

DANYELLE LORRANE CARNEIRO VELOSO

FUNÇÃO SUDOMOTORA AVALIADA POR CONDUTÂNCIA ELETROQUÍMICA DA
PELE EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

BRASÍLIA
2020

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DANYELLE LORRANE CARNEIRO VELOSO

FUNÇÃO SUDOMOTORA AVALIADA POR CONDUTÂNCIA ELETROQUÍMICA DA
PELE EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, da Universidade de
Brasília.

Orientadora: Dra. Angélica Amorim Amato
Coorientadora: Dra. Luisiane de Ávila Santana

BRASÍLIA
2020

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que tem guiado e abençoado todos os meus passos, viabilizando a superação de desafios e proporcionando, continuamente, oportunidades profissionais.

À pequena Júlia, que, mesmo antes de nascer, foi meu maior incentivo nesta reta final. Ao Thiago, meu amor, esposo, e pai do meu maior tesouro, que, com todo o seu amor e companheirismo, é meu principal incentivador. Seu apoio e compreensão foram determinantes no alcance desta meta.

A mamãe, papai, vovó, Nanda e Luan, pelo amor incondicional e constante incentivo para que eu trilhe patamares profissionais cada vez mais altos.

AGRADECIMENTOS

Às queridas orientadoras Angélica Amorim Amato e Luisiane de Ávila Santana, pela empatia, paciência e presteza em compartilhar o que sabem, e por dividirem comigo cada etapa da construção deste trabalho. Além de tecnicamente excepcionais, foram sempre acessíveis, resolutivas e compreensivas diante de todas as dificuldades encontradas.

À minha amiga de todas as horas, Raíra Castilho Gomes Nascimento, pela parceria e cumplicidade, por abraçar o tema comigo e se dedicar, de forma tão comprometida, a esta pesquisa. Compartilhamos receios, dúvidas e noites de estudos, mas também comemoramos cada etapa aqui cumprida.

À cunhada, amiga e professora de inglês, Thaís Julianne de Castro e Silva, pela contribuição didática e constantes injeções de autoconfiança em todos os meus desafios referentes ao idioma. À doce amiga Angelina Siqueira, que, além de excelente anfitriã, me auxiliou no planejamento e comunicação, durante visita técnica realizada na França.

Aos graduandos e pós-graduandos da Escola Superior de Ciências da Saúde e Universidade de Brasília, que auxiliaram na coleta de dados: Carol, Emília, Alessandra, Moniza, Virgílio, Anne e Lucas.

Às queridas amigas Eliziane Brandão Leite e Alexandra Rubim Camara Sete: Eliziane, por despertar meu interesse e paixão para estudar diabetes, sempre me incentivando à pesquisa e qualificação profissional, idealizando comigo e apoiando em todas as etapas deste estudo; Alexandra, enquanto gerente, por viabilizar a coleta de dados, estimulando sempre atividades que beneficiem a prática clínica e a assistência aos pacientes.

A toda a equipe do Centro Especializado em Diabetes, Obesidade e Hipertensão, pela compreensão e apoio durante a execução da pesquisa, cedendo espaços, captando pacientes e auxiliando em tudo o que foi necessário.

À Secretaria de Saúde e Escola Superior de Ciências da Saúde, instituições que viabilizaram o doutorado interinstitucional e possibilitaram meu ingresso no programa. À Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, pelo apoio institucional e financeiro à pesquisa.

À Universidade de Brasília, que, mesmo com todas as dificuldades inerentes a uma instituição pública, disponibilizou gratuitamente tantos recursos necessários à minha formação, com destaque ao seu corpo docente de excelência.

À Fundação de Apoio a Pesquisa do Distrito Federal, pelo apoio financeiro e viabilização de visita técnica em Paris, para aprimoramento dos conhecimentos empregados nesta pesquisa. À Impeto Medical, pela presteza em compartilhar informações sobre o equipamento aqui utilizado, além de receptividade durante a referida visita.

Finalmente, a todos os pacientes participantes deste estudo, que, mesmo ante os desafios demandados pelo tratamento do diabetes, dedicaram-me seu tempo e confiança, e a mim confiaram suas informações.

RESUMO

É possível que a insulinoterapia intensiva impacte positivamente no desenvolvimento de polineuropatia diabética subclínica. Entretanto, não está claro se o tratamento com múltiplas doses ou com sistema de infusão contínua de insulina diferem com relação ao potencial de proteção contra a complicação. Apesar dos benefícios potenciais da avaliação da função sudomotora na identificação de polineuropatia em fases iniciais, poucos são os estudos que investigam o desempenho da medida da condutância eletroquímica da pele (ESC) em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1. Objetivo: investigar a frequência de disfunção sudomotora determinada por condutância eletroquímica da pele, juntamente com seus preditores, em indivíduos com diabetes tipo 1 tratados com sistema de infusão contínua de insulina e múltiplas doses de insulina, sem sinais clínicos de polineuropatia diabética periférica. Métodos: trata-se de estudo transversal, correlacional em que foi verificada a condutância eletroquímica da pele em adultos diagnosticados com diabetes tipo 1 por mais de 5 anos e sem polineuropatia definida pelos instrumentos “Michigan Neuropathy Screening Instrument” e “Neuropathy Disability Score”. Resultados: 67 participantes compuseram a amostra final, dos quais 25,4% apresentaram disfunção sudomotora nos pés. Não foi identificada diferença da frequência de disfunção sudomotora nos pés ou nas mãos entre os pacientes tratados com sistema de infusão contínua de insulina ou múltiplas doses de insulina. Pacientes com retinopatia apresentaram uma prevalência de ocorrência de disfunção sudomotora nos pés 2,48 vezes maior do que aqueles sem retinopatia ($p = 0,0108$). Pacientes com disfunção sudomotora na mão apresentaram prevalência de disfunção sudomotora nos pés 2,82 vezes maior do que aqueles sem ocorrência de disfunção sudomotora nas mãos ($p = 0,0082$). A HbA1c se associou diretamente com a ocorrência de disfunção sudomotora nos pés. Para cada aumento de 1% de HbA1c, a prevalência de ocorrência de disfunção sudomotora nos pés aumentou em 24% ($p = 0,0475$). Conclusão: a disfunção sudomotora dos pés determinada pela medição da ESC esteve presente em uma proporção considerável de indivíduos sem polineuropatia diabética clínica, sugerindo que ESC foi útil na identificação de indivíduos com diabetes tipo 1 com rastreamento negativo para PND avaliado por meio de testes de triagem clínica recomendados. Os resultados também apontaram falta de superioridade do tratamento com sistema de infusão contínua frente ao tratamento com múltiplas doses de insulina no que se refere à disfunção

sudomotora. Por fim, a HbA1c, a retinopatia e a disfunção sudomotora das mãos foram identificadas como preditores independentes da disfunção sudomotora presente na polineuropatia subclínica. Os resultados reforçam a utilidade da determinação da condutância eletroquímica da pele na identificação precoce da neuropatia e a prevenção de suas morbidades.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 1; disfunção sudomotora; neuropatia diabética subclínica; preditores.

ABSTRACT

Intensive insulin therapy may have a positive impact on the development of subclinical diabetic polyneuropathy. However, it remains unclear whether treatment with multiple insulin doses or continuous subcutaneous insulin infusion differ in terms of potential protection against complications. Despite the potential benefits of assessing sudomotor function in the identification of early-stage polyneuropathy, few studies have investigated the performance of measuring electrochemical skin conductance (ESC) in individuals with type 1 diabetes mellitus. Objective: investigate the frequency of sudomotor dysfunction determined by electrochemical skin conductance, and its predictors, in individuals with type 1 diabetes treated by continuous subcutaneous insulin infusion and multiple insulin doses, with no clinical signs of diabetic peripheral neuropathy (DPN). Methods: cross-sectional correlational study that investigated ESC in adults with time since type 1 diabetes diagnosis of more than 5 years and no polyneuropathy, diagnosed by the Michigan Neuropathy Screening Instrument and Neuropathy Disability Score. Results: The final sample consisted of 67 participants, 25.4% of whom exhibited foot sudomotor dysfunction. There was no difference in the frequency of foot or hand sudomotor dysfunction between patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion or multiple insulin doses. The prevalence of sudomotor dysfunction was 2.48 times greater in patients with retinopathy than those without the condition ($p = 0.0108$). Patients with hand sudomotor dysfunction showed a 2.82-fold higher prevalence of the condition in their feet than individuals whose hands were not affected ($p = 0.0082$). HbA1c was directly associated with the presence of foot sudomotor dysfunction. For every 1% increase in HbA1c, the prevalence of sudomotor dysfunction in the feet rose by 24% ($p = 0.0475$). Conclusion: Foot sudomotor dysfunction determined by ESC was present in a considerable proportion of individuals without clinical diabetic polyneuropathy, suggesting that ESC was useful in identifying patients with type 1 diabetes and negative screening for DPN, assessed using recommended clinical screening tests. The results also indicated that neither continuous subcutaneous insulin infusion nor multiple insulin doses were superior in regard to sudomotor dysfunction. Finally, HbA1c, retinopathy and hand sudomotor dysfunction were identified as independent predictors of sudomotor dysfunction in subclinical polyneuropathy. The results reinforce the usefulness of measuring

electrochemical skin conductance in early detection of neuropathy and preventing its morbidities.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; sudomotor dysfunction; subclinical diabetic neuropathy; predictors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Algoritmo das vias de ulceração

Figura 2 – Equipamento para medição da ESC, composto por painel de controle, uma placa de eletrodos para os pés e outra para as mãos

Figura 3 – Ilustração da aplicação da medição da ESC

Figura 4 – Ilustração de sistema de infusão contínua de insulina

Figura 5 – Monitor e sensor de sistema *flash* de monitoramento da glicose utilizados para monitorização da glicose em fluido intersticial

Figura 6 – Algoritmo dos critérios de elegibilidade

Figura 7 – Fotografia registrada pela pesquisadora durante realização do teste de condutância eletroquímica da pele com o Sudoscan. Brasília (DF) – 2019

Figura 8 – Fluxograma explicativo do recrutamento da população do estudo e obtenção da amostra final – 2020

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Primeiros dez países/territórios com maior número de novos casos de diabetes *mellitus* tipo 1 em crianças e adolescentes de 0 a 14 anos, por ano, segundo dados extraídos do Atlas da Federação Internacional de Diabetes – 2019

Tabela 2 – Primeiros dez países/territórios com maior prevalência de diabetes *mellitus* tipo 1 em crianças e adolescentes de 0 a 14 anos, segundo dados extraídos do Atlas da Federação Internacional de Diabetes – 2019

Tabela 3 – Principais testes neurológicos para diagnóstico e seguimento da polineuropatia diabética

Tabela 4 – Principais testes eletrofisiológicos para diagnóstico e seguimento da da polineuropatia diabética

Tabela 5 – Principais testes morfológicos para diagnóstico e seguimento da da polineuropatia diabética

Tabela 6 – Características demográficas e socioeconômicas de indivíduos com DM1 avaliados quanto ao tratamento insulinoterápico (n=67). Brasília (DF) - 2020

Tabela 7 – Características clínicas de indivíduos com DM1 avaliados quanto ao tratamento insulinoterápico (n=67). Brasília (DF) – 2020

Tabela 8 – Características demográficas e socioeconômicas dos indivíduos com DM1 que utilizaram sistema flash de monitoramento da glicose (n=22). Brasília (DF) – 2020

Tabela 9 – Características clínicas dos indivíduos com DM1 que utilizaram sistema flash de monitoramento da glicose (n=22). Brasília (DF) – 2020

Tabela 10 – Dados glicêmicos obtidos por sistema flash de monitoramento da glicose em indivíduos com DM1 avaliados quanto ao tratamento insulinoterápico (n=22). Brasília (DF) – 2020

Tabela 11 – Caracterização dos indivíduos com DM1 avaliados quanto à disfunção sudomotora dos pés (n=61). Brasília (DF) – 2020

Tabela 12 – Preditores da disfunção sudomotora entre pacientes com DM1 de acordo com as razões de prevalência bruta e ajustada

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ADA** – Associação Americana de Diabetes
- AMGC** – Automonitoramento da glicose capilar
- DM** – Diabetes mellitus
- DM1** – Diabetes mellitus tipo 1
- DM2** – Diabetes mellitus tipo 2
- DMG** – Diabetes mellitus gestacional
- ESC** – Condutância eletroquímica da pele
- GME** – Glicemia média estimada
- HbA1c** – Hemoglobina glicada
- HLA** – Antígeno leucocitário humano
- LADA** – Diabetes autoimune latente do adulto
- MCG** – Monitorização contínua de glicose
- MDI** – Múltiplas doses de insulina
- ND** – Neuropatia diabética
- NDS** – Escore de comprometimento neuropático
- NPH** – Protamina neutra de Hagedorn
- NSD** – Neuropatia simétrica distal
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- PND** – Polineuropatia diabética
- SES/DF** – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
- SIC** – Sistema de infusão contínua de insulina
- SPD** – Síndrome do pé diabético
- UENS** – Escala clínica de neuropatia precoce
- VG** – Variabilidade glicêmica
- VPP** – Valor preditivo positivo
- VPN** – Valor preditivo negativo
- VPT** – Limite de percepção de vibração

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA E DIAGNÓSTICO DO DIABETES <i>MELLITUS</i>	15
2.2 ETIOPATOGENIA E EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1.....	16
2.3 NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA.....	20
2.3.1 Métodos para diagnóstico da polineuropatia diabética.....	22
2.3.2 Neuropatia subclínica.....	25
2.4 DISFUNÇÃO SUDOMOTORA E CONDUTÂNCIA ELETROQUÍMICA DA PELE.....	27
2.5 TRATAMENTO DO DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1.....	30
2.5.1 A insulina no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.....	31
2.5.2 Controle glicêmico.....	35
3 OBJETIVOS.....	39
3.1 OBJETIVO GERAL.....	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
4 MÉTODOS.....	40
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	40
4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA.....	40
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	40
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	41
4.5 LOCAL E PERÍODO.....	41
4.6 PROCEDIMENTOS.....	42
4.6.1 Obtenção de dados socioeconômicos e história clínica.....	42
4.6.2 Investigação de PND.....	43
4.6.3 Obtenção de dados sobre variabilidade glicêmica.....	44
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	46
4.8 PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	47
4.9 FINANCIAMENTO.....	47
5 RESULTADOS.....	48
6 DISCUSSÃO.....	58
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
REFERÊNCIAS.....	64
ANEXO A – INSTRUMENTO DE CLASSIFICAÇÃO DE NEUROPATIA (MNSI – BRASIL). VERSÕES DO PACIENTE E DO PESQUISADOR.....	76
ANEXO B – INSTRUMENTO UTILIZADO PARA APLICAÇÃO DA ESCALA NEUROPATHY DISABILITY SCORE.....	78
ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA... 	79
ANEXO D – PREDICTORS OF SUDOMOTOR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES WITHOUT CLINICAL EVIDENCE OF PERIPHERAL NEUROPATHY	82

1 INTRODUÇÃO

Dentre as complicações tardias do diabetes *mellitus*, o grupo de doenças incluídas como Neuropatias Diabéticas (ND) é o que acomete mais órgãos e sistemas, sendo que as complicações nos pés apresentam a maior frequência. As neuropatias diabéticas abrangem um quadro amplo e heterogêneo de síndromes clínicas e subclínicas, e são caracterizadas por perda progressiva das fibras nervosas. Afetam o sistema nervoso periférico, tanto o somático quanto o autonômico (1).

A ND subclínica é definida como anormalidade eletrofisiológica da função nervosa na ausência de sintomas clínicos ou sinais de lesão neurológica (2). Apesar das complicações neuropáticas surgirem clinicamente em pacientes com longo período de doença, manifestações subclínicas podem ser detectadas nos cinco primeiros anos em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), e ao diagnóstico ou no primeiro ano após este em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (3).

A neuropatia autonômica constitui desordem que envolve o sistema nervoso autonômico, afetando fibras finas amielínicas (fibras C) do sistema nervoso periférico, resultante de alterações metabólicas da hiperglicemia crônica (4). As fibras finas C longas amielínicas são fibras nervosas simpáticas que inervam as glândulas sudoríparas, e podem ser danificadas precocemente em vários processos de doença (4, 5).

Nesse contexto, a avaliação da função sudomotora é proposta como ferramenta para explorar a disautonomia periférica. No entanto, a maioria dos testes disponíveis no meio científico permanece subutilizada devido à especialização necessária, ao tempo necessário para o teste ou ao seu caráter invasivo (5).

A medição da Condutância Eletroquímica da Pele (*Electrochemical Skin Conductance* – ESC) surgiu como método não invasivo para avaliação da neuropatia autonômica, e representa hoje ferramenta validada, de execução simples e indolor para medição da função sudomotora. Seu diferencial em relação aos outros testes é que avalia diretamente a função da glândula sudorípara, além de não depender de operador especializado e ser utilizada para seguimento dos pacientes (5, 6).

Pouco se sabe sobre a prevalência da Polineuropatia Diabética (PND) subclínica entre indivíduos com DM1, devido às dificuldades diagnósticas (7, 8). No entanto, sua detecção é essencial no controle do diabetes, uma vez que prevê o

desenvolvimento de polineuropatia diabética clínica e, portanto, pode identificar indivíduos com maior risco de desenvolver sua morbidade, os quais são beneficiados com medidas preventivas (9).

A insulinoterapia intensiva é capaz de reduzir as complicações neuropáticas em pacientes com DM1 e DM2, visto que a hiperglicemia aguda ou crônica é o gatilho das alterações bioquímicas e imunológicas, constituindo a base da patogenia das complicações (10). Nesse contexto, o tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina ou Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SIC) parece eficaz na redução dos casos de neuropatia nos indivíduos com DM1 (11). É possível, assim, que a insulinoterapia intensiva impacte positivamente o desenvolvimento de polineuropatia diabética subclínica. Entretanto, não está claro se o tratamento com múltiplas doses de insulina ou SIC diferem em relação ao potencial de proteção contra PND subclínica.

Apesar dos benefícios potenciais da avaliação da função sudomotora na identificação de polineuropatia diabética em fases iniciais, existem poucos estudos que investigaram o desempenho do teste ESC em indivíduos com DM1. Portanto, o objetivo deste trabalho foi investigar a frequência de disfunção sudomotora determinada por ESC, juntamente com seus preditores, em indivíduos com DM1 tratados mediante o uso de sistema de infusão contínua de insulina e Múltiplas Doses de Insulina (MDI), sem sinais clínicos de neuropatia periférica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA E DIAGNÓSTICO DO DIABETES *MELLITUS*

O diabetes *mellitus* é um distúrbio metabólico heterogêneo, caracterizado pela presença de hiperglicemia devido ao comprometimento da secreção de insulina, ação defeituosa do hormônio ou ambos (12). Apresenta como sinais e sintomas poliúria, polidipsia, polifagia e perda inexplicada de peso. Embora possam estar presentes no DM2, tais sinais são mais agudos no DM1, com risco de progressão para cetose, desidratação e acidose metabólica, especialmente na presença de estresse agudo. Sintomas mais vagos – prurido, visão turva e fadiga – também ocorrem (13).

Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do DM, variando desde a destruição autoimune das células β do pâncreas – e, conseqüente, deficiência de insulina – até anormalidades que resultam em resistência à ação insulínica. A ação deficiente da insulina advém da sua secreção inadequada e/ou da diminuição das respostas dos tecidos a ela, em um ou mais pontos, nos caminhos complexos da ação hormonal (13).

De acordo com o Consenso da Associação Americana de Diabetes (ADA) (2020), o DM pode ser classificado nas seguintes categorias gerais (14):

- Diabetes tipo 1 (devido à destruição de células β autoimunes, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina);
- Diabetes tipo 2 (devido a uma perda progressiva da secreção adequada de insulina das células β , frequentemente no contexto da resistência à insulina);
- Diabetes *mellitus* gestacional (diabetes diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, que não era diabetes evidente antes da gestação);
- Tipos específicos de diabetes devido a outras causas; por exemplo, síndromes de diabetes monogênica (diabetes neonatal e diabetes de início na maturidade dos jovens), doenças do pâncreas exócrino (fibrose cística e pancreatite) e diabetes induzida por drogas ou produtos químicos (com o uso de glicocorticoides, no tratamento de HIV/Aids ou após o transplante de órgãos).

Existem ainda duas categorias, descritas como pré-diabetes: a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Tais categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (13). A grande maioria dos casos de diabetes *mellitus* se enquadra nas categorias etiopatogênicas DM1 ou DM2 (13, 14).

A Sociedade Brasileira de Diabetes e a ADA apresentam os seguintes critérios estabelecidos para o diagnóstico do DM por meio da glicemia: (13, 14):

- Sintomas inequívocos de hiperglicemia acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dL;
- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L);
- Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL;
- HbA1c $\geq 6,5\%$.

Relatórios de medicina de precisão defendem que os melhores resultados diagnósticos dependem da integração de várias modalidades, incluindo associação entre testes genéticos, glicêmicos, características clínicas e epidemiológicas. Defende-se que o diagnóstico cuidadoso é necessário para uma terapia de precisão bem-sucedida, seja na prevenção ou tratamento, direcionando intervenções e determinando a progressão de complicações (15).

2.2 ETIOPATOGENIA E EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 1.

O diabetes tipo 1 é caracterizado por danos, comprometimento e eventual destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina, o que se acredita ser resultado de um processo autoimune. Ocorre, principalmente, em crianças e adolescentes, mas pode ocorrer também em adultos (15).

Na maioria dos casos, a hiperglicemia é acentuada, evoluindo rapidamente para cetoacidose, especialmente na presença de infecção ou outra forma de estresse. Assim, a característica clínica que mais define o DM1 é a tendência à hiperglicemia grave e cetoacidose (14). O DM1 é subdividido em dois tipos: 1A e 1B. O DM tipo 1A, também chamado de autoimune, encontra-se em 5 a 10% dos casos de DM e está relacionado com a destruição imunomediada de células beta-pancreáticas e consequente deficiência de insulina. Esse tipo

de DM pode ser detectado por autoanticorpos circulantes, como antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti-ilhotas e anti-insulina (13).

A fisiopatologia do diabetes *mellitus* tipo 1A envolve fatores genéticos e ambientais, caracterizando condição poligênica, na maioria dos casos, visto que os principais genes envolvidos estão no sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA) (14). Entre os fatores ambientais potenciais para o desencadeamento do DM autoimune, em indivíduos geneticamente predispostos, estão algumas infecções virais, fatores nutricionais (por exemplo, a introdução precoce de leite bovino), deficiências de vitamina D, entre outros. A taxa de destruição das células beta é variável, sendo que, na maioria das vezes, é mais rápida entre as crianças (12).

O DM1 é bem mais frequente na infância e na adolescência, mas também é diagnosticado em adultos, que podem desenvolver forma lentamente progressiva da doença, denominada *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA) (13). No LADA, as alterações metabólicas no momento do diagnóstico refletem um amplo fenótipo, que varia de cetoacidose diabética a diabetes leve não dependente de insulina. Termos alternativos usados para descrever o DM1 autoimune de início na idade adulta, quando não é dependente de insulina, incluem, além de LADA, diabetes tipo 1.5, DM lentamente progressivo dependente de insulina ou diabetes duplo (13, 16).

Correspondendo à minoria dos casos de DM1, está o DM tipo 1B, chamado de idiopático, cuja etiologia é desconhecida. É caracterizado pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta, além da não associação a haplótipos do sistema HLA. Os indivíduos com esse tipo de DM podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina (13).

Devido à indisponibilidade de avaliação dos autoanticorpos em todos os centros, a classificação etiológica do DM1 nas subcategorias autoimune e idiopática não é sempre possível (14). Apesar de citado nos documentos de medicina de alta precisão, a mesma indisponibilidade incorre para o agrupamento em estágios de progressão do DM1, em que o estágio 1 é definido pela presença de ≥ 2 autoanticorpos de ilhotas, com glicose sanguínea normal. O estágio 2 é definido pela presença de ≥ 2 autoanticorpos de ilhotas com elevação de glicose sanguínea, o que acusa o comprometimento funcional das células beta. O estágio 3 é caracterizado por sintomas de disglícemia – como poliúria ou cetoacidose diabética –, embora nem todos os sintomas precisem estar presentes (15).

O número de crianças e adolescentes com DM está aumentando anualmente. Em populações de origem europeia, quase todas as crianças e adolescentes com DM têm o DM1; em outras populações, porém, o DM2 é mais comum nesses grupos. O aumento anual global do DM1 é estimado em cerca de 3%, com grandes indícios de diferenças geográficas (17).

A incidência de DM1 entre crianças e adolescentes tem aumentado principalmente naquelas menores de 15 anos (17). O pico de incidência varia entre 10 e 14 anos, sendo que $\frac{3}{4}$ de todos os casos são diagnosticados em indivíduos com idade inferior a 18 anos (14). São estimados, anualmente, mais de 96 mil crianças e adolescentes menores de 15 anos com DM1, sendo que esse número é estendido para 132.600 quando a faixa etária vai até 20 anos. No total, estima-se que 1.106.200 crianças e adolescentes com menos de 20 anos tenham DM1 (18).

O número de crianças e adolescentes com DM1 varia conforme as diferenças regionais e nacionais. As regiões da Europa, da América do Norte e do Caribe têm o maior número de indivíduos abaixo de 20 anos com DM1. Mais de $\frac{1}{4}$ (28,4%) de crianças e adolescentes com DM1 vivem na Europa e mais de $\frac{1}{5}$ (21,5%), na América do Norte e no Caribe (19). Dados recentes do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos reportam que 1,4 milhão de adultos com 20 anos ou mais – o que equivale a 5,2% de todos os adultos norte-americanos com diabetes – relataram ter diabetes tipo 1 e usar insulina (20).

O Brasil é o terceiro país com maior incidência e prevalência de crianças com DM1, nos grupos etários abaixo de 14 anos, ficando atrás apenas da Índia e dos Estados Unidos (21). A Tabela 1 corresponde ao *ranking* dos 10 países que apresentam maior número de novos casos anuais de DM1 entre crianças e adolescentes com idade entre 0 e 14 anos.

A Tabela 2 corresponde ao *ranking* dos 10 primeiros países com maior prevalência de DM1 entre crianças e adolescentes na faixa etária entre 0 e 14 anos.

Tabela 1 – Primeiros 10 países/territórios com maior número de novos casos de diabetes *mellitus* tipo 1 em crianças e adolescentes de 0 a 14 anos, por ano, segundo dados extraídos do Atlas da Federação Internacional de Diabetes – 2019

Países	Novos casos
Índia	15.900
Estados Unidos	14.700
Brasil	7.300
China	4.800
Reino Unido	3.500
Rússia	3.200
Argélia	3.100
Alemanha	2.600
Arábia Saudita	2.500
Marrocos	2.400

Adaptado de Internacional Diabetes Federation (2019). Tabela 3.14 – “Top 10 countries or territories for estimated number of incident (new) cases of type 1 diabetes in children and adolescents (0 – 14 years), per annum” (21).

Atualmente, não existe uma base racional que se possa aplicar a toda a população para a prevenção primária de DM1. Ainda são teóricas as intervenções populacionais e dependem de estudos que as confirmem. As proposições mais aceitáveis baseiam-se no estímulo ao aleitamento materno e em se evitar a administração do leite de vaca nos primeiros três meses de vida. Quanto à prevenção secundária, há comprovações de que o controle metabólico estrito tem função importante na prevenção da instalação ou progressão de suas complicações crônicas (13, 21).

Outras medidas importantes na prevenção secundária são: tratamento da hipertensão arterial e dislipidemia; prevenção de ulcerações nos pés e de amputações de membros inferiores; rastreamento para diagnóstico e tratamento precoce da retinopatia; rastreamento para microalbuminúria; e medidas de redução do consumo de cigarro (13).

Tabela 2 – Primeiros 10 países/territórios com maior prevalência de diabetes *mellitus* tipo 1 em crianças e adolescentes de 0 a 14 anos, segundo dados extraídos do Atlas da Federação Internacional de Diabetes – 2019

Países	Novos casos
Índia	95.600
Estados Unidos	94.200
Brasil	51.500
China	28.700
Rússia	21.600
Reino Unido	21.200
Argélia	20.100
Alemanha	17.200
Marrocos	16.400
México	14.800

Adaptado de: Internacional Diabetes Federation (2019). Tabela 3.13 – “Top 10 countries or territories for estimated number of prevalent (existing) children and adolescents with type 1 diabetes (0 – 14 years) in 2019” (21).

2.3 NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA

A neuropatia diabética abrange um quadro amplo e heterogêneo de síndromes clínicas e subclínicas, e são caracterizadas pela perda progressiva das fibras nervosas, o que afeta o sistema nervoso periférico – tanto o somático quanto o autonômico (1, 22).

Classifica-se a polineuropatia diabética em quatro estágios: sem neuropatia (estágio 0), neuropatia subclínica (estágio 1), neuropatia clínica evidente (estágio 2) e neuropatia incapacitante (estágio 3) (23). As formas clínicas podem ser classificadas em focais ou multifocais e generalizadas ou polineuropatias (sensitivo-motoras e autonômicas) (1).

Tal complicação tem grande importância epidemiológica, já que entre 40% e 70% de todas as amputações das extremidades inferiores estão relacionadas ao DM (22). Estudiosos descreveram que, ao longo da vida, a incidência de complicações nos pés em paciente com DM varia entre 15% a 25%, e a cada minuto 3 amputações

ocorrem em indivíduos com a doença no mundo (1,13). A Figura 1 apresenta o algoritmo das vias de ulceração.

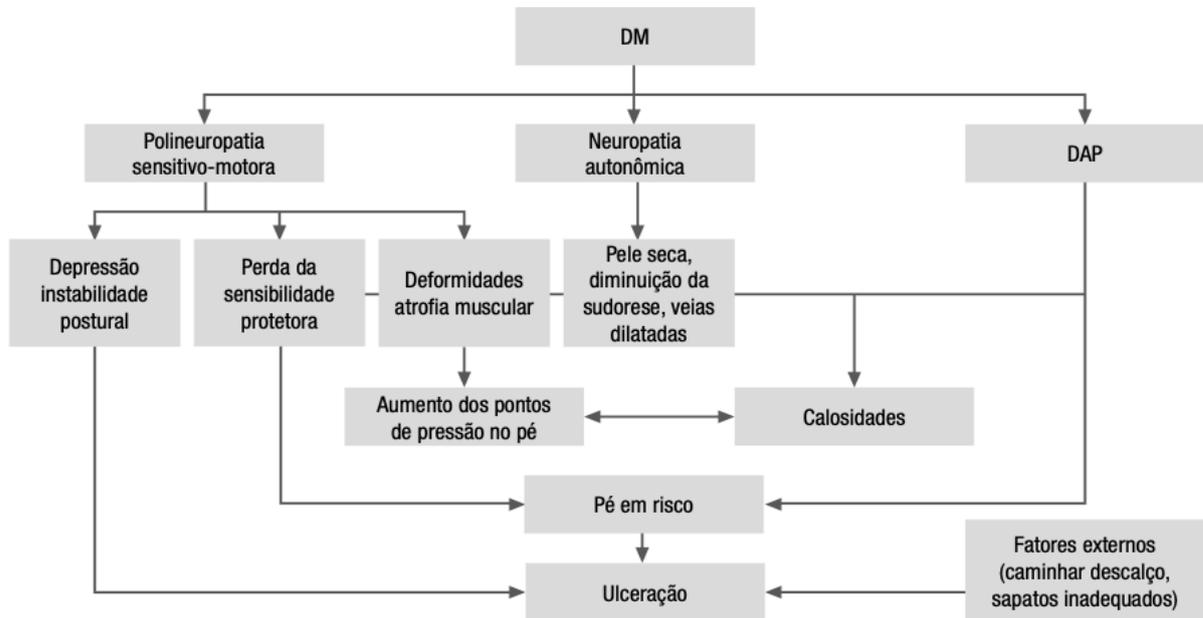


Figura 1 – Algoritmo das vias de ulceração. Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes (13)

A forma mais usual e presente em 90% dos casos de ND é a Polineuropatia Diabética (PND) sensitivo-motora crônica, que evolui com ou sem sintomas ou deformidades e, geralmente, acomete indivíduos que apresentam longa duração de DM, via de regra período superior a dez anos de doença (1, 24, 25).

A neuropatia sensitiva está relacionada à perda da sensibilidade dolorosa, percepção da pressão, temperatura e propriocepção (22). O tempo de condução nervosa central somatossensorial entre a medula espinhal e o córtex sensorial é prolongado em indivíduos com DM. Essa anormalidade pode ser parcialmente responsável pelos déficits sensoriais irreversíveis da neuropatia diabética (23).

A neuropatia motora causa atrofia e enfraquecimento dos músculos intrínsecos do pé, resultando em deformidades, flexão dos dedos e padrão anormal da marcha (22).

A neuropatia autonômica causa redução dos fluxos arteriovenosos, total ausência da secreção sudorípara, levando ao ressecamento da pele, provocando rachaduras e fissuras. Há ainda aumento do fluxo sanguíneo, por meio dos *shunts*, resultando em pé quente, algumas vezes edematoso, com distensão das veias

dorsais(22).

Ao verificar os fatores de risco e a prevalência da síndrome do pé diabético (SPD) no Reino Unido, constatou-se que entre os pacientes com DM2 – 47,1% gênero feminino, idade média 66,1 anos e duração média da doença de 7,4 anos – 8,5% apresentaram a síndrome. Entre os pacientes com DM1 – 43,2% gênero feminino, idade média de 39,2 anos e duração média da doença de 11 anos – a prevalência da SPD foi de 7,6% (26).

Quando comparado ao DM2, os pacientes com DM1 podem desenvolver fenótipo mais grave, provavelmente devido à insulinopenia e à deficiência do peptídeo C, necessários para o metabolismo axonal (27).

2.3.1 Métodos para diagnóstico da polineuropatia diabética

Recomenda-se triagem para PND usando testes clínicos simples, como monofilamento de 10 g, 5 anos após o diagnóstico de DM1 e, depois disso, indicam-se avaliações anuais para pacientes com rastreamento negativo (13, 18, 28). Pela praticidade e acessibilidade, na prática clínica são utilizados principalmente os testes neurológicos. No entanto, testes eletrofisiológicos e morfológicos são úteis para o diagnóstico e seguimento mais precisos da PND (1, 24).

As Tabelas 3, 4 e 5 apresentam os principais testes neurológicos, eletrofisiológicos e morfológicos para diagnóstico e seguimento da PND.

Segundo as Diretrizes Práticas do Consenso Internacional sobre Pé Diabético, o rastreamento do pé em risco deve ser realizado minimamente uma vez ao ano, e pacientes com fatores de risco examinados mais frequentemente, no intervalo de um a seis meses. O rastreamento recomendado nessas diretrizes contempla: inspeção do pé por meio de história e exame físico, realizando avaliação da perda de sensibilidade (22).

De acordo com as mesmas Diretrizes, devem ser realizados os seguintes testes no exame clínico: percepção de pressão com monofilamentos de Semmes-Weinstein (10 g); percepção de vibração com diapasão 128 Hz; discriminação de dor com pino ou palito, sensação tátil ao chumaço de algodão e finalmente reflexo de Aquiles com martelo neurológico (22).

Tabela 3 – Principais testes neurológicos para diagnóstico e seguimento da polineuropatia diabética

Teste	Tipo de fibra	Sinal ou sintoma	Vantagens	Limitações
Pino, palito, <i>neurotip</i>	C – fina, amielínica	Sensibilidade dolorosa		Baixa sensibilidade para detecção precoce de lesões neurológicas;
Tubo frio ou cabo do diapasão 128 Hz	A delta – fina, levemente mielinizada	Sensibilidade ao frio		baixa taxa de reprodutibilidade; depende da colaboração, atenção e motivação do paciente, com resultados vulneráveis ao estado emocional
Tubo quente ou cabo do diapasão 128 Hz	C – fina, amielínica	Sensibilidade ao calor	Métodos simples, práticos e de baixo custo; alcance universal, inclusive de equipes não especializadas	
Diapasão 128 Hz, bioestesiômetro, neuroestesiômetro	A beta – grossa, mielínica	Sensibilidade à vibração		
Monofilamento 10 g	A beta, A alfa – grossa, mielínica	Pressão plantar		
Chumaco de algodão	A beta, A alfa – grossa, mielínica	Sensibilidade tátil		
Martelo	A alfa – grossa, mielínica	Sensibilidade motora		

Adaptado de Pedrosa e Boulton (2014) (1).

O Instrumento de Rastreamento de Neuropatia de Michigan (*Michigan Neuropathy Screening Instrument - MNSI*) é amplamente utilizado para a avaliação da neuropatia periférica simétrica distal no diabetes *mellitus*. Ele inclui duas avaliações separadas, um questionário autoadministrado de 15 itens – pontuado pela soma de respostas anormais – e um exame de extremidade inferior, que inclui inspeção e avaliação da sensação vibratória e reflexos do tornozelo, sendo atribuídos pontos para resultados anormais (33, 34).

Herman e colaboradores (2012) identificaram que o MNSI é uma medida simples, não invasiva e válida de neuropatia periférica simétrica distal, quando comparado aos testes diagnósticos padrão-ouro, que incluem exames neurológicos realizados por neurologistas credenciados e exames padronizados de eletrofisiologia. O MNSI pode ser usado na prática clínica e em grandes ensaios clínicos para avaliar a PND simétrica distal. Os autores sugeriram a alteração do ponto de corte para definir um questionário anormal de ≥ 7 para ≥ 4 , em prol do desempenho do questionário MNSI em relação ao exame e a definição de índice MNSI combinado, aumentando ainda mais a sensibilidade e a especificidade do instrumento (33).

Tabela 4 – Principais testes eletrofisiológicos para diagnóstico e seguimento da polineuropatia diabética

Teste	Método diagnóstico	Avaliação de função	Vantagens	Limitações
Eletroneuromiografia (ENMG)	Avaliação das fibras motoras dos nervos medianos, ulnares, tibiais e fibulares e fibras sensitiva dos nervos medianos, ulnares, radiais e surais	Motora e sensitiva	Acessível no meio clínico. Avalia simetria, gravidade e progressão da doença, excluindo outras condições coexistentes	Doloroso; invasivo; baixa sensibilidade para detecção de lesões de fibras finas; demanda de profissional e aparelho especializados
Teste Quantitativo de Sensibilidade (QST)	Alterações das fibras sensitivas térmica, dolorosa e vibratória	Sensitiva	Útil na prática clínica, por ser um exame rápido, não invasivo e de fácil execução	Baixa taxa de reprodutibilidade; depende da colaboração, atenção e motivação do paciente, com resultados vulneráveis ao estado emocional; capta alterações em qualquer ponto do neuroeixo, podendo ocasionar erro na análise
Potenciais Evocados (<i>laser evoked Potential Stimulation – LEPS; Contact Heat Evoked Potential Stimulation – CHEPS</i>)	Alterações de condução periférica e central das fibras A δ e C	Sensitiva	O CHEPS, além de ser mais sensível e específico que o LEPS, é capaz de gerar potenciais evocados de maneira reprodutível e não invasiva	O LEPS pode causar lesões cutâneas nas áreas estimuladas pelo laser; não existem padronizações para os métodos na prática clínica
Teste Quantitativo do Reflexo Axonal Sudomotor (<i>Quantitative Sudomotor Axo Reflex Testing – QSART</i>)	Inervação colinérgica simpática da pele. Alteração de fibras autonômicas simpáticas tipo C	Sudomotora	Altamente sensível para detectar a neuropatia de fibras finas. Permite localização precisa e quantitativa do dano às fibras simpáticas pós-ganglionares	Execução morosa e dispendiosa
Resposta Cutânea Simpática	Inervação colinérgica das fibras simpáticas tipo C	Sudomotora	Não invasivo. Simples e de baixo custo	Pouco sensível. Depende de profissional especializado
Condutância Eletroquímica da Pele	Inervação colinérgica simpática da pele. Fibras nervosas simpáticas C não mielinizadas	Sudomotora	Sensibilidade relativamente alta. Alta reprodutibilidade	Especificidade relativamente baixa
Neuropad	Inervação colinérgica simpática da pele. Fibras nervosas simpáticas C	Sudomotora	Sensibilidade relativamente alta; validade preditiva importante; pode refletir o envolvimento inicial de fibras finas	Baixa especificidade. Avaliação subjetiva, sujeita a interpretação intra e interexaminador
Estimulação elétrica da corrente senoidal (<i>Current Perception Threshold - CPT</i>)	Estimulação transcutânea das fibras aferentes A β , A δ e C	Sensitiva	Ativação seletiva das fibras dada pelas diferentes frequências permite um exame diferencial	Carência de informações sobre parâmetros adequados para sua aplicação em indivíduos com DM

Adaptado de: Pedrosa e Boulton (2014); Nascimento et al. (2016); Salazar (2019); Nather et al.; Ponirakis et al (2015); Gaspar e Antunes (2011) (1,4, 29 - 32).

Tabela 5 – Principais testes morfológicos para diagnóstico e seguimento da polineuropatia diabética

Teste	Método diagnóstico	Vantagens	Limitações
Biópsia de nervo	Quantifica densidade de fibras nervosas mielinizadas; Identifica neuropatia de fibras finas	Prevê futuros déficits neurológicos	Procedimento invasivo e altamente especializado; Possibilidade de gerar complicações e sequelas
Biópsia da pele	Identifica fibras nervosas epidérmicas de pequeno calibre e neuropatia de fibras finas	Permite quantificação da densidade de fibras intraepidérmicas; Permite visualização direta das fibras epidérmicas; Alta sensibilidade e especificidade	Procedimento invasivo e altamente especializado; Não agrega informações a respeito da etiologia da neuropatia

Adaptado de: Pedrosa e Boulton (2014); Nascimento et. al. (2016) (1,4)

Ao avaliar a acurácia diagnóstica para PND do escore de comprometimento neuropático (*Neuropathy Disability Score*, NDS), utilizando estudo de condução nervosa como padrão-ouro em indivíduos com DM1, uma pesquisa encontrou sensibilidade e especificidade do exame clínico neurológico de 42% e 100%, respectivamente. Os valores preditivos positivos e negativos correspondentes foram 100% e 79% (35).

2.3.2 Neuropatia subclínica

A neuropatia diabética subclínica é caracterizada pela presença de anormalidades eletrofisiológicas, porém sem sintomas, com detecção restrita a testes eletrofisiológicos ou sensoriais quantitativos (23).

É extremamente importante diferenciar os estágios 0 (sem neuropatia) e 1 (neuropatia subclínica) entre pacientes assintomáticos, visto que a PND é progressiva, podendo gerar incapacidades e representar ameaça à vida (23). A neuropatia periférica subclínica parece ser frequente em indivíduos com DM1, apesar de subdiagnosticada; portanto, pouco se sabe sobre a complicação nesse grupo (7, 8).

Uma vez que os sinais subclínicos de PND precedem o desenvolvimento de sintomas de neuropatia, a sensibilidade e o valor preditivo negativo do exame clínico

neuroológico são baixos (35). O exame físico unicamente não é suficiente para identificar a complicação, havendo necessidade de associar a avaliação dos sinais e sintomas de PND, exame neurológico abrangente e estudos eletrodiagnósticos adequados (7). Os estudos de Velocidade de Condução Nervosa (VCN) são considerados o padrão-ouro para o rastreamento de PND e, portanto, autores recomendam sua aplicação em todos os pacientes com DM1 (35).

Estudo transversal, desenvolvido no Irã, realizou exame clínico neurológico e eletromiografia em 40 crianças e adolescentes com diagnóstico de DM1 há pelo menos 5 anos. Os autores encontraram neuropatia periférica subclínica em 57,5% dos pacientes. Apesar de a duração geral da doença e os níveis de glicemia em jejum e HbA1c estarem aumentados nos pacientes com PND, não houve associação significativa entre essas variáveis bioquímicas e a presença de PND subclínica (7).

Estudo de condução nervosa em crianças e adolescentes canadenses, no mínimo com 5 anos de diagnóstico de DM1, encontrou 57% de neuropatia periférica subclínica nesses pacientes (8). Estudo similar, aplicado nos Emirados Árabes para estimar a prevalência de polineuropatia diabética subclínica, revelou que 44% dos indivíduos sem sinais ao exame físico apresentaram alterações eletrofisiológicas (23).

Estudo de coorte prospectivo investigou a prevalência de PND, no início e após 5 anos de acompanhamento, em 38 crianças e adolescentes com DM1 há pelo menos 1 ano, usando medições de velocidade de condução nervosa e avaliação neurológica clínica. A prevalência de PND clinicamente evidente nos indivíduos estudados aumentou 2,6 vezes durante o acompanhamento de 5 anos. Paralelamente, a prevalência de PND subclínica dobrou (35).

A detecção de PND subclínica é essencial no acompanhamento do indivíduo com diabetes, uma vez que prevê o desenvolvimento da complicação e, portanto, pode identificar indivíduos que apresentam maior risco de desenvolver sua morbidade e beneficiá-los mediante medidas preventivas (36).

A identificação de PND subclínica é um desafio, visto que necessita de testes eletrofisiológicos ou morfológicos, que muitas vezes são complexos, demorados e invasivos (23). A exigência de profissionais altamente especializados para aplicação desses testes configura-se como outro complicador para sua aplicação. Além disso, os estudos de condução nervosa podem falhar para identificar PND subclínica, uma vez que avaliam apenas fibras grossas, e essa condição, afeta, inicialmente, sobretudo fibras finas (37, 38).

2.4 DISFUNÇÃO SUDOMOTORA E CONDUTÂNCIA ELETROQUÍMICA DA PELE

As glândulas sudoríparas responsáveis pela produção do suor são do tipo tubular simples, ricamente vascularizadas e inervadas com longas fibras nervosas finas simpáticas C não mielinizadas, principalmente colinérgicas. Essas fibras podem ser lesadas no contexto de distúrbios autonômicos periféricos (39). Tal acometimento leva à disfunção sudorípara, sendo uma das primeiras anormalidades a se manifestar dentre as alterações neuropáticas distais de fibras finas. Dessa forma, a ADA incluiu essa anormalidade como critério no diagnóstico precoce de neuropatia autonômica (4).

A medição da ESC é capaz de fornecer avaliação simples da função sudorípara de forma não invasiva e rápida, acusando a neuropatia de fibra C precocemente. O escore de suor pode então ser indicador quantitativo da gravidade da polineuropatia e, dessa forma, utilizado como ferramenta para prevenção precoce de lesões nos pés (40). A Figura 2 ilustra um equipamento para medição da ESC, composto por painel de controle, uma placa de eletrodos para os pés e outra para as mãos.



Figura 2 – Equipamento para medição da ESC, composto por painel de controle, uma placa de eletrodos para os pés e outra para as mãos. Extraída de Raisanen et al, 2014 (41)

O teste é indolor e não invasivo. Os pacientes a serem testados colocam as mãos e os pés em placas de metal de aço inoxidável, momento em que um potencial de corrente direta de baixa voltagem ($< 4V$) é aplicado durante intervalo de 2 a 3 minutos. Em baixas tensões ($< 10V$), o estrato córneo funciona como isolador. Assim, a corrente gerada é originária da condutância iônica da glândula sudorípara, conforme sua produção de íons de cloro. A condutância eletroquímica da pele da palma das mãos e planta dos pés é então calculada automaticamente pelo equipamento (42). A Figura 3 ilustra a aplicação da medida da ESC no estrato córneo da pele em indivíduos com função sudomotora normal e alterada.

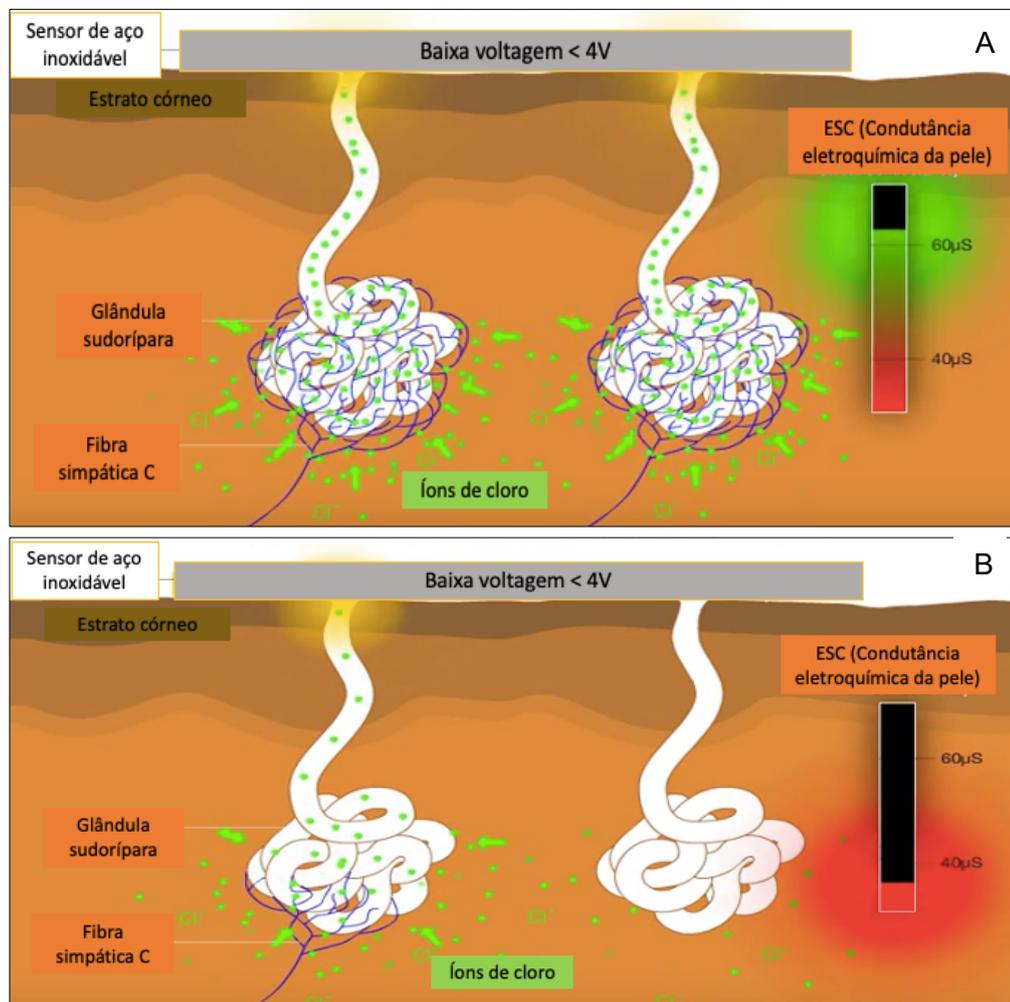


Figura 3 – Ilustração da aplicação da medição da ESC. (A) Indivíduo com função sudomotora normal. (B) Quando sujeitos com função sudorípara anormal são escaneados, há diminuição dos íons de cloro conduzidos até os sensores de baixa voltagem, indicando redução da inervação.

A medida da ESC tem como vantagens a avaliação direta e quantitativa da função da glândula sudorípara, não dependendo de operador especializado, além de oferecer possibilidade de seguimento dos pacientes (42, 43). Revisão sistemática da literatura buscou responder se a medição da ESC pode fornecer informações precisas da função sudomotora simpática (colinérgica), e se os resultados da ESC correlacionam-se com outros testes estabelecidos da função sudomotora ou da morfologia das glândulas sudoríparas. Os resultados sugeriram que as medidas da ESC têm potencial para uso na avaliação da função sudomotora (44).

Pesquisadores do Departamento de Neurologia da Universidade de Utah compararam a utilidade diagnóstica da medida de ESC com outros métodos validados, para diagnóstico de polineuropatia simétrica distal em 55 pacientes norte-americanos. Quando utilizada a escala clínica de neuropatia precoce (*Utah Early Neuropathy Scale*, UENS) como padrão-ouro, o teste eletroquímico de condutância da pele apresentou sensibilidade diagnóstica de 77% e especificidade de 67%, com valor preditivo positivo (VPP) de 59% e Valor Preditivo Negativo (VPN) de 83% (34). Comparada com a biópsia cutânea para densidade da fibra nervosa intraepidérmica, a medição da ESC apresentou sensibilidade de 63%, com maior VPP (73%) e menor VPN (52%) (42).

Outro estudo, realizado em Bangalore, na Índia, em população de 523 pacientes com DM2, idade entre 18 e 65 anos, avaliou a acurácia diagnóstica da medição da ESC, por meio do teste de limite de percepção de vibração (*Limit of Vibration Percept* - VPT) e o índice de sintomas de neuropatia diabética na detecção precoce da PND. As sensibilidades dos testes foram de, 85%, 72% e 52%, enquanto as especificidades, 85%, 90% e 60%, respectivamente. Os pesquisadores concluíram que a medição da ESC é objetiva e sensível para detecção precoce de PND (45).

Para testar o desempenho da ESC na detecção de PND e do risco de úlcera, estudo transversal realizado na Arábia Saudita, com indivíduos que tinham DM, realizou comparação aos métodos tradicionais: escala de sintomas de dor neuropática (*Painful Neuropathic Symptoms* - PNS), escore de comprometimento neuropático (NDS) e o teste sensitivo quantitativo (QST) para determinar o limiar de percepção de vibração (VPT) (43). A disfunção sudomotora grave, definida por limiar da ESC dos pés abaixo de 50 μ S, obteve sensibilidade, e especificidade de 90,1 e 75 na detecção de PND avaliada por VPT, e de 61,2 e 85,2, avaliada por NDS (43). A medida da ESC dos pés com valor < 50 μ S obteve sensibilidade de 63,8 e especificidade de 81,9 para

a detecção do risco de úlcera. Por sua vez, o resultado da ESC dos pés abaixo de 70 μ S mostrou sensibilidade moderada (67,2) para detectar PND evidente (43). Os autores concluíram, então, que a medição da ESC nos pés é um método simples e não invasivo, e apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para identificar pacientes com DM que estão em risco de úlcera nos pés (43).

Vinik et al. (2016) conduziram um grande estudo envolvendo 1.350 participantes saudáveis, com idade entre 21 e 80 anos, para definir valores da ESC, e relataram que o quinto percentil da ESC do pé era de 70 μ S. Notavelmente, os autores não encontraram nenhum efeito de gênero ou IMC nos valores da ESC, embora tenha diminuído ligeiramente devido à idade (46).

Estudo relata que a associação entre ESC e o “*sudomotor (Sweat Gland) Nerve Fiber Density*” (SGNFD), juntamente com a alta reprodutibilidade das medidas da ESC, é particularmente promissora (44). No entanto, há de se ressaltar as limitações do teste, pois, embora valores da ESC tenham sido relacionados com biópsias de pele para avaliação de pequenas fibras, a correlação não é alta o suficiente para justificar a substituição de biópsias de pele por meio do ESC (44).

Apesar de estudos existentes sugerirem que a ESC seja superior ao “*Sympathetic Skin Responses*” (SSR) – que mede a alteração do potencial elétrico da pele –, permanecem importantes lacunas de conhecimento, pois a qualidade das evidências sobre essa relação precisa ser mais bem esclarecida (44).

2.5 TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

A terapêutica do DM1 segue a tríade composta por insulina, alimentação e atividade física (13).

Indivíduos com DM1 precisam de injeções diárias de insulina para manter a concentração de glicose adequada, sendo inviável sua sobrevivência sem a administração do hormônio. Mediante o tratamento diário adequado com insulina, monitoramento regular de glicose sanguínea e manutenção de dieta e estilo de vida saudáveis, indivíduos acometidos podem ter uma vida saudável e atrasar ou evitar muitas das complicações associadas à doença (14). Em contraste, nos países onde há acesso limitado à insulina e provisão inadequada de serviços de saúde, crianças e

adolescentes com acesso limitado à insulina sofrem complicações e mortalidade precoce (19).

2.5.1 A insulina no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1

No geral, a reposição de insulina é feita utilizando insulina basal (para evitar a lipólise e a liberação hepática de glicose no período interalimentar), insulina durante as refeições (*bolus* de refeição) e doses de insulina necessárias para corrigir hiperglicemias pré-prandiais ou de período interalimentar (*bolus* de correção) (13).

O tratamento intensivo pode envolver a aplicação de múltiplas doses de insulina, com diferentes tipos de ação, por meio de seringa, caneta ou SIC. A dose diária total de insulina preconizada em pacientes com DM1, recém-diagnosticados ou logo após diagnóstico de cetoacidose diabética, varia de 0,5 a 1 UI/kg/dia. No entanto, alguns casos requerem doses maiores de insulina para a recuperação do equilíbrio metabólico (13,14). A recomendação das sociedades médicas é de que a dose de insulina basal diária varie de 40 a 60% da dose total diária, com o objetivo de tentar mimetizar a secreção endógena de insulina. Ou seja, que o restante da dose seja em forma de *bolus* de correção (quantidade de insulina rápida ou análogo ultrarrápido) e de refeição (quantidade de insulina necessária para metabolizar determinada porção, em gramas, de carboidratos) (13, 14).

O tratamento intensivo clássico do DM é o que utiliza duas doses de insulina neutral NPH (antes do café da manhã e antes de dormir), com três doses de insulina regular (antes do café da manhã, do almoço e do jantar). No entanto, com o surgimento dos análogos de insulina de ação ultrarrápida – lispro, asparte e glulisina –, algumas vantagens podem ser obtidas na substituição da insulina regular por esses análogos, principalmente no que se refere aos eventos hipoglicêmicos graves e noturnos (13). Os análogos de insulina de ação ultrarrápida e os de ação prolongada – glargina e detemir – foram obtidos pela técnica de DNA recombinante. A ausência ou redução de picos dessas insulinas está associada à menor frequência de hipoglicemia do que às insulinas NPH e regular (27).

Não há consenso sobre a associação dos análogos de insulina com a redução da HbA1c; porém, entre os pacientes com DM1 são as insulinas mais utilizadas devido

às suas características farmacocinéticas, que promovem a redução de hipoglicemias (47). Cabe destacar que estudo realizado com pacientes DM1 do Distrito Federal, usuários de análogos de insulina, identificou que somente 16,7% dos pacientes atingiram a meta de hemoglobina glicada (48).

Nos sistemas de infusão contínua de insulina, a única utilizada é a ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina). Esse método constitui, atualmente, o mais fisiológico meio de administração de insulina no sistema basal-bolus – e que melhor simula o padrão de secreção de insulina pela ilhota pancreática –, além de possibilitar maior flexibilidade na sua administração e reduzir a variabilidade glicêmica quando corretamente utilizada (13). O objetivo da terapêutica com o SIC é simular o que ocorre no organismo da pessoa sem DM, mantendo a liberação de insulina por 24h, para tentar obter concentrações normais de glicose entre as refeições e liberar insulina nos horários de alimentação (49).

Na maioria dos sistemas de infusão de insulina, o dispositivo é ligado a um tubo plástico fino, que tem uma cânula flexível de teflon, com agulha-guia, a qual é inserida sob a pele geralmente no abdome – e, por ela, envia insulina ao tecido subcutâneo do paciente continuamente em microdoses, de acordo com a dosagem previamente definida pelo médico (49). A Figura 4 ilustra o SIC e seus componentes.

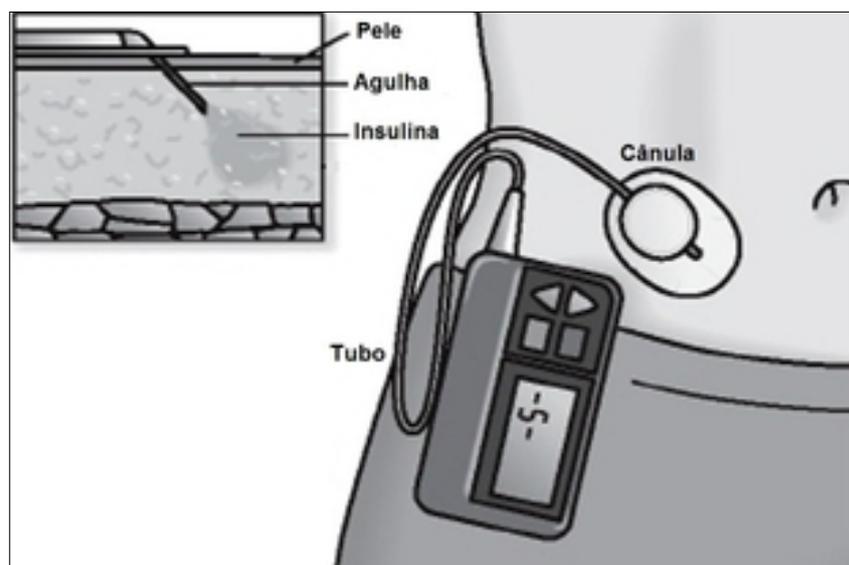


Figura 4 – Ilustração de sistema de infusão contínua de insulina. Imagem extraída da internet: <https://www.tuasaude.com/bomba-de-insulina/>

As indicações apresentadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes para o uso do sistema de infusão contínua de insulina são (49):

- Pacientes que apresentem dificuldades para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia ou que, mesmo usando esses esquemas, ainda não consigam controle adequado;
- Controle inadequado da glicemia ou grandes oscilações glicêmicas;
- Ocorrência do fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*) com concentrações de glicemia de jejum > 140 a 160 mg/dL;
- Ocorrência do fenômeno do entardecer;
- Casos de hipoglicemias frequentes e graves, hipoglicemia noturna frequente ou hipoglicemia assintomática;
- Indivíduos com grandes variações das rotinas diárias ou com necessidade de maior flexibilidade no estilo de vida;
- Cetoacidoses recorrentes;
- Gastroparesia;
- Mulheres grávidas com diabetes *mellitus*;
- Mulheres com diabetes *mellitus* que desejam engravidar;
- Todos os indivíduos motivados que desejam o autocontrole.

No Distrito Federal, os pacientes com DM1, podem receber, desde 2004, análogos de insulina seguindo o Protocolo clínico. A partir de 2009, o SIC também passou a ser disponibilizado aos pacientes por meio do protocolo de insulino terapia (50). O Protocolo da SES/DF define critérios rigorosos para a inclusão e continuidade dos pacientes no programa, sendo que o DM1 constitui critério único para a inclusão no programa de análogos e, quando comprovados episódios hipoglicêmicos graves, pode ser contemplado com o SIC (50).

Os critérios clínicos para recebimento de SIC, definidos no último Protocolo da SES/DF, estão listados a seguir (50):

- Falha ao uso de esquemas prévios de terapia com múltiplas doses de insulina: análogo de longa ação detemir + insulina regular ou ultrarrápida; análogo de longa ação glargina + insulina regular ou ultrarrápida;
- Crianças de qualquer idade, com falha comprovada ao uso prévio de Múltiplas Doses de Insulina (MDI), de acordo com a indicação médica e comprovação de habilidade pelos responsáveis do menor;

- Variabilidade glicêmica com desvio padrão constantemente acima de 50, comprovada por gráficos de glicemia capilar ou intersticial, extraídos de *software*;
- Mau controle persistente comprovado nos últimos seis meses, inclusive com os resultados das duas últimas hemoglobinas glicadas (A1C, método HPLC), segundo o posicionamento da SBD, SBEM, SBPC/ML, FENAD (2009);
- Hipoglicemia grave, caracterizada por glicemia menor que 50 mg/dL (dois episódios em seis meses, requerendo ajuda de terceiros ou atendimento hospitalar) ou hipoglicemia despercebida (polineuropatia periférica - disautonomia: ausência de sintomas neuroadrenérgicos à hipoglicemia). Os dados devem ser relatados pelo médico assistente e ou registrados em exames laboratoriais ou em glicosímetros, CGMS ou outro método.

As metas de controle glicêmico seguidas pelo Protocolo para cada faixa etária são (50):

- A1C abaixo de 8,5% (0 – 6 anos);
- A1C abaixo de 8% (6 – 12 anos; acima de 65 anos);
- A1C abaixo de 7,5% (13 – 19 anos);
- A1C abaixo de 7% (20 – 64 anos).

A concentração máxima de HbA1c para recebimento de SIC, de acordo com o mesmo Protocolo, é 10%. Pacientes com valores superiores a 10% deverão ser acompanhados e investigados visando a identificação da causa da descompensação, e tratamento pelo seu médico assistente para alcance da meta, quando poderá então ser encaminhado ao ambulatório de SIC (50).

Para continuidade e renovação das prescrições, os pacientes são avaliados quanto aos aspectos clínicos e metas de hemoglobina glicada a cada quatro meses. Caso os pacientes não se mantenham na meta de controle glicêmico, podem ser excluídos do programa de dispensação dos análogos de insulina e SIC (50).

A ADA reconhece que o tratamento com SIC otimiza o controle glicêmico e reduz os episódios de hipoglicemia (14). Miranda et. al., em estudo experimental, avaliaram resposta terapêutica de 80 pacientes com DM, atendidos na rede pública de saúde do Distrito Federal, três meses após mudança de tratamento com MDI para SIC (51). Os resultados apontaram redução em 61% de episódios de hipoglicemia grave, além de diminuição significativa de HbA1c (MDI $8,1 \pm 1,4\%$ vs. CSII $7,3 \pm 0,9\%$, $p < 0,0001$), com diferença de 0,8% após o tratamento com SIC. Quando analisado

separadamente, o grupo que obteve alguma redução de HbA1c depois da intervenção com SIC (64% da amostra), a diferença foi ainda maior, de 8,7% para 7,3%; diferença de 1,4% (51).

Estudos clínicos randomizados comprovam que o manejo agressivo e precoce da glicemia diminui significativamente o desenvolvimento e a progressão das complicações microvasculares e macrovasculares do DM (27, 52).

2.5.2 Controle glicêmico

Um dos mecanismos patogênicos mais conhecidos da PND é o estresse oxidativo induzido por hiperglicemia, levando à ativação da poli-ADP-ribose-polimerase, o qual é agravado por flutuações agudas da glicose (53, 54). Autores defendem que, devido ao estresse oxidativo, a glicose oscilante é mais deletéria para a função endotelial do que a glicemia média, em pacientes normais e com DM2 (53).

São controversos os resultados de pesquisas que investigam associação entre controle glicêmico (HbA1c) e PND. Em estudo de coorte prospectivo, a prevalência de PND clínica e subclínica não mostrou correlação significativa com HbA1c. Os autores apontam como limitação que a concentração média de HbA1c estava acima da meta desde o início e durante o acompanhamento. Nesse mesmo estudo, apenas 23,6% tinham concentração média de HbA1c < 7,5% (35).

Um estudo sueco 75 crianças e adolescentes com diabetes mostrou que a HbA1c durante o primeiro ano de acompanhamento foi o mais forte preditor para o desenvolvimento de PND clínica (55). Da mesma forma, outro estudo investigou 32 pacientes com DM1 e mostrou que nenhum dos pacientes com HbA1c < 7,0%, e 64% dos pacientes com HbA1c > 7,5%, mostraram, no início, sinais de PND (56). Concluiu-se que apenas um bom controle glicêmico desde o da doença parece evitar o desenvolvimento de DPN. Tal fato pode explicar a falta de correlação entre HbA1c e DPN entre alguns grupos estudados (56).

Tradicionalmente, são dois os recursos laboratoriais utilizados para avaliação do controle glicêmico na prática clínica: os testes de glicemia e os de hemoglobina glicada (HbA1c) – cada um com seu significado clínico específico –, mas ambos considerados recursos complementares para a correta avaliação do estado de

controle glicêmico, em pacientes diabéticos (13). Os testes de glicemia representam a concentração de glicose instantânea e atual no momento exato em que foram realizados. Os testes de HbA1c revelam a glicemia média pregressa dos últimos quatro meses (13).

A Associação Americana de Diabetes (2020) indica, como objetivo razoável de A1c para maioria dos adultos com DM (exceto gestantes), o valor < 7% (53 mmol/mol). Metas mais rigorosas, como < 6,5%, podem ser indicadas para determinados pacientes, caso isso seja alcançável sem hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos do tratamento. São exemplos de pacientes que tenham indicação para essas metas rigorosas aqueles que apresentam curta duração de diabetes *mellitus*, DM2 com mudança de estilo de vida, longa expectativa de vida ou sem doença cardiovascular significativa (14).

A avaliação da HbA1c deve ser realizada regularmente em todos os pacientes com DM. Inicialmente, para registrar inicial o grau de controle glicêmico e, posteriormente, como parte do acompanhamento. Ressalta-se que o impacto de qualquer variação significativa, tanto em sentido ascendente como descendente na glicemia média, será “diluída” dentro de quatro meses nas concentrações de HbA1c. A glicemia mais recente causará o maior impacto nas concentrações de HbA1c (13).

O Automonitoramento da Glicose Capilar (AMGC) é componente importante da terapia efetiva do DM, visto que representa ferramenta essencial ao controle glicêmico intensivo, e possui benefício estabelecido sobre a prevenção de complicações da doença. Ele permite que os pacientes avaliem a sua resposta individual à terapia e também se os alvos glicêmicos estão sendo alcançados (13, 57, 58).

A medida de glicose capilar compõe base essencial no tratamento do DM. No entanto, existem limitações nesse tipo de monitorização, como a dificuldade de adesão do paciente e dados incompletos no diário glicêmico (58). Devido a esse cenário, passaram a ser desenvolvidos sistemas mais confortáveis e precisos para o Monitoramento Contínuo da Glicose (MCG) (58).

Esse tipo de monitoramento é capaz de proporcionar informações sobre a direção, duração, magnitude, frequência e causas das oscilações glicêmicas. Ele mede e registra as concentrações de glicose no tecido celular subcutâneo, por meio de pequena cânula com sensor inserida sob a pele, medindo a glicose no fluido intersticial, que apresenta boa correlação com a glicose plasmática (13).

Enquanto a automonitorização glicêmica tem ampla indicação para uso rotineiro pelos indivíduos com DM, a monitorização contínua de glicose tem suas indicações restritas a grupo de condições clínicas especiais – como situações que exigem informações detalhadas sobre as oscilações glicêmicas durante 24 horas do dia –, que só podem ser detectadas mediante monitoramento contínuo (57). A indicação mais importante da MCG é a de facilitar os ajustes na conduta terapêutica. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes alguns dos referidos ajustes incluem (13):

- Substituição da insulina rápida pelo análogo de insulina ultrarrápida ou de aplicações adicionais dessas insulinas;
- Substituição de insulina Protamina Neutra de Hagedorn (Neutral Protamine Hagedorn, NPH) por análogo de insulina de longa duração ou acréscimo de dosagem de NPH;
- Ajuste de doses de insulina basal e prandial;
- Quantificação da resposta a um agente antidiabético;
- Monitoramento das condições nas quais o controle glicêmico intensivo é desejado (diabetes *mellitus* gestacional, DM em crianças e pacientes internados em unidades de terapia intensiva).

Em relatório recente, a média de glicose medida com monitorização contínua de glicose foi comparada à HbA1c, entre 387 participantes de três ensaios randomizados, e observou-se que o valor da A1c pode subestimar ou superestimar a média de glicose. Assim, a ADA sugere que o perfil obtido com a MCG tem grande potencial para otimizar o gerenciamento glicêmico de alguns pacientes (58).

Quando comparada à automonitorização glicêmica convencional – que inclui valores diários e pontuais de glicose –, a MCG proporciona visão mais abrangente das concentrações glicêmicas durante todo o dia, além de informar sobre suas tendências, permitindo identificar e prevenir períodos de hipo ou hiperglicemia (13).

A metanálise aponta que o uso de MCG no tratamento de DM2 está associado aos benefícios da redução de HbA1c quando comparado à glicemia capilar, especialmente em pacientes mal controlados. No entanto, ressalta destaca, como limitações dos estudos, o tamanho da amostra e a curta duração do acompanhamento dos participantes para se estabelecer os efeitos benéficos apontados (59).

Em 2013, foi introduzido no Reino Unido o sistema *Flash* de Monitoramento de

Glicose (FGM), com início da comercialização no Brasil no ano de 2016. Apesar de apresentar semelhanças aos sistemas convencionais de MCG, o FGM difere em alguns detalhes: os sensores são calibrados na fábrica e, portanto, não requerem calibração com teste de glicose capilar ao longo de sua vida útil de 14 dias, além de ser consideravelmente mais barato do que o MCG convencional (13, 60).

Em avaliação de desempenho, as medições de glicose intersticial por meio do FGM foram consideradas precisas, em comparação com os valores de referência de glicemia capilar, cuja precisão permaneceu estável ao longo de 14 dias de uso e não foi afetada pelas características do paciente (61). Ensaio clínico que avaliou o uso do FGM em 25 participantes com DM1 sugere que o sistema é capaz de oferecer benefícios em vários domínios importantes, incluindo HbA1c melhorada, hipoglicemia e qualidade de vida (60). A Figura 5 mostra um exemplo de sensor e monitor do sistema FGM.



Figura 5 – Monitor e sensor de sistema *flash* de monitoramento da glicose utilizados para monitorização da glicose em fluido intersticial. Imagem extraída da internet: <https://www.freestylelibre.us>

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo primário deste estudo foi investigar a presença de disfunção sudomotora determinada por condutância eletroquímica da pele, em indivíduos com DM1, em tratamento intensivo e sem neuropatia periférica clinicamente evidente.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo foram, entre indivíduos com DM1, em tratamento intensivo com insulina e sem sinais clínicos de neuropatia diabética:

- Descrever a frequência de disfunção sudomotora;
- Comparar a frequência de disfunção sudomotora entre pacientes tratados com múltiplas doses de insulina e com sistema de infusão contínua de insulina;
- Investigar associações entre variabilidade glicêmica e disfunção sudomotora;
- Investigar os preditores independentes de disfunção sudomotora.

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, correlacional, em que foi verificada a frequência de disfunção sudomotora em pacientes com DM1, sem sinais clínicos de PND e submetidos a tratamento insulinoaterápico com análogos de insulina.

4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

A população deste estudo foi composta por indivíduos com DM1 cadastrados no Programa de SIC e no Centro Especializado em Diabetes, Obesidade e Hipertensão (CEDOH) da SES/DF. Trata-se de pacientes incluídos em protocolo institucional que determina os critérios para inclusão e tratamento no programa de análogos de insulina e SIC. Os usuários de SIC utilizam para o tratamento apenas a insulina ultrarrápida. O tratamento com SIC envolve infusão basal de insulina utilizando infusão de bolus nas refeições e para correção de hiperglicemia (18). Os pacientes em tratamento com MDI foram selecionados mediante a utilização dos mesmos critérios de inclusão e exclusão, porém pareados aos pacientes em tratamento com SIC, segundo: tempo de diagnóstico do DM e tempo de tratamento com o análogo de insulina (este último semelhante ao tempo de tratamento empregando SIC).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo os pacientes que atenderam aos seguintes critérios:

- Diagnóstico de DM1 com até 21 anos de idade;
- Idade atual entre 18 e 60 anos;

- Mínimo de cinco anos de diagnóstico;
- Em uso de SIC ou MDI há no mínimo 12 meses, a contar do período da coleta, sem interrupção por mais de 30 dias;
- Para os indivíduos que utilizavam MDI: prescrição médica de pelo menos três injeções por dia de insulina de ação rápida Aspart, Glulisina ou Lispro e uma aplicação de insulina Glargina.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com as seguintes condições:

- Histórico de gestação nos últimos 12 meses;
- Em uso de insulina humana;
- História pregressa de câncer;
- Histórico de doenças reumáticas e autoimunes, doença hepática, doença renal crônica, doenças vasculares, hipotireoidismo com TSH elevado;
- Presença de neuropatia clínica, com pontuação de MNSI > 7 e NDS > 3
- Condições que impeçam a avaliação pelos instrumentos propostos.

A Figura 6 apresenta o algoritmo dos critérios de elegibilidade utilizados neste estudo.

4.5 LOCAL E PERÍODO

O cenário para coleta dos dados foi o Centro Especializado em Diabetes, Obesidade e Hipertensão (CEDOH) da SES/DF. Os dados foram coletados no período entre setembro de 2017 e dezembro de 2019.

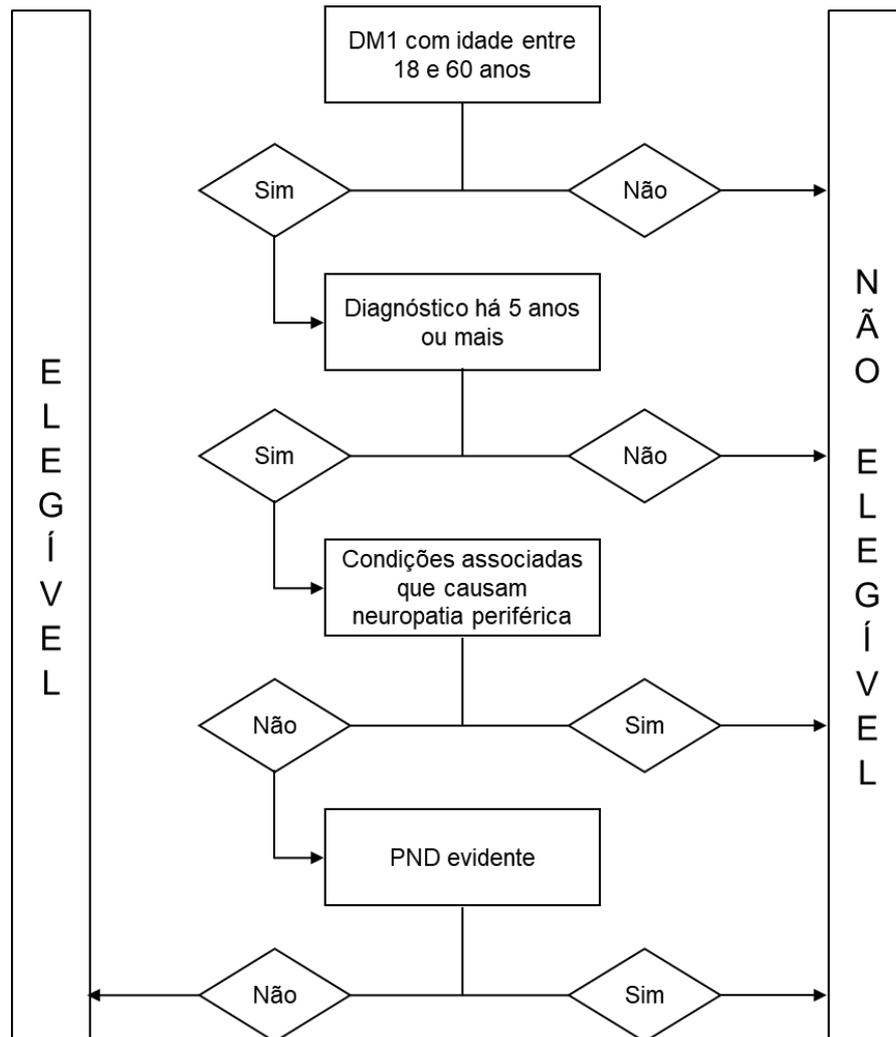


Figura 6 – Algoritmo dos critérios de elegibilidade

4.6 PROCEDIMENTOS

4.6.1 Obtenção de dados socioeconômicos e história clínica

Os seguintes dados foram obtidos por meio de entrevista e avaliação clínica: peso e altura para verificar o Índice de Massa Corporal (IMC), dados socioeconômicos, tempo desde o diagnóstico de DM1, tipo de terapia com insulina (MDI ou SIC), dose diária total de insulina e porcentagem de insulina basal.

A presença de retinopatia diabética, hipotireoidismo com TSH elevado (> 4 mU/L) e concentrações de HbA1c (pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência) foram verificados por meio de consulta ao prontuário eletrônico institucional.

4.6.2 Investigação de polineuropatia diabética

A investigação de PND foi realizada com a utilização da NDS e do MNSI. Utilizou-se o MNSI, adaptado transculturalmente para o português brasileiro por Oliveira e colaboradores (2016) (Anexo A) (34), e a versão traduzida da NDS, constante no item 6 do formulário de avaliação de neuropatia proposto por Pedrosa e colaboradores (2014) e utilizado na SES/DF (Anexo B) (1). O instrumento é composto por uma introdução, que presta orientações sobre como utilizar, seguida por duas formas de aplicação: questionário autoaplicado pelo paciente e instrumento para o avaliador.

O primeiro questionário – o autoaplicado – fornece o escore sobre a história clínica, enquanto o segundo, o escore de avaliação do pesquisador. Os escores individuais são somados para se obter o valor total, sendo que valores superiores a 7 sugerem PND (34). O instrumento permite coleta de dados sobre presença de deformidades, pele seca e calosidades, infecção, fissuras, presença de ulceração, reflexo do tornozelo, percepção de vibração e do monofilamento. O MNSI com escore total (questionário e exame físico) < 7 e escore do exame físico < 2 foi considerado como triagem negativa para PND. Uma pontuação < 2 para o exame físico, parte do MNSI, mostrou sensibilidade e especificidade de 80% e 95%, respectivamente, para detecção de PND (62).

A NDS foi anteriormente traduzida para o português brasileiro e validada como ferramenta confiável para o diagnóstico de PND na população brasileira (63). Envolve reflexo do tornozelo, vibração, teste com pino e avaliação da temperatura em ambos os pés. O escore de NDS < 3 foi considerado uma triagem negativa para DPN (1, 64).

Os indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão foram submetidos aos estudos da condutância eletroquímica da pele com o dispositivo Sudoscan (Impeto Medical - Paris, França), conforme a Figura 7, e os resultados expressos em

microSiemens (μS). Considerou-se presente disfunção sudomotora de pé e mão se os valores da ESC estivessem abaixo de $70 \mu\text{S}$ e $60 \mu\text{S}$, respectivamente. O valor da ESC do pé limiar ($70 \mu\text{S}$) foi definido em estudos anteriores envolvendo indivíduos com diabetes, com ou sem DPN (42, 65).



Figura 7 – Fotografia registrada pela pesquisadora durante realização do teste de condutância eletroquímica da pele com o Sudoscan. Brasília (DF) – 2019

4.6.3 Obtenção de dados sobre variabilidade glicêmica

Para avaliação da variabilidade glicêmica, 22 pacientes receberam 2 sensores e 1 monitor do sistema *Flash* de monitorização da glicose *Free Style Libre*®. Como os sensores foram disponibilizados para a pesquisa após o início da coleta de dados, a seleção nessa etapa ocorreu da seguinte forma: inicialmente, todos os integrantes da pesquisa em tratamento com SIC foram contactados e convidados a utilizar o sistema; no entanto, apenas dez aceitaram. Posteriormente, para uniformização da amostra e comparação entre os grupos, foram selecionados 12 participantes tratados com MDI e que possuíam características semelhantes ao grupo SIC no que se refere ao tempo

de diagnóstico de DM1 e à idade. Os participantes que tiveram seus dados coletados anteriormente, à disponibilidade do referido sistema de monitoramento glicêmico, e selecionados para a sua utilização, tiveram seus dados clínicos e investigação de PND recoletados. Em relação a estes, foram desconsiderados dados coletados anteriormente.

O sistema *Flash* de monitorização da glicose *Free Style Libre*® consiste em um tipo de monitorização contínua, de glicose intersticial, e visualização intermitente. É constituído por sensor redondo, medindo cerca de 35 mm de diâmetro, aplicado na região posterior do braço, associado a monitor de leitura com tela sensível ao toque (13). Para medir a glicemia por meio desse sistema, basta aproximar o monitor do sensor. O monitor faz o escaneamento do sensor, captando e mostrando no visor a taxa de glicose naquele momento, bem como setas e curva de tendência da glicemia do paciente (13). Um mesmo sensor pode permanecer no paciente por 14 dias, não sendo necessárias calibrações com as medidas de glicose capilar.

Quanto à instalação do primeiro sensor nos participantes, em porção superior e posterior do braço, com um dispositivo aplicador fornecido pelo fabricante, quem realizou este procedimento foi um pesquisador treinado. Quando o sensor é aplicado, um pequeno filamento estéril e flexível é inserido sob a pele, permanecendo fixo no local graças a uma camada adesiva. Junto à instalação, os participantes eram orientados quanto ao uso do leitor e à troca domiciliar do sensor em 14 dias. Todos os participantes tiveram acesso ao contato telefônico da pesquisadora, para eventuais dúvidas sobre o sistema. Após o uso dos sensores, os participantes retornavam para *download* dos dados coletados pelo leitor, por meio de *software* do fabricante, e seus respectivos relatórios. Os relatórios continham os seguintes dados: dias de uso dos sensores; média de glicemia; HbA1c estimada (%); glicemia acima do alvo (%) (> 180 mg/dL); glicemia no alvo (%) (> 80 e < 180 mg/dL); abaixo do alvo (%) (< 80); eventos de níveis baixos de glicose e sua duração média (min); dados do sensor capturados (%); e número de rastreamentos diários.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística consistiu em: (I) comparação de frequências e médias das variáveis estudadas de acordo com ausência ou presença de disfunção sudomotora nos pés; (II) análise bivariada, empregando como medida de efeito a razão de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança e (III) também foi realizada análise de regressão de Poisson múltipla com variância robusta.

No presente estudo, a ocorrência de disfunção sudomotora nos pés foi considerada a variável dependente. As variáveis independentes coletadas foram: idade, sexo, escolaridade (*High School Graduate, College Degree, Msc or PhD*), raça (branca, parda ou negra), IMC, duração de diabetes, tempo no tratamento atual, retinopatia (não, sim), regime insulina (SIC, MDI), disfunção sudomotora nas mãos (ausente, presente), A1c, UI/kg basal e dados de variabilidade glicêmica.

A análise ocorreu em duas etapas: bivariada e múltipla – em ambas, razões de prevalência, e seus respectivos intervalos de 95% de confiança foram calculados. Inicialmente, modelos de regressão de Poisson simples foram ajustados para cada variável independente. Aqueles que tiveram o valor de p menor que 0,30 foram incluídos na análise de regressão de Poisson múltiplo (66). Procedeu-se, posteriormente, à análise de regressão de Poisson múltipla, permanecendo no modelo apenas aquelas variáveis com $p \leq 0,05$. No final, foram calculadas as razões de prevalência e seus respectivos intervalos de 95% de confiança. Usou-se a regressão de Poisson com variância robusta porque ela fornece melhor estimativa da razão de prevalência, que, por sua vez, representa, de forma mais significativa, as medidas de efeito para estudos transversais (67).

Multicolinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada. Considerou-se como limite da presença de multicolinearidade se o indicador de tolerância assumiu valores maiores que 0,60 (68), considerando significativo $p \leq 0,05$. As análises foram conduzidas pelo aplicativo SAS 9.4.

4.8 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Este estudo atendeu às condições estabelecidas pela Resolução n.º 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (69), e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa do Distrito Federal, com o Parecer Consubstanciado n.º 2.231.419 (Anexo C).

4.9 FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (Processo 064.009.235/2017), e Fundação de Amparo à Pesquisa do Distrito Federal (Processo 0193.000672/2015).

5 RESULTADOS

Identificaram-se, no cadastro institucional, 325 pacientes potencialmente elegíveis para o estudo, dos quais 145 foram examinados e 67 compuseram a amostra final. A Figura 8 apresenta detalhadamente dados do recrutamento e da obtenção da amostra.

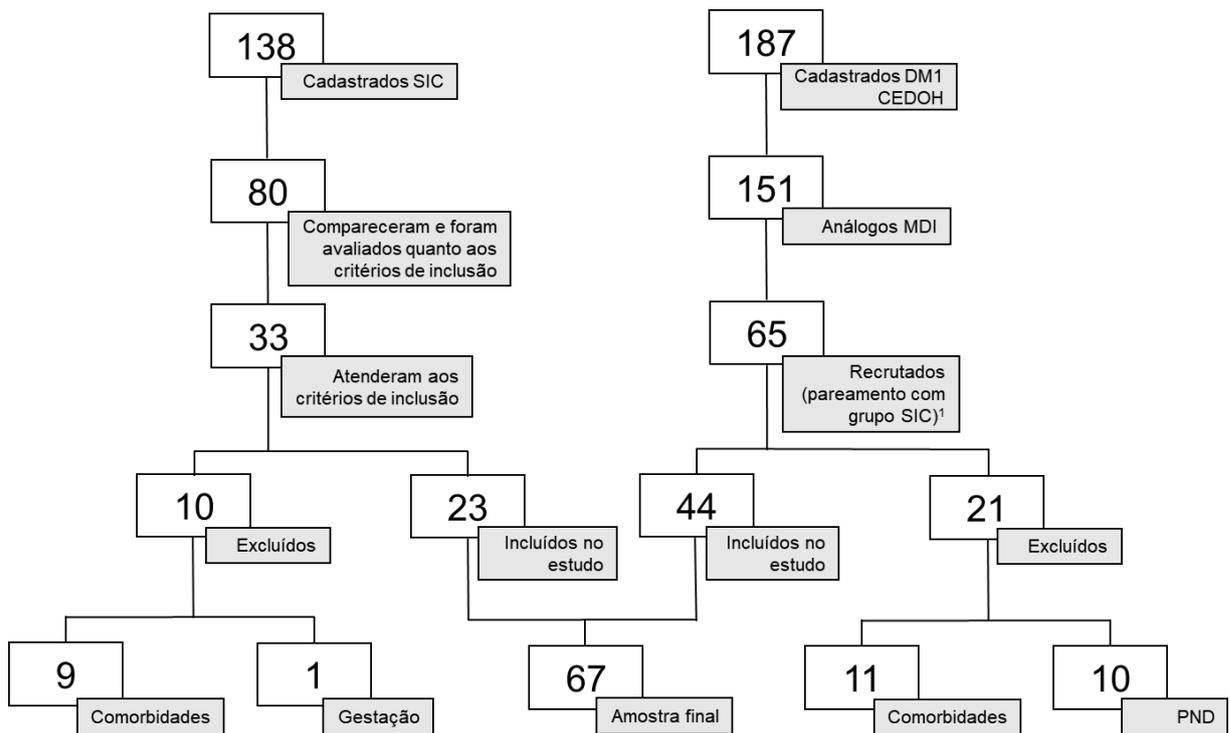


Figura 8 – Fluxograma explicativo do recrutamento da população do estudo e obtenção da amostra final – 2020. ¹Pareamento com grupo SIC conforme tempo de diagnóstico do DM e tempo de tratamento com o análogo de insulina

A média de idade dos pacientes incluídos no estudo foi de $29,7 \pm 8,7$ anos, a maioria era do sexo feminino (67,2%), e o IMC médio, de $23,8 \pm 3,2$ kg/m², compatível com eutrofia. O tempo médio desde o diagnóstico de DM1 foi de $18,7 \pm 8,7$ anos e a concentração média de HbA1c, de $7,6 \pm 1,3\%$. A maioria dos participantes (69,3%) tinha HbA1c acima de 7%. A disfunção sudomotora nos pés foi identificada em 25,4% da amostra. As Tabelas 6 e 7 apresentam as características demográficas, socioeconômicas e clínicas dos participantes, incluindo a frequência de disfunção

sudomotora, considerando o total de participantes ou de acordo com o tratamento por SIC ou MDI.

Observou-se que os pacientes em tratamento com SIC eram significativamente mais velhos – embora, de forma geral, os participantes fossem jovens –, e apresentaram nível educacional superior que aqueles tratados com MDI. Não se observaram diferenças significativas com relação às outras características analisadas. Destaca-se que não foi observada diferença da frequência de disfunção sudomotora nos pés ou nas mãos entre os pacientes tratados com MDI, quando comparados àqueles tratados com SIC.

Foram selecionados 22 pacientes, para utilizar o sistema *flash* de monitoramento da glicose, dos quais 10 estavam em tratamento com SIC e 12 em tratamento com MDI. As Tabelas 8 e 9 apresentam as características demográficas, socioeconômicas e clínicas, considerando todos os participantes e os diferentes tipos de tratamento, MDI e SIC. Não foram observadas diferenças significativas em relação aos dois grupos, referentes às variáveis analisadas. Destaca-se que não foi observada diferença da frequência de disfunção sudomotora entre os grupos.

A Tabela 10 apresenta os resultados das variáveis glicêmicas obtidas com o sistema *flash* de monitoramento, considerando todos os participantes e segundo o tipo de tratamento com insulina. Não foram observadas diferenças significativas em relação a essas variáveis, quando se compararam os grupos submetidos a MDI ou SIC, entre os participantes selecionados para o referido sistema.

Considerando que não houve diferença da frequência de disfunção sudomotora e das variáveis relacionadas à variabilidade glicêmica, entre os pacientes em uso de múltiplas doses de insulina e aqueles em tratamento com SIC, os participantes foram analisados em conjunto – independentemente do esquema de insulinoterapia –, com relação aos preditores de disfunção sudomotora. Para tanto, foram excluídos seis pacientes devido à ausência de dados relativos a algumas variáveis, o que inviabilizaria a análise por regressão logística. Os dados relativos a essa avaliação foram publicados no periódico *Diabetes Research and Clinical Practice* (ANEXO D).

Tabela 6 – Características demográficas e socioeconômicas de indivíduos com DM1 avaliados quanto ao tratamento insulinoterápico (n=67). Brasília (DF) – 2020

Características	Total (n = 67)			SIC (n = 23)			MDI (n = 44)			Valor p ¹
	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	
Idade (anos)		29,7 ± 8,7	28 (23,0 - 36,5)		31,0 ± 9,4	31 (24,5 - 41,5)		28,3 ± 8	27,5 (21,7 - 34,2)	0,0047
Sexo masculino	22 (32,8)			6 (26,1)			16 (36,4)			
Escolaridade										0,0336
Ensino Médio	15 (22,4)			4 (17,4)			11 (25,0)			
Ensino Superior	40 (59,7)			11 (47,8)			29 (65,9)			
Pós-graduação	12 (17,9)			8 (34,8)			4 (9,1)			
Cor/Etnia										0,7910
Branco	37 (55,2)			15 (65,2)			22 (50,0)			
Pardo	26 (38,8)			7 (30,4)			19 (43,2)			
Negro	4 (6,0)			1 (4,3)			3 (6,8)			
Renda mensal (SM)										0,5920
Até 2	8 (11,9)			3 (13,0)			5 (11,4)			
2 a 5	30 (44,8)			12 (52,2)			18 (40,9)			
5 ou mais	29 (43,3)			8 (34,8)			21 (47,7)			

Valores apresentados como média ± desvio padrão, medianas com intervalos interquartis (variáveis contínuas) ou frequências (variáveis categóricas).

¹ valor de p obtido pelo teste t-student ou do qui ao quadrado, utilizados para comparação entre os grupos MDI e SIC.

DP: desvio padrão; F: frequência; IQ: intervalo interquartil; MDI: múltiplas doses de insulina; SIC: sistema de infusão contínua de insulina; SM: salários mínimos.

Tabela 7 – Características clínicas de indivíduos com DM1 avaliados quanto ao tratamento insulinoterápico (n=67). Brasília (DF) - 2020

Características	Total (n = 67)			SIC (n = 23)			MDI (n = 44)			Valor p ¹
	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	
IMC (kg/m²)		23,8 ± 3,2	23 (21,3 - 26,0)		22,9 ± 3,2	22,8 (22,1 - 26,8)		23,4 ± 3,2	23,2 (21,1 - 25,6)	0,1354
< 18,5	2 (3,0)			0			2 (4,5)			NC
18,5 - 24,9	39 (58,2)			18 (78,3)			21 (47,7)			
25 - 29,9	23 (34,3)			5 (21,7)			18 (40,9)			
30 ou mais	3 (4,5)			0			3 (6,8)			
Duração do DM (anos)		18,7 ± 8,7	16 (11 - 26)		22,0 ± 10,3	22 (13,5 - 28,0)		17,1 ± 7,3	15,5 (11 - 23)	0,5409
5 a 10	11 (16,4)			6 (26,1)			5 (11,4)			0,1673
Mais que 10	56 (83,6)			17 (73,9)			39 (88,6)			
Tempo do tratamento atual (anos)		8,1 ± 3,8	8 (6 - 10)		7,0 ± 6,4	7 (6 - 8)		8,8 ± 4,2	9,5 (6,0 - 10,2)	0,3557
Menos que 5	7 (10,4)			3 (13,0)			4 (9,1)			0,1873
5 a 10	47 (70,1)			13 (56,5)			34 (77,3)			
Mais que 10	13 (19,4)			7 (30,4)			6 (13,6)			
Dose diária de insulina basal (UI/kg)²		0,4 ± 0,1	0,34 (0,3 - 0,4)		0,4 ± 0,1	0,38 (0,3 - 0,4)		0,4 ± 0,1	0,3 (0,2 - 0,4)	0,2783
Retinopatia, n (%)	8 (11,9)			4 (17,4)			4 (9,1)			
HbA1c (%)³		7,6 ± 1,3	7,4 (6,7 - 8,1)		7,3 ± 0,7	7,3 (7,1 - 7,8)		7,7 ± 1,5	7,4 (6,7 - 8,1)	0,2746
≤ 7%	20 (30,7)			4 (18,2)			16 (37,2)			0,1587
> 7%	45 (69,3)			18 (81,8)			27 (62,8)			
Disfunção sudomotora										
Nos pés	17 (25,4)			4 (17,4)			13 (29,5)			0,3824
Nas mãos	13 (19,4)			3 (13,0)			10 (22,7)			0,2307

Valores apresentados como média ± desvio padrão, medianas com intervalos interquartis (variáveis contínuas) ou frequências (variáveis categóricas). ¹ valor de p obtido pelo teste t-student, exato de Fisher ou do qui ao quadrado. ² quatro pacientes com dados faltosos. ³ dois pacientes com dados faltosos. DM: diabetes *mellitus*; DP: desvio padrão; F: frequência; IMC: índice de massa corporal; IQ: intervalo interquartil; MDI: múltiplas doses de insulina; NC: não calculado (categorias com frequência absoluta de zero); SIC: sistema de infusão contínua de insulina.

Tabela 8 – Características demográficas e socioeconômicas dos indivíduos com DM1 que utilizaram sistema *flash* de monitoramento da glicose (n=22). Brasília (DF) – 2020

Características	Total (n = 22)			SIC (n = 10, 45,5% do total de SIC)			MDI (n = 12, 54,5% do total de MDI)			Valor p^1
	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	
Idade (anos)		30 ± 9	28,5 (23,0 - 37,2)		32,8 ± 7,8	32,5 (27,2 - 37,7)		27,9 ± 8,7	25,5 (20,5 - 35,2)	0,1558
Sexo masculino	4 (18,2)			1 (10,0)			3 (25,0)			0,5940
Escolaridade										0,2251
Ensino Médio	5 (22,7)			3 (30,0)			2 (16,6)			
Ensino Superior	11			3 (30,0)			8 (66,6)			
Pós-graduação	6 (27,3)			4 (40,0)			2 (16,6)			
Cor/Etnia										NC
Branco	16 (72,7)			8 (80,0)			8 (66,6)			
Pardo	5 (22,7)			1 (10,0)			4 (33,3)			
Negro	1 (4,5)			1 (10,0)			0			
Renda mensal (SM)										0,3910
Até 2	3 (13,6)			2 (20,0)			1 (8,3)			
2 a 5	9 (40,9)			5 (50,0)			4 (33,3)			
5 ou mais	10 (45,5)			3 (30,0)			7 (58,3)			

Valores apresentados como média ± desvio padrão, medianas com intervalos interquartis (variáveis contínuas) ou frequências (variáveis categóricas); ¹ valor de p obtido pelo teste t-student ou teste exato de Fisher, utilizados para comparação entre os grupos MDI e SIC; ² quatro pacientes com dados faltosos; ³ dois pacientes com dados faltosos; DP: desvio padrão; F: frequência; IQ: intervalo interquartil; MDI: múltiplas doses de insulina; NC: não calculado (frequência absoluta de 0 em uma categoria) SIC: sistema de infusão contínua de insulina; SM: salários mínimos.

Tabela 9 – Características clínicas dos indivíduos com DM1 que utilizaram sistema *flash* de monitoramento da glicose (n=22). Brasília (DF) – 2020

Características	Total (n = 22)			SIC (n = 10, 45,5% do total de SIC)			MDI (n = 12, 54,5% do total de MDI)			Valor <i>p</i> ¹
	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	
IMC (kg/m²)		23,7 ± 3,2	22,9 (21,2 - 26,0)		22,6 ± 2,4	22,1 (20,9 - 23,9)		25,2 ± 3,3	25,85 (19,2 - 27,1)	0,0602
18,5 - 24,9	13 (59,5)			8 (80,0)			5 (41,6)			NC
25,0 - 29,9	8 (36,4)			2 (20,0)			6 (50,0)			
30 ou mais	1 (4,5)			0			1 (8,3)			
Duração do DM (anos)		18,8 ± 8,6	17 (11,0 - 26,2)		17,7 ± 6,2	17,5 (11,7 - 21,2)		21,7 ± 5,7	23 (17,7 - 26,2)	0,1460
5 a 10	1 (4,5)			0			1 (8,3)			NC
Mais que 10	21 (95,5)			10 (10,0)			11 (91,6)			
Tempo do tratamento atual (anos)		8,1 ± 3,7	7,5 (6,0 - 10,0)		9,5 ± 4,8	9,5 (6,2 - 12,0)		8,6 ± 3,2	7,5 (6,0 - 10,0)	0,7398
Menos que 5	1 (4,5)			1 (10,0)			0			NC
5 a 10	14 (63,6)			4 (40,0)			10 (83,3)			
Mais que 10	7 (31,8)			5 (50,0)			2 (16,6)			
Retinopatia, n (%)	2 (9,1)			1 (10,0)			1 (8,3)			1,0000
HbA1c (%)		7,56 ± 1,30	7,3 (6,7 - 7,9)		7,1 ± 0,6	7,2 (7,1 - 7,4)		7,4 ± 1,5	7,0 (6,6 - 7,6)	1,0000
≤ 7%	8 (36,4)			2 (20,0)			6 (50,0)			0,3666
> 7%	13 (59,5)			7 (70,0)			6 (50,0)			
Dose diária de insulina basal (UI/kg)		0,36 ± 0,10	0,34 (0,29 - 0,43)		0,30 ± 0,08	0,3 (0,3 - 0,4)		0,30 ± 0,06	0,2 (0,2 - 0,3)	0,1281
Disfunção Sudomotora nas mãos	4 (18,2)			1 (10,0)			3 (25,0)			0,5973
Disfunção Sudomotora nos pés	3 (13,6)			1 (10,0)			2 (16,6)			0,7162

Valores apresentados como média ± desvio padrão (variáveis contínuas) ou frequências (variáveis categóricas);

¹ valor de *p* obtido pelo teste t-student ou teste exato de Fisher. SIC: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina.

NC: não calculado (frequência absoluta de 0 em uma categoria).

Tabela 10 – Dados glicêmicos obtidos por sistema *flash* de monitoramento da glicose em indivíduos com DM1 avaliados quanto ao tratamento insulino terapico (n=22). Brasília (DF) – 2020

(continua)

Dados glicêmicos	Total (n = 22)			SIC (n = 10, 45,5% do total de SIC)			MDI (n = 12, 54,5% do total de MDI)			Valor p^1
	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	
Dias de uso		25,5 ± 6,6	28 (22,5 - 30)		27,3 ± 4,9	28 (27,2 - 29,5)		24,0 ± 7,5	28 (15,5 - 30,2)	0,7379
10 a 20	5 (22,7)			1 (10,0)			4 (33,3)			0,3233
Mais que 20	17 (77,3)			9 (90,0)			8 (66,6)			
Glicemia (mg/dL)		156,9 ± 36,7	153,5 (131,7 - 179,0)			156,5 (131,7 - 187,0)			153 (136,7 - 173,7)	0,6443
HbA1c estimada (%)		7,1 ± 1,3	7 (6,2 - 7,9)		7,2 ± 1,4	7,1 (6,2 - 8,1)		6,9 ± 1,1	6,9 (6,4 - 7,7)	0,6443
≤ 7%	11 (50,0)			5 (50,0)			6 (50,0)			1,000
> 7%	11 (50,0)			5 (50,0)			6 (50,0)			
Acima do alvo (%)		35,6 ± 21,5	32 (22,0 - 47,2)		38,9 ± 22,7	38,5 (18,2 - 57,0)		32,9 ± 21,0	31 (22,7 - 42,0)	0,5977
< 25% do tempo	8 (36,4)			4 (40,0)			4 (33,3)			NC
25 a 50% do tempo	9 (40,9)			2 (20,0)			7 (58,3)			
50 a 75% do tempo	4 (18,2)			4 (40,0)			0			
> 75% do tempo	1 (4,5)			0			1 (8,3)			
No alvo (%)		60,0 ± 15,2	53 (41,7 - 62,5)		50,6 ± 18,1	52,5 (36,0 - 63,7)		51,2 ± 13,7	53,5 (50,0 - 58,7)	1,0000
< 25% do tempo	2 (9,1)			1 (10,0)			1 (8,3)			NC
25 a 50% do tempo	5 (22,7)			3 (30,0)			2 (16,6)			
50 a 75% do tempo	13 (59,1)			4 (40,0)			9 (75,0)			
> 75% do tempo	2 (9,1)			2 (20,0)			0			
Abaixo do Alvo (%)		13,40 ± 10,13	10,5 (6,5 - 16,75)		10,5 ± 6,1	10 (6,5 - 13,0)		15,8 ± 12,2	13 (8,7-19,5)	0,2746
< 25% do tempo	19 (86,4)			10 (10,0)			9 (75,0)			NC
25 a 50% do tempo	3 (13,6)			0			3 (25,0)			
> 50% do tempo	0			0			0			
Eventos de concentração baixa de glicose		28,5 ± 15,4	30 (16,5 - 37,5)		24,1 ± 11,1	25 (16 - 34)		32,1 ± 17,8	31,5 (19,50 - 40,75)	0,4884
Eventos de concentração baixa/dias de sensor		1,3 ± 0,9	1,24 (0,6 - 1,4)		1,2 ± 1,1	0,9 (0,5 - 1,2)		1,3 ± 0,6	1,3 (1,2 - 1,6)	0,1210

Tabela 10 – Dados glicêmicos obtidos por sistema *flash* de monitoramento da glicose em indivíduos com DM1 avaliados quanto ao tratamento insulino terapêutico (n=22). Brasília (DF) – 2020

(conclusão)

Dados glicêmicos	Total (n = 22)			SIC (n = 10, 45,5% do total de SIC)			MDI (n = 12, 54,5% do total de MDI)			Valor p^1
	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	F, n (%)	Média ± DP	Mediana (IQ)	
Duração média dos eventos de baixa concentração de glicose (min)		110 ± 48	106 (73,2 - 148,2)		109,0 ± 38,9	111 (76,7 - 137,5)		110,2 ± 56,1	106 (73,2 - 160,2)	0,9474
Dados do sensor capturados (%)		91,6 ± 8,1	93,5 (89,2 - 97,8)		90,5 ± 8,7	93 (90,5 - 95,7)		92,5 ± 7,7	95 (88,2 - 98,2)	0,5304
< 50% do tempo	0			0			0			NC
50 a 75% do tempo	1 (4,5)			1 (10,0)			0			
> 75% do tempo	21 (95,5)			9 (90,0)			12 (100)			
Rastreamentos diários		13,6 ± 8,8	13 (8,0 - 14,8)		14,1 ± 10,2	13 (9,5 - 13,7)		13,2 ± 7,8	11,5 (7,7 - 16,0)	1,000
até 3	1 (4,5)			1 (10,0)			0			NC
4 a 7	4 (18,2)			1 (10,0)			3 (25,0)			
> 7	17 (77,3)			8 (80,0)			9 (75,0)			

Valores apresentados como média ± desvio padrão (variáveis contínuas) ou frequências (variáveis categóricas); ¹ valor de p obtido pelo teste t-student ou teste exato de Fisher. SIC: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina.

NC: não calculado (frequência absoluta de 0 em uma categoria).

A Tabela 11 apresenta as características dos pacientes incluídos na investigação dos preditores de disfunção sudomotora.

Tabela 11 – Caracterização dos indivíduos com DM1 avaliados quanto à disfunção sudomotora dos pés (n=61). Brasília (DF) – 2020

Caracterização	Disfunção Sudomotora nos pés		p-valor [#]
	Ausente	Presente	
Idade	28,82 ± 8,49	31,44 ± 8,84	0,2993
Sexo			0,2768
Masculino	13 (65,00)	7 (35,00)	
Escolaridade, n (%)			0,1609
Ensino Médio	10 (83,33)	2 (16,67)	
Ensino Superior	24 (64,86)	13 (35,14)	
Pós-graduação	11 (91,67)	1 (8,33)	
Cor/Etnia			0,0327
Branca	28 (84,85)	5 (15,15)	
Negra ou Parda	17 (60,71)	11 (39,29)	
IMC (kg/m²)	23,30 ± 3,00	24,03 ± 3,84	0,4435
Duração do diabetes (anos)	16,91 ± 7,65	20,38 ± 8,44	0,1351
Tempo do tratamento atual	8,02 ± 3,91	8,75 ± 4,12	0,5308
Retinopatia			0,0361
Não	43 (78,18)	12 (21,82)	
Sim	2 (33,33)	4 (66,67)	
Tratamento insulínoterápico			0,1244
SIC	18 (85,71)	3 (14,29)	
MDI	27 (67,50)	13 (32,50)	
Disfunção sudomotora nas mãos			0,0027
Ausente	40 (83,33)	8 (16,67)	
Presente	5 (38,46)	8 (61,54)	
HbA1c	7,43 ± 1,20	8,30 ± 1,38	0,0198
Dose diária de insulina basal² (UI/Kg)	0,36 ± 0,12	0,36 ± 0,08	0,8002

Valores apresentados como média ± desvio padrão (variáveis contínuas) ou frequências (variáveis categóricas); ¹ valor de *p* obtido pelo teste t-student ou qui-quadrado. SIC: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina.

A Tabela 12 apresenta os preditores da disfunção sudomotora da amostra, de acordo com as razões de prevalência bruta e ajustada. Inicialmente, a partir do ajuste da análise bivariada, apenas as variáveis sexo, escolaridade, raça, duração diabetes, retinopatia, regime de insulina, disfunção sudomotora nas mãos e HbA1c apresentaram um *p* valor < 0,30 e foram incluídas do modelo multivariado. Do ajuste do modelo de regressão de Poisson multivariada, apenas as variáveis retinopatia, disfunção sudomotora nas mãos e HbA1c demonstraram associação significativa com a ocorrência de disfunção sudomotora nos pés.

Tabela 12 – Preditores da disfunção sudomotora entre pacientes com DM1 de acordo com as razões de prevalência bruta e ajustada

Preditores	Razão de prevalência			
	Bruta		Ajustada*	
	RP (IC 95%)	p-valor	RP (IC 95%)	p-valor
Idade - para 1 ano	1,03 (0,98; 1,07)	0,2742	-	-
Sexo		0,2709	-	-
Feminino	1	-	-	-
Masculino	1,59 (0,69; 3,66)	0,2709	-	-
Escolaridade		0,2108	-	-
Ensino Médio	2,00 (0,21; 19,23)	0,5483	-	-
Ensino Superior	4,22 (0,61; 28,96)	0,1433	-	-
Pós-graduação	1	-	-	-
Raça		0,0445	-	-
Branca	1	-	-	-
Negra ou Parda	2,59 (1,02; 6,57)	0,0445	-	-
IMC	1,05 (0,92; 1,21)	0,4655	-	-
Duração do Diabetes	1,04 (0,99; 1,09)	0,1385	-	-
Tempo do tratamento atual	1,03 (0,93; 1,15)	0,5288	-	-
Retinopatia		0,0037		0,0108
Não	1	-	1	-
Sim	3,06 (1,44; 6,50)	0,0037	2,48 (1,23; 4,99)	0,0108
Tratamento insulínoterápico		0,1572	-	-
SIC	1	0,00	-	-
MDI	2,27 (0,73; 7,10)	0,1572	-	-
Disfunção sudomotora nas mãos		0,0008		0,0082
Não	1	-	1	-
Sim	3,69 (1,72; 7,93)	0,0008	2,82 (1,31; 6,09)	0,0082
HbA1c	1,33 (1,05; 1,67)	0,0162	1,24 (1,00; 1,54)	0,0475
Dose diária de insulina basal	0,60 (0,03; 13,28)	0,7486	-	-

*Ajustada por retinopatia, disfunção sudomotora nas mãos e A1c. SIC: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses de insulina.

Pacientes com retinopatia apresentaram prevalência de ocorrência de disfunção sudomotora nos pés 2,48 vezes maior do que aqueles sem retinopatia ($p = 0,0108$). Pacientes com disfunção sudomotora na mão evidenciaram prevalência de disfunção sudomotora nos pés 2,82 vezes maior do que aqueles sem ocorrência de disfunção sudomotora nas mãos ($p = 0,0082$). A HbA1c se associou diretamente com a ocorrência de disfunção sudomotora nos pés. Para cada aumento de 1% de HbA1c, a prevalência de ocorrência de disfunção sudomotora nos pés aumentou em 24% ($p = 0,0475$). O indicador de tolerância para multicolinearidade variou de 0,97 a 0,99 indicando que não existe multicolinearidade.

6 DISCUSSÃO

O estudo verificou a disfunção sudomotora do pé, por meio da condutância eletroquímica da pele, em pacientes sem evidências clínicas de neuropatia periférica. Os pacientes envolvidos eram adultos com diagnóstico de DM1 há cinco anos ou mais, e estavam em tratamento com sistema de infusão contínua de insulina ou múltiplas doses de insulina.

A amostra inicial contou com 67 indivíduos, dos quais 25,4% apresentaram disfunção sudomotora dos pés. Inicialmente, buscou-se verificar associações entre tal disfunção e o tipo de tratamento insulínico; no entanto, a alteração não esteve associada com o tratamento por SIC ou MDI. Além disso, a variabilidade glicêmica e as concentrações de HbA1c apontaram controle glicêmico semelhante entre os dois grupos.

Autores defendem que o tratamento com SIC está associado a menores taxas de variabilidade glicêmica do que MDI, e essa é associada a risco reduzido de neuropatia (27, 70, 71). Portanto, é razoável supor que a SIC poderia diminuir o risco de neuropatia diabética. Estudo realizado na Austrália, incluindo 41 indivíduos com DM1 e sem neuropatia diabética clínica, demonstrou que aqueles tratados utilizando MDI, apresentaram função axonal diminuída quando comparados aos tratados com SIC, sugerindo que este último tenha potencial neuroprotetor. Como o SIC está associado ao controle glicêmico melhorado, os autores sugeriram que as diferenças na função axonal estavam relacionadas ao melhor controle glicêmico ou diferenças nas quantidades totais de insulina administradas nos dois grupos (27). Zabeen et al. (2016) avaliaram mais de 900 indivíduos com DM1 por mais de 5 anos, e relataram que SIC foi associado a menores taxas de neuropatia periférica definidas por testes clínicos, quando comparado com MDI (72).

No entanto, esse potencial efeito protetor não foi relatado de forma consistente em outros estudos clínicos. De fato, no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), não houve diferença entre os tipos de tratamento insulínico em relação ao desenvolvimento ou progressão de complicações microvasculares (73). Da mesma forma, Christensen et al. (2018), em pesquisa envolvendo 156 indivíduos com uma duração média de DM1 de 11,3 anos, não identificaram diferença nas taxas de neuropatia periférica clínica e subclínica entre aqueles tratados com SIC ou MDI (74).

Importante salientar que, em ambos os estudos, os participantes em tratamento com SIC ou MDI apresentavam semelhanças nas suas concentrações glicêmicas definidas por HbA1c. No geral, esses dados são consistentes no tocante a nossas descobertas e não apoiam a superioridade de SIC sobre MDI para prevenir neuropatia.

Sabe-se que, além da hiperglicemia, as flutuações glicêmicas levam à hipóxia celular e geração de espécies reativas de oxigênio mitocondrial, que podem promover a disfunção endotelial e paralelamente prejudicar a atividade neuronal. Eventualmente, a hipóxia tecidual prolongada leva ao desenvolvimento de complicações diabéticas tardias (75). Neste estudo, a variabilidade glicêmica e HbA1c entre os grupos com SIC e MDI foram semelhantes, o que pode ter contribuído para a não associação entre PND e o tratamento insulinoterápico. Por serem pacientes atendidos em um ambulatório especializado, é provável que a semelhança nos resultados glicêmicos entre os dois grupos estivesse associada à abordagem terapêutica utilizada na unidade, com ênfase no acompanhamento multidisciplinar e educação para o autocuidado.

A equipe multidisciplinar junto à educação do paciente são essenciais no tratamento do DM, reduzindo complicações e evolução para morbidades (14). Deve-se ainda considerar que, em função de uma amostra pequena, é difícil encontrar relações e generalizações significativas a partir dos dados, já que as provas estatísticas requerem tamanho amostral maior para garantir uma tendência, distribuição representativa de grupos de indivíduos, objetos, processos, entre outros (76).

Apesar do tempo médio de DM1 de 18,7 anos, os indivíduos incluídos eram jovens, em geral, peso normal, e houve baixa prevalência de retinopatia. Essas características são consistentes com a ausência de PND clínica.

A detecção e consequente intervenção precoce da PND são essenciais para redução das morbidades causadas pela complicação. Portanto, a Pop-Busui et al. (2017) recomenda o rastreamento da PND nos indivíduos com DM1 por mais de cinco anos, pelo menos anualmente, empregando testes neurológicos simples (24). No entanto, tais testes são pouco sensíveis para detectar PND precocemente. Assim, este estudo também objetivou investigar se a avaliação de danos às fibras simpáticas finas, pelo teste ESC, poderia melhorar a detecção de PND subclínica.

A medição da ESC foi desenvolvida para avaliação da disfunção das fibras nervosas finas, tornando-se uma alternativa atraente aos métodos estabelecidos no

ambiente clínico, devido a algumas vantagens como: não exigência de examinador altamente especializado, alta reprodutibilidade, exame rápido, não invasivo e de fácil execução e interpretação (65).

O desempenho diagnóstico da medição da ESC foi abordado em vários estudos envolvendo pacientes com diagnóstico de DM1 ou DM2, e, na maioria deles, a disfunção sudomotora definida por valores mais baixos da ESC foi associada com PND identificada em exames clínicos (42, 65, 77–79) e com neuropatia autonômica cardíaca (77, 80, 81). É importante ressaltar que baixos valores da ESC também foram positivamente correlacionados a resultados alterados de estudos de condução nervosa (77). Portanto, os estudos sugerem que a disfunção sudomotora avaliada por ESC pode ser marcador de perda mais generalizada de fibras autonômicas.

Este estudo tem potencial inovador por abordar a frequência de disfunção sudomotora dos pés em indivíduos com DM1, sem evidências clínicas de PND, além de investigar a medição da ESC na identificação da neuropatia subclínica. Os resultados apontaram frequência de 25,4% dos participantes com disfunção sudomotora dos pés, definida por ESC < 70 μ S, apontando que cerca de $\frac{1}{4}$ dos indivíduos com triagem negativa para PND aos testes clínicos neurológicos apresentavam comprometimento neuropático. Tal achado pode ter importantes implicações no cenário clínico, dadas as evidências e destacando, assim, as vantagens e valor diagnóstico do teste ESC. Pesquisas anteriores investigaram PND subclínica em indivíduos com DM1 por meio de estudos de condução nervosa. Hasani et al. (2013) relataram PND subclínica em 18,5% das crianças com diagnóstico de DM1 há menos de 5 anos (82). Toopchizadeh et al. (2016) identificaram tal complicação em 57,5% das crianças e adolescentes com diagnóstico de DM1 há 5 anos ou mais (7).

Em adultos jovens, a prevalência geral de PND subclínica identificada por estudos de condução nervosa foi de 61,7%, variando de 46,6% – naqueles com DM1 há menos de 5 anos – a 76,7% – naqueles com DM1 há mais de 5 anos (83). Apesar de evidências anteriores apontarem correlação entre os testes ESC e estudos de condução nervosa (77), encontramos menor frequência de PND subclínico, por medição ESC, do que o que é relatado por esse outro método.

Apesar de a ESC e estudos de condução nervosa avaliarem diferentes tipos de fibras nervosas, há correlação positiva entre os dois testes. Não obstante os estudos de condução nervosa apresentarem superioridade para o diagnóstico de PND, estes

têm execução complexa e atualmente não são recomendados para rastreamento de PND (24).

Também investigamos os fatores associados à ocorrência de disfunção sudomotora nos pés entre indivíduos com DM1 e sem evidência clínica de PND. Dos 61 pacientes incluídos na regressão logística, foi identificada, novamente, alta frequência de disfunção sudomotora (26,2%). Além disso, retinopatia diabética, disfunção sudomotora da mão e concentrações elevadas de HbA1c foram significativa e independentemente associadas à disfunção sudomotora dos pés.

Pacientes com retinopatia apresentaram prevalência de ocorrência de disfunção sudomotora nos pés 2,48 vezes maior do que aqueles sem retinopatia. Esse achado é consistente com relatos de estudo anterior, o qual evidencia que menor medida ESC em indivíduos com DM1 está independentemente associada à presença de qualquer complicação microvascular (84). A associação entre retinopatia e PND foi abordada em vários estudos observacionais. Recente metanálise de estudos transversais, envolvendo mais de 60.000 participantes com DM1 ou DM2, mostraram que a retinopatia diabética foi significativamente associada à neuropatia diabética (probabilidade proporcional de 2,22; IC de 95% 1,7 – 2,9), enquanto para a nefropatia diabética não houve associação (85). Essa associação observada em estudos transversais possivelmente não é causal, e a maioria provavelmente reflete a base fisiopatológica compartilhada de retinopatia e neuropatia diabéticas, dado o papel da hiperglicemia no desenvolvimento de complicações microvasculares (86, 87).

Os valores ESC de mão e pé foram altamente correlacionados, e a disfunção sudomotora da mão foi significativa como preditor independente de disfunção sudomotora do pé. Pesquisadores relatam que os valores da ESC de mãos e pés de indivíduos com DM1 foi menor do que em controles saudáveis (84). Valores da ESC também se apresentaram menores em indivíduos com DM1 e PND do que naqueles sem DPN (77). Tal constatação é consistente com o fato de que a perda de pequenas fibras autonômicas afetam de forma semelhante a parte superior ou extremidades inferiores, ou é mais provavelmente um processo generalizado. Portanto, as medições da ESC das mãos podem potencialmente serem usadas no ambiente clínico para triagem de disfunção sudomotora como um indicador de PND.

Os dados deste estudo também evidenciaram que, para cada 1% de aumento de HbA1c, a prevalência de ocorrência de disfunção sudomotora nos pés aumentou em 24%. Esse achado está de acordo com dados de estudos anteriores, que indicam

o papel da hiperglicemia crônica no acometimento de fibras finas. Estudos observacionais apontam associação entre o controle glicêmico subótimo e a ocorrência de neuropatia subclínica em indivíduos com DM1 (73, 83, 86).

Os participantes deste estudo, com disfunção sudomotora dos pés, apresentaram idade um pouco maior do que os indivíduos sem a disfunção, além do diagnóstico de DM1 de longa duração. No entanto, essas diferenças não foram significativas quando comparadas com indivíduos sem disfunção sudomotora e, portanto, não se configuraram como preditores independentes da complicação.

Tanto o aumento da idade quanto a duração do DM1 são associados à maior incidência de neuropatia diabética clínica (88, 89). Entretanto, estudos anteriores abordaram fatores de risco para PND clinicamente evidente, mas não neuropatia subclínica. Assim, é plausível especular que tal associação não foi aqui estabelecida porque os critérios de inclusão deste estudo foram estritos para avaliar indivíduos sem sinais clínicos de PND; portanto, os participantes tiveram características mais homogêneas. Desse modo, é possível que a duração do DM1 e a idade sejam preditores mais fracos de neuropatia subclínica

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo identificou a disfunção sudomotora determinada pela medida da condutância eletroquímica da pele, juntamente com seus preditores, em indivíduos com DM1 sem neuropatia periférica clinicamente evidente e tratados com sistema de infusão contínua ou múltiplas doses de insulina.

Os resultados revelaram que a disfunção sudomotora dos pés, determinada pela medição da ESC, estava presente em uma proporção considerável de indivíduos sem PND clínica. Tal constatação sugere que ESC foi útil na identificação de indivíduos com DM1 e rastreamento negativo para PND, avaliado por meio de testes de triagem clínica recomendados. Além disso, os resultados apontaram falta de superioridade do tratamento com sistema de infusão contínua frente ao tratamento com múltiplas doses de insulina, no que se refere à disfunção sudomotora.

Por fim, a HbA1c, a retinopatia e a disfunção sudomotora das mãos foram identificadas como preditores independentes da disfunção sudomotora presente na PND subclínica. Os resultados reforçam a utilidade da determinação ESC na identificação precoce da neuropatia e a prevenção de suas morbidades.

Este estudo apresenta, como pontos fortes, a avaliação cuidadosa dos participantes por meio de duas ferramentas recomendadas na prática clínica, para rastreamento de PND e, assim, a inclusão estrita de indivíduos sem neuropatia evidente. Além disso, foi realizada a condução de uma análise estatística robusta para examinar os preditores de disfunção sudomotora. Consoante nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo a avaliar, em cenário de vida real, o desempenho do teste ESC em indivíduos com DM1 sem PND evidente.

O estudo também encontrou limitações, que devem ser reconhecidas, como a falta de grupo controle composto por indivíduos sem DM1, ausência de dados longitudinais para melhor investigação da importância da detecção precoce de disfunção sudomotora na prática clínica, além de investigação limitada da variabilidade glicêmica em apenas parte da amostra.

REFERÊNCIAS

1. Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AJM. Neuropatia e Pé Diabético. 1. ed. São Paulo: Grupo Editorial Nacional; 2014.
2. Albers JW, Md P, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL M, Cleary P, Waberski B. Subclinical neuropathy among diabetes control and complications trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2613-2618.
3. Foss-Freitas MC, Marques Junior W, Foss MC. Neuropatia autonômica: Uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2008;52(2): 398-406.
4. Nascimento OJM, Pupe CCB, Boiteux E, Cavalcanti EBU. Diabetic neuropathy (Neuropatia diabética). *Revista Dor*. 2016;17(1):46-51.
5. Leclair-Visonneau L, Bosquet T, Magot A, Fayet G, Gras-Le Guen C, Hamel A, et al. Electrochemical skin conductance for quantitative assessment of sweat function: Normative values in children. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2016;1:43-45.
6. Bordier L, Dolz M, Monteiro L, Névoret ML, Calvet JH, Bauduceau B. Accuracy of a rapid and non-invasive method for the assessment of small fiber neuropathy based on measurement of electrochemical skin conductances. *Frontiers in Endocrinology*. 2016;7.
7. Toopchizadeh V, Shiva S, Khiabani NY, Ghergherechi R. Electrophysiologic pattern and prevalence of subclinical peripheral neuropathy in children and adolescents with type I diabetes mellitus in Iran. *Saudi Medical Journal*. 2016;37(3):299-303.

8. Nelson D, Mah JK, Adams C, Hui S, Crawford S, Darwish H, et al. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7: 305-310.
9. Hyllienmark L, Alstrand N, Jonsson B, Ludvigsson J, Cooray G, Wahlberg-Topp J. Early Electrophysiological Abnormalities and Clinical Neuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36: 3187-3194.
10. Calvet J-H, Gin H, Baudoin R, Raffaitin C, Rigalleau V, Gonzalez C. Assessing severity of peripheral neuropathy through quick measurement of sudomotor function. *Diabetes*. 2011;
11. Rathsman B, Jensen-Urstad K, Nyström T. Intensified insulin treatment is associated with improvement in skin microcirculation and ischaemic foot ulcer in patients with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study. *Diabetologia*. 2014; 57:1703-1710.
12. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition , Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:10-15.
13. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. [livro online] CLANNAD; 2019. [acesso em 02 out 2020]. Disponível em <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>.
14. American Diabetes Association (ADA). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):14-31.

15. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert M, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020.
16. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabetic Medicine*. 2015;32(7):843-852.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetesd2017. *Diabetes Care*. 2017;40(1):1-135.
18. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Journal of diabetes*. 2017;9(4):320-324.
19. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8. ed. Diabetes Atlas; 2017.
20. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of diabetes and its burden in the United States. [publicação online]; 2020 [acesso em 14 set 2020]. Disponível em <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.Pdf>
21. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8. ed. Diabetes Atlas; 2019.
22. Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético. *Consenso Internacional sobre Pé Diabético*. 2001.
23. Baba M, Ozaki I. Electrophysiological changes in diabetic neuropathy: From subclinical alterations to disabling abnormalities. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2001;109(3): 234-240.

24. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
25. Walsh MG, Zgibor J, Borch-Johnsen K, Orchard T. A Multinational Comparison of Complications Assessment in Type 1. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1610-1617.
26. Lauterbach S, Kostev K, Kohlmann T. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK. *Journal of Wound Care* 2010;19(8).
27. Kwai N, Arnold R, Poynten AM, Lin CSY, Kiernan MC, Krishnan, AV. Continuous subcutaneous insulin infusion preserves axonal function in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2014;31(2):175-182.
28. Brasil. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. 1. ed. Brasília-DF: MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2016.
29. Salazar CDVG. Avaliação autonômica em pacientes com paraparesia espástica hereditária *SPG4*. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 2019. Dissertação em Ciências.
30. Nather A, Neo SH, Chionh SB, Liew SCF, Sim EY, Chew JLL. Assessment of sensory neuropathy in diabetic patients without diabetic foot problems. 2008;22(2):126-131.
31. Ponirakis G, Fadavi H, Petropoulos IN, Azmi S, Ferdousi M, Dabbah MA, et al. Automated Quantification of Neuropad Improves Its Diagnostic Ability in Patients with Diabetic Neuropathy. *Journal of Diabetes Research*. 2015.
32. Gaspar AT, Antunes F. Síndrome doloroso regional complexo tipo I. 2011;24(6):1031-1040.

33. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. 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. *Diabetic Medicine*. 2012;9(7):937-944.
34. Oliveira FB, Botelho KKP, Bezerra AR, Azevedo DIO, Santos-Couto-Paz CC, Fachin-martins E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2016;74(8):653-661.
35. Walter-Höliner I, Barbarini DS, Lütschg J, Blassnig-Ezeh A, Zanier U, Saely CH, et al. High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study. *Pediatric Neurology*. 2018;80:51-60.
36. Hyllienmark L, Alstrand N, Jonsson B, Ludvigsson J, Cooray G, Wahlberg-Topp J. Early Electrophysiological Abnormalities and Clinical Neuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3187-3194.
37. Calvet J-H, Brunswick P. A new tool for early detection of type 2 diabetes complications: Comparison of sudoscan with standard methods. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2011; 13(2).
38. Jia ZR, Wang TT, Wang HX. Significance of Quantitative Sensory Testing in the Diagnosis of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2014;31(5): 437-440.
39. Khalfallah K, Ayoub H, Calvet JH, Neveu X, Brunswick P, Griveau S, et al. Noninvasive Galvanic Skin Sensor for Early Diagnosis of Sudomotor Dysfunction: Application to Diabetes. *IEEE Sensors Journal*. 2012;12(3):456-463.

40. Calvet JH, Dupin J, Winiecki H, Schwarz PEH. Assessment of small fiber neuropathy through a quick, simple and non invasive method in a german diabetes outpatient clinic. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2013;121(2):80-83.
41. Raisanen A, Eklund J, Calvet JH, Tuomilehto J. Sudomotor function as a tool for cardiorespiratory fitness level evaluation: Comparison with maximal exercise capacity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11(6):5839-5848.
42. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton R. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014;28(4):511-516.
43. Sheshah E, Madanat A, Al-Greesheh F, AL-Qaisi D, AL-Harbi M, Aman R, et al. Electrochemical skin conductance to detect sudomotor dysfunction, peripheral neuropathy and the risk of foot ulceration among Saudi patients with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2016;15(29).
44. Novak P. Electrochemical skin conductance: a systematic review. *Clinical Autonomic Research*. 2019;29(1):17-29.
45. Shivaprasad C, Amit G, Anish K, Rakesh B, Anupam B, Aiswarya Y. Clinical correlates of sudomotor dysfunction in patients with type 2 diabetes and peripheral neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;139:188-194.
46. Vinik AI, Smith AG, Singleton JR, Callaghan B, Freedman BI, Tuomilehto J, et al. Normative Values for Electrochemical Skin Conductances and Impact of Ethnicity on Quantitative Assessment of Sudomotor Function. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016;18(6):391-398.

47. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Nørgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: The HypoAna trial. *Diabetes & metabolism*. 2016;42(4):249-255.
48. Leite EB, Pedrosa HC, Casulari LA. Results of glycated hemoglobin during treatment with insulin analogues dispensed in the public health system of Federal District in Brazil. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2015; 66(7).
49. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diabetes na Prática Clínica*. 2014.
50. Secretaria Estadual de Saúde do Distrito Federal. *Protocolo de Atenção à Saúde - Insulinoterapia*. 2014(2).
51. Miranda LG, Pedrosa HC, Falleiros RKMM, Oliveira RM, Tolentino M, Casulari LA. Evaluation of diabetic patients after three month use of continuous subcutaneous insulin infusion, dispensed by a protocolled form at outpatient reference clinic of Taguatinga Regional Hospital. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2015;59(1):23-28.
52. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2010;14(11).
53. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent High Glucose Enhances Apoptosis Related to Oxidative Stress in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Diabetes*. 2003;52(11):2795-2804.
54. Kim MJ, Jung HS, Hwang-Bo Y, Cho SW, Jang HC, Kim SY, et al. Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as a marker for glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 2013;50(4):505-510.

55. Hyllienmark L, Brismar T, Ludvigsson J. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia*. 1995;38(6):685-692.
56. Ziegler D, Behler M, Schroers-teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. 2015;5(6).
57. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. [livro online] CLANNAD; 2018. [acesso em 02 out 2020]. Disponível em <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
58. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in Diabetesd - 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(1):55-64.
59. Janapala RN, Jayaraj JS, Fathima N, Kashif T, Usman N, Dasari A, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-analysis. *Cureus*. 2019;11(9).
60. Dover AR, Stimson RH, Zammitt NN, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017;11(2):442-443.
61. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015;17(11):787-794.
62. Feldman EL, Stevens M, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Dianetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281-1289.

63. Moreira RO, Castro AP, Appolinário JC, Ellinger VCM, Coutinho WF, Zagury L. Tradução para o Português e Avaliação da Confiabilidade de Uma Escala para Diagnóstico da Polineuropatia Distal Diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2005;49(6):944-950.
64. 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 M. *Diabetologia*. 1993;36:150-154.
65. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2013;15(11):948-953.
66. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York; 1989. 88p.
67. Barros AJD, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Medical Research Methodology*. 2003;3(21).
68. Allison PD. *Logistic Regression Using SAS – Theory and Application*. SAS Institute, editor. North Caroline; 1999. p. 48–51.
69. Ministério da Saúde. Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, Pesquisa em Seres Humanos. 2012.
70. Bruttomesso D, Laviola L, Avogaro A, Bonora E, Prato SD, Frontoni S, et al. The use of real time continuous glucose monitoring or flash glucose monitoring in the management of diabetes: A consensus view of Italian diabetes experts using the Delphi method. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019;29(5):421-431.
71. Akaza M, Akaza I, Kanouchi T, Sasano T, Sumi Y, Yokota T. Nerve conduction study of the association between glycemic variability and diabetes neuropathy. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2018;10(69).

72. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, Pryke A, Chan AKF, Cho YH, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. 2016;11(4).
73. The Diabetes Control and Complications. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney International*. 1995;47(6):1703-1720.
74. Christensen MMB, Hommel EE, Jørgensen ME, Von Scholten BJ, Fleischer J, Hansen CS. Prevalence of Diabetic Neuropathy in Young Adults with Type 1 Diabetes and the Association with Insulin Pump Therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2018;20(12):787-796.
75. Adamska A, Pilacinski S, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Gandecka A, Grzelka A, Konwerska A, et al. An increased skin microvessel density is associated with neurovascular complications in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2019;16(6):513-522.
76. Price JH, Murnan J. Research Limitations and the Necessity of Reporting Them. *American Journal of Health Education*. 2004;35(2):66-67.
77. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, et al. SUDOSCAN: A simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. *PLoS One*. 2015;10(10).
78. Mao F, Liu S, Qiao X, Zheng H, Xiong Q, Wen J, et al. Sudoscan is an effective screening method for asymptomatic diabetic neuropathy in Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;8(3), 363-368.
79. Sheshah E, Madanat A, Al-Greesheh F, AL-Qaisi D, AL-Harbi M, Aman R, et al. Electrochemical skin conductance to detect sudomotor dysfunction, peripheral neuropathy and the risk of foot ulceration among Saudi patients with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2016;15(29).

80. Yajnik CS, Kantikar VV, Pande AJ, Deslypere JP. Quick and Simple Evaluation of Sudomotor Function for Screening of Diabetic Neuropathy. *ISRN Endocrinology*. 2012.
81. Yajnik CS, Kantikar V, Pande A, Deslypere JP, Dupin J, Calvet JH, et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. *Diabetes & Metabolism*. 2013;39(2):126-131.
82. Hasani N, Khosrawi S, Hashemipour M, Haghghatiyan M, Javdan Z, Taheri MH, et al. Prevalence and related risk-factors of peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013;18(2):132-136.
83. Al-Taweel YA, Fahmi RM, Shehta N, Elserafy TS, Allam HM, Elsaid AF. Frequency and determinants of subclinical neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2016;53(4):232-237.
84. Gandecka A, Araszkievicz A, Piłaciński S, Wierusz-Wysocka B, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Evaluation of sudomotor function IN adult patients with long-lasting type 1 diabetes. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2017;127(1):16-24.
85. Li J, Cao Y, Liu W, Wang Q, Qian Y, Lu P. Correlations among Diabetic Microvascular Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific Reports*. 2019;9.
86. Vinik AI, Smith AG, Singleton JR, Callaghan B, Freedman BI, Tuomilehto J, et al. Normative Values for Electrochemical Skin Conductances and Impact of Ethnicity on Quantitative Assessment of Sudomotor Function. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016;18(6):391-398.

87. Sinclair SH, Schwartz SS. Diabetic Retinopathy—An Underdiagnosed and Undertreated Inflammatory, Neuro-Vascular Complication of Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10.
88. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):341-350.
89. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: Search for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1226-1232.

ANEXO A – INSTRUMENTO DE CLASSIFICAÇÃO DE NEUROPATIA (MNSI – BRASIL). VERSÕES DO PACIENTE E DO PESQUISADOR

INSTRUMENTO DE CLASSIFICAÇÃO DE NEUROPATIA DE MICHIGAN (MNSI-BRASIL)

A. História (a ser completado pela pessoa com diabetes)

Por favor, tire alguns minutos para responder as seguintes perguntas sobre a sensibilidade de suas pernas e pés. Marque sim ou não baseado em como você usualmente se sente. Obrigado.

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

Total: _____

INSTRUMENTO DE CLASSIFICAÇÃO DE NEUROPATIA DE MICHIGAN (MNSI-BRASIL)

B. Avaliação física (preenchida pelo profissional da saúde)

1. Aparência dos pés

Direito

- a. Normal 0 Sim 1 Não
- b. Se não, assinale todas que se aplicam:
- Deformidades
- Pele seca, calosidades
- Infecção
- Fissuras
- Outras
- Especifique: _____

Direito

- | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | Ausente | Presente | |
| 2. Ulceração | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | |
| | Presente | Presente/Reforço | Ausente |
| 3. Reflexos do tornozelo | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 1 |
| | Presente | Diminuída | Ausente |
| 4. Percepção de vibração no hálux | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 1 |
| | Presente | Reduzido | Ausente |
| 5. Monofilamentos | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 1 |
- Assinatura: _____

Esquerdo

- a. Normal 0 Sim 1 Não
- b. Se não, assinale todas que se aplicam:
- Deformidades
- Pele seca, calosidades
- Infecção
- Fissuras
- Outras
- Especifique: _____

Direito

- | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | Ausente | Presente | |
| 2. Ulceração | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | |
| | Presente | Presente/Reforço | Ausente |
| 3. Reflexos do tornozelo | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 1 |
| | Presente | Diminuída | Ausente |
| 4. Percepção de vibração no hálux | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 1 |
| | Presente | Reduzido | Ausente |
| 5. Monofilamentos | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 1 |
- Pontuação Total _____ /10 Pontos

ANEXO B – INSTRUMENTO UTILIZADO PARA APLICAÇÃO DA ESCALA NEUROPATHY DISABILITY SCORE



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

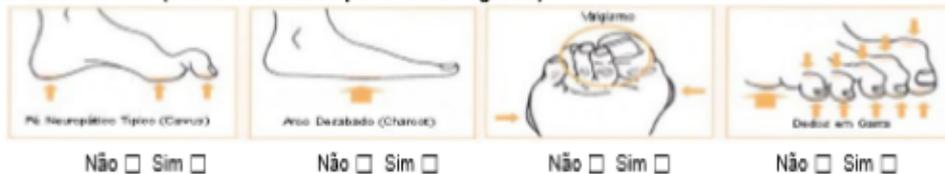
Avaliação de Neuropatia e Doença Arterial Periférica - Ambulatório de Especialidade

Nome: _____
 SES: _____ Data de nascimento: □□-□□-□□ Idade: □□
 Diabetes Tipo 1 Diabetes Tipo 2 Telefone: □□□□□-□□□ □□□□□-□□□□

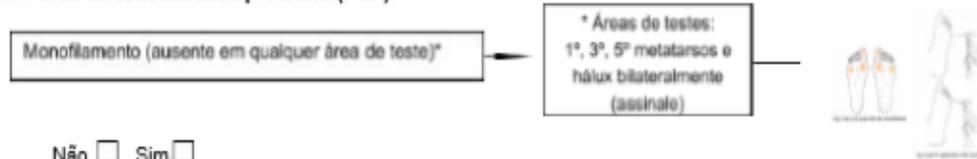
1. Inspeção (assinale o achado positivo ou negativo):

Achado Clínico	Não	Sim
Vasos dilatados dorsais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pele seca, rachaduras, fissuras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cor da pele normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Micose interdigital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Micose ungueal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pêlos presentes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Calosidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Calçados adequados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Deformidades (assinale o achado positivo ou negativo):



3. Perda da sensibilidade protetora (PSP):



4. Limitação da mobilidade articular (sinal da prece): Não Sim

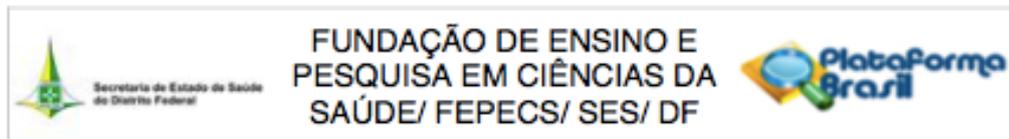
5. Escore de sintomas neuropáticos (assinalar e pontuar o escore). Em relação aos pés e perna:

	Pontuação	Escore
Você sente ?	<input type="checkbox"/> Queimação, dormência ou formigamento: 2 pontos OU <input type="checkbox"/> Fadiga, câimbras ou dor (facada, pontada): 1 ponto <input type="checkbox"/> Assintomático (passe para o exame neurológico): 0 ponto	
Qual o local mais frequente ?	<input type="checkbox"/> Pés: 2 pontos <input type="checkbox"/> Pernas: 1 ponto <input type="checkbox"/> Outro: 0 ponto	
Quando ocorre o sintoma ?	<input type="checkbox"/> Durante a noite: 2 pontos <input type="checkbox"/> Durante o dia e à noite: 1 ponto <input type="checkbox"/> Apenas durante o dia: 0 ponto	
Já acordou à noite pelo sintoma ?	<input type="checkbox"/> Não. <input type="checkbox"/> Sim: 1 ponto adicional	
O que alivia o sintoma ?	<input type="checkbox"/> Ao caminhar: 2 pontos <input type="checkbox"/> Ao levantar-se: 1 ponto <input type="checkbox"/> Ao sentar-se ou deitar-se: 0 ponto	
Total de pontos	Assintomático (zero ponto)	

6. Escore de sinais neuropáticos (assinalar e pontuar o escore):

Teste neurológico	Pontuação	Escore
Reflexos aquileus	<input type="checkbox"/> Ausente: 2 pontos para cada pé <input type="checkbox"/> Presente: 0 ponto <input type="checkbox"/> Presente ao reforço: 1 ponto para cada pé	
Vibração	<input type="checkbox"/> Diminuída ou ausente: 1 ponto para cada pé <input type="checkbox"/> Presente: 0 ponto	
Dor	<input type="checkbox"/> Diminuída ou ausente: 1 ponto para cada pé <input type="checkbox"/> Presente: 0 ponto	
Temperatura	<input type="checkbox"/> Diminuída ou ausente: 1 ponto para cada pé <input type="checkbox"/> Presente: 0 ponto	
Total de pontos		

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CONTROLE GLICÊMICO E PRESENÇA DE NEUROPATIA PERIFÉRICA EM PACIENTES COM DIABETES DO DISTRITO FEDERAL

Pesquisador: Danyelle Lorrane Carneiro Veloso

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70359417.2.0000.5553

Instituição Proponente: Subsecretaria de Atenção a Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.231.419

Apresentação do Projeto:

Trata-se de 2ª versão do projeto, sendo o último parecer o de Número : 2.166.871

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer Número : 2.166.871

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer Número : 2.166.871

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer Número : 2.166.871

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

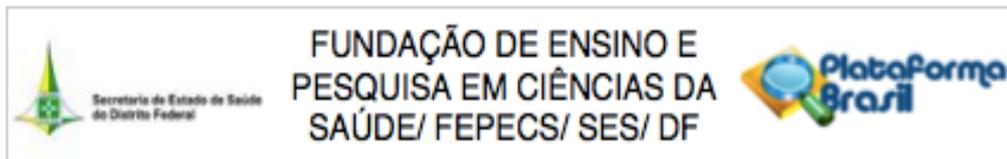
Conforme parecer Número : 2.166.871

Recomendações:

Pendências apontadas no parecer anterior:

1. No termo de Anuência direcionado ao HRAN, o texto refere que o Diretor do HRAN está de acordo, porém a assinatura desse acordo foi dada pelo Superintendente da Região de Saúde Centro-Norte (favor corrigir e coletar a assinatura da Diretoria do HRAN)
2. Anexar o roteiro de entrevista a ser aplicada aos pacientes na Plataforma Brasil

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (61)33254-9551 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.231.419

3. Em riscos informar aos participantes da pesquisa sobre o teste a ser realizado com o equipamento SUDOSCAN (e deixar claro, como no texto, que este teste de eletrocondutância dura 2 min, e não é doloroso e nem invasivo).

4. Informar a esse CEP-FEPECS se o referido equipamento "SUDOSCAN" faz parte do rol de equipamentos da SES-DF.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

-As pendências nºs 1,2, 3 e 4 foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

-As pendências foram atendidas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_de_anuencia_hran.pdf	08/08/2017 12:52:33	Gelsa Sant Ana	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.doc	08/08/2017 12:52:07	Gelsa Sant Ana	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_921681.pdf	08/08/2017 12:42:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TC_para_resposavel_legal.docx	21/06/2017 23:26:05	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_ANUENCIA_UMS.pdf	02/06/2017 15:10:34	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento.doc	02/06/2017 11:02:55	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	BROCHURA_PROJETO_PESQUISA_A_NALOGOS_E_NEUROPATIA.doc	02/06/2017 10:37:04	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

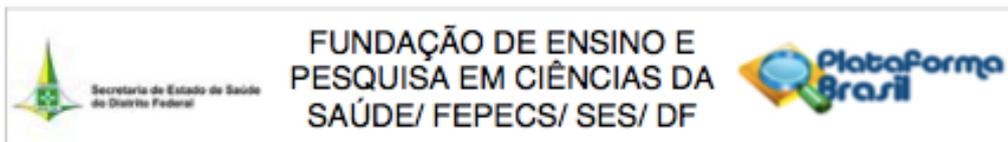
UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (61)3254-9551

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.231.419

Investigador	BROCHURA_PROJETO_PESQUISA_A NALOGOS_E_NEUROPATIA.doc	02/06/2017 10:37:04	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Acelto
Outros	curriculo_pesquisadora_2.pdf	02/06/2017 10:29:02	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Acelto
Outros	curriculo_pesquisadora.pdf	02/06/2017 10:16:03	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Acelto
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_PDF.pdf	02/06/2017 10:01:19	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 21 de Agosto de 2017

**Assinado por:
Gelsa Sant Ana
(Coordenador)**

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (61)3254-9551 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

**ANEXO D – PREDICTORS OF SUDOMOTOR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH
TYPE 1 DIABETES WITHOUT CLINICAL EVIDENCE OF PERIPHERAL
NEUROPATHY**



Contents available at [ScienceDirect](#)

Diabetes Research
and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International
Diabetes
Federation



Predictors of sudomotor dysfunction in patients with type 1 diabetes without clinical evidence of peripheral neuropathy

Danyelle Lorrane Carneiro Veloso^{a,b}, Raira Castilho Gomes Nascimento^c,
Eliziane Brandao Leite^{a,c}, Luisiane de Avila Santana^d, Angelica Amorim Amato^{b,e,*}

^a Health Sciences Teaching and Research Foundation, Federal District, Brasilia, Brazil

^b Postgraduate Program in Health Sciences, University of Brasilia, Brazil

^c State Health Secretary of the Federal District, Brazil

^d Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Brazil

^e Laboratory of Molecular Pharmacology, School of Health Sciences, University of Brasilia, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 July 2020

Received in revised form

9 September 2020

Accepted 5 October 2020

Available online 15 October 2020

Keywords:

Type 1 diabetes mellitus

Sudomotor dysfunction

Subclinical diabetic neuropathy

Predictors

ABSTRACT

Aim: To investigate the frequency of foot sudomotor dysfunction determined by the electrochemical skin conductance test (ESC) and its independent predictors in individuals with type 1 diabetes mellitus (T1D) and no clinical evidence of diabetic peripheral neuropathy (DPN).

Methods: Adults with T1D for longer than 5 years and without DPN defined by the Michigan Neuropathy Screening Instrument and Neuropathy Disability Score were assessed for foot sudomotor dysfunction by ESC. Multivariate logistic regression analysis was used to examine the association between foot sudomotor dysfunction (ESC < 70 μ S) and demographic, clinical, and biochemical variables.

Results: A total of 61 individuals with T1D were included. Their mean age was 29.5 ± 8.6 years, and mean diabetes duration was 17.8 ± 7.9 years. Foot sudomotor dysfunction was present in 16 (26.2%) participants, despite no clinical evidence of DPN. Retinopathy, hand sudomotor dysfunction and glycated haemoglobin (HbA1c) levels were identified as independent predictors of foot sudomotor dysfunction by multivariate logistic regression analysis. Retinopathy, hand sudomotor dysfunction, and every 1% increase of HbA1c increased the odds of foot sudomotor dysfunction by 2.48, 2.82, and 1.24-fold, respectively.

Conclusion: Our findings indicate a high frequency of foot sudomotor dysfunction among individuals with T1D and no overt DPN. Factors associated with DPN, including retinopathy and higher HbA1c levels, independently predicted the occurrence of sudomotor dysfunction, suggesting that ESC assessment is a useful tool in the clinical setting to identify early small-fiber neuropathy.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author at: Laboratory of Molecular Pharmacology, School of Health Sciences, University of Brasilia, Brazil.
E-mail address: angelicamato@unb.br (A.A. Amato).

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108500>

0168-8227/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) comprises a broad group of conditions affecting the somatic and autonomic nervous system. It is a major chronic complication of diabetes, leading to significant morbidity and reduced quality of life [1]. DPN preferentially affects distal sensory and autonomic axons, with relative sparing of motor axons [2], and may be subclinical or clinically evident. Subclinical DPN is defined as an electrophysiological abnormality of nerve function in the absence of clinical symptoms or signs of peripheral nerve disease [3]. Little is known about its prevalence among individuals with type 1 diabetes mellitus (T1D), although it is most likely frequent but underdiagnosed [4,5]. Notwithstanding, the detection of subclinical DPN is essential in diabetes management since it predicts the development of clinical DPN [6] and, therefore, can identify individuals at higher risk of developing its morbidity, who would benefit from preventative measures.

The identification of subclinical DPN is challenging in clinical practice since it relies on tests that are complex, time-consuming, and require specialized equipment and professionals [7], such as nerve conduction studies, quantitative sensory tests, tools to investigate autonomic function, and skin biopsy [1]. Moreover, nerve conduction studies may fail to identify subclinical DPN since they only assess large myelinated fibers [8], and early in its course, DPN mainly affects small fibers [9].

Impairment of small sympathetic C fibers innervating sweat glands often occurs in the initial stages of DPN, leading to subclinical sudomotor dysfunction. The gold standard method for assessing sudomotor function is skin biopsy for quantitation of intraepidermal nerve fiber density [10], and it can be additionally evaluated by objective autonomic function tests [10,11]. More recently, electrochemical skin conductance (ESC) assessment was introduced as a tool to quantitate sudomotor function and detect the related small fiber dysfunction [12]. In contrast to skin biopsy and the previous tests to assess sudomotor function, ESC is a quick, simple, and noninvasive electrophysiological test with high sensitivity and specificity for early detection of small-fiber neuropathy [8,13–15]. Therefore, it could be a valuable tool for the recognition of subclinical DPN in the clinical setting.

Despite the potential benefits of sudomotor function assessment in the identification of early DPN, only a few studies investigated the ESC test performance in T1D. Hence, we investigated the frequency of sudomotor dysfunction determined by ESC in individuals with T1D and no clinical signs of DPN, and the predictors of subclinical sudomotor dysfunction.

2. Methods

2.1. Participants

The study protocol was approved by the ethics committee of the Foundation for Teaching and Research in Health Sciences from the State Health Secretary of the Federal District, Brazil, and every participant gave written informed consent. The

study was conducted in the Specialized Center for Diabetes, Obesity, and Hypertension, a reference center for persons enrolled in the Insulin Analogue Program from the State Health Secretary. Individuals aged between 18 and 60 years, with the diagnosis of T1D for at least 5 years, no clinical signs of DPN, and treated with insulin analogues for at least 12 months were included in the study. The diagnosis of T1D was defined according to the criteria recommended by the American Diabetes Association [16]. DPN was assessed using the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) and the Neuropathy Disability Score (NDS) [17]. Exclusion criteria were MNSI score ≥ 7 , NDS score ≥ 3 , chronic kidney or liver disease, uncontrolled hypothyroidism, cancer, leprosy, clinical cardiovascular disease, pregnancy (current or in the last 12 months), lactation or refusal to participate. Individuals with incomplete information regarding diabetic retinopathy or glycated haemoglobin (HbA1c) levels on medical records were also excluded.

2.2. Procedures

The following data were obtained by interview and clinical assessment: demographic data, time since the diagnosis of T1D, type of insulin therapy (multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion), total daily insulin dose, percentage of daily basal insulin, height and weight to calculate body mass index (BMI). Medical records were reviewed to obtain information about HbA1c levels and diabetic retinopathy screening by an Ophthalmologist. HbA1c levels were quantified using high-performance liquid chromatography.

DPN screening was conducted with the NDS and MNSI. The NDS was previously translated into Brazilian Portuguese and validated as a reliable tool for the diagnosis of DPN in the Brazilian population [18]. It involves ankle reflex, vibration, pin-prick, and temperature assessment at both sides of the great toes with a maximum abnormal score of 10 [17]. An NDS < 3 was considered a negative screening for DPN [17]. The MNSI was also cross-culturally adapted into Brazilian Portuguese [19] and includes a questionnaire for the assessment of neuropathy symptoms, and physical examination to assess foot deformities, skin dryness, calluses, fissures, ulcers, signs of foot infection, ankle reflexes, vibration perception, and light touch perception with a 10 g monofilament [20]. A total (questionnaire and physical examination) MNSI score < 7 and a physical examination MNSI score ≤ 2 was considered negative screening for DPN. A score ≤ 2 for the physical examination part of the MNSI was previously shown to have 80% sensitivity and 95% specificity for detecting DPN [20].

Individuals meeting the inclusion criteria underwent the ESC assessment, using Sudoscan (Impeto Medical, Paris, France). Hands and feet were placed on a stainless-steel plate, and low-energy current (< 4 V) was applied to the plate for 2–3 min. At this low voltage, an electrochemical reaction occurs between the plate and the subject's sweat glands. Palmar and plantar ESC were automatically calculated by the device, and the results were expressed as microSiemens (μS) [11]. Foot and hand sudomotor dysfunction were considered present if ESC values were below 70 μS and 60 μS , respectively. The

threshold foot ESC value (70 μ S) was defined in previous studies involving individuals with diabetes, with or without DPN [14,21]. Moreover, Vinik et al. (2016) conducted a large study involving 1,350 healthy participants aged 21–80 years to define normative ESC values and reported that the fifth percentile of foot ESC was 70 μ S. Notably, the authors found no effect of gender or BMI on ESC values, although it decreased slightly with age [22].

2.3. Statistical analysis

Categorical variables were presented as frequencies, and continuous variables were presented as mean and standard deviation, as they were normally distributed. The demographic, clinical, and biochemical characteristics of participants with and without foot sudomotor dysfunction were compared using Student t-test or chi-squared test. We assessed the correlation between foot and hand ESC by determining Pearson's correlation coefficient.

Foot sudomotor dysfunction (ESC < 70 μ S) was the dependent variable. Independent variables were age, gender, education level, ethnicity, BMI, time since T1D diagnosis, insulin analogue treatment time, type of insulin therapy, basal insulin dose (UI/kg body weight), presence of diabetic retinopathy, and hand sudomotor dysfunction. The association between foot sudomotor dysfunction and the independent variables was determined in two steps. First, bivariate regression analysis was used to determine the association between foot sudomotor dysfunction and each independent variable, and those associated with foot sudomotor dysfunction with a significance level <0.30 in bivariate analysis were considered in multiple regression model. Second, the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals for the association between foot sudomotor dysfunction and independent variables were calculated by multiple Poisson logistic regression analysis adjusted for variables associated with foot sudomotor dysfunction with a significance level <0.05.

A tolerance indicator >0.4 was considered the limit for the presence of multicollinearity between independent variables. A p-value <0,05 was considered statistically significant. Statistical analysis was conducted using STATA software, version 10.0.

3. Results

A total of 145 individuals with T1D were assessed between October 2017 and November 2019. Ninety-eight met our inclusion criteria, and 30 persons were excluded due to the presence of other medical conditions associated with neuropathy (n = 20), positive screening for DPN by the MNSI and/or NDS (n = 20), and pregnancy (n = 1). The final study population comprised 61 participants. Their mean age was 29.5 \pm 8.6 years, most were female (67.2%), and mean BMI was 23.5 \pm 3.2 years. The mean time since T1D diagnosis was 17.8 \pm 7.9 years, and mean HbA1c levels were 7.7 \pm 1.3%. Forty-two participants (68,8%) had HbA1c levels above 7%. Their characteristics according to the presence of foot sudomotor dysfunction are presented in Table 1.

Mean foot ESC was 74.87 \pm 12.85 μ S, and mean hand ESC was 71.0 \pm 12.9 μ S. There was a significant positive correlation between foot and hand ESC (r = 0.56, p < 0.0001). A total of 16 (26.2%) participants had foot sudomotor dysfunction, despite no clinical signs of DPN. Moreover, those with foot sudomotor dysfunction had a higher frequency of diabetic retinopathy, higher frequency of hand sudomotor dysfunction, and higher mean HbA1c levels than those without sudomotor dysfunction (Table 1).

Bivariate logistic regression analysis indicated that diabetic retinopathy, hand sudomotor dysfunction, and HbA1c levels were significantly associated with foot sudomotor dysfunction (Table 2). Gender, education level, time since T1D diagnosis, diabetic retinopathy, type of insulin treatment, hand sudomotor dysfunction, and HbA1c levels were included in the multivariate model, which showed that diabetic retinopathy, hand sudomotor dysfunction, and HbA1c levels were significant and independent predictors of foot sudomotor dysfunction. Diabetic retinopathy was independently associated with a 2.48-fold increase in the odds of occurrence of foot sudomotor dysfunction, and hand sudomotor dysfunction was independently associated with a 2.82-fold increase in the odds of foot sudomotor dysfunction. Additionally, the odds of foot sudomotor dysfunction increased by 24% for every 1% increase in HbA1c levels (Table 2).

4. Discussion

In this study, we investigated foot sudomotor dysfunction by ESC assessment in 61 adults with T1D diagnosed for longer than 5 years, and with no clinical evidence of DPN. We found a high frequency of sudomotor dysfunction, of 26.2%, and identified that diabetic retinopathy, hand sudomotor dysfunction, and higher HbA1c levels were significantly and independently associated with its occurrence.

Distal symmetric sensorimotor polyneuropathy is the most common form of DPN and leads to progressive distal sensory loss, due to impairment of small and large sensory fibers and, in severe cases, motor weakness from large motor fiber loss. The ideal approach in the management of T1D is primary prevention of DPN by strict metabolic control, as established by the Diabetes Control and Complications Trial [23–25]. Early detection is also critical, since early intervention has the potential to reduce its morbidity. Therefore, DPN screening is a key component of diabetes care, and according to the American Diabetes Association recommendations, individuals with T1D for longer than 5 years should be screened for DPN at least annually, employing simple clinical screening tests [1]. However, it is acknowledged that clinical screening tests may fail to detect early DPN.

This study was designed to investigate whether the assessment of small sympathetic fiber damage by ESC test could improve the detection of early DPN in clinical practice. To achieve this, we recruited participants with T1D diagnosis for at least 5 years, on intensive insulin therapy, and no clinical evidence of neuropathy. Despite a mean time since T1D of 17 years, the included individuals were overall young, normal-weight, and had a low prevalence of diabetic

Table 1 – Characteristics of the participants according to the presence of foot sudomotor dysfunction.

	Foot sudomotor dysfunction		p-value 1
	No	Yes	
N	45	16	
Age – years	28.8 ± 8.5	31.4 ± 8.8	0.2993
Male – n (%)	13 (28.9)	7 (43.8)	0.2768
Education – n (%)			0.1609
High school graduate	10 (22.2)	2 (12.5)	
College degree	24 (53.3)	13 (81.3)	
Master's degree or PhD	11 (24.5)	1 (6.2)	
BMI – kg/m ²	23.3 ± 3.0	24.0 ± 3.8	0.4435
Time since T1D diagnosis – years	16.9 ± 7.7	20.4 ± 8.4	0.1351
Time since IA therapy – years	8.0 ± 3.9	8.8 ± 4.1	0.5308
Retinopathy	2	4	0.0361
Insulin administration			0.1244
CSII	18 (85.71)	3 (14.29)	
MDI	27 (67.50)	13 (32.50)	
Systemic hypertension – n (%)	1 (2.2)	2 (12.5)	0.1656
Hypothyroidism – n (%) 2	15 (33.3)	2 (12.5)	0.1930
Dyslipidemia – n (%)	1 (2.2)	0 (0)	NA
Hand sudomotor dysfunction – n (%)	5 (11.1)	8 (50.0)	0.0027
HbA1c – (%)	7.4 ± 1.2	8.3 ± 1.4	0.0198
Basal insulin dose - UI/kg	0.36 ± 0.12	0.36 ± 0.08	0.8002
Foot ESC (μS)	81.1 ± 5.5	57.75 ± 11.7	<0.0001
Hand ESC (μS)	74.7 ± 11.4	60.7 ± 11.4	<0.0001

Values presented as mean ± standard deviation (continuous variables) or frequency (categorical variables).

¹p value for Student t-test or qui-squared test.

BMI: body mass index; HbA1c: glycated haemoglobin; IA: insulin analogue; NA: not assessed.

² All participants with diagnosed hypothyroidism had normal TSH levels on levothyroxine treatment.

Table 2 – Predictors of foot sudomotor dysfunction determined by bivariate or multivariate logistic regression analysis.

	Bivariate analysis		Multivariate analysis *	
	Odd's ratio (95 %CI)	p-value	Odd's ratio (95 %CI)	p-value
Age – for 1 year	1.03 (0.98–1.07)	0.2742	–	–
Gender – male vs female	1.59 (0.69–3.66)	0.2709	–	–
Education		0.2108	–	–
High school graduate	2.00 (0.21–19.23)	0.5483	–	–
College degree	4.22 (0.61–28.96)	0.1433	–	–
Msc or PhD	1	–	–	–
BMI – for 1 kg/m ²	1.05 (0.92–1.21)	0.4655	–	–
Time since T1D diagnosis – for 1 year	1.04 (0.99–1.09)	0.1385	–	–
Time since IA therapy – for 1 year	1.03 (0.93–1.15)	0.5288	–	–
Retinopathy – yes vs no	3.06 (1.44–6.50)	0.0037	2.48 (1.23–4.99)	0.0108
Insulin administration – MDI vs CSII	2.27 (0.73–7.10)	0.1572	–	–
Hand sudomotor dysfunction – yes vs no	3.69 (1.72–7.93)	0.0008	2.82 (1.31–6.09)	0.0082
HbA1c – for 1%	1.33 (1.05–1.67)	0.0162	1.24 (1.00–1.54)	0.0475
Basal insulin dose – for 1 UI/kg	0.60 (0.03–13.28)	0.7486	–	–

*Adjusted for the presence of retinopathy, hand sudomotor dysfunction and HbA1c levels.

BMI: body mass index; HbA1c: glycated haemoglobin; IA: insulin analogue.

retinopathy and cardiovascular disease. These characteristics are consistent with the absence of clinical DPN.

ESC measurement was recently developed as an additional method for assessment of small nerve fiber dysfunction, and has become an attractive alternative to established methods in the clinical setting due to features such as the requirement of little training and being accurate, non-invasive, and rapid and simple to perform [14]. The diagnostic performance of ESC measurement has been addressed in several studies involving both individuals with T1D or type 2 diabetes

(T2D), and in most of them, sudomotor dysfunction defined by lower ESC values was associated with DPN defined by clinical instruments [13,14,21,26–28], and with cardiac autonomic neuropathy [13,15,27]. Importantly, lower ESC was also positively correlated with abnormal data from nerve conduction studies [13], suggesting that sudomotor dysfunction assessed by ESC could be a marker of a more widespread loss of both autonomic and somatic small fibers.

To our knowledge, this is the first study to address the frequency of foot sudomotor dysfunction in individuals with

T1D and no clinical evidence of DPN, and to investigate whether the ESC test could increase the potential to identify early neuropathy. We found that 26.2% of the participants had foot sudomotor dysfunction defined by ESC $<70 \mu\text{S}$, implying that around one-quarter of individuals with negative screening for DPN using standard clinical tools were identified by ESC measurement. This finding may have important implications in the clinical setting, given the evidence indicating the advantages and diagnostic value of the ESC test.

Subclinical DPN was addressed in a few previous studies involving individuals with T1D and neuropathy assessment with nerve conduction studies. Hasani et al. (2013) reported subclinical DPN in 18.5% of children with mean T1D duration of <5 years [29], and Toopchizadeh et al. (2016) found it was present in 57.5% of children and adolescents with T1D for at least 5 years [4]. In young adults, the overall prevalence of subclinical DPN determined by nerve conduction studies was 61.7%, ranging from 46.6% in those with T1D of <5 years to 76.7% in those with T1D for over 5 years [30]. Despite the previous evidence that ESC measurements are correlated with nerve conduction study data [13], we found a lower frequency of subclinical DPN by ESC measurement than that described in studies employing nerve conduction studies. This is consistent with the positive albeit moderate correlation between both tests and the fact that they assess different types of small fibers. Moreover, it points to the higher diagnostic performance of nerve conduction studies in the investigation of DPN. However, nerve conduction studies have complex execution and are currently not recommended for DPN screening [1].

We also investigated the factors associated with the occurrence of foot sudomotor dysfunction among individuals with T1D and no clinical evidence of DPN. The occurrence of diabetic retinopathy predicted a 2.48 increase in the occurrence of foot sudomotor dysfunction. This finding is consistent with data from a previous study indicating that lower ESC measurements in individuals with T1D are associated with the presence of any microvascular complication, independently from any confounder [31]. It is also noteworthy that the association between retinopathy and DPN was addressed in several observational studies. A recent meta-analysis of cross-sectional studies involving over 60,000 participants with T1D or T2D showed that diabetic retinopathy but not nephropathy was significantly associated with diabetic neuropathy (odds ratio of 2.22; 95% CI 1.7–2.9) [32]. This association observed in cross-sectional studies is possibly not causal and most likely reflects the shared pathophysiological basis of diabetic retinopathy and neuropathy, given the role of chronic hyperglycemia on the development of both microvascular complications [23,33].

Hand and foot ESC values were highly correlated, and hand sudomotor dysfunction was found as a significant and independent predictor of foot sudomotor dysfunction. In agreement, previous studies reported that both hand and foot ESC was lower in persons with T1D than in healthy controls [31], or lower in individuals with T1D and DPN than in those without DPN [13]. This is consistent with the fact that loss of small autonomic fibers similarly affects both upper or lower extremities or is more likely a widespread process. Therefore, both hand and/or ESC measurements could poten-

tially be used in the clinical setting to screen for sudomotor dysfunction as an indicator of DPN.

We also found that every increase of 1% increase in HbA1c levels independently predicted a 24% increase in the likelihood of foot sudomotor dysfunction. This finding is in agreement with data from previous studies indicating the mechanistic role of chronic hyperglycemia in small fiber loss, the evidence from observational studies addressing the association between suboptimal glycemic control and the occurrence of subclinical neuropathy in individuals with T1D [30], and the well-established role of glycemic control in the prevention of DPN [23,24].

It is also noteworthy that participants with foot sudomotor dysfunction were slightly older and had a longer time since T1D diagnosis. However, these differences were not significant when they were compared with individuals without sudomotor dysfunction and, therefore, these factors were not identified as independent predictors of sudomotor dysfunction. Both increased age and duration of T1D are associated with a higher incidence of clinical diabetic neuropathy [34,35]. It is plausible to speculate that we did not find this association because we used strict inclusion criteria to assess only individuals without clinical signs of DPN, and therefore the participants had more homogeneous characteristics. Notably, previous studies addressing risk factors for diabetic neuropathy addressed overt but not early or subclinical neuropathy. It is, therefore, possible that age and T1D duration are weaker predictors of early neuropathy. Despite this, we found that the presence of diabetic retinopathy and increased HbA1c levels independently predicted subclinical neuropathy assessed by ESC, suggesting that they are more reliable predictors of early neuropathy.

All individuals included in this study were on intensive insulin therapy with either multiple daily injection therapy (MDI, 34.4%) or continuous subcutaneous insulin therapy (CSII, 65.6%). There was no difference in the occurrence of foot sudomotor dysfunction between both groups. Moreover, they had similar glucose control defined by HbA1c levels. T1D treatment with CSII is associated with lower glycemic variability rates than MDI [36–38], and glycemic variability is associated with reduced risk of neuropathy [39]. Therefore, it is reasonable to hypothesize that CSII could decrease the risk of diabetic neuropathy. However, this potential protective effect has not been consistently reported in clinical studies.

Indeed, in the Diabetes Control and Complications Trial, there was no difference between insulin delivery types (CSII vs. MDI) regarding the development or progression of microvascular complications [23]. Subsequent trials comparing both insulin regimens had varying results. Zabeen et al. (2016) assessed over 900 individuals with T1D for longer than 5 years and reported that CSII was associated with lower peripheral neuropathy rates defined by clinical tests, when compared with MDI [40]. Similarly, Kwai et al. (2015) studied 41 individuals with T1D and no clinical diabetic neuropathy and found that those treated CSII exhibited better axonal function when compared with the ones receiving MDI but matched for glycemic control, body mass index, disease duration and gender [41]. On the other hand, Christensen et al. (2018), in a smaller trial involving 156 persons with a mean T1D duration of 11.3 years, observed no difference in the rates

of clinical and subclinical peripheral neuropathy between those treated with either regimen [42]. Importantly, in both studies, participants receiving CSII or MDI had similar glucose control defined by HbA1c levels. Overall, these data do not support the superiority of CSII over MDI to prevent neuropathy and are consistent with our findings.

The present study has several strengths, such as the careful evaluation of the participants to include individuals without clinical DPN determined by two tools recommended for neuropathy screening in clinical practice, and the conduction of a robust statistical analysis to examine the predictors of sudomotor dysfunction. Moreover, to our knowledge, this was the first study to assess the performance of ESC measurement in a real-life scenario in which DPN would be excluded. The study also has limitations that should be acknowledged, such as the lack of a control group of individuals without T1D and the absence of longitudinal data to investigate the clinical significance of early detection of sudomotor dysfunction.

In conclusion, our findings revealed that foot sudomotor dysfunction determined by ESC measurement was present in a considerable proportion of individuals without clinical DPN, suggesting that ESC was useful in identifying individuals with T1D who screened negative for clinical DPN assessed by recommended clinical screening tests. There is a lack of longitudinal studies addressing whether sudomotor dysfunction leads to increased risk of diabetic neuropathy morbidity. However, the data from cross-sectional indicating that lower foot ESC values are associated with DPN defined by clinical tests [13,14,21,26–28], cardiac autonomic neuropathy [13,15,27], and abnormal nerve conduction measures [13], suggest that ESC measurement is a useful tool to detect early and subclinical diabetic neuropathy. Moreover, established risk factors for DPN were also identified as independent predictors of foot sudomotor dysfunction in the setting of no clinical signs of DPN, further strengthening the suggestion that ESC measurement may be useful for identifying early neuropathy.

Funding

This work was funded by the Health Sciences Teaching and Research Foundation (grant 064.009.235/2017), and by the Foundation for Research Support from the Federal District (grant 0193.000672/2015).

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

REFERENCES

- [1] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association. *Diab Care* 2017;40:136–54.
- [2] Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521–34.
- [3] Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL, Cleary P, Waberski B. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy?. *Diab Care* 2007;30:2613–8.
- [4] Toopchizadeh V, Shiva S, Khiabani NY, Ghergherechi R. Electrophysiologic pattern and prevalence of subclinical peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Iran. *Saudi Med J* 2016;37:299–303.
- [5] Nelson D, Mah JK, Adams C, Hui S, Crawford S, Darwish H, et al. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diab* 2006;7:305–10.
- [6] Hyllienmark L, Alstrand N, Jonsson B, Ludvigsson J, Cooray G, Wahlberg-Topp J. Early electrophysiological abnormalities and clinical neuropathy: a prospective study in patients with type 1 diabetes. *Diab Care* 2013;36:3187–94.
- [7] Baba M, Ozaki I. Electrophysiological changes in diabetic neuropathy: from subclinical alterations to disabling abnormalities. *Arch Physiol Biochem* 2001;109:234–40.
- [8] Calvet JH, Dupin J, Winiacki H, Schwarz PE. Assessment of small fiber neuropathy through a quick, simple and non invasive method in a German diabetes outpatient clinic. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2013;121:80–3.
- [9] Jia ZR, Wang TT, Wang HX. Significance of quantitative sensory testing in the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Neurophysiol: Offic Publ Am Electroencephalographic Soc* 2014;31:437–40.
- [10] Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Autonomic Res: Offic J Clin Autonomic Res Soc* 2009;19:79–87.
- [11] Novak P. Electrochemical skin conductance: a systematic review. *Clin Autonomic Res: Offic J Clin Autonomic Res Soc* 2019;29:17–29.
- [12] Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C. The new age of sudomotor function testing: a sensitive and specific biomarker for diagnosis, estimation of severity, monitoring progression, and regression in response to intervention. *Front Endocrinol* 2015;6:94.
- [13] Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, et al. SUDOSCAN: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. *PLoS ONE* 2015;10:e0138224.
- [14] Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diab Technol Ther* 2013;15:948–53.
- [15] Yajnik CS, Kantikar VV, Pande AJ, Deslypere JP. Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:103714.
- [16] Shameer A. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diab Care* 2020;43:S14–31.
- [17] Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150–4.
- [18] Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M, Appolinário JC, Ellinger VC, Coutinho WF, et al. Translation into Portuguese and assessment of the reliability of a scale for the diagnosis of diabetic distal polyneuropathy. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2005;49:944–50.
- [19] Oliveira FB, Botelho KK, Bezerra AR, Azevedo DI, Santos-Couto-Paz CC, Fachin-Martins E. Cross-cultural adaptation to

- Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:653–61.
- [20] 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. *Diab Care* 1994;17:1281–9.
- [21] Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diab Complicat* 2014;28:511–6.
- [22] Vinik AI, Smith AG, Singleton JR, Callaghan B, Freedman BI, Tuomilehto J, et al. Normative values for electrochemical skin conductances and impact of ethnicity on quantitative assessment of sudomotor function. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:391–8.
- [23] Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. 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.
- [24] Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869–80.
- [25] The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122:561–8.
- [26] Mao F, Liu S, Qiao X, Zheng H, Xiong Q, Wen J, et al. Sudoscan is an effective screening method for asymptomatic diabetic neuropathy in Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diab Investig* 2017;8:363–8.
- [27] Yajnik CS, Kantikar V, Pande A, Deslypere JP, Dupin J, Calvet JH, et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. *Diab Metabolism* 2013;39:126–31.
- [28] Sheshah E, Madanat A, Al-Greesheh F, Al-Qaisi D, Al-Harbi M, Aman R, et al. Electrochemical skin conductance to detect sudomotor dysfunction, peripheral neuropathy and the risk of foot ulceration among Saudi patients with diabetes mellitus. *J Diab Metab Disord*. 2015;15:29.
- [29] Hasani N, Khosrawi S, Hashemipour M, Haghghatiyan M, Javdan Z, Taheri MH, et al. Prevalence and related risk-factors of peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Res Med Sci*. 2013;18:132–6.
- [30] Al-Taweel Y, Fahmi R, Shehta N, Elserafy T, Allam H, Elsaid A. Frequency and determinants of subclinical neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2016;53:232–7.
- [31] Gandecka A, Araszkiwicz A, Piłaciński S, Wierusz-Wysocka B, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Evaluation of sudomotor function in adult patients with long-lasting type 1 diabetes. *Pol Arch Intern Med* 2017;127:16–24.
- [32] Li J, Cao Y, Liu W, Wang Q, Qian Y, Lu P. Correlations among diabetic microvascular complications: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:3137.
- [33] Sinclair SH, Schwartz SS. Diabetic retinopathy—an underdiagnosed and undertreated inflammatory, neurovascular complication of diabetes. *Front Endocrinol* 2019;10:843.
- [34] Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341–50.
- [35] Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for diabetes in youth study. *Diab Care* 2017;40:1226–32.
- [36] Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, et al. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabetic Med: J British Diab Assoc* 2008;25:326–32.
- [37] Maiorino MI, Bellastella G, Casciano O, Cirillo P, Simeon V, Chiodini P, et al. The effects of subcutaneous insulin infusion versus multiple insulin injections on glucose variability in young adults with type 1 diabetes: the 2-year follow-up of the observational METRO study. *Diab Technol Ther* 2018;20:117–26.
- [38] Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diab/metabolism Res Rev* 2006;22:232–7.
- [39] Akaza M, Akaza I, Kanouchi T, Sasano T, Sumi Y, Yokota T. Nerve conduction study of the association between glycemic variability and diabetes neuropathy. *Diabetol Metabolic Syndrome* 2018;10:69.
- [40] Zabeen B, Craig ME, Virk SA, Pryke A, Chan AK, Cho YH, et al. Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality. *PLoS ONE* 2016;11:e0153033.
- [41] Kwai N, Arnold R, Poynten AM, Lin CS, Kiernan MC, Krishnan AV. Continuous subcutaneous insulin infusion preserves axonal function in type 1 diabetes mellitus. *Diab/metabolism Res Rev* 2015;31:175–82.
- [42] Christensen MMB, Hommel EE, Jørgensen ME, von Scholten BJ, Fleischer J, Hansen CS. Prevalence of diabetic neuropathy in young adults with type 1 diabetes and the association with insulin pump therapy. *Diab Technol Ther* 2018.