+) with the DM duration ( $p= 0.050$  and  $p= 0.023$ ) and with the number of comorbidities ( $p=0.025$  and  $p=0.032$ ), no practice of physical exercise ( $p=0.014$  and  $0.025$ ), previous depression diagnosis ( $p= 0.047$  and  $p= 0.059$ ) and the Beck score ( $p<0.001$  and  $p=<0.001$ ).

When the last three questions of the DNS were analyzed as the dependent variable (one or more positive), on univariate analysis, no practice of physical exercise ( $p=0.026$ ), Beck score ( $P=0.008$ ), Neuropathy Symptoms according to the Michigan questionnaire ( $p<0.001$ ) and the Neuropathy physical exam ( $p=0.021$ ) were associated. In order to identify the the extent of the contribution of all the variables that could be associated with the presence of unsteadiness, because univariate analysis showed a trend for significance ( $P< 0.2$ ), a new table was built, in which all these parameters were included (not shown) in two models of multiple regression analysis (Table 6). The results showed a significant association of the presence of the last three questions with triglyceride levels ( $p= 0.032$  and  $p= 0.032$ ), smoking ( $p=0.031$  and  $p=0.031$ ), and the Beck score ( $p=0.002$  and  $p=0.002$ ).

## Discussion and conclusions:

DNS is a simple questionnaire that was created as a method for measuring symptoms of neuropathy [7, 8, 17]. Since it has questions that evaluate unsteadiness during walking, a problem that has been related to both depression and peripheral neuropathy, we decided to evaluate to which one DNS is more closely related: neuropathy or depression.

In 2003, DNS was described as strongly related to cardiac autonomic function tests and electro-diagnosis studies. The study, however, was performed on only 69 persons, 48 with Diabetes Mellitus [8].

In 2009, Vileikyte et al. presented data about predictors of depressive symptoms in people with diabetic peripheral neuropathy and showed that unsteadiness, which can be generated by neuropathy, is the symptom most strongly associated with depression in persons with neuropathy. Since unsteadiness can occur as a result of other problems, not only peripheral neuropathy, if this question is included in a questionnaire it would be important to have other specific questions to differentiate it from other problems [18].

In the present manuscript we tried to evaluate the factors related a DNS positive (unsteadiness plus other questions about neuropathy).

In univariate analysis, our data showed that diabetes duration, as well as a measure of the presence of peripheral neuropathy (the MNSI) and a measure of the presence of depression (the Beck Score) were both associated with a positive DNS score. However since when a multiple Poisson regression analysis was performed to

evaluate which factors were independently associated with the occurrence of symptoms of neuropathy in the DNS, and showed in two models that only depression and duration of Diabetes were significantly related, we decided to evaluate specific questions of the DNS, in order to see to see whether such a strategy would confirm this impression.

First, the question about unsteadiness in walking was evaluated: in a multivariate analysis of DM duration, number of co-morbidities, no practice of physical exercise, previous depression, diagnosis and the Beck score were related.

In this study, when asked about practicing physical exercises, patients who confirmed unsteadiness said that they did not perform exercises as prevalently as the group without unsteadiness. It is impossible for us to define if this occurs because these people have gait problems and cannot exercise; the other possibility is that they are more unsteady because they are not physically active.

Ostrowska et al. [19], studied people over the age of 65 years and found that the group with the lowest number of points in an ability test (Berg balance test) had all the risk factors for falls: postural instability, previous falls, and no physical activity and that the highest number of points was obtained by people who had only one risk factor or no risk factors. Taking these facts into account we might think that our group of patients who had unsteadiness was more prone to it because they lead a more sedentary life.

The American Geriatrics Society [20] and British Geriatrics Society [21] recommend that all adults older than 65 years be screened annually for a history of falls or balance impairment. An individualized risk assessment should be performed,

with corresponding multifactorial intervention, for those who report a single fall and have unsteadiness; who report two or more falls; who report difficulties with gait or balance; or who seek medical attention because of a fall. The following components should be included in multifactorial interventions: exercise, particularly balance, strength, and gait training. With these recommendations it is expected that the unsteadiness symptom will improve, but some studies found a greater risk of fall with exercise [21].

In a second step, all the other 3 questions of the questionnaire were evaluated: In a multivariate analysis a significant association of the presence of the last three questions with triglycerides levels, smoking, and the Beck score was detected. The result suggests also that these three questions are not useful for diagnosing neuropathy, but could be helpful if we are trying to diagnose depression.

Since the literature has many questionnaires that have been validated for the diagnosis of depression, but not for neuropathy, we think that our study is useful in telling that the questionnaire proposed by Meijer et al. [7], as an instrument for diagnosing neuropathy, is not useful for that purpose, since it is more closely related to the depression that frequently occurs in these patients. Furthermore, we think that there is a potential use for this questionnaire in the follow-up of diabetic patients treated for depression and for unsteadiness since unsteadiness is a neuropathic symptom strongly related to depression and as, reported by others, a disability, that should receive attention in the education of both healthcare providers and patients [18].

Looking to our results, we should also consider that unsteadiness for walking could be related to a polyneuropathy that is in its beginning and because of that,

cannot be detected by the classical instruments usually used for detecting it. If this would be the case, our patients could have secondary depression because they suffer by having unsteadiness for walking. The use of a new instruments for detecting incipient neuropathy in new studies should answer this question.

While new instruments are not defined as auxiliary for detecting precocious stages of polyneuropathy we think that Meijer's questionnaire does not need to be completely validated in Portuguese since it is probable more useful for detecting depression than for detecting polyneuropathy in diabetic patients.

## References

1. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS, et al. diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms. *Diabetes Care*. 2005;28(10) 2378–83.
2. MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument. Michigan Diabetes Research and Training Center. Michigan: University of Michigan; Access on 2011, Jul. Available from: < URL: <http://www.umich.edu/mdrtc/survey/index/html#mnsi> >
3. 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 clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:150-4.
4. 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.
5. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V et al. and on behalf of The Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy, Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27: 620–8.
6. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, Feldman EL; DCCT/EDIC Research Group. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012 Jul; 29 (7): 937- 44.

7. Meijer JW, Smit AJ, van Sonderen E, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: The Diabetic Neuropathy Symptom Score. *Diabetes Med.* 2002;19: 962–5.
8. Meijer JW, Bosma B, Lefrandt JD, Links TP, Smit AJ, Stewart RE et al. Clinical Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy With the Diabetic Neuropathy Symptom and Diabetic Neuropathy Examination Scores. *Diabetes Care* March 2003; 26(3): 697-701.
9. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care.* 2013; 36:1033–1046.
10. Mayfield, D, McLeod, G, Hall, P. The CAGE questionnaire: validation of new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry*, 1974; 131: 1121-3
11. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 2010. Access on Feb 01<sup>st</sup>, 2013. Available from:<[www.idf.org/webdata/docs/IDF-meta-def-final.htm](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF-meta-def-final.htm)>.
12. Beck AT, Ward VH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4:561-71.
13. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Psiqu Clin* 1998; 25: 245- 250.
14. Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med.* 1997; 59: 24-31.
15. Fensterseifer L, Werlang BSG. Estudo de fidedignidade e validade da Escala de Avaliação de Dor Psicológica. *Psico-USF*, 2005;10(1):21-9
16. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The patient health questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Medical care*, 2003; 41 (11): 1284-92.

17. Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, Dutta P, Anantharaman R, Shanmugasundar G, Ravikiran M. Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med Res.* 2011 June; 133(6): 645–9.
18. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS, Rubin RR, Garrow AP, Stickings D, et al. Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia.* 2009;52(7):1265-73.
19. Ostrowska B, Sadocha Z, Skolimowski J. Assessment of postural stability disorders in older adults treated at a health resort. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2006 Aug 31;8 (4): 441-8.
20. Panel on Prevention of Falls in Older Persons; American Geriatrics Society; British Geriatrics Society. Summary of the updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59 (1): 148–57. Access on Jun 8, 2013. Available from: < URL: [http://www.americangeriatrics.org/health\\_care\\_professionals/clinical\\_practice/clinical\\_guidelines\\_recommendations/2010/](http://www.americangeriatrics.org/health_care_professionals/clinical_practice/clinical_guidelines_recommendations/2010/) >.
21. Moncada LV. Management of falls in older persons: a prescription for prevention. *Am Fam Physician.* 2011 Dec 1;84 (11):1267-76.

## Tables

**Table 1:** Characteristics of 203 patients with Diabetes assessed for the presence of symptoms of neuropathy according to the Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score and to the values of demographic and metabolic characteristics. The numbers shown are the mean  $\pm$  standard deviation or median (percentiles 25-75 between parentheses).

|                                 | DNS (+) Group<br>(128) | DNS (–) Group<br>(75) | p value    |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------|------------|
| Age (years)                     | 61.5 $\pm$ 8.8         | 60.7 $\pm$ 9.4        | 0.556 (a)  |
| Education Level (years)         | 5 (3-8)                | 5 (4-9)               | 0.664 (b)  |
| DM Duration (years) (c)         | 12.0 (7-20)            | 10 (5-15)             | 0.017* (b) |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (d)    | 30.1 $\pm$ 5.9         | 29.0 $\pm$ 5.0        | 0.185 (a)  |
| Waist circumference (cm)        | 102.5 $\pm$ 14.5       | 99.7 $\pm$ 12.4       | 0.174 (a)  |
| Blood Pressure Systolic (mmHg)  | 144.3 $\pm$ 25.9       | 142.4 $\pm$ 22.6      | 0.601 (a)  |
| Blood Pressure Diastolic (mmHg) | 81.9 $\pm$ 17.6        | 83.2 $\pm$ 11.1       | 0.548 (a)  |
| HR (%) (e)                      | 73.2 $\pm$ 11.2        | 74.3 $\pm$ 12.3       | 0.541 (a)  |
| HbA1C (%) (f)                   | 8.1 $\pm$ 2.0          | 7.9 $\pm$ 2.1         | 0.541 (a)  |
| Glucose (mg/dl)                 | 159.7 $\pm$ 72         | 162.8 $\pm$ 67.8      | 0.765 (a)  |
| Total-Cholesterol (mg/dl)       | 178.3 $\pm$ 48         | 180.0 $\pm$ 42.2      | 0.802 (a)  |
| HDL-Cholesterol (mg/dl) (g)     | 49.0 $\pm$ 12.8        | 50.2 $\pm$ 13.9       | 0.534 (a)  |
| LDL- Cholesterol (mg/dl) (h)    | 96.1 $\pm$ 37.2        | 94.2 $\pm$ 33.8       | 0.727 (a)  |
| Triglycerides (mg/dl)           | 151.5 (106-208)        | 157 (92-194)          | 0.535 (b)  |
| Creatinine (mg/dl)              | 1.0 (0.9-1.3)          | 1.1 (1.0-1.2)         | 0.556 (b)  |
| Comorbidities (n°)              | 0 (0-1)                | 0 (0-1)               | 0.494 (b)  |
| Medications (n°)                | 6.1 $\pm$ 2.1          | 5.7 $\pm$ 2.0         | 0.210 (a)  |

\* Statistically significant ( $p < 0.05$ ). (a) t-Test. (b) Mann-Whitney Test (c) DM = Diabetes Mellitus (d) BMI = Body mass index (e) FC = Cardiac Frequency (f) HbA1C = Blood glycosylated hemoglobin levels (g) HDL-C = High-density lipoprotein cholesterol (h) LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol.

**Table 2:** Number of patients with Diabetes according to the presence of symptoms of neuropathy on the Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) Score and to abnormal values in the demographic and metabolic characteristics. The numbers shown are the total number of patients with the condition described in each group. Between parentheses are the percentage of patients with the condition described in each group.

|                                      | DNS (+) Group<br>(128) | DNS (–) Group<br>(75) | p value (a) |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------------|
| Female Sex (%)                       | 88 (68.8)              | 44 (58.7)             | 0.146       |
| Race White (%)                       | 95 (74.2)              | 59 (78.7)             | 0.764       |
| Obese (%)                            | 65 (50.8)              | 30 (40.0)             | 0.180       |
| Married (%)                          | 87 (68.0)              | 45 (60.0)             | 0.319       |
| Blood pressure increase (%) (c)      | 118 (92.2)             | 64 (85.3)             | 0.191       |
| High Total-Cholesterol (%)           | 28 (23.0)              | 20 (27.0)             | 0.637       |
| Low HDL-C (%) (d)                    | 72 (59.0)              | 38 (52.1)             | 0.424       |
| High LDL-C (%) (e)                   | 49 (40.2)              | 31 (42.5)             | 0.868       |
| Hypertriglyceridemia (%)             | 62 (51.2)              | 36 (49.3)             | 0.911       |
| High HbA1C (%)                       | 102 (81.0)             | 58 (79.5)             | 0.943       |
| High Fasting Glucose (%)             | 108 (84.4)             | 68 (90.7)             | 0.289       |
| High Waist circumference             | 119 (93.0)             | 65 (86.7)             | 0.216       |
| MS (%) (g)                           | 115 (90.6)             | 66 (88.0)             | 0.737       |
| Dyslipidemia (%)                     | 105 (82.0)             | 59 (78.7)             | 0.687       |
| Smoking (%)                          | 13 (10.2)              | 4 (5.3)               | 0.350       |
| No practice of physical exercise (%) | 102 (79.7)             | 53 (70.7)             | 0.197       |
| Active worker (%)                    | 52 (40.6)              | 32 (42.2)             | 0.891       |

\* Statistically significant ( $p < 0.05$ ). (a) Chi - Squared Test (c) HAS=Hypertension (d) HDL-C=High-density lipoprotein cholesterol (e) LDL-C=Low-density lipoprotein cholesterol (g) MS= Metabolic Syndrome.

**Table 3:** Mean scores for Depression and Polyneuropathy and number of patients with abnormalities in the Scores among the 203 patients with Diabetes assessed for the presence of symptoms neuropathy with the DNS questionnaire. The numbers shown are the medians or the total number of patients with the condition described in each group. Between parentheses are the percentiles 25 and 75 and percentage of patients with the condition described in each group.

|                                            | DNS (+) Group<br>(n=128) | DNS (-) Group<br>(n=75) | p value    |
|--------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------|
| Previous depression diagnosis              | 5 (3.9)                  | 06 (8.0)                | 0.335 (b)  |
| Depression PHQ2 score                      | 1.5 (0-3)                | 01 (0-3)                | 0.136 (c)  |
| Probability of major depressive disorder   | 15.4 (0-38)              | 15.4 (0-38)             | 0.213 (c)  |
| Probability of any depressive disorder     | 36 (0-75)                | 36 (0-75)               | 0.273 (c)  |
| Beck Score                                 | 10 (6-20)                | 07 (3-13)               | 0.003*(c)  |
| Minimum depressive symptoms (0-09)         | 59 (46.1)                | 50 (66.7)               | 0.007*(a)  |
| Mild depressive symptoms (10-18)           | 35 (27.3)                | 16 (21.3)               | 0.432 (a)  |
| Moderate depressive symptoms (19-29)       | 25 (19.5)                | 09 (12.0)               | 0.233 (a)  |
| Severe depressive symptoms (30-63)         | 9 (7.0)                  | 0 (0)                   | 0.028*(b)  |
| Neuropathy symptoms (Michigan Questionary) | 4 (3- 7)                 | 02 (1-4)                | <0.001*(c) |
| Neuropathy physical exam (Michigan)        | 2 (1-3)                  | 01 (0-2)                | 0.017*(c)  |
| Neuropathy Prevalence EP Michigan          | 32 (25)                  | 12 (16.0)               | 0.185 (a)  |

\* Statistically significant ( $p < 0.05$ ). (a) Chi - Squared Test. (b) Fisher's Exact Test (c) Mann-Whitney Test.

**Table 4 –** Multiple Poisson regression analysis in order to evaluate which factors were independently associated with the occurrence of symptoms of neuropathy in the DNS (+).

| Variables                            | Model 1            |        | Model 2            |        |
|--------------------------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|
|                                      | RP<br>(CI 95%)     | p      | RP<br>(CI 95%)     | P      |
| Duration DM (years)                  | 1.01 (1.00 – 1.03) | 0.038* | 1.01 (1.00 – 1.03) | 0.026* |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )             | 1.01 (0.99 – 1.03) | 0.384  | NA                 | NA     |
| CC (waist circumference)             | NA                 | NA     | 1.00 (0.99 – 1.01) | 0.369  |
| Sex female (%)                       | 1.12 (0.87 – 1.43) | 0.386  | 1.16 (0.90 – 1.51) | 0.249  |
| Blood pressure increase              | 1.33 (0.85 – 2.09) | 0.212  | 1.25 (0.80 – 1.94) | 0.334  |
| No practice of physical exercise (%) | 1.18 (0.94 – 1.50) | 0.162  | 1.14 (0.90 – 1.44) | 0.292  |
| Physical exam Score Michigan         | 1.04 (0.98 – 1.10) | 0.223  | 1.04 (0.97 – 1.10) | 0.266  |
| Beck score                           | 1.01 (1.00 – 1.02) | 0.007* | 1.01 (1.00 – 1.02) | 0.008* |

NA= not applicable

\* statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Table 5** – Multiple Poisson regression analysis in order to evaluate which factors were independently associated with the occurrence of unsteadiness

| Variables                        | Model 1            |          | Model 2            |          |
|----------------------------------|--------------------|----------|--------------------|----------|
|                                  | RP<br>(CI 95%)     | <i>p</i> | RP<br>(CI 95%)     | <i>P</i> |
| Duration DM (years)              | 1.01 (1.00 – 1.03) | 0.050*   | 1.02 (1.00 – 1.03) | 0.023*   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )         | 1.01 (0.99 – 1.04) | 0.366    | NA                 | NA       |
| CC (waist circumference)         | NA                 | NA       | 1.01 (0.99 – 1.02) | 0.064    |
| Blood pressure increase          | 1.44 (0.71 – 2.92) | 0.320    | 1.43 (0.70 – 2.91) | 0.329    |
| Hypertriglyceridemia             | 1.16 (0.87 – 1.54) | 0.312    | 1.17 (0.87 – 1.56) | 0.292    |
| Number of Co-morbidities         | 1.18 (1.02 – 1.37) | 0.025*   | 1.18 (1.01 – 1.37) | 0.032*   |
| No practice of physical exercise | 1.70 (1.11 – 2.59) | 0.014*   | 1.63 (1.06 – 2.50) | 0.025*   |
| Previous depression diagnosis    | 0.29 (0.09 – 0.98) | 0.047*   | 0.31 (0.09 – 1.04) | 0.059    |
| Beck score                       | 1.02 (1.01 – 1.03) | <0.001*  | 1.02 (1.01 – 1.03) | <0.001*  |
| Physical exam Score Michigan     | 1.04 (0.97 – 1.12) | 0.250    | 1.04 (0.97 – 1.12) | 0.271    |

NA= not applicable

\* statistically significant ( $p \leq 0.05$ ).

**Table 6** – Multiple Poisson regression analysis in order to evaluate which factors were independently associated with the occurrence of symptoms related to the last tree questions of the DNS.

| Variables                        | Model 1            |          | Model 2            |          |
|----------------------------------|--------------------|----------|--------------------|----------|
|                                  | RP<br>(CI 95%)     | <i>p</i> | RP<br>(CI 95%)     | <i>P</i> |
| Education Level (years)          | 0.99 (0.97 – 1.02) | 0.622    | 0.99 (0.97 – 1.02) | 0.647    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )         | 1.01 (0.99 – 1.03) | 0.428    | NA                 | NA       |
| CC (waist circumference)         | NA                 | NA       | 1.00 (0.99 – 1.01) | 0.658    |
| HDL (mg/dl)                      | 1.00 (0.99 – 1.01) | 0.390    | 1.00 (0.98 – 1.01) | 0.338    |
| Triglycerides (mg/dl)            | 1.00 (1.00 – 1.00) | 0.032*   | 1.00 (1.00 – 1.00) | 0.032*   |
| Blood pressure increase          | 1.30 (0.78 – 2.16) | 0.314    | 1.29 (0.78 – 2.15) | 0.319    |
| Smoking                          | 1.32 (1.03 – 1.69) | 0.031*   | 1.32 (1.03 – 1.69) | 0.031*   |
| No practice of physical exercise | 1.33 (0.97 – 1.82) | 0.078    | 1.33 (0.97 – 1.82) | 0.078    |
| Physical exam Score Michigan     | 1.03 (0.97 – 1.09) | 0.354    | 1.03 (0.97 – 1.10) | 0.367    |
| Beck score                       | 1.01 (1.01 – 1.02) | 0.002*   | 1.01 (1.01 – 1.02) | 0.002*   |

NA= not applicable

\* statistically significant ( $p < 0.05$ ).

## **APÊNDICES**

**Apêndice A - Questionário CAGE**

**Apêndice B - Questionário - *DIABETIC NEUROPATHY SYMPTOM (DNS) SCORE***

**Apêndice C - Questionário de sintomas de neuropatia para o paciente:**

**Apêndice A**  
**Questionário CAGE**

| Questionário CAGE                                                       |                 |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida?  | SIM ( ) NÃO ( ) |
| 2. As pessoas o aborrecem porque criticam o seu modo de beber?          | SIM ( ) NÃO ( ) |
| 3. Você se sente culpado pela maneira como bebe?                        | SIM ( ) NÃO ( ) |
| 4. Você costuma beber de manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca? | SIM ( ) NÃO ( ) |

## Apêndice B

### Questionário - *DIABETIC NEUROPATHY SYMPTOM (DNS) SCORE*

| <i>DIABETIC NEUROPATHY SYMPTOM (DNS) SCORE</i>                   |         |
|------------------------------------------------------------------|---------|
| Você sente instabilidade ao caminhar?                            | SIM NÃO |
| Você sente queimação, dor ou formigamento em seus pés ou pernas? | SIM NÃO |
| Você sente ferroadas em seus pés ou pernas?                      | SIM NÃO |
| Você percebeu locais sem sensibilidade nos seus pés ou pernas?   | SIM NÃO |

### Apêndice C

#### Questionário de sintomas de neuropatia para o paciente:

Por favor, dedique alguns minutos para responder as seguintes questões sobre sensações nas suas pernas e pés. Marque “SIM” ou “Não” baseando-se em como você geralmente se sente .

| Pergunta |                                                                         | 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:   |                                                                         |        |        |

## **ANEXOS**

**ANEXO A** – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS.

**ANEXO B** - Parecer de aprovação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS.

**ANEXO C** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**ANEXO D** - Resposta ao Inventário de Beck

**ANEXO E** – Instruções aos autores da Revista *Diabetes Research and Clinical Practice*.

## ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS.



### Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes 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 Nº 147/2012

Protocolo CEP nº: 3342/10

Data de Entrada: 11/06/10

Pesquisador Responsável: Dra. Helena Schmid

Instituição: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

O Comitê de Ética em Pesquisa da IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE CEP/ISCMPA, no uso de suas atribuições, conforme Regimento Interno, avaliou e aprovou em 04/06/12 os documentos ref. ao projeto de pesquisa intitulado, “*Avaliação da presença de neuropatia e seus sintomas, depressão maior. Conhecimentos nutricionais, controle metabólico e uso de metformina em uma população de pacientes com diabetes mellitus tipo 2*”, considerando que os mesmos atendem as exigências previstas na legislação vigente do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde, demonstradas através do documento abaixo aprovado e parecer transcrito:

“Após avaliação das alterações efetuadas no estudo acima descrito, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas”.

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Versão Atual 2012.

#### Membros do Comitê de Ética em Pesquisa:

- Dr. Cláudio Telöken, médico – Coordenador do CEP
- Dr. João Carlos Goldani, Médico –Vice-Coordenador do CEP
- Dr. Rodolfo Coutinho Radke, Médico
- Dra. Elizete Keitel, Médica
- Léria Rosane Holsbach, Engenheira Clínica
- Norma Elisabeth R. Heinzelman, Usuária da Instituição
- Dra. Ionara Kohler, Especialista em Análise Clínicas
- Fabrício da Fontoura, Fisioterapeuta
- Dra. Carolina Leães, Médica
- Fernando Frosi, Bioquímico

Porto Alegre, 04 de Junho de 2012.

Prof. Dr. Cláudio Telöken  
 Coordenador do CEP - ISCMPA

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br  
 Reconhecido: 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 (ORPH) sob número - IRB00002509.  
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.

**ANEXO B** - Parecer de aprovação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS.

## Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Prevalência de Sintomas Depressivos em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 e sua Associação com o Controle Metabólico, Conhecimento Nutricional e Qualidade de Vida.

Pesquisador Responsável Helena Schmid Parecer 1452/11

Data da Versão 25/03/2011

Cadastro 773/11

Data do Parecer 15/09/2011

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

### Objetivos do Projeto

O presente estudo tem por objetivo avaliar se há associação de sintomas depressivos clinicamente relevantes em pacientes DM2 com controle metabólico, adesão ao tratamento nutricional e medicamentoso e com a presença de doença periodontal.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a relação entre diabetes e depressão e respostas de questionários aplicados sobre conhecimento do conteúdo calórico dos alimentos e a qualidade de vida dos pacientes portadores de DM2.
- Avaliar a possibilidade de associação entre a presença de doença periodontal e depressão maior, com cuidados com a saúde bucal (uso e frequência de escova e fio dental).
- Avaliar a possibilidade de associação entre depressão, doença periodontal, conhecimento nutricional e parâmetros da síndrome metabólica.

### Sumário do Projeto

#### MATERIAL E MÉTODOS

##### Pacientes

A coleta de dados será realizada após a aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa, no ambulatório de Endocrinologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. O participante será informado da importância da pesquisa, e após autorizar a sua participação no estudo, será orientado para o preenchimento dos questionários. Simultaneamente, a investigadora fará a aferição da pressão arterial do participante, a avaliação da saúde bucal e serão aferidas ainda, medidas de peso, altura e circunferência da cintura; Índice de Massa Corporal (será calculado pela fórmula: peso (kg)/altura (m)<sup>2</sup>).

##### CrITÉRIOS de Inclusão

Pacientes de ambos os sexos, portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) definido conforme a American Diabetes Association, com idade mínima de 18 anos, e que venham consultando por pelo menos, há um ano, no ambulatório de Endocrinologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Delineamento: Estudo observacional transversal.

##### Instrumentos:

##### Aferição do Controle do DM2

O controle do DM2 será realizado pela dosagem da hemoglobina glicosada, colesterol total e triglicérides séricos, obtidos dos prontuários clínicos dos pacientes na consulta do mês anterior, ou ainda, os dados do mês posterior à consulta médica. Será aferida, ainda, a medida da circunferência abdominal, a medida da pressão arterial.

**Avaliação de Doença Depressiva Maior**

Serão aplicados: questionário PHQ-2 – Screening Para Depressão, o Inventário de Depressão de Beck (traduzido para o português) e o questionário de conhecimento nutricional validada para a língua portuguesa por Scagliuci. Tais instrumentos já estão sendo aplicados em outro estudo realizado em pacientes diabéticos, no mesmo ambulatório, tendo os médicos residentes do setor de endocrinologia sido treinados com esta finalidade.

**Avaliação Doença Periodontal**

Os índices de saúde bucal serão utilizados segundo os códigos e critérios recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), na publicação Oral Health Surveys: Basic Methods, quarta edição do ano de 1997. A presença de alterações gengivais e periodontais será avaliada conforme estudo já realizado previamente pelo grupo. A habilidade técnica para definição do grau de doença periodontal (ausente/leve – "NM" – "PD", moderado/severo – "MS-PD" e edentulismo), está sendo adquirida pela pós graduanda no momento. Na avaliação da condição periodontal (periodontite) será medido e registrado: o CPI (Índice Periodontal Comunitário), que avalia a condição periodontal quanto a sangramento e presença de cálculo ou bolsa; IP (Índice de Placa Bacteriana) utilizado para avaliar a quantidade de placa bacteriana presente na superfície dos dentes; a Perda de Inserção Periodontal (PIP) e o edentulismo.

Será avaliada a qualidade de vida dos participantes, aplicando-se o questionário de WHUQOL, adaptado para o português.

Serão avaliadas pelos registros no prontuário do paciente, a presença de complicações crônicas do DM2 (presença de retinopatia, nefropatia, neuropatia) e outras doenças crônicas (presença de hipertensão arterial sistêmica, hepatite C, hepatite B).

| Item Metodológico e Ético          | Situação                    |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Título                             | Adequado                    |
| Autores                            | Adequados                   |
| Local de Origem na Instituição     | Adequado                    |
| Projeto elaborado por patrocinador | Não informado               |
| Aprovação no país de origem        | Não necessita               |
| Local de Realização                | Outro (citar no comentário) |
| Outras instituições envolvidas     | Sim                         |
| Condições para realização          | Adequadas                   |

Comentários sobre os itens de identificação

Local de realização:

Centro de pesquisa e educação em Diabetes e Obesidade da ISCMPA

|            |          |
|------------|----------|
| Introdução | Adequada |
|------------|----------|

Comentários sobre a introdução

|           |           |
|-----------|-----------|
| Objetivos | Adequados |
|-----------|-----------|

Comentários sobre os Objetivos

| Pacientes e Métodos                              |                         |
|--------------------------------------------------|-------------------------|
| Delineamento                                     | Comentário              |
| Tamanho de amostra                               | Total Local             |
| Cálculo do tamanho da amostra                    | Não calculado           |
| Participantes pertencentes a grupos especiais    | Não                     |
| Seleção equitativa dos indivíduos participantes  | Não se aplica           |
| Crterios de inclusão e exclusão                  | Adequados               |
| Relação risco- benefício                         | Não se aplica           |
| Uso de placebo                                   | Não utiliza             |
| Período de suspensão de uso de drogas (wash out) | Não utiliza             |
| Monitoramento da segurança e dados               | Adequado                |
| Avaliação dos dados                              | Adequada - quantitativa |
| Privacidade e confidencialidade                  | Adequada                |
| Termo de Consentimento                           | Comentário              |
| Adequação às Normas e Diretrizes                 | Sim                     |

## Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

|                                |               |
|--------------------------------|---------------|
| Cronograma                     | Adequado      |
| Data de início prevista        | 16/03/2011    |
| Data de término prevista       | 16/03/2013    |
| Orçamento                      | Comentário    |
| Fonte de financiamento externa | Outras fontes |

## Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Adequar o cronograma considerando a data de submissão do projeto ao CEP.

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| Referências Bibliográficas | Adequadas |
|----------------------------|-----------|

## Comentários sobre as Referências Bibliográficas

## Recomendação

**Aprovar**

## Comentários Gerais sobre o Projeto

## ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

| TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Eu, _____,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     |
| através deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação nesta pesquisa, pois fui informado(a), de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção. Sei que esta pesquisa quer avaliar a sensibilidade dos meus pés, através do toque, percussão, pressão e vibração. Os testes serão realizados nos mesmos dias em que estarei consultando no Complexo Hospitalar Santa Casa.                                                                                                                     |                                     |
| Fui informado(a) que estes testes não colherão qualquer amostra de líquido corporal e que poderei sair da pesquisa sem combinação prévia e sem qualquer prejuízo ao meu cuidado e tratamento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     |
| Fui informado que as informações obtidas serão mantidas em segredo. Os resultados, desta pesquisa serão utilizados para apresentação em congresso e publicação e poderão ajudar muito a melhorar a saúde de todos os pacientes obesos e de portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                     |
| Por isso, minha colaboração, assinando abaixo, autorizando a realização da avaliação, é muito importante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                     |
| Foi-me assegurado que não terei gasto financeiro com a participação nesta pesquisa. 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. Sei que posso receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos testes, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                     |
| O pesquisador responsável por este estudo é Helena Schmid (Fone: 51 3214 8246 ou pelo endereço Rua Professor Annes Dias 285 Pavilhão Santa Clara terceiro andar Centro de Pesquisa Porto Alegre – RS), tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa, em _____. Para qualquer pergunta sobre os seus direitos como participante deste estudo ou se pensar que foi prejudicado pela sua participação, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa pelo telefone 51 32148571. |                                     |
| Data: ____/____/____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |
| Paciente: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                     |
| Nome: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |
| Pesquisador: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Helena Schmid/ Lisiane Stefani Dias |
| Testemunha: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                     |
| Nome: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |

Dr. Claudio ZAKEN  
Coordenador do CEP  
ISCMPA

## ANEXO D- Resposta ao Inventário de Depressão de Beck

Inventário de Depressão de Beck

Data de publicação:  
06/08/2010

**CONSULTA N.º 1902/10**  
**CONSULENTE: F. S. T.**  
**CONSELHEIRO: FABIO FIRMINO LOPES**

### I – DO OBJETO DA CONSULTA

A consulente, Coordenadora dos Trabalhos de Conclusão de Curso da Graduação em Medicina, relata situação de aluno que *“desenvolveu seu projeto de pesquisa no qual pretende aplicar o Inventário de Depressão de Beck, sob orientação de professor mestre e psiquiatra”* e que teve negada a aprovação pelo Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade, *“sob alegação de que o referido questionário é um teste psicológico e só pode ser utilizado por psicólogo”*.

Em consulta ao Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CNEP), a professora informa que esta entidade e CEPs *“analisam apenas os aspectos éticos de um estudo, não entrando no mérito de questões técnicas”*. Menciona parecer do CREMESP na qual assinala-se que *“a eventual utilização dos testes (psicológicos) em pesquisas acadêmicas, por exemplo, (...) não são abrangidas pela restrição (da resolução do CFP)”*.

Solicita, por fim, parecer deste Conselho.

### II – CONSIDERAÇÕES GERAIS

O Inventário de Depressão de Beck (BDI, Beck et al., 1961) é considerado uma das medidas de auto-avaliação mais amplamente usadas tanto em pesquisa como em clínica (Gorestein e Andrade, 1998). A escala consiste de 21 itens, referentes a sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3 e sua validade e confiabilidade para avaliações clínicas de depressão em pacientes psiquiátricos são comparáveis às Escala de Hamilton (Hamilton, 1960) e de Zung (Zung, 1965). Este instrumento tem sido amplamente utilizado em pesquisa, não só em Psiquiatria, mas em diversas outras especialidades médicas, como Neurologia, Cardiologia e outras.

Em março de 2003, o Conselho Federal de Psicologia, após louvável e profundo trabalho de estudo dos testes psicológicos utilizados no Brasil, na busca de padronização, eficiência e utilização ética desses instrumentos pelos psicólogos, editou a Resolução CFP n.º 002/03, que define e regulamenta o uso, a elaboração e a comercialização de testes psicológicos. Seu art. 1º define como testes psicológicos quaisquer instrumentos de avaliação ou mensuração de características psicológicas, e os considera de uso privativo do psicólogo. Em seu parágrafo único, especifica: *“Para efeito do disposto no caput deste artigo, os testes psicológicos são procedimentos sistemáticos de observação e registro de amostras de comportamentos e respostas de indivíduos com o objetivo de descrever e/ou mensurar características e processos psicológicos, compreendidos tradicionalmente nas áreas emoção/afeto, cognição/inteligência, motivação, personalidade, psicomotricidade, atenção, memória, percepção, dentre outras, nas suas mais diversas formas de expressão, segundo padrões definidos pela construção dos instrumentos”*. A referida resolução discorre sobre os requisitos mínimos que os instrumentos devem possuir para serem reconhecidos como testes psicológicos (artigos 3º a 7º), a forma como se procederá a avaliação dos instrumentos (artigos 8º a 15) e os princípios éticos de sua utilização (artigos 16 a 20). Consta ainda de anexo que define os critérios de avaliação da qualidade dos testes.

O CREMESP, consultado sobre a proibição de acesso (compra e utilização) dos testes, inventários e escalas psicométricas a profissionais não psicólogos em todo território nacional, elaborou parecer a respeito. Destaca o artigo 18 da Resolução já citada, que exige das editoras das publicações dos testes controle na venda dos mesmos; a lei 5.766/1971, que define as competências do CFP; e a lei 4.119/1962, que dispõe sobre a profissão de psicólogo. Considerando estes dispositivos legais, entende o CREMESP que *“o uso de métodos e técnicas psicológicas com objetivos de consecução de diagnóstico psicológico, orientação e seleção profissional, orientação psicopedagógica ou à solução de problemas de ajustamento é ato privativo do psicólogo. Cabe salientar, no entanto, que as limitações ao uso dos testes devem ser interpretadas de maneira restritiva, sendo que apenas os casos previstos em lei estão abrangidos pela exclusividade do profissional psicólogo. A eventual utilização dos testes em pesquisas acadêmicas, por exemplo, ou com objetivos outros que não os descritos em lei, não são abrangidos pela restrição.”* (grifos meus).

O Relatório de Avaliação dos Testes Psicológicos, elaborado pelo SATEPSI do Conselho Federal de Psicologia e disponível no respectivo site ([www.pol.org.br](http://www.pol.org.br)), discorre sobre o processo histórico e político que levou o CFP a estabelecer normas para a utilização de avaliações psicométricas pelos profissionais da Psicologia. No capítulo IV do relatório (Critérios para Avaliação dos Testes Psicológicos), os autores destacam os requisitos mínimos para os instrumentos psicométricos serem considerados favoráveis para o uso profissional, ressaltando, *in verbis*: *“Para evitar mal-entendidos, deve-se ressaltar que esses requisitos dizem respeito ao uso profissional, e não à pesquisa. Dessa forma, o parecer desfavorável impede que o Teste Psicológico possa ser usado para prestar serviços profissionais, mas não impede, em absoluto, o uso do teste como objeto de estudo numa pesquisa”* (p. 28).

### III – CONCLUSÕES

A presente consulta refere-se à utilização do Inventário de Depressão de Beck (BDI) como instrumento psicométrico em pesquisa, no campo da Psiquiatria, para Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina.

Considerando textos pesquisados, não há qualquer dispositivo legal que impeça a utilização do referido inventário para a pesquisa pretendida, ou mesmo por profissional não psicólogo. O Parecer do CREMESP mencionado (consulta nº 61.981/2007) ressalta que as restrições definidas em lei referem-se ao uso de testes psicométricos **para fins de diagnóstico psicológico, orientação e seleção profissional, orientação psicopedagógica e solução de problemas de ajustamento**, atividades privativas do psicólogo. Para qualquer outra finalidade e área de atuação, não privativas desta categoria profissional, não há dispositivo legal impeditivo de uso.

Portanto, referente ao caso em tela, considero o posicionamento do Conselho de Ética em Pesquisa da universidade em questão arbitrário e abusivo, recomendando sua reconsideração. É o parecer, s.m.j.

**Dr. Fabio Firmino Lopes**  
Conselheiro

## **ANEXO E - Instruções aos autores da “Revista Diabetes Research and Clinical Practice”.**

### **Guide for Authors**

#### *Manuscript Submission*

*Manuscripts should be submitted online at <http://ees.elsevier.com/diab> and the instructions on the site should be followed closely. Authors may submit manuscripts and track their progress to final decision. Reviewers can download manuscripts and submit their reports to the Editors.*

*The full contact details for the Editorial Office are shown below:*

**Diabetes Research and Clinical Practice Editorial Office, Elsevier Ltd., The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK; Phone: +44 (0) 1865 843753 Fax: +44 (0) 1865 843977 Email: [Diab@elsevier.com](mailto:Diab@elsevier.com)**

#### *Journal Principles*

*All manuscripts submitted to Diabetes Research and Clinical Practice should report original research not previously published or being considered for publication elsewhere, make explicit any conflict of interest, identify sources of funding and generally be of a high ethical standard.*

*Submission of a manuscript to this journal gives the publisher the right to publish that paper if it is accepted. Manuscripts may be edited to improve clarity and expression. Submission of a paper to Diabetes Research and Clinical Practice is understood to imply that it has not previously been published and that it is not being considered for publication elsewhere.*

#### *Authorship*

*The Corresponding Author must submit a completed Author Consent Form to DRCP with their manuscript. All authors must sign the Author Consent Form.*

*All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and*

*interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.*

#### *Acknowledgements*

*All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.*

#### *Ethics*

*Work on human beings that is submitted to the journal should comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki "Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects", adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 (and its successive amendments). The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed. Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.*

#### *Patients and Study Participants*

*Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which should be documented in your paper.*

*Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patient's photographs, pedigree, images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in the submissions unless the information is essential for scientific purposes and written informed consent has been obtained for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin). If such consent is made subject to any conditions, Elsevier must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the journal on request.*

*Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. Complete anonymity is difficult to achieve. For example, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note.*

### *Clinical Trials*

*\* All randomised controlled trials submitted to Diabetes Research and Clinical Practice whose primary purpose is to affect clinical practice (phase 3 trials) must be registered in accordance with the principles outlined by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org/>). ICMJE-approved registries currently include the following: <http://www.anzctr.org.au>, <http://www.clinicaltrials.gov>, <http://www.ISRCTN.org>, <http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm>, <http://www.trialregister.nl>, and <https://eudract.ema.europa.eu/>. Please include the unique trial number and registry name on manuscript submission.*

### *Conflict of Interest Statement*

*All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work, all within 3 years of beginning the work submitted. If there are no conflicts of interest, authors should state that there are none. This statement will be included in the published article.*

### *Article Types*

*N.B. For reasons of available space, manuscripts that exceed the required word limits (below) will be declined automatically. All articles other than Editorials and Letters to the Editor are subject to full peer review.*

*1. Editorials are either written or commissioned by the Editors and should not exceed 1000 words (not including a maximum of 20 references; one small figure can be included).*

2. *Commentaries* (1000 words not including a maximum of 20 references and one small figure) offer a stimulating, journalistic and accessible insight into issues of common interest. They are usually commissioned by the Editors but unsolicited articles will be considered. Debates comprise two commentaries of opposing or contrasting opinion written by two different groups of authors. Controversial opinions are welcomed as long as they are set in the context of the generally accepted view.

3. *Original Research Articles* should be designated either (a) *Basic Research* (b) *Clinical Research* or (c) *Epidemiology* and should be a maximum of 5000 words. The word limit includes a combined total of five figures or tables with legends, but does not include up to 50 references and an abstract of up to 200 words structured according to *Aims, Methods, Results, Conclusions and Keywords*. Divide the manuscript into the following sections: *Title Page; Structured Abstract; Introduction; Subjects, Materials and Methods; Results; Discussion; Acknowledgements; References; figures and tables with legends*.

4. *Brief Reports* should not exceed 1000 words, including a summary of no more than 50 words (but not including up to 20 references) and may be a preliminary report of work completed, a final report or an observation not requiring a lengthy write-up.

5. *Review articles* should be a maximum of 5000 words, including a summary of no more than 200 words (not including up to 75 references) with subheadings in the text to highlight the content of different sections. The word limit includes a combined total of five figures or tables with legends. Reviews are generally commissioned by the Editors but unsolicited articles will be considered.

6. *Letters to the Editor* should be no more than 400 words.

*Brief Reports and Letters to the Editor* will only be published electronically but will be listed in the print *Table of Contents*. These articles can be cited by *Digital Object Identifier (DOI)* rather than page number.

*Manuscript Style and Format*

*Abbreviations should be avoided in most cases or at least fully defined on first use. Clinical research values and units should be in Système International (SI) form. Kilocalories should be used rather than kilojoules.*

*The term 'diabetic' should be avoided. Preferred terminology is, for example, 'person with diabetes' or 'in the group without diabetes'. The terms 'Type 1' and 'Type 2 diabetes mellitus' should be used.*

### **HbA1c Values**

*Authors should report glycated haemoglobin (HbA1c) measurement in derived NGSP units (%; to one decimal point) in addition to IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) units (mmol/mol; no decimal point). NGSP units should be listed first followed by IFCC units in parentheses. Style. Headlines and subheadlines should be employed liberally in the Methods, Results, and Discussion sections. Use short paragraphs whenever possible. Clarity of expression, good syntax and the avoidance of jargon is appreciated by the editors and readers. Abbreviations should be explained in the text.*

*The Title Page should include authors' names, highest earned degrees, academic addresses, address for correspondence, and grant support. Authorship should be assumed only by those workers who have contributed materially to the work and its report. Colleagues who have otherwise assisted or collaborated should be recognized in the Acknowledgment section, as should sources of funding. The title should be informative and concise. Avoid use of extraneous words such as "study," "investigation," etc. If data from the manuscript have been presented at a meeting, list the full name, date and location of the meeting and reference any previously published abstracts in the bibliography.*

### **Structured Abstract: Original Research Articles**

*An abstract of no more than 250 words should be structured as per following:*

- *Aims: Reflects the purpose of the study (the hypothesis that is being tested);*
- *Methods: The setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, and the type(s) of statistical analysis used;*

- *Results: The outcome(s) of the study and, if appropriate, its/their statistical significance;*
- *Conclusions: The significance of the results.*

*Abstracts for other articles (Commentaries and Reviews) should be written as a single paragraph not to exceed 200 words. Key Words should also be provided in the manuscript; normally 3-5 items should be included.*

*The Introduction should be brief and set out the purposes for which the study has been performed.*

*The Materials and Methods should be sufficiently detailed so that readers and reviewers can understand precisely what has been done without studying the references directly. The description may be abbreviated when well-accepted techniques are used.*

*The Results should be presented precisely and concisely. Keep discussion of their importance to a minimum in this section of the manuscript.*

*The Discussion should relate directly to the study being reported with clear conclusions plus a perspective on possible future research. Do not include a general review of the topic.*

## *References.*

*The author(s) is/are responsible for the accuracy and completeness of the references, which should be identified in the text by Arabic numerals within square brackets in the order of first citation (i.e. [1,2]) and listed in numerical order at the end of the text.*

*References must include author(s) last name(s), followed by initials (listing all authors if six or fewer, or the first six authors followed by et al. if seven or more), title of article, title of journal abbreviated according to the Index Medicus, year of publication in parentheses, volume (and supplement if appropriate) and first and last page numbers.*

*References to books must include author(s) last name(s) followed by initials, title of chapter, editor(s) last name(s) and initials, title of book, publisher, place of publication, year of publication, and first and last page numbers. 'Articles in press' can be included in the reference list but submitted work under consideration at a publisher must be cited in the main text as 'Author X, unpublished data'. Draft analyses can be referred to in the main text as 'Author X, personal communication'.*

#### *Journal Reference Example*

*Lu P, Liu F, Yan L, Peng T, Liu T, Yao Z et al. Stem cell therapy for type 1 diabetes. Diabetes Res. Clin. Pract., 2007;78:1-7.*

#### *Book Reference Example*

*1. Drury P, Gatling W. Diabetes: Your Questions Answered. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2005.*

*Figures must be suitable for high-quality reproduction. Lettering should be complete, of professional quality, and of a size appropriate to that of the illustration or drawing, with the necessary reduction in size taken into account. If, together with your accepted article, you submit usable colour figures, Elsevier will ensure that these figures appear free-of-charge in colour in the electronic version of your accepted article, regardless of whether or not these illustrations are reproduced in colour in the printed version. Colour illustrations can only be included in print if the additional cost of reproduction is contributed by the author: you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article. Please go to <http://ees.elsevier.com/diab> and click on the Artwork Guidelines.*

*Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please ensure that data is provided in one of our*

*recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file.*

*Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals, and contain only horizontal lines. Provide a short descriptive heading and explanation above each table with footnotes underneath.*

*The Language of the journal is English. Upon request, Elsevier will direct authors to an agent who can check and improve the English of their paper (before submission).*

*Please contact [authorsupport@elsevier.com](mailto:authorsupport@elsevier.com) for further information.*

#### *Publisher Services*

*Proofs will be sent to the authors for careful checking. Changes or additions to the edited manuscript cannot be allowed at this stage. Corrected proofs should be returned to the publisher within stated deadlines.*

*Elsevier will do everything possible to get your article corrected and published as quickly and accurately as possible. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication. Subsequent corrections will not be possible, so please ensure your first sending is complete.*

*Fast-track Publication. The journal aims for prompt publication of all accepted papers. Submissions containing new and particularly important data may be fast-tracked for peer review and publication; this is a limited facility and is strictly at the discretion of Editors.*

*Page Charges will not be made.*

*Offprints/Reprints. The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use. Paper offprints can be ordered by the authors. An order form with prices will be sent to the corresponding author.*

### *Special Subject Repositories*

*Certain repositories such as PubMed Central ('PMC') are authorized under special arrangement with Elsevier to process and post certain articles. The following agreements have been established for authors whose articles have been accepted for publication in an Elsevier journal and whose underlying research is supported by one of the following funding bodies:*

- *National Institutes of Health: Elsevier will send a version of the author's accepted manuscript that includes author revisions following peer-review for public access posting 12 months after final publication. Because the NIH 'Public Access' policy is voluntary, authors may elect not to deposit such articles in PMC. If you wish to 'opt out' and not deposit to PMC, you may indicate this by sending an e-mail to NIHauthorrequest@elsevier.com. More information regarding the agreement between Elsevier and the National Institutes of Health can be found at <http://www.elsevier.com/wps/find/authorshome.authors/nihauthorrequest>.*

- *The Wellcome Trust: Elsevier will send to PMC the version of the author's manuscript that reflects all author-agreed changes including those made post peer review, for public access posting immediately after final publication. Authors are required to initially subsidize their manuscript with fees reimbursed by the Wellcome Trust. Wellcome Trust authors, whose manuscripts are subsidized, will have the corresponding articles made free to non-subscribers on ScienceDirect [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) and Elsevier's electronic publishing platforms. More information regarding the agreement between Elsevier and The Wellcome Trust can be found at <http://www.elsevier.com/wps/find/authorshome.authors/wellcometrustauthors>.*

*Diabetes Research and Clinical Practice is the official journal of the International Diabetes Federation.*