

RAÍRA CASTILHO GOMES NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE AO MONOFILAMENTO E DA FUNÇÃO  
SUDOMOTORA EM UMA COORTE DE ADULTOS COM DIABETES MELLITUS DO  
TIPO 1

BRASÍLIA  
2023

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

RAÍRA CASTILHO GOMES NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE AO MONOFILAMENTO E DA FUNÇÃO  
SUDOMOTORA EM UMA COORTE DE ADULTOS COM DIABETES MELLITUS DO  
TIPO 1

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre 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  
2023

*Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, que me sustentou e me deu coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades. Ao papai e à mamãe, meus maiores incentivadores, que sempre batalharam de forma incansável para me dar as melhores condições para me aperfeiçoar e me dedicar aos estudos, podendo explorar sempre meu melhor potencial. Também a minha maninha que minha jornada sirva de inspiração para sua formação. À minha pequena parceira de quatro patas, Lily, que passou noites acordada do meu lado enquanto escrevia sendo sempre minha companheira fiel.*

## **AGRADECIMENTOS**

Às orientadoras Angélica Amorim Amato e Luisiane de Ávila Santana, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação ao longo desses dois anos. A paciência com meu processo e presteza, além da excelência técnica de ambas no tema estudado, me ajudaram a superar minhas dificuldades e inseguranças durante todo trabalho.

A Danyelle Lorrane Carneiro Veloso, minha eterna “dupla” de faculdade, que sempre foi minha constante fonte de inspiração e que sempre me incluiu em todas suas vitórias inclusive nesta. Sem ela com certeza eu não estaria nesse programa de mestrado.

Às minhas chefes Cristina Ayako Kimura e Silvia Schroeder Schreiner, que fizeram todo o possível para tornar essa jornada mais leve, atendendo minhas demandas sempre que possível para conciliar meus horários de trabalho com o programa de mestrado, além da sua constante torcida pelo meu sucesso.

Às minhas amigas Carolina Costa e Silva e Thais Gomes de Oliveira, que participaram efetivamente da construção deste trabalho, compartilhando seus conhecimentos e me ajudando a escrever esta dissertação.

À amiga e professora Camila Calaça, pela contribuição didática e constantes injeções de autoconfiança em todos os meus desafios referentes à escrita.

À graduanda da Universidade de Brasília, Mayanne Soares Camilo, que auxiliou e compartilhou minhas aflições durante o período da coleta de dados.

À Secretaria de Saúde e 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 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 à Pesquisa do Distrito Federal, pelo apoio financeiro empregado nesta pesquisa. À Impeto Medical, pela presteza em compartilhar informações sobre o equipamento aqui utilizado.

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

**Introdução:** A neuropatia diabética periférica (NDP) é uma das principais complicações encontradas em indivíduos com diabetes mellitus. A perda de sensibilidade e anidrose estão diretamente associadas ao desenvolvimento de úlceras nos pés, problema que geralmente precede mais da metade dos casos de amputações não traumáticas. Métodos diagnósticos mais sensíveis e menos invasivos para NDP são uma importante estratégia para redução de complicações da doença. **Objetivo:** comparar os resultados de dois métodos não invasivos de detecção de NDP em pacientes com DM1 e sem sinais clínicos de NDP, antes e após seguimento mediano de 36 meses. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional longitudinal que analisou a presença de alterações da sensibilidade ao monofilamento e de disfunção sudomotora em uma coorte de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) sem sinais clínicos de NDP pelo Instrumento de Rastreamento de Neuropatia de Michigan. A sensibilidade ao monofilamento foi analisada por monofilamento de diferentes gramaturas e a função sudomotora foi avaliada pela determinação da condutância eletroquímica da pele (CEP) média dos pés, em dois momentos distintos do seguimento. **Resultados:** Foram incluídos 30 participantes, com mediana de idade de 27,5 anos, em sua maioria do sexo feminino (76,7%), com tempo mediano de diagnóstico do diabetes de 16 anos, tratados insulino terapia intensiva (múltiplas doses de insulina, 93,3%). Na primeira avaliação, a frequência de alterações da sensibilidade ao monofilamento foi de 20%, a mediana da CEP foi de 76  $\mu$ S e a frequência de disfunção sudomotora (CEP < 70  $\mu$ S) foi de 30%. Após período mediano de 36 meses, na segunda avaliação, observou-se redução significativa da CEP (mediana de 68  $\mu$ S,  $p < 0,05$  vs 76  $\mu$ S), aumento significativo da frequência de disfunção sudomotora (63,3%,  $p < 0,05$  vs 30%) e aumento não significativo da frequência de alterações da sensibilidade ao monofilamento (30%,  $p > 0,05$  vs 20%). Não foram observadas diferenças entre as características demográficas dos participantes que apresentaram desenvolvimento de disfunção sudomotora em relação àqueles que não apresentaram piora da função sudomotora. **Conclusão:** Entre 30 pacientes com DM1 sem sinais clínicos de NDP, foi observada redução significativa da CEP após período mediano de 36 meses de seguimento, além de frequência elevada de disfunção sudomotora em avaliação basal e após o período mencionado. A piora da função sudomotora não foi associada a características sociodemográficas ou clínicas analisadas, o que sugere que a

avaliação da função sudomotora no seguimento do DM1 pode constituir importante ferramenta para avaliação de NDP nesse contexto.

Palavras-chaves: diabetes mellitus, neuropatia diabética, neuropatia de fibras finas, sensibilidade ao monofilamento, função sudomotora.

## ABSTRACT

**Introduction:** Peripheral diabetic neuropathy (PDN) is one of the main complications found in individuals with diabetes mellitus. Loss of sensitivity and anhidrosis are directly associated with the development of foot ulcers, a problem that generally precedes more than half of cases of non-traumatic amputations. More sensitive and less invasive diagnostic methods for PDN are an important strategy for reducing disease complications. **Objective:** to compare the findings from two non-invasive methods to detect PDN in patients with type 1 diabetes (T1D) and without clinical evidence of PDN, before and after a median follow-up of 36 months. **Methods:** This is a longitudinal observational study that analyzed the presence of changes in monofilament sensitivity and sudomotor dysfunction in a cohort of patients with T1D without clinical signs of PND by the Michigan Neuropathy Screening Instrument. The sensitivity to the monofilament was analyzed using monofilament of different weights and the sudomotor function was analyzed by determining the average electrochemical skin conductance (ESC) of the feet, in two different moments of the follow-up. **Results:** 30 participants were included, with a median age of 27.5 years, mostly female (76.7%), with a median time of diabetes diagnosis of 16 years, treated with intensive insulin therapy (multiple doses of insulin, 93.3%). At the first evaluation, the frequency of changes in sensitivity to monofilament was 20%, the median EPC was 76  $\mu$ S, and the frequency of sudomotor dysfunction (ESC < 70  $\mu$ S) was 30%. After a median period of 36 months, in the second evaluation, there was a significant reduction in ESC (median of 68  $\mu$ S,  $p < 0.05$  vs 76  $\mu$ S), a significant increase in the frequency of sudomotor dysfunction (63.3%,  $p < 0.05$  vs 30%) and non-significant increase in the frequency of changes in sensitivity to monofilament (30%,  $p > 0.05$  vs 20%). No differences were observed between the demographic characteristics of participants who developed sudomotor dysfunction compared to those who did not. **worsening sudomotor function**

**Conclusion:** Among 30 patients with T1D without clinical signs of PND, a significant reduction in ESC was observed after a median period of 36 months of follow-up, in addition to a high frequency of sudomotor dysfunction at baseline and after the mentioned period. Worsening sudomotor function was not associated with the analyzed sociodemographic or clinical characteristics, which suggests that the



assessment of sudomotor function in the follow-up of T1DM may be an important tool for evaluating PND in this context.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, small fiber neuropathy, monofilament sensitivity, sudomotor function.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ação dos neurotransmissores no estímulo das glândulas sudoríparas

Figura 2 – Tipos de deformidades dos pés

Figura 3 – Teste de sensibilidade ao monofilamento de 10g

Figura 4 – Kit de monofilamentos de diferentes gramaturas

Figura 5 – Escore de medida da CEP em mãos e pés

Figura 6 – CEP dos pés de pacientes com DM1, sem sinais clínicos de NPD, em momento inicial (T1) e após seguimento mediano de 36 meses (T2)

Figura 7 – Frequência de disfunção sudomotora (DSM) nas avaliações inicial (T1) e após período mediano de seguimento de 36 meses (T2)

Figura 8 – Frequência de alteração da sensibilidade ao monofilamento nas avaliações inicial (T1) e após período mediano de seguimento de 36 meses (T2)

Figura 9 – Frequência de alteração da sensibilidade ao monofilamento nas avaliações inicial (T1) e após período mediano de seguimento de 36 meses (T2), conforme a presença (normal) ou ausência de disfunção sudomotora (DSM)

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Características dos participantes do estudo

Tabela 2 – CEP e disfunção sudomotora dos pés em T1 e T2

Tabela 3 – Sensibilidade ao monofilamento em T1 e T2

Tabela 4 – Comparação de características sociodemográficas e clínicas de pacientes que apresentaram piora e estabilidade da função sudomotora entre T1 e T2

## LISTA DE ABREVIATURAS

CD – Corrente direta

CEP – Condutância eletroquímica da pele

CPK – Creatinofosfoquinase

DAP – Doença Arterial Periférica

DM – Diabetes mellitus

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DSM – Disfunção Sudomotora

EVA – Escala Visual Analógica

FC – Fibrose cística

HbA1c – Hemoglobina glicada

ITB – Índice Tornozelo Braço

MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument

MDI – Múltiplas doses de insulina

NDP – Neuropatia diabética periférica

PSP – Perda da Sensibilidade Protetora

PND – Polineuropatia diabética

SW – Semmes-Weinstein

SES/DF – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

SICI – Sistema de infusão contínua de insulina

SUS – Sistema Único de Saúde

VG – Variabilidade glicêmica

VPT – Limite de percepção de vibração

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
1.1 FUNÇÃO SUDOMOTORA.....	12
1.2 TESTE DIAGNÓSTICO.....	14
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
<b>3 MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	17
3.2 SUJEITOS DO ESTUDO.....	17
<b>3.2.1 Critérios de inclusão.....</b>	<b>17</b>
<b>3.2.2 Critérios de exclusão.....</b>	<b>18</b>
3.3 PROCEDIMENTOS.....	18
<b>3.3.1 Coleta de informações sociodemográficas e clínicas.....</b>	<b>19</b>
<b>3.3.2 Avaliação clínica de neuropatia diabética periférica por instrumentos padrão .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3.3 Avaliação da sensibilidade ao monofilamento de Semmes-Weinstein.....</b>	<b>22</b>
<b>3.3.4 Função sudomotora dos pés.....</b>	<b>24</b>
3.4 ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	25
3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	26
3.6 FINANCIAMENTO.....	26
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>35</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXO A – INSTRUMENTO DE CLASSIFICAÇÃO DE NEUROPATIA (MNSI – BRASIL). VERSÕES DO PACIENTE E DO PESQUISADOR.....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO B – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA E DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA.....</b>	<b>47</b>
<b>ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....</b>	<b>48</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica resultante de distúrbios na secreção de insulina, na presença ou não de graus variados de defeitos na ação da insulina (1). Dentre suas principais formas clínicas, estão o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) caracterizado destruição das células  $\beta$  pancreáticas e deficiência completa de insulina, em geral de início abrupto e mais comumente na infância e adolescência; o diabetes tipo 2 (DM 2), caracterizado por graus variados de deficiência de produção de insulina de secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas e resistência à ação da insulina, de início insidioso e geralmente na vida adulta; e o DM gestacional, caracterizado pela identificação de hiperglicemia no segundo ou terceiro trimestres da gestação que não estava claramente presente no período pré-concepcional (2).

Em 2016 um estudo de meta-análise revelou que uma das principais complicações do DM são as ulcerações do pé, revelando uma prevalência de 6,3% (IC 95%: 5,4-7,3%) mundialmente(3). Estima-se que em 2014, no Brasil, 361 milhões de dólares foram gastos com internações e atendimentos ambulatoriais, para o tratamento de DM o que denota 0,31% das despesas de saúde pública para este período(4). Cerca de 80% das amputações não traumáticas de membros inferiores são realizadas em indivíduos com diabetes, sendo a maioria precedida de úlceras nos pés(5).

A neuropatia autonômica diabética afeta os nervos periféricos que regulam diversos processos fisiológicos de modo involuntário (sistema nervoso autônomo) e acomete os sistemas cardiovascular, urogenital, gastrointestinal, pupilomotor, termorregulador e sudomotor. e dentro dessas alterações pode-se identificar as complicações mais severas e incapacitantes que é a neuropatia periférica, resultando numa proporção significativa da mortalidade e morbidade associadas à doença(6).

O processo inflamatório causado pela hiperglicemia é responsável pela disfunção neuroaxonal, por isso, acredita-se que o indivíduo apresente perda de sensibilidade (sugestivo de lesão da fibra sensitiva), pode haver também predisposição ou até mesmo a instalação de lesão das fibras autonômicas(7,8). Essa,

por sua vez, é fortemente associada à anidrose, podendo ser esse um sintoma preditivo de lesão de fibras finas característica da Neuropatia Diabética Periférica (NDP)(9).

### 1.1 FUNÇÃO SUDOMOTORA

O sistema nervoso autonômico em colaboração com o sistema endócrino atua na manutenção da homeostasia corporal estimulando as glândulas exócrinas e endócrinas através dos neurotransmissores: acetilcolina e noradrenalina, esses são produzidos nas varicosidades do axônio a partir de enzimas citoplasmáticas e armazenados em vesículas sinápticas e quando o neurônio recebe um potencial de ação, ocorre a despolarização da célula, que consiste na abertura de canais de cálcio na membrana pré-sináptica seguido do influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  e posterior liberação dessas vesículas em um processo denominado exocitose, difundindo-se até o local onde os receptores estiverem localizados(10).

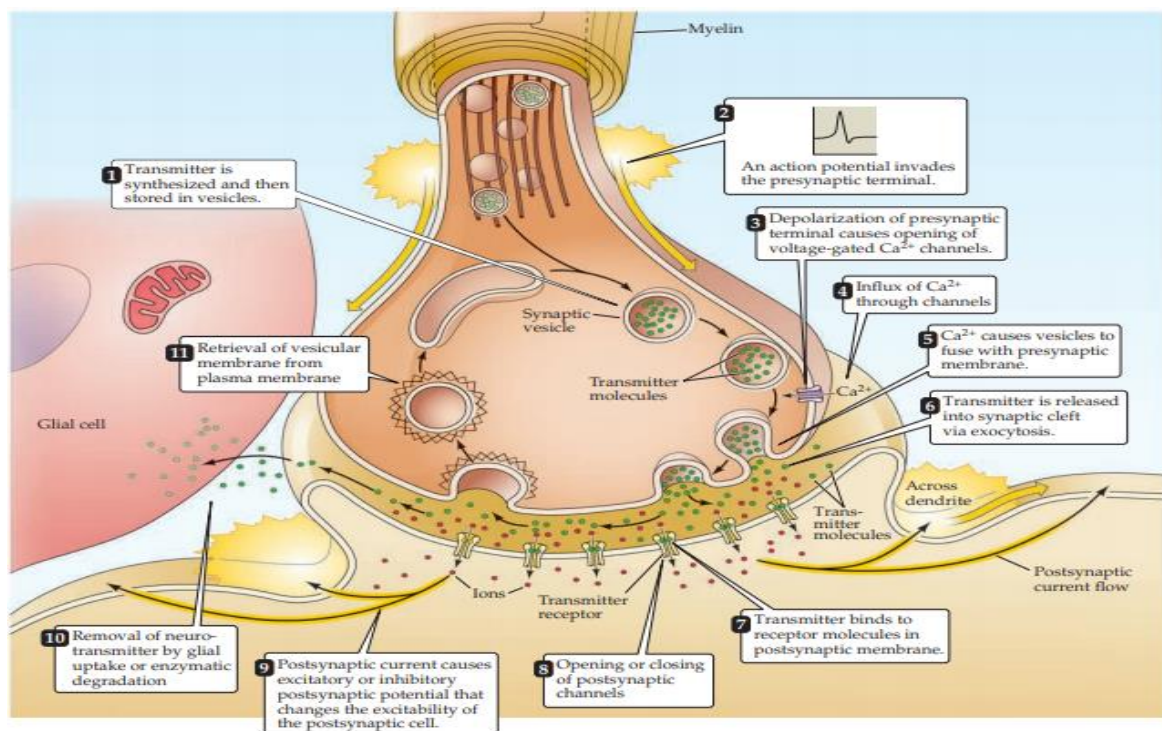


Figura 1 Ação dos neurotransmissores no estímulo às glândulas sudoríparas.

Fonte: Prentice, W. E., Voight, M. L. & William, E. Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada - 7a Edição. (2017)

Além da exocitose dos neurotransmissores(11) outra condição para determinação do tipo de condução nervosa está relacionada à presença de mielina nas fibras nervosas, fibras com mielina permitem a condução mais rápida, em função da presença dos nódulos de Ranvier. As fibras nervosas são divididas quanto ao seu calibre, são elas do tipo A e C. As fibras do tipo A ainda são subdivididas em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ , em ordem decrescente quanto ao diâmetro (mais para as menos calibrosas). Fibras do tipo A são as mielinizadas e apresentam grande e médio calibre, enquanto as fibras do tipo C são de menor calibre e amielinizadas(12). Quanto maior o calibre menor a resistência aumentando a velocidade da propagação do estímulo(13).

As glândulas sudoríparas são inervadas por fibras nervosas pós-ganglionares do sistema nervoso simpático amielínicas e têm como neurotransmissor a acetilcolina, elas participam da termorregulação, produzindo suor hipotônico que evapora durante o calor ou estresse emocional(14).

A medição da condutância eletroquímica da pele (CEP) é uma forma de avaliar o funcionamento dessas glândulas e mostrou-se fortemente relacionado com densidade autonômica de fibras nervosas da glândula sudorípara, ou seja, a diminuição dessa densidade pode levar à uma redução dessa função(15). A disfunção sudomotora está associada a doença arterial periférica significativa, inflamação vascular e estado glicêmico prejudicado(16).

A perda de sensibilidade e anidrose está diretamente associada ao desenvolvimento de infecções e úlceras nos pés(17). Estudos mostram que 40% a 60% das amputações não traumáticas de membros inferiores são realizadas em indivíduos com diabetes, sendo a maioria precedida de úlceras nos pés problema que geralmente precede mais da metade dos casos de amputações não traumáticas(18).

A neuropatia diabética periférica ocorre por lesão das fibras finas em virtude do excesso de glicose extracelular, o fluxo de glicose aumentado, a ativação excessiva da creatinofosfoquinase (CPK), acúmulo de produtos glicosilados, o desequilíbrio do estado reduzido da via mitocondrial juntamente com o aumento da formação de radicais superóxidos, provocam reações inflamatórias que acarretam dano celular(7). Por isso acredita-se que uma vez que o indivíduo apresente perda de sensibilidade



sugerindo lesão da fibra sensitiva pode haver também predisposição ou até mesmo já instalação de lesão das fibras autonômicas(8).

A prevalência de diabetes mellitus não diagnosticada está aumentando muito mais do que o esperado(19) e a hiperglicemia desenvolve importante papel no desenvolvimento de lesão neuro-axonal com maiores evidências no DM1 do que no DM2(20). Evidências apontam que a prevalência da neuropatia periférica é maior naqueles indivíduos com diabetes conhecido do que naqueles com diagnóstico recente, sendo que o tempo de doença representa importante fator de risco.(21)

Um rastreamento completo e mais refinado para a NDP, considerando que se trata de um diagnóstico predominantemente clínico, abrange a avaliação de fibras nervosas finas, dentre elas incluídas o reflexo sudomotor, e fibras nervosas grossas(22), dessa maneira, a medida da CEP pode se mostrar importante teste complementar para detecção comprometimentos presentes na NDP.

## 1.2 TESTES DIAGNÓSTICOS

A avaliação neurológica atualmente realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), na identificação de NDP, inclui o teste de sensação vibratória utilizando-se um diapasão de 128 Hz; sensação tátil e dolorosa com algodão e material pontiagudo, respectivamente; ainda a sensibilidade é testada por meio do monofilamento de Semmes-Weinstein (SW) no parâmetro de 10 gramas (5,07U); e a sensação profunda (reflexo) com o martelo(23). Esta avaliação é o método de escolha recomendado como exame de rastreamento de neuropatia diabética, pois tem boa relação custo-benefício(18). Outra ferramenta de baixo custo e alta confiabilidade é o Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), já traduzido e adaptado para utilização no Brasil(24).

O uso do monofilamento de SW em outras gramaturas é utilizado para avaliação de lesões nos nervos ulnar, mediano e radial para os membros superiores e nos membros inferiores, as lesões dos tibiais e os fibulares(25), embora mais comumente usados em teste de sensibilidade para hanseníase, em que a função sensitiva diminuída pode preceder a perda da função motora(26). Conforme a escala de

gradação para o uso dos monofilamentos de S- W, os monofilamentos de 0,05 g (verde), 0,2 g (azul) e 2,0 g (violeta) indicam grau 0 de incapacidade; enquanto a não percepção do monofilamento de 2,0 g (violeta) e a percepção ou não, dos demais monofilamentos (4,0 g, 10,0 g e 300,0 g) indicam grau I de incapacidade(25), portanto ainda que não padronizado para avaliação da neuropatia diabética, os resultados com as demais gramaturas podem revelar importantes informações relativas ao comprometimento da doença(27). Porém recente revisão sistemática com metanálise revelou que apesar de amplamente utilizados na prática clínica para o rastreamento de NDP, o monofilamento de 10g apresenta sensibilidade limitada em ambientes de atenção primária(28).

O comprometimento do sistema nervoso neurovegetativo está relacionado ao comprometimento sudomotor, alteração essa capaz de ser detectada com um equipamento capaz de avaliar a função sudomotora utilizando a medida da CEP, o Sudoscan®. Baseia-se na reação eletroquímica entre os íons cloreto e os eletrodos de aço inoxidável em contato com as palmas das mãos e solas dos pés. As glândulas sudoríparas écrinas são mais numerosas nas palmas das mãos e plantas dos pés, motivo pelo qual estas são as regiões escolhidas para se realizar o teste com a medida da CEP(29). Trata-se de um teste não invasivo da função sudomotora desenvolvido como um potencial marcador de neuropatia de pequenas fibras(30).

Uma baixa voltagem de corrente direta (CD) (<4V) é aplicada nos eletrodos (cronoamperometria), gerando uma corrente (em torno de 0,2 mA) proporcional aos íons cloreto extraídos da pele (iontoforese reversa). A razão da corrente gerada pela reação dos íons cloreto com os eletrodos e o estímulo CD constante aplicado é calculada para cada pé e mão e expressa como o CEP medido em microSiemens.(31) O Siemens é uma unidade do Sistema Internacional de Unidades que mede a condutância elétrica.(32) Este equipamento já se mostrou eficiente em discriminar pacientes ambulatoriais com achados eletrofisiológicos anormais e disfunção sudomotora.(33)

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi investigar alterações autonômicas e motoras periféricas utilizando a medida da CEP e o teste do monofilamento em uma coorte de adultos com DM1 sem evidências clínicas de neuropatia pelo MNSI, por meio do teste com monofilamento SW (estesiômetro) e da determinação da função sudomotora dos pés pela medida da CEP.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo foram, em uma coorte de adultos com DM1 sem evidências clínicas de neuropatia pelo MNSI:

- Descrever características sociodemográficas e clínicas.
- Comparar os resultados da avaliação do sistema nervoso periférico pelo teste com monofilamento SW (estesiômetro) e pela determinação da função sudomotora nos pés pela medida da CEP em dois diferentes momentos.
- Avaliar a frequência de alterações do teste com monofilamento SW (estesiômetro) em dois diferentes momentos, basal e após seguimento mediano de 36 meses.
- Avaliar a frequência de alterações da função sudomotora dos pés, por meio da medida da CEP, em dois diferentes momentos, basal e após seguimento mediano de 36 meses.
- Comparar as características de sujeitos que apresentaram piora da função sudomotora, após seguimento mediano de 36 meses, com a de sujeitos que não apresentaram piora.

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo observacional longitudinal, em que foram investigadas alterações autonômicas e periféricas de adultos com DM1 tratados com análogos de insulina e sem sinais clínicos de NDP, conforme determinado pelo MNSI e o Formulário para Avaliação de Neuropatia e Doença Arterial Periférica (DAP) da Secretaria Estadual de Saúde do Distrito Federal (SES/DF).

O cenário de seleção dos participantes e 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 2018 e janeiro de 2023.

Esse estudo representa a continuidade de estudo “Função Sudomotora Avaliada Por Condutância Eletroquímica da Pele em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1”, em que foi caracterizada a função sudomotora dos pés em adultos com DM1, sem sinais clínicos de NDP (34).

Os dados foram coletados através de entrevistas com os sujeitos, revisão de prontuários e aplicação de testes não invasivos para rastreamento e acompanhamento de neuropatia periférica (n=38). Este trabalho acompanhou esses sujeitos por aproximadamente três anos (data da primeira avaliação) comparando os resultados dos testes anteriores com os atuais.

### **3.2 SUJEITOS DO ESTUDO**

Os participantes do estudo foram recrutados entre os indivíduos com DM1 cadastrados no Centro Especializado em Diabetes, Obesidade e Hipertensão (CEDOH) da SES/DF, em tratamento com análogos de insulina.

#### **3.2.1 Critérios de inclusão**

Para seleção dos participantes, foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Idade entre 18 e 60 anos;
- Diagnóstico de DM1 em idade inferior a 18 anos;
- Tratamento com as mesmas preparações de análogos de insulina há pelo menos 12 meses da inclusão no estudo;
- Ausência de neuropatia clínica definida pelo escore do MNSI e pelo o Formulário para Avaliação de Neuropatia e Doença Arterial Periférica (DAP) utilizado no Ambulatório de Referência da Região Centro Norte e Centro Sul de Brasília, local vinculado à SES/DF.
- Concordância em participar do projeto após explanação de todos os testes e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **3.2.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os indivíduos que apresentaram as seguintes condições:

- Outras doenças de base que também pudessem levar a alteração da função sudomotora, como outras síndromes metabólicas, distúrbios do hormônio do crescimento, fibrose cística, doenças reumatológicas autoimunes (artrite reumatoide, espondilite anquilosante), neuropatia de fibras pequenas, polineuropatia distal simétrica, doença de Fabry, amiloidose, doença renal crônica, câncer, hanseníase e doenças degenerativas;
- Alterações na concentração sanguínea de vitamina B12 (fator de confundimento);
- Gestação nos últimos 12 meses.

### **3.3 PROCEDIMENTOS**

Os indivíduos elegíveis (com diagnóstico de DM1, cadastrados no Centro Especializado em Diabetes, Obesidade e Hipertensão (CEDOH) da SES/DF, e em tratamento com análogos de insulina) e que responderam ao recrutamento foram

avaliados por meio de exame físico guiado pela ficha de avaliação da Secretaria Estadual de Saúde e aplicado o questionário de MNSI, ambos apresentando escores de pontuação para Perda da Sensibilidade Protetora (PSP) com monofilamento, reflexo calcâneo (Aquileu) e percepção vibratória com diapasão 128Hz. Os indivíduos identificados sem NDP, nesse primeiro momento, e que atenderam aos outros critérios de inclusão (seção 3.2.1) foram incluídos submetidos à avaliação da função sudomotora dos pés por meio da medida da CEP.

### **3.3.1 Coleta de informações sociodemográficas e clínicas**

Foram coletadas, por meio de entrevista e consulta aos prontuários, as seguintes informações: idade, sexo, tempo de diagnóstico de DM1, tipo de tratamento com insulina (múltiplas injeções diárias ou sistema de infusão contínua de insulina), dose de insulina, escolaridade, renda familiar, presença de comorbidades (incluindo retinopatia diabética autorreferida), peso, altura e hemoglobina glicada. O índice de massa corporal (IMC) foi determinado pela divisão entre o peso (em kg) e o quadrado da altura (em m).

### **3.3.2 Avaliação clínica de neuropatia diabética periférica por instrumentos padrão**

Os instrumentos aplicados inicialmente para detecção de possível presença de NDP foram o MNSI adaptado transculturalmente para uso no Brasil (MNSI-Brasil)(24) (ANEXO A) e o Formulário para Avaliação de Neuropatia e Doença Arterial Periférica (ANEXO B).

A aplicação do MNSI-Brasil tem como resultado uma pontuação obtida pela soma de diversos itens avaliados que, quando superior a oito, sugere a presença de NDP. Sua primeira parte é composta por um questionário preenchido pelo próprio participante e para identificação de sinais e sintomas percebidos pelo mesmo e referentes às suas pernas e pés. A segunda parte consiste em uma avaliação física

realizada pelo profissional de saúde. Trata-se de uma inspeção dos pés direito e esquerdo.

O Formulário para Avaliação de Neuropatia e Doença Arterial Periférica é um documento adaptado com base no Termo de Cooperação Técnico-Científica entre a Sociedade Brasileira de Diabetes do DF e a SES/DF em junho de 2012(23). Para sua aplicação, os procedimentos foram explicados ao participante e em seguida foram coletados os dados de identificação. O preparo para o exame consistiu no posicionamento do participante na posição sentada, com os membros inferiores elevados, ou na posição deitada. Feito isso, foram inspecionados os pés para identificação das seguintes alterações: vasos dilatados dorsais; pele seca, rachaduras ou fissuras; cor da pele; micose interdigital; micose ungueal; alterações da pilificação; calosidades; edema; adequação dos calçados; deformidades (pé neuropático típico ou Cavus, arco desabado ou *Charcot*, valgismo ou dedos em garra; Figura 2).

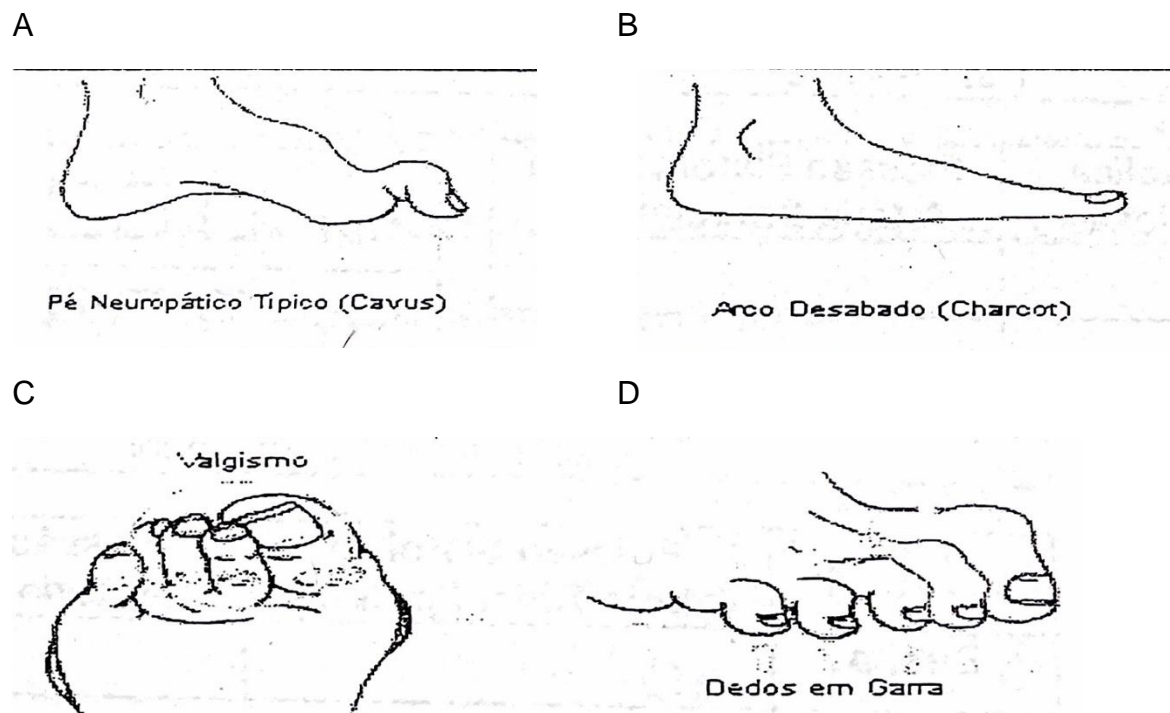


Figura 2. Tipos de deformidade dos pés: (A) pé neuropático típico, (b) arco desabado, (c) valgismo e (d) dedos em garra.

Fonte: Formulário para Avaliação de Neuropatia e Doença Arterial Periférica- SES/DF.

Foi ainda determinada a sensibilidade protetora por meio do teste de sensibilidade ao monofilamento. A perda da sensibilidade protetora (PSP) foi definida

como percepção ausente com monofilamento de 10 g, em qualquer área de testes (1º,3º,5º metatarsos e hálux, bilateralmente). O procedimento está apresentado na Figura 3. Foi também avaliada a presença de limitação da mobilidade articular por investigação do sinal da prece.

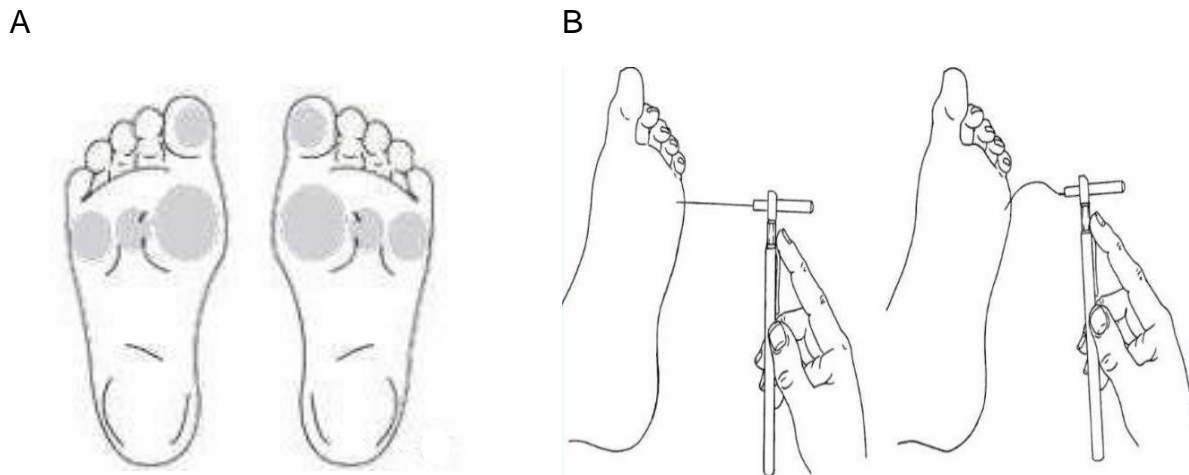


Figura 3. Teste de sensibilidade ao monofilamento de 10 g. (A) Regiões de teste da sensibilidade ao monofilamento na superfície plantar. (B) Procedimento de utilização do monofilamento para o teste de sensibilidade.

Fonte: Manual do pé diabético, Diabetes, 2019a; Ministério da Saúde, BRASIL, 2016<sup>a</sup>.

Foi também determinado o escore de sintomas neuropáticos em relação aos pés e pernas (pontuação de 0 a 9, sendo a pontuação 0 considerada normal e pontuação 9 considerada como indicativa de alteração grave). Assim como na primeira parte do MNSI, essa avaliação é descrita pelo indivíduo examinado e a pontuação se baseia nas respostas a perguntas que investigam sintomas de neuropatia sensorial, sua localização, o período de ocorrência dos sintomas, a interferência dos sintomas como o sono e os fatores que o aliviam.

Foi determinado o escore de sinais neuropáticos (pontuação de 0 a 10, sendo a pontuação 0 considerada normal e pontuação 10 considerada como indicativa de alteração grave). Essa avaliação consiste na determinação, por meio do exame físico, do reflexo Aquileu, da sensibilidade vibratória com diapasão 128Hz, da sensibilidade dolorosa com pino ou palito) e da sensibilidade à temperatura com tubo de ensaio. O instrumento envolve ainda a avaliação da intensidade do sintoma neuropático através da Escala Visual Analógica (EVA). A EVA é definida pela *FDA's Guidance for*



*Industry on Patient-Reported Outcome Measures* como uma medida crescente de 0 a 100, em que 0 representa sem dor e 100, dor severa, relatada pelo sujeito avaliado.(35) A escala visual Analógica em formato impresso se mostrou igualmente eficiente ao formato eletrônico, tornando-se um importante instrumento de avaliação auto-relatada(36). Para essa avaliação, o participante foi orientado a, em caso de dor, estimar em uma escala de 0 (sem dor) a 100 (pior dor possível), qual a intensidade da sua dor. A dor, por essa escala, é considerada leve (pontuação atribuída menor que 40), moderada (40 a 69) ou grave (maior ou igual a 70).

Foram também palpados os pulsos arteriais pedioso e tibial posterior bilateralmente e procedida a medida do Índice-Tornozelo-Braço (ITB), a fim de rastrear indivíduos com Doença Arterial Periférica. O ITB se refere à uma medida já consolidada na prática clínica para avaliação de risco para doença arterial periférica (DAP) e para prognóstico de eventos e mortalidade cardiovasculares e é medido através da razão da pressão sistólica da artéria braquial direita ou esquerda (o maior valor) com a pressão sistólica das artérias maleolares tibial anterior ou tibial posterior (o maior valor). (37) Nos casos em que o participante apresentasse ausência de pulsos pedioso e tibial posterior, à palpação, foram encaminhados para medida de ITB e dado o devido prosseguimento com especialista e, para finalidade dessa pesquisa, foram excluídos.

### **3.3.3 Avaliação da sensibilidade ao monofilamento de Semmes-Weinstein**

Os monofilamentos ou estesiômetro são instrumentos utilizados no diagnóstico e avaliação de lesões sensoriais em todo o corpo, possibilitando mensurar sua gravidade por meio da sensibilidade da pele. O estesiômetro consiste em um kit com filamentos de nylon "Semmes-Weinstein" mais indicados para detectar alterações funcionais nos pés e nas mãos. O conjunto se apresenta em seis diâmetros calibrados para exercer forças específicas, entre 0,05 g e 300 g, quando aplicados sobre a pele, sendo eles: (i) verde: nominal 0,05 g; (ii) azul: nominal 0,2 g; (iii) violeta: nominal 2,0 g; (iv) vermelho escuro: nominal 4,0 g; (v) laranja: nominal 10,0 g e (vi) vermelho magenta: nominal 300 g (Registro ANVISA 81501130001), conforme apresentado na

Figura 4. Esse instrumento permite identificar melhoria, piora ou estabilidade do quadro, alterações de sensibilidade antes da perda da sensibilidade protetora e, assim, orientar a conduta terapêutica(38). O monofilamento de 10 g teve um grau de validade externa significativamente maior que os demais métodos não invasivos(39).

Os participantes foram testados com relação aos monofilamentos de gramaturas acima especificadas, inicialmente como o monofilamento de 300 g até o monofilamento de 0,05 g.



Figura 4. Kit de monofilamentos de diferentes gramaturas.

Fonte: <https://www.medcleanprodutohospitalar.com.br>

De acordo com o resultado do teste com os monofilamentos de diferentes gramaturas, os participantes foram classificados em:

- (i) Sensibilidade normal ao monofilamento: sensibilidade presente até o monofilamento de 0,2 g.
- (ii) Alteração leve da sensibilidade ao monofilamento: sensibilidade presente até o monofilamento de 2 a 10 g.
- (iii) Alteração média da sensibilidade ao monofilamento: sensibilidade presente até o monofilamento de 300 g.
- (iv) Alteração grave da sensibilidade ao monofilamento: sensibilidade ausente ao monofilamento.

Portanto, para finalidade desse trabalho, indivíduos que demonstraram sensibilidade presente até o monofilamento de 0,2 g foram agrupados como indivíduos saudáveis (teste do monofilamento normal) e os demais, como indivíduos com alteração (teste do monofilamento alterado).

### 3.3.4 Função sudomotora dos pés

A função sudomotora dos pés foi avaliada pela determinação da medida da CEP, com utilização do equipamento Sudoscan® (Impeto Medical). Para esse teste, foi solicitado ao participante que, de pé e descalço, se posicionasse com as superfícies plantares em cima de placas de metal onde se encontram os eletrodos do equipamento.

Uma vez posicionado adequadamente, uma corrente contínua de baixa tensão (CC) (<4 V) e indolor foi aplicada durante um intervalo de dois minutos. A condutância eletroquímica da pele foi então definida como a razão entre a corrente resultante e o estímulo CC. Em baixas voltagens (<10V), o estrato córneo atua como um isolante, assim a corrente gerada é capaz de registrar e medir a condutância dos íons cloreto, que é um biomarcador de função das glândulas sudoríparas que, por sua vez, é dependente da inervação autonômica. A CEP é calculada automaticamente pelo equipamento para as superfícies plantares, e os resultados são expressos em microSiemens ( $\mu\text{S}$ )(40). De acordo com o valor da CEP, a função sudomotora foi classificada como normal (> 70  $\mu\text{S}$ ) ou alterada (< 70  $\mu\text{S}$ )(41).

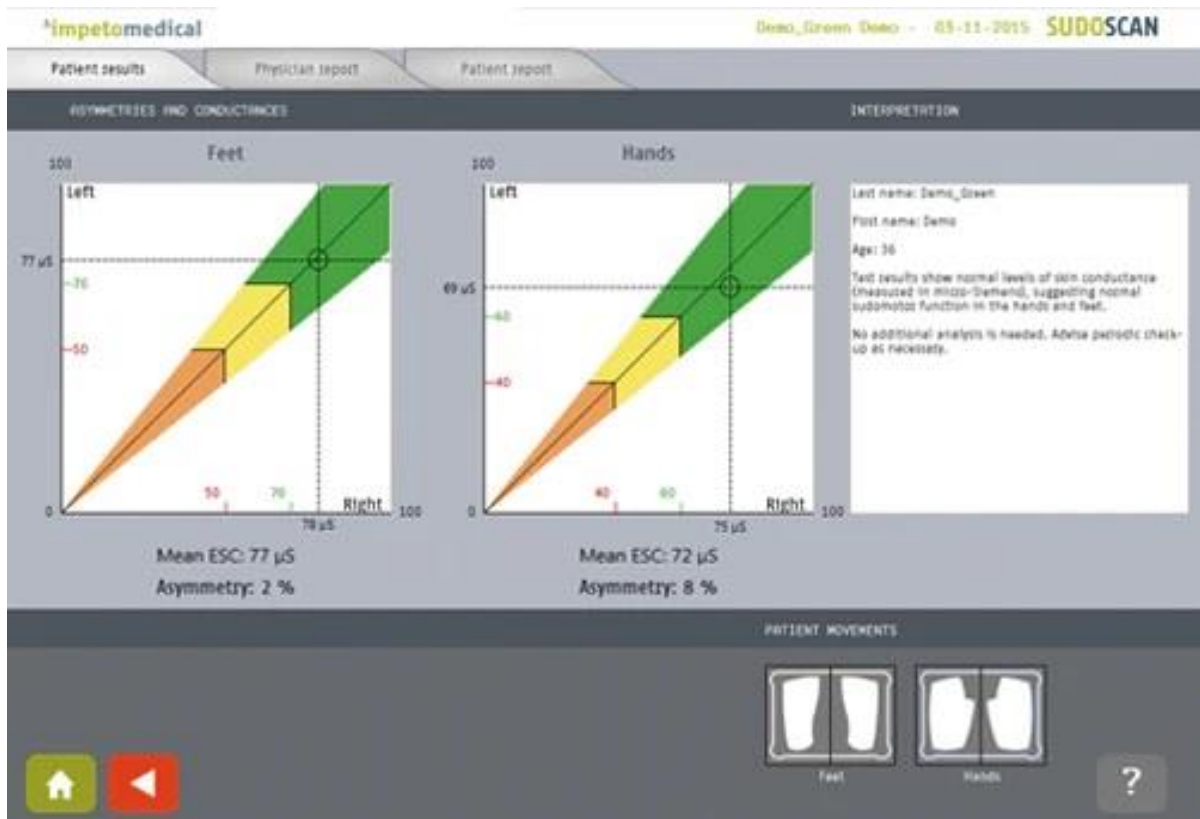


Figura 5. Escore de medida da CEP em mãos e pés.

Fonte: [https://www.dengg-med.at/wp-content/uploads/2019/01/SUDOSCAN2\\_Brochure\\_EN.pdf](https://www.dengg-med.at/wp-content/uploads/2019/01/SUDOSCAN2_Brochure_EN.pdf)

### 3.4 ANÁLISE DOS RESULTADOS

As variáveis contínuas foram descritas como mediana a intervalo interquartil e as variáveis categóricas, como frequências. A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk e, como foi não paramétrica, foram utilizados testes não paramétricos na análise dos dados.

Para comparação da medida da CEP nos momentos basal e após seguimento mediano de 36 meses, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparação da frequência de alteração da função sudomotora em cada um dos momentos de avaliação foi utilizado o teste do qui ao quadrado e para comparação da sensibilidade ao monofilamento nos dois momentos foi utilizado o teste exato de Fisher. Para comparação da frequência de alterações da função sudomotora e da sensibilidade ao monofilamento em cada um dos momentos de avaliação foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a comparação das características dos pacientes que apresentaram piora

da sensibilidade ao monofilamento ou da função sudomotora após seguimento mediano de 36 meses, foram usados os testes de Mann-Whitney (variáveis contínuas) e o teste do qui ao quadrado ou teste exato de Fisher (variáveis categóricas). O nível de significância adotado foi o valor  $p < 0,05$ . A análise dos dados foi realizada com o programa GraphPad Prism versão 8.0 (Boston, MA).

### 3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da SES/DF, com o parecer substanciado número 6.069.766 (ANEXO C).

### 3.6 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).

## 4 RESULTADOS

Os participantes do estudo foram selecionados a partir dos sujeitos do estudo anterior do mesmo grupo, intitulado “Função Sudomotora Avaliada por Condutância Eletroquímica da pele em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1”, em que 61 indivíduos foram submetidos a testes com monofilamento e medida da CEP a partir do ano de 2018. Os indivíduos do estudo anterior cujos dados cadastrais no CEDOH-SES/DF estavam válidos (e, assim, puderam ser contactados) foram convidados a retornar para reavaliação após período mediano de 36 meses. Aqueles que concordaram em ser reavaliados e atenderam aos critérios de inclusão do presente estudo compuseram a amostra de participantes, que totalizou 30 indivíduos. Dessa forma, os sujeitos foram analisados em dois momentos: inicial (T1) e após período mediano de 36 meses (T2).

A mediana de idade dos pacientes incluídos no estudo foi de 27,5 anos, em T1, e de 31 anos em T2. A maioria (93,3%) utilizava o esquema de múltiplas doses de insulina (MDI). A mediana do IMC foi de 22,88 kg/m<sup>2</sup> em T1, e 24,42 kg/m<sup>2</sup> em T2. A mediana de tempo desde o diagnóstico do DM1 foi de 16 anos, sendo o tempo mediano de uso de análogos de insulina 11 anos. A mediana da hemoglobina glicada foi de 7,5% em T1 e 7,9% em T2. A maioria dos participantes não apresentava comorbidades: 13,3 % apresentavam hipotireoidismo controlado e 6,7 % hipertensão arterial. Apenas 3 (1%) participantes relataram diagnóstico de retinopatia diabética. A Tabela 1 apresenta as características demográficas, socioeconômicas e clínicas dos participantes.

Tabela 1. Características dos participantes do estudo (n = 30).

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
<b>Idade em T1 – anos</b>	27,5 (20,75– 34,25)
<b>Idade em T2 – anos</b>	31 (23,75 – 38,00)
<b>Sexo feminino – n (%)</b>	23 (76,7)
<b>Nível educacional – n (%)</b>	
Ensino médio incompleto	1 (3,3)
Ensino médio completo	15 (50,0)

Nível superior completo	10 (33,3)
Pós-graduação	3 (10,0)
NI	1 (3,3)
<b>IMC em T1 – kg/m<sup>2</sup></b>	<b>22,88 (20,38 – 25,63)</b>
<b>Estado nutricional segundo o IMC em T1 – n (%)</b>	
Baixo peso	1 (3,3)
Eutrófico	18 (60,0)
Sobrepeso	9 (30,0)
Obesidade grau 1	2 (6,7)
<b>IMC em T2 – kg/m<sup>2</sup></b>	<b>24,42 (21,65 – 25,45)</b>
<b>Estado nutricional segundo o IMC em T2 – n (%)</b>	
Baixo peso	1 (3,3)
Eutrófico	18 (60,0)
Sobrepeso	9 (30,0)
Obesidade grau 1	2 (6,7)
<b>Tempo de DM 1 – anos</b>	<b>16 (5 – 46)</b>
<b>Tempo que utiliza análogos – anos</b>	<b>11 (1-32)</b>
<b>Esquema de insulina – n (%)</b>	
MDI	28 (93,3)
SICI	2 (6,7)
<b>Comorbidades – n (%)</b>	
Hipertensão Arterial Sistêmica	2 (6,7)
Hipotireoidismo	4 (13,3)
Dislipidemia	0 (0,0)
Retinopatia	3 (1,0)
<b>HbA1c em T1 (%)</b>	<b>7,55 (6-13)</b>
<b>HbA1c em T1 – n (%)</b>	
< 7	6 (20,0)
7 a 7,9	12 (40,0)
8 a 8,9	5 (16,7)
> 9	7 (23,3)
<b>HbA1c em T2 (%)</b>	<b>7,9 (5,5 – 14,2)</b>
<b>HbA1c em T2 – n (%)</b>	
< 7	6 (20,0)
7 a 7,9	9 (30,0)
8 a 8,9	7 (23,3)
>9	7 (23,3)
NI	1 (3,3)
<b>Dose de insulina basal - UI/kg</b>	<b>0,33 (0,28 – 0,42)</b>

Valores apresentados como mediana (intervalo interquartil) para variáveis contínuas ou frequência para variáveis categóricas. IMC: Índice de massa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada; MDI: múltiplas doses de insulina; NI: não informado; SICI: sistema de infusão contínua de insulina.

Para a comparação da função sudomotora na avaliação inicial (T1) e após período mediano de 36 meses de seguimento, um paciente foi excluído por ter apresentado melhora substancial da CEP dos pés, de 28  $\mu$ S em T1 para 80  $\mu$ S em T2, não considerada fidedigna. Assim, foram incluídos dados de 29 participantes nas comparações entre as avaliações em T1 e T2.

Após período mediano de 36 meses (IQR 33 a 40,5 meses), observou-se piora significativa da função sudomotora. A mediana da medida da CEP na primeira avaliação (T1) foi de 76  $\mu$ S. Após período de seguimento mediano de 36 meses, em T2, observou-se redução significativa da CEP (mediana de 68  $\mu$ S), conforme apresentado na Figura 6 e na Tabela 2.

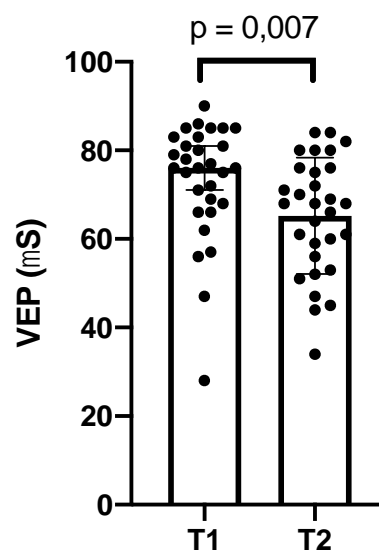


Figura 6 – CEP dos pés de pacientes com DM1, sem sinais clínicos de NDP, em momento inicial (T1) e após seguimento mediano de 36 meses (T2). Dados apresentados como mediana e intervalo de confiança de 95% e comparados pelo teste de Mann-Whitney; n = 29.

Foi observada, ainda, aumento significativo da frequência de disfunção sudomotora dos pés em T2 (63,3%) em relação a T1 (30%), conforme apresentado na figura 7 e na Tabela 2.



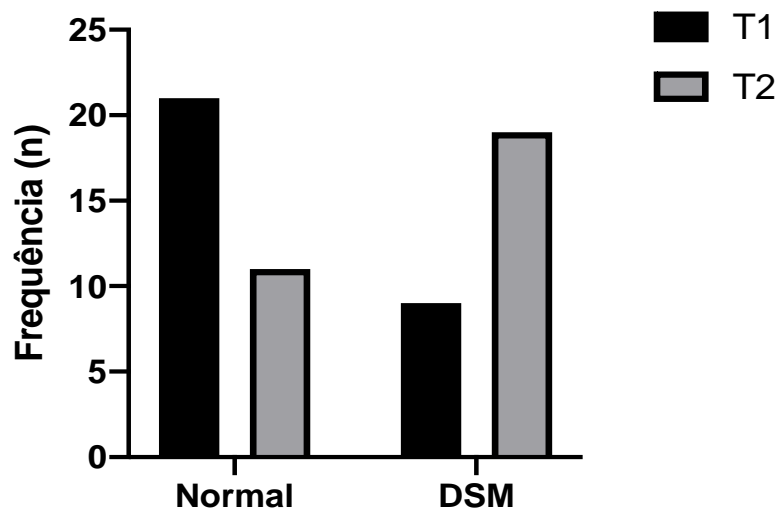


Figura 7 – Frequência de disfunção sudomotora (DSM) nas avaliações inicial (T1) e após período mediano de seguimento de 36 meses (T2).  $p = 0,019$  pelo teste exato de Fisher;  $n = 29$

Tabela 2. CEP e disfunção sudomotora dos pés em T1 e T2 ( $n = 29$ ).

	T1	T2	valor p
CEP dos pés ( $\mu$ S)	76 (67,5-83,0)	68 (55,25-76)	$< 0,007^a$
Função Sudomotora – n (%)			0,019 <sup>b</sup>
Normal	21 (70)	11 (36,7)	
Disfunção sudomotora	9 (30)	19 (63,3)	

<sup>a</sup> Teste t não paramétrico ou teste de Mann Whitney.

<sup>b</sup> Teste exato de Fisher.

Em relação à avaliação com Monofilamento de Semmes-Weinstem, foi observado que 80% dos pacientes foram classificados como não apresentando alteração e 20% como apresentando alteração leve, em T1. Em T2, foi observado que 70% dos pacientes apresentaram avaliação pelo monofilamento normal e 30% apresentaram alterações leves, como apresentado na Figura 8 e Tabela 3. Não houve alteração significativa da frequência de alteração da sensibilidade ao monofilamento entre T1 e T2.

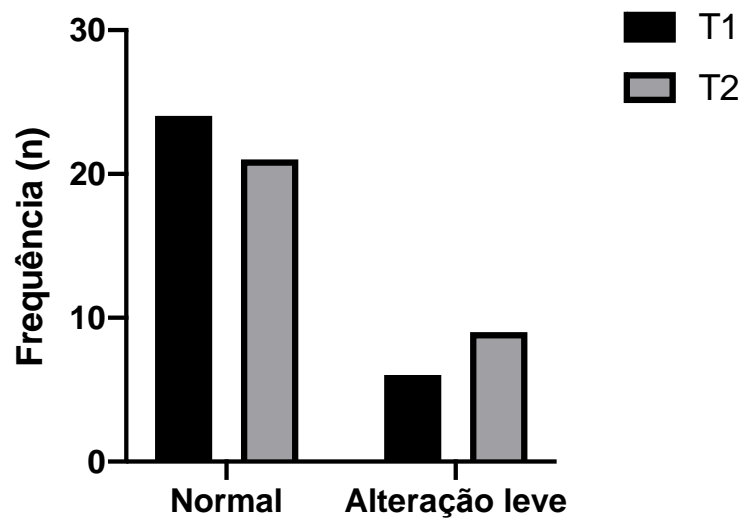


Figura 8 – Frequência de alteração da sensibilidade ao monofilamento nas avaliações inicial (T1) e após período mediano de seguimento de 36 meses (T2).  $p = 0,41$  pelo teste exato de Fisher;  $n = 27$  em T1 e 30 em T2.

Tabela 3. Sensibilidade ao monofilamento em T1 e T2.

	T1 <sup>a</sup>	T2 <sup>b</sup>	p-value
Normal	24 (80)	21 (70)	0,41 <sup>c</sup>
Alterado	3 (20)	9 (30)	

<sup>a</sup>  $n = 27$  participantes.

<sup>b</sup>  $n = 30$  participantes.

<sup>c</sup> Fisher's exact test.

Na primeira avaliação (T1) foi observado que a maioria dos participantes com CEP normal nos pés não apresentou alterações da sensibilidade ao monofilamento. Em contraste, na segunda avaliação (T2), a maioria dos pacientes com disfunção sudomotora apresentou sensibilidade normal ao monofilamento. Entretanto, em cada um dos momentos de avaliação, não houve diferença significativa da frequência de pacientes com alterações da sensibilidade ao monofilamento na presença ou ausência de DSM, como apresentado na Figura 9.

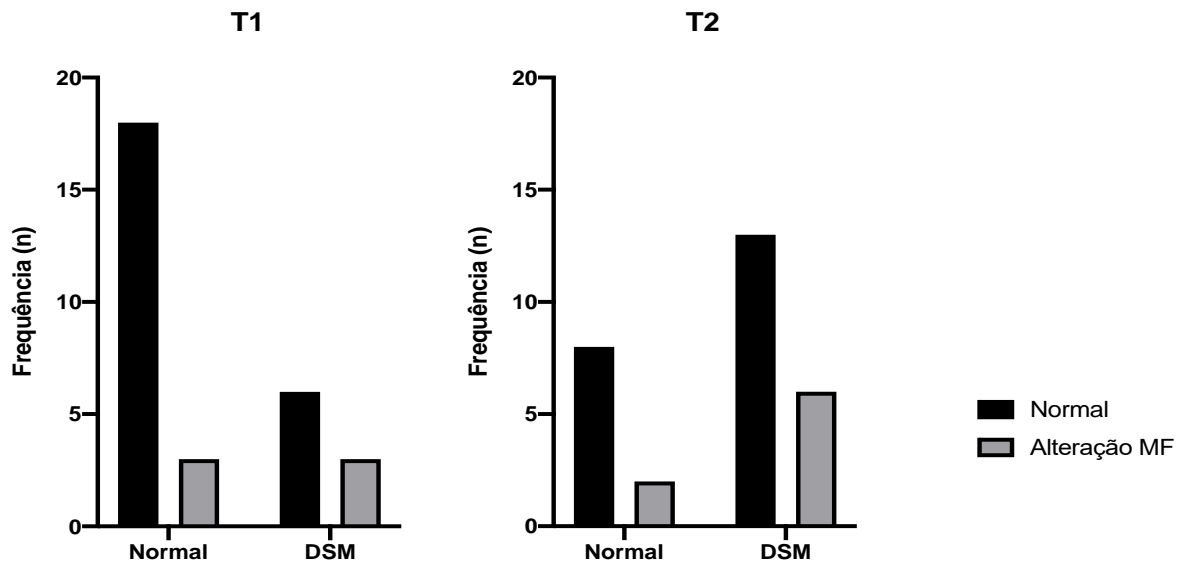


Figura 9 - Frequência de alteração da sensibilidade ao monofilamento nas avaliações inicial (T1) e após período mediano de seguimento de 36 meses (T2), conforme a presença (normal) ou ausência de disfunção sudomotora (DSM).

Os pacientes que, apresentaram piora da função sudomotora, entre T1 e T2, foram comparados aos pacientes que apresentaram estabilidade da função sudomotora entre esses dois períodos, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Comparação de características sociodemográficas e clínicas de pacientes que apresentaram piora e estabilidade da função sudomotora entre T1 e T2. (n = 29)

	Evolução da função sudomotora		Valor p
	Piora	Estabilidade	
Idade – anos	25,5 (18,8-30,5)	28 (21,0-34,0)	0,48 <sup>1</sup>
Sexo masculino – n (%)	2 (20)	4 (21,1)	> 0,99 <sup>2</sup>
Escolaridade – n (%)			0,22 <sup>3</sup>
Ensino médio incompleto	1 (10)	1 (5,3)	
Ensino médio completo	7 (70)	7 (36,8)	
Ensino superior completo	1 (10)	9 (47,4)	
Pós-graduação	1 (10)	2 (10,5)	
Não informado			
IMC em T1 – kg/m <sup>2</sup>	23,8 (20,8-25,9)	22 (20,0-25,7)	0,60 <sup>1</sup>
Excesso de peso – n (%)	4 (40)	7 (36,8)	0,86 <sup>3</sup>
IMC em T2 – kg/m <sup>2</sup>	24,9 (22,3-26,0)	22,9 (21,3-25,3)	0,31 <sup>1</sup>
Excesso de peso – n (%)	5 (50)	5 (26,3)	0,20 <sup>3</sup>
Tempo de diagnóstico do DM1 – anos	14,5 (11,8-18,5)	17 (15-25)	0,24 <sup>1</sup>
Tempo de tratamento com análogos de insulina – anos <sup>a</sup>	11 (7,5-12,5)	12 (8,0-15,5)	0,51 <sup>1</sup>
Retinopatia	1 (11,1)	2 (10,5)	> 0,99 <sup>2</sup>
Esquema de insulina – n (%)			> 0,99 <sup>2</sup>
MDI	9 (90)	18 (94,7)	
CSII	1 (10)	1 (5,3)	
HbA1c em T1 – (%)	7,3 (7,0-9,5)	7,7 (7,1-8,7)	0,70 <sup>1</sup>
< 7,5% – n (%)	6 (60)	7 (36,8)	0,27 <sup>2</sup>
≥ 7,5% – n (%)	4 (40)	12 (63,2)	
HbA1c em T2 – (%) <sup>b</sup>	8,5 (6,7-9,6)	7,8 (7,4-8,7)	0,70 <sup>1</sup>
< 7,5% – n (%)	4 (40)	4 (14,3)	0,40 <sup>2</sup>
> 7,5% – n (%)	6 (60)	14 (85,7)	
Dose de insulina basal - UI/kg <sup>c</sup>	0,34 (0,25-0,44)	0,31 (0,29-0,42)	0,52 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste do qui ao quadrado; <sup>a</sup> n = 27; <sup>b</sup> n = 28; <sup>c</sup> n = 23

A mediana do IMC dos pacientes que apresentam piora da função sudomotora ao longo da mediana de 36 meses foi de 23,8 kg/m<sup>2</sup> em T1 e de 24,9 kg/m<sup>2</sup> em T2. A mediana do IMC dos pacientes que apresentaram estabilidade da função sudomotora entre T1 e T2 foi de 22 kg/m<sup>2</sup> em T1 e 22,9 kg/m<sup>2</sup> em T2. Portanto, não houve diferença significativa entre o IMC ou o estado nutricional de pacientes que apresentaram piora ou estabilidade da função sudomotora entre T1 e T2.

Também não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes que apresentaram piora ou estabilidade da função sudomotora entre T1 e T2, incluindo

tempo de diagnóstico de DM1, tempo de tratamento com análogos de insulina, frequência de retinopatia diabética ou hemoglobina glicada (Tabela 4).

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou indivíduos adultos com DM1 acompanhados em um Centro de Referência Ambulatorial, sem sinais clínicos de PND, correlacionando modelos de triagem que incluem o teste com o monofilamento de menores gramaturas e a medida da CEP, em dois momentos distintos com diferença mediana de 36 meses. Essa coorte, apresentou piora da função sudomotora durante a verificação entre T1 e T2, observando-se presença importante de lesão de fibras finas. Já a avaliação com monofilamento SW, que pode identificar lesão de fibras de maior calibre não apresentou diferenças significativas nesse período. Podendo a medida CEP se apresentar como uma estratégia a mais no rastreamento da PND.

A maioria dos indivíduos eram do sexo feminino, apresentavam ensino médio completo e as medianas de tempo de diagnóstico de DM 1 e uso de análogos foram de 16 e 11 anos respectivamente. Foi possível observar que nesse período os sujeitos da pesquisa apresentaram um aumento de idade, o que se justifica pela passagem de tempo, aumento do IMC e da concentração de HbA1c. Uma metanálise, realizada em 2019, que reuniu 16 estudos, (14 estudos transversais e 2 estudos de caso-controle, incluindo 12.116 casos) sugere que a duração do diabetes, idade, HbA1c e presença de retinopatia estão associados a riscos significativamente aumentados de PND(42). O uso de análogos de insulina é eficiente no controle glicêmico, reduzindo risco de hipoglicemia e de complicações a longo prazo(43,44), seu benefício entretanto parece estar mais relacionado a diminuição da variabilidade glicêmica (VG), do que a DSM, ainda que essa redução implique em uma diminuição de lesão celular. Entretanto deve se considerar que o monitoramento rigoroso e diminuição dos episódios de hipoglicemia, ocorrência comum em indivíduos com DM 1(45), repercute na saúde das fibras nervosas.

Apesar de uma pequena variação da mediana do IMC, entre T1 e T2 (24,4 kg/m<sup>2</sup>), foi possível observar que os pacientes que, apresentaram piora da função sudomotora, apresentavam valores medianos de IMC mais elevados tanto em T1 (23,8 kg/m<sup>2</sup>) quanto em T2 (24,9 kg/m<sup>2</sup>). Esse dado pode se comportar como uma

variável importante para predição de PND subclínica, não devendo entretanto ser avaliado isoladamente(46).

Verificou-se na amostra, que mais da metade dos indivíduos não apresentavam comorbidades, divergindo de outro estudo, em que o diagnóstico de DM 1 geralmente estava associado à outras patologias crônicas, esses indivíduos entretanto, apresentavam controle glicêmico sub ótimo e ruim(47). Diferente dos indivíduos desse estudo, nossa amostra é acompanhada em um Centro de Referência e se trata de um ambulatório especializado, cuja abordagem terapêutica, com ênfase no acompanhamento multidisciplinar e educação para o autocuidado, pode refletir na redução de complicações e comorbidades. A abordagem colaborativa multidisciplinar, se mostrou importante fator de melhora na qualidade de vida de indivíduos com DM 1, podendo refletir positivamente no prognóstico desses(48,49)

A utilização da SICI tem contribuído para melhor estabilidade glicêmica e redução dos episódios de hipoglicemia(50,51), entretanto o uso dessa tecnologia requer elevada noção de autocuidado bem como suporte intensivo de uma equipe multidisciplinar especializada em seu manuseio para assistência de seus usuários, podendo apresentar dificuldades na adesão. Pode-se inferir pelos resultados desse estudo motivo pelo qual a maioria dos pacientes fazia uso de MDI. Mesmo a coleta sendo realizada em um Centro de Referência, o acesso regular desses pacientes ao serviço de saúde ainda acontece na atenção primária, não sendo sempre possível encontrar profissionais especializados na manutenção da SICI. Essa dificuldade em relação à escassez de profissionais de saúde especializados em infusão subcutânea contínua de insulina já foi relatada(52) além da desconexão e desorganização dos serviços, podendo se apresentar como barreiras para sua adesão.

Foi verificado também na nossa amostra um aumento da DSM no intervalo entre T1 e T2. Sendo esse resultado também encontrado em outro estudo longitudinal, em que 37 indivíduos com DM1 foram acompanhados ao longo do período de 12 meses e experimentaram um declínio significativo da CEP nas mãos e pés(53).

A proporção de indivíduos que na primeira verificação (T1) comportaram se como normais ao teste com monofilamento foi semelhante a proporção de indivíduos considerados normais pela avaliação da CEP, porém quando essa avaliação foi

repetida em T2 a proporção dos indivíduos com alteração pela CEP foi consideravelmente maior do que os com alteração pelo monofilamento. Além disso esses indivíduos cuja percepção evoluiu de gramaturas menores (0,05g e 0,2g) para gramaturas maiores (acima de 2g), já apresentavam alterações sugeridas pela medida da CEP, podendo essa apresentar um poder de triagem complementar do que apenas o modelo MNSI e o teste de monofilamento de 10 g. Um estudo realizado na Coréia do Sul, evidenciou que a associação do MNSI com a CEP, para triagem de indivíduos com DM2 para PND se mostrou mais sensível do que a realização do teste com MNSI, isoladamente, ou MNSI mais teste como monofilamento de 10g(54), podendo ser a associação entre a CEP e outros testes não invasivos uma importante ferramenta à ser considerada.

Nossa análise mostrou que não houve alterações significativas na avaliação com o monofilamento no intervalo entre T1 e T2, esse teste avalia fibras de maior calibre e sendo a função sudomotora comandada por fibras finas ele não seria capaz de prever disfunção. Dessa forma a medida da CEP pode ser considerada como instrumento de rastreamento complementar. O monofilamento consegue avaliar fibras nervosas de maior calibre e por isso não pode ser considerado como único método de triagem, diferentemente da medida da CEP que avalia fibras de menor calibre. Essa pode, portanto, ser a razão pela qual houve uma diferença substancial entre a primeira e segunda verificação dos testes. Um estudo em que diferentes métodos não invasivos foram aplicados ao mesmo grupo de pacientes também evidenciou esse resultado, sendo sobretudo a diferença entre os testes a fibra avaliada (55). Um estudo que correlacione os resultados de percepção dolorosa e térmica poderia evidenciar resultados diferentes, visto que essas percepções são dependentes também fibras finas. Entretanto, cabe destacar que no presente estudo todos os participantes apresentavam percepção presente para ambas avaliações.

Apesar do uso do monofilamento 10g ser desencorajado por alguns autores para triagem de PND(56), a avaliação combinada de fibras nervosas de diferentes calibres pode ser um modelo eficaz para rastreamento de polineuropatia simétrica distal.



É importante considerar que a viabilidade de uso do equipamento que realiza a medida da CEP em todas as unidades de atenção primária, para rastreamento desses pacientes, pode ser dificultada pelo alto custo do equipamento, não sendo entretanto, um recurso à ser desconsiderado em uma Centro de Referência. Além disso o uso do monofilamento em gramaturas menores, como de 2 g, é um exame útil em ambiente ambulatorial (57).

O acompanhamento dos mesmos indivíduos ao longo do tempo, se apresentou como ponto forte deste estudo, podendo avaliar a evolução dos sintomas ou ausência deles com o decorrer dos anos. Entretanto esse mesmo ponto forte trouxe algumas limitações para o estudo: a dificuldade para reunir todos os indivíduos desta coorte, em virtude da falta de atualização de cadastros dificultaram o acesso a informações que nos levariam a todos pacientes que participaram da primeira coleta, além da própria recusa dos mesmos. O reforço da realização anual de exames, na identificação precoce da NDP, através da educação continuada desses pacientes segue se mostrando essencial, eventualmente se identificaram que, por não manifestarem sintomas evidentes de complicações, por vezes, esses indivíduos podem subestimar sua importância.

Estudos seguindo essa mesma metodologia com uma coorte maior em indivíduos DM1 podem apresentar uma robustez maior de dados corroborando com a importância de se relacionar testes mais sensíveis capazes de detectar mais precocemente a instalação de PND em indivíduos com diagnóstico de DM1.

## 6 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que, em uma coorte de 30 pacientes adultos com DM1, predominantemente do sexo feminino, com tempo mediano de diagnóstico do DM1 de 16 anos, em tratamento com múltiplas doses de análogos de insulina e sem sinais clínicos de PND:

- Apresentou uma piora da função sudomotora após o período mediano de 36 meses (T1 e T2), determinada pela medição da CEP. A disfunção sudomotora estava presente em uma proporção considerável de indivíduos sem diagnóstico definido para neuropatia.

- Não apresentou alteração significativa de frequência de sensibilidade ao monofilamento após seguimento mediano de 36 meses.

- As variáveis IMC, tempo de diagnóstico, tempo de tratamento com análogos, Hb1Ac, mostraram pouca variação no período entre T1 e T2, entre os indivíduos com DM1.

- Indivíduos que evoluíram com piora da função sudomotora apresentaram discreto aumento do valor do IMC, bem como da concentração de hemoglobina glicada, em relação aos pacientes que apresentaram estabilidade. O tempo de diagnóstico e tempo de uso de análogos nesse grupo foi menor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(Suppl 1):S1–7.
2. Rodacki M, Teles M, Gabbay M, Montenegro R, Bertoluci M. Classificação do diabetes. In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. Conectando Pessoas; 2022. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>
3. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis†. *Ann Med*. 2017;49(2):106–16.
4. Toscano CM, Sugita TH, Rosa MQM, Pedrosa HC, Rosa R dos S, Bahia LR. Annual direct medical costs of diabetic foot disease in brazil: A cost of illness study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1):1–13.
5. Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, Sherman RL, Hines KF, Abularrage CJ, et al. Burden of Infected Diabetic Foot Ulcers on Hospital Admissions and Costs. 2018;149–58.
6. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2014. p. 63–79.
7. Pedrosa HC. Capítulo 02 - Neuropatia diabética periférica. In 2014.
8. Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatias Periféricas Dolorosas. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61(5):641–58.
9. 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 Diabetes Metab Disord*. 2016;15(1).
10. Prentice WE, Voight ML, William E. *Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada - 7ª Edição*. 2017.
11. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A-S, McNamara J, et al. *Neurociencia*. 2007. 104 p.
12. Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia Médica Guyton 12a ed.pdf*. Tratado de Fisiologia Médica. 2011. p. 1151.

13. Bear M. F., Connors B. W. PMA. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso - 4ª Edição, 2017. 4º Edição. Porto Alegre;
14. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica - 10ª Edição. Vol. 22, Cap. 9 - Tecido Nervoso. 2004. 449 p.
15. Duchesne M, Richard L, Vallat J-M, Magy L. Assessing sudomotor impairment in patients with peripheral neuropathy: Comparison between electrochemical skin conductance and skin biopsy. Clin Neurophysiol [Internet]. 2018 Jul 1;129(7):1341–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.04.608>
16. Chahal S, Vohra K, Syngle A. Association of sudomotor function with peripheral artery disease in type 2 diabetes. Neurol Sci [Internet]. 2017;38(1):151–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2742-3>
17. Murota H. Sweating in Systemic Abnormalities: Uremia and Diabetes Mellitus. Karger. 2016;51(57–61).
18. Ochoa-vigo K, Pace AE. Pé diabético : estratégias para prevenção. 2005;18(1).
19. Phan H Hen; Lam V Hoang, Le Nhan T, Le Huy N, Diem T Tran, Tran V An, Mai P Thao DDM. Prevalence and Clinical Profile of Undiagnosed Diabetes Mellitus: Data from a Tertiary Hospital. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021;21(9):1598–603.
20. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care. 2014;37(1):31–8.
21. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, Dunstan DW, Welborn T a, Zimmet PZ. Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population-based study. [Internet]. Vol. 20, Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2003. p. 105–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12581261>
22. Rolim L, Thyssen P, Flumignan R, andrade D, Dib S BM. Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética.o Title. Dir Of da Soc Bras Diabetes [Internet]. 2022; Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/prevencao-diagnostico-e-tratamento-da-neuropatia-periferica-diabetica/>
23. Pedrosa H. C., Vilar L. BAJM. Neuropatias e Pé Diabético. AC Farmacêutica; 2013. 295–302 p.
24. Oliveira FB De, Bezerra AR, Azevedo O, Fachin-martins E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument : MNSI-

- Brazil. 2016;(October 2015):653–8.
25. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de prevenção de incapacidades. 2008.
  26. Original A. Utilização dos monofilamentos de Semmes-Weisntein na avaliação de sensibilidade dos membros superiores de pacientes hansenianos atendidos no Distrito Federal 1. 1999;24(2):121–8.
  27. Marciano L, Garbino JA. Comparação de técnicas de monitoração da neuropatia hanseniana: teste de sensibilidade e estudo de condução nervosa. 2016;(January 1994).
  28. Wang F, Zhang J, Yu J, Liu S, Zhang R, Ma X, et al. Review Article Diagnostic Accuracy of Monofilament Tests for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2017;2017.
  29. Rod R. Seeley, Trent D. Stephens, Philip Tate-Anatomia & Fisiologia -Lusociência (2003).pdf.
  30. Rajan S, Campagnolo M, Callaghan B, Gibbons CH. Sudomotor function testing by electrochemical skin conductance: does it really measure sudomotor function? Clinical Autonomic Research. 2018;1–9.
  31. Novak P. Electrochemical skin conductance correlates with skin nerve fiber density. Front Aging Neurosci. 2016;8(AUG):1–8.
  32. BIPM. Bureau International des Poids et Mesures. <https://www.bipm.org/en/home>.
  33. Chae CS, Park GY, Choi YM, Jung S, Kim S, Sohn D, et al. Rapid, objective and non-invasive diagnosis of sudomotor dysfunction in patients with lower extremity dysesthesia: A cross-sectional study. Ann Rehabil Med. 2017;41(6):1028–38.
  34. VELOSO DLC. FUNÇÃO SUDOMOTORA AVALIADA POR CONDUTÂNCIA ELETROQUÍMICA DA PELE EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1. 2020.
  35. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims guidance for industry. Fed Regist, editor. 2009. 65132 p.
  36. Byrom B, Elash CA, Eremenco S, Bodart S, Muehlhausen W, Platko J V., et al. Measurement Comparability of Electronic and Paper Administration of Visual Analogue Scales: A Review of Published Studies. Ther Innov Regul Sci [Internet]. 2022;56(3):394–404. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00376-2>

37. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. *Circulation*. 1993;88(3):837–45.
38. BRASIL. Guia de vigilância em Saúde [Internet]. 1ª edição atualizada 2016 p. 773. Available from:  
[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_1ed\\_atual.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf)
39. Fernández-Torres R, Ruiz-Muñoz M, Pérez-Panero AJ, García-Romero J, González-Sánchez M. Instruments of Choice for Assessment and Monitoring Diabetic Foot: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(2):602.
40. Gin H, Baudoin R, Raffaitin CH, Rigalleau V, Gonzalez C. Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation. *Diabetes Metab*. 2011;
41. 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(6):391–8.
42. Liu X, Xu Y, An M, Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):1–16.
43. Helena W Rodbard DR. Biosynthetic Human Insulin and Insulin Analogs. *Am J Ther*. 2020;27(1):e42–51.
44. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: Getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(7):385–99.
45. Lin R, Brown F, James S, Jones J, Ekinci E. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2021;38(5):1–18.
46. Indrabhushan Singh, Chaithanya Reddy, Arushi Gahlot Saini, Devi Dayal, Indar Kumar Sharawat, Ananthanarayanan Kasinathan, Naresh Sachdeva, Savita Attri NS. Prevalence of peripheral neuropathy and associated risk factors in children with type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(2):287–92.
47. N Shevchenko, O Tsiura, H Shlieienkova, N Panko TK. COMORBIDITY OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH OTHER CHRONIC PATHOLOGY IN CHILDREN. *Georg Med News*. 2021;312:78–82.
48. Markle-Reid M, Ploeg J, Fraser KD, Fisher KA, Bartholomew A, Griffith LE, et al. Community Program Improves Quality of Life and Self-Management in Older Adults

- with Diabetes Mellitus and Comorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(2):263–73.
49. Jessica Lucier; Ruth S. Weinstock. *Type 1 Diabetes.* StatPearls Publishing. 2023.
  50. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type I diabetic patients on intensified treatment: A randomized study. *Diabetes Care.* 2000;23(9):1232–5.
  51. Elizabeth A Doyle, Stuart A Weinzimer, Amy T Steffen, Jo Ann H Ahern, Miranda Vincent WVT. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. 2004;27(7):1554–8.
  52. Perry L, James S, Gallagher R, Dunbabin J, Steinbeck K, Lowe J. Supporting patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion therapy: Difficulties, disconnections, and disarray. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(4):719–24.
  53. Lynn Ang, Mamta Jaiswal, Brian Callaghan, David Raffel, Morton B Brown RP-B. Sudomotor Dysfunction as a Measure of Small Fiber Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Aut Neurosci.* 2017;205:87–92.
  54. Oh TJ, Song Y, Jang HC, Choi SH. SUDOSCAN in Combination with the Michigan Neuropathy Screening Instrument Is an Effective Tool for Screening Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Metab J.* 2022;46(2):319–26.
  55. Binns-Hall O, Selvarajah D, Sanger D, Walker J, Scott A, Tesfaye S. One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot. *Diabet Med.* 2018;35(7):887–94.
  56. Suchitra Dube, Sandip M. Hulke, Santosh L. Wakode, Sagar Khadanga, Avinash E. Thakare, Rajay N. Bharshankar AP. Effectiveness of Semmes Weinstein 10 gm monofilament in diabetic peripheral neuropathy taking nerve conduction and autonomic function study as reference tests. *J Fam Med Prim Care [Internet].* 2022;11(10):6204–8. Available from: <http://www.jfmpc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aulast=Faizi>
  57. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Yamashita Y, Tamura T, Ohshita K, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications.* 2005;19(1):47–53.

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

### Versão para o paciente

#### ANEXO II - INSTRUMENTO DE MICHIGAN PARA O RASTREIO DE NEUROPATIA

**A. História** (A ser preenchido pela pessoa com Diabetes Mellitus)

Por favor, dispense alguns minutos a responder às perguntas que se seguem acerca da sensibilidade nas suas pernas e pés. Escolha “Sim” ou “Não” consoante a forma como se sente habitualmente. Obrigado.

- |   |   |
|---|---|
| 1. Sente as suas pernas e/ou pés dormentes?   | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 2. Costuma sentir algum tipo de dor “tipo queimadura/ardor” nas suas pernas e/ou pés?     | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 3. Os seus pés são demasiado sensíveis ao toque?  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 4. Costuma ter câibras musculares nas suas pernas e/ou pés?                               | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 5. Costuma sentir picadas nas suas pernas e/ou pés?                                       | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 6. Dói-lhe quando as roupas da cama tocam na sua pele?                                    | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 7. Quando entra na banheira ou chuveiro é capaz de distinguir a água quente da água fria? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 8. Alguma vez teve uma ferida aberta nos seus pés?  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 9. O seu médico alguma vez lhe disse que tem neuropatia diabética?                        | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 10. Sente fraqueza generalizada a maioria do tempo?                                       | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 11. Os seus sintomas agravam-se à noite?  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 12. As suas pernas doem-lhe quando anda?  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 13. Consegue sentir os seus pés quando anda?  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 14. A pele dos seus pés é tão seca que estala e abre fissuras?                            | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| 15. Já sofreu uma amputação?  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |



**INSTRUMENTO DE MICHIGAN PARA O RASTREIO DE NEUROPATIA**

**B. Exame físico (A ser preenchido pelo profissional de saúde)**

1. Aparência dos pés

**Direito**

a. Normal     0 Sim         1 Não

b. Em caso negativo, selecione tudo o que se aplica:

Deformidades                   

Pele seca, calosidades       

Infeção                           

Fissura                           

Outros                            

Especifique: \_\_\_\_\_

**Esquerdo**

Normal     0 Sim         1 Não

Em caso negativo, selecione tudo o que se aplica:

Deformidades                   

Pele seca, calosidades       

Infeção                           

Fissura                           

Outros                            

Especifique: \_\_\_\_\_

**Direito**

2. Ulceração                    Ausente                    Presente

0                             1

**Esquerdo**

Ausente                    Presente

0                             1

3. Reflexos no tornozelo

Presente	Presente/ Reforço	Ausentes
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1

Presentes	Presentes/ Reforço	Ausentes
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1

4. Percepção da vibração no *halux*

Presente	Diminuída	Ausente
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1

Presente	Diminuída	Ausente
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1

5. Monofilamento

Normal	Reduzida	Ausente
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1

Normal	Reduzida	Ausente
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1

Assinatura: \_\_\_\_\_

Pontuação total \_\_\_\_\_ /10 Pontos

## ANEXO B - FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA E DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

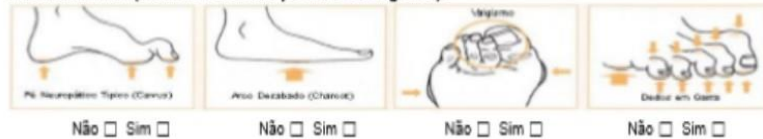
Avaliação de Neuropatia e Doença Arterial Periférica - Ambulatório de Especialidade

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):

Monofilamento (ausente em qualquer área de teste)\*  Não  Sim

\* Áreas de testes: 1<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> metatarsos e hálux bilateralmente (assinalar)

### 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:

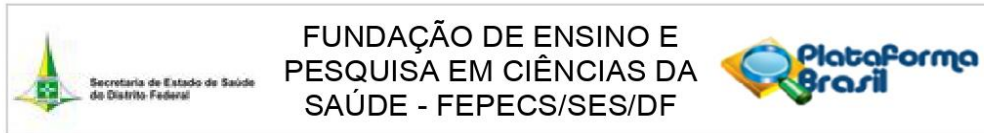
	Pontuação	Escore
Você sente ?	<input type="checkbox"/> Queimação, dormência ou formigamento: 2 pontos <b>QU</b> <input type="checkbox"/> Fadiga, câimbras ou dor (facada, pontada): 1 ponto <input type="checkbox"/> Assintomático (passe para o exame neurológico): 0 ponto	
Qual o local mais frequente ?	<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 ao reforço: 1 ponto para cada pé <input type="checkbox"/> Presente: 0 ponto	
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		

Ficha clínica confeccionada com base no Termo de Cooperação Técnico-Científico assinado entre a SBD-DF e SES-DF, em 21 de junho de 2012.  
 Pedrosa HC, Tavares BF, Balg MGC, Batista MCP, Carvalho PB. Programa Passo a Passo - Fichas clínicas. Em: Pedrosa HC, Vilar L, Boulton AIM (Eds).  
 Em: Neuropatias e Pé Diabético. AC Farmacêutica, Rio de Janeiro, 2014 pp 298-304

## ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Métodos não-invasivos para Rastreamento para Neuropatia Diabética

**Pesquisador:** Danyelle Lorrane Carneiro Veloso

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 66081022.2.0000.5553

**Instituição Proponente:** Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

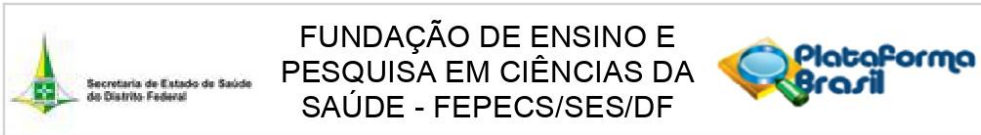
#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.069.766

#### Apresentação do Projeto:

1. Tipo de Projeto:- presente estudo utilizará a técnica de delineamento de pesquisa para teste diagnóstico, do tipo longitudinal e analisando sensibilidade e especificidade dos testes aplicados à uma coorte (pacientes com DM 1). Projeto de doutorado em enfermagem pela UNB.
2. Instituição Proponente: Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação - UNB, SES é coparticipante.
3. Trata-se de um Estudo Multicêntrico?  
( ) Sim (x ) Não
4. Se Multicêntrico, qual a origem? Não se aplica.  
( ) Nacional ( ) Internacional
5. Se Internacional, qual o país de origem da Pesquisa? Não se aplica.
6. A pesquisa é patrocinada ou de financiamento próprio?  
( ) Patrocinada (x) Financiamento Próprio
7. Se for pesquisa patrocinada, citar o(s) patrocinador (es): Não se aplica.
8. Qual o tamanho da amostra a ser estudada na SES-DF? 60 participantes.
9. Citar TODOS os locais da SES-DF onde a pesquisa será realizada: Ambulatório de Referência para DM da Região Centro Norte e Centro Sul de Brasília.
10. Qual a População que será estudada:  
( ) RNs

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.069.766

- ( ) Lactentes
- ( ) Crianças
- ( ) Adolescentes
- (x) Adultos
- ( ) Idosos

11. Envolve População em situação de vulnerabilidade? Não.

12. Hipótese(s): "Diante do exposto, surge a necessidade de identificar diferentes possibilidades de identificação precoce de neuropatias periféricas em pacientes com DM através de sinais pré-clínicos, por meio de processos não-invasivos."

13. Critério de Inclusão: " Serão realizadas a avaliação funcional e os testes em indivíduos com idade entre 18 e 60 anos, de ambos os gêneros, com DM 1, que aceitarem participar do projeto e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com diagnósticos até 18 anos, em tratamento com as mesmas insulinas há 12 meses ou mais.

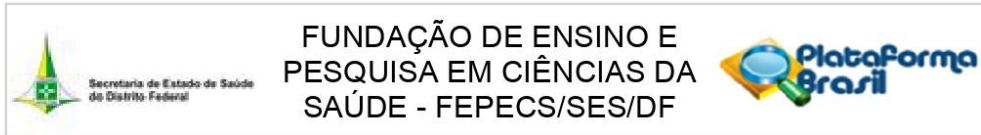
14. Critério de Exclusão: "Para finalidade deste estudo, serão excluídos indivíduos que apresentam outras doenças de base que também podem levar à alteração da função sudomotora, como outras síndromes metabólicas, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, neuropatia de fibras pequenas, polineuropatia distal simétrica, doença de Fabry, amiloidose, fibrose cística [CF] e doença renal crônica, sem histórico de doença crônica (câncer, neuropatias, hanseníase e doenças degenerativas), sem gestação nos últimos 12 meses. Serão também excluídos pacientes que já apresentam ulcerações ou amputações de membros por comprometimento do DM, visto que se pretende avaliar a capacidade de rastreamento de indivíduos com risco para NDP."

15. Breve relato metodológico: " O objetivo deste estudo foi avaliar diferentes possibilidades diagnósticas não invasivas para sinais e sintomas pré-clínicos para NPD. O presente estudo utilizará a técnica de delineamento de pesquisa para teste diagnóstico, através do método de acurácia, do tipo longitudinal e analisando sensibilidade e especificidade dos testes aplicados à uma coorte (pacientes com DM 1). Resultados Esperados: Espera-se que o monofilamento de Semmes-Weinstem (S-W), estesiometro, seja capaz de detectar sintomas pré-clínicos do NPD em igual proporção aos diagnosticados com neuropatia diabética pelo Sudoscan®."

**Objetivo da Pesquisa:**

"O objetivo deste estudo consiste em comparar os resultados dos testes com monofilamento S-W (estesiometro) e Sudoscan®, aplicados aos indivíduos

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.069.766

diagnosticados com DM1, ao longo dos últimos cinco anos, aproximadamente, de modo a evidenciar que alterações neuropáticas distais de fibras finas que levam a disfunção sudorípara, precede perdas de sensibilidades, evidenciadas pelo teste com estesiômetro. Sendo, portanto a medida da CEP através do Sudoscan®, um teste capaz de diagnosticar sintomas pré-clínicos de NDP.

#### Objetivos Específicos

Avaliar a relação entre perda da sensibilidade na neuropatia diabética, através do método usual (Michigan Neuropathy Screening Instrument e teste com estesiômetro), e comprometimento das glândulas sudoríparas através do Sudoscan®, por meio da análise estatística dos dados.

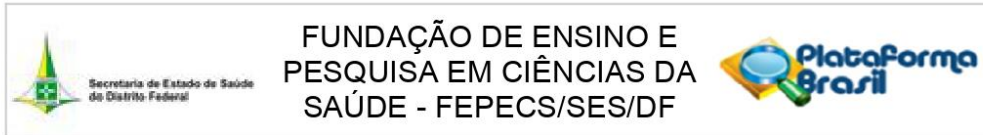
Identificar entre os indivíduos classificados sem risco para NDP, pela estesiometria, quantos deles apresentam comprometimento sudomotor conforme rastreamento do Sudoscan®.

Comparar os resultados do SUDOSCAN com o teste padronizado de diagnóstico de neuropatia periférica diabética, pela SES-DF, em pacientes com DM tipo 1, pela análise estatística dos dados."

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"O presente estudo envolve métodos de rastreamento de sinais subclínicos de neuropatia diabética, são testes não invasivos, sendo a primeira etapa o Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), um teste já validado e aplicado na rotina de rastreamento dos pacientes pela Secretaria de Saúde do DF, na unidade escolhida para local de coleta. A avaliação de Perda de Sensibilidade Protetora (PSP), é feita com estesiômetro que gera um estímulo tátil indolor, nos pés, permitindo assim a determinação de presença ou ausência de sensibilidade. O segundo teste será realizado com o equipamento SUDOSCAN, o qual verifica de forma rápida (2 min), não dolorosa e não invasiva a função das glândulas sudoríparas através da eletrocondutância dos íons de cloreto na pele, não provocando qualquer sensação de choque ao paciente. O teste da função sudomotora para avaliação de lesão neuropática autonômica é recomendado pela American Diabetes Association (ADA). O risco deste trabalho será o de constrangimento do participante ao ser questionado sobre dados de sua doença, e ainda a possibilidade de desconforto devido a lembranças pouco agradáveis. Para minimizar os desconfortos não haverá identificação nominal dos participantes no estudo, assim o anonimato e o sigilo serão assegurados, bem como, a entrevista pode ser interrompida a qualquer momento por solicitação do participante. Além disso, o Centro

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.069.766

Especializado em Diabetes, Obesidade e Hipertensão Arterial (CEDOH) conta com equipe de saúde mental composta por psicólogos que já realizam acompanhamento dos sujeitos da pesquisa, tendo em vista que esses já são pacientes regulares da unidade. Dessa maneira, caso o sujeito da pesquisa sinta-se contrariado durante a entrevista e optar por interrompê-la poderá sinalizar desejo de acompanhamento com a equipe de saúde mental do serviço. Essa opção será explicada no início da coleta bem como registrado no TCLE. A equipe executora se compromete com o sigilo absoluto sobre a identidade dos sujeitos da pesquisa. A preservação da confidencialidade e segurança contra o vazamento das informações serão garantidas e não serão coletadas informações pessoais que possam identificar o participante de pesquisa, sendo criados códigos numéricos exclusivos para esse estudo, para cada participante que for incluído. Assim, somente a pesquisadora principal, e equipe autorizada, terá acesso aos dados e os mesmos serão arquivados em computador protegido por senha pessoal.

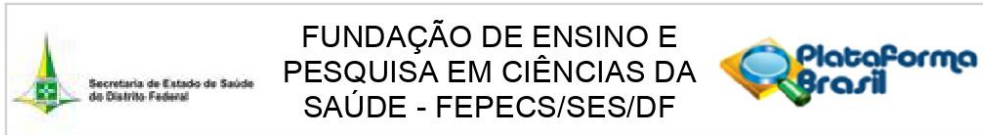
**Benefícios:**

Conforme novas terapias específicas se tornam disponíveis para o tratamento da neuropatia, será importante buscar outra triagem rápida, indolor e confiável para detecção de NDP. Considerando a dificuldade para diagnóstico da neuropatia subclínica através de métodos não invasivos convencionais (LANTING et al., 2020). Esse estudo pretende mostrar novas alternativas para predição de sinais pré-clínicos de neuropatia diabética, mais sensíveis, podendo assim antecipar agravamentos importantes. O aprimoramento de tecnologias não-invasivas facilita o surgimento de novas ferramentas de triagem, otimizando os protocolos já existentes na instituição.

Considerando o grande impacto das complicações da neuropatia diabética, tanto para o indivíduo quanto em termos de saúde pública, a disponibilidade de testes simples e não invasivos para seu rastreamento pode prevenir a progressão precoce dessas complicações, melhorando sua qualidade de vida do indivíduo e prevenção de comorbidades.

Dessa forma, além de subsidiar pesquisas acadêmicas e o conteúdo científico para contribuir com a atividade dos profissionais da área, esse estudo permitirá um diagnóstico precoce da neuropatia de fibras finas em pacientes portadores de DM. Como para ambos os testes o resultado será instantâneo o indivíduo terá acesso a essa informação no momento da consulta. Contatos para possíveis dúvidas futuras que possam surgir no período da coleta serão disponibilizados no TCLE (via do sujeito da pesquisa)."

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.069.766

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Em PARECER\_CONSUBSTANCIADO\_CEP\_6020653, datado de 25 de Abril de 2023, foram geradas as seguintes pendências:

1- Apresentar carta resposta devidamente estruturada: explicar pendência por pendência na carta resposta inclusive fazendo referência ao texto antigo, apontando o texto novo corrigido e número da página que a correção foi feita. A forma como a pesquisadora apresentou a carta resposta inviabiliza a análise das pendências. Tendo em vista se tratar de muitas pendências, algumas complexas que necessitam de explicações como por exemplo as pendências sobre metodologia do projeto, sobre as evidências científicas, os registros da ANVISA etc.

Por tal motivo foram mantidas as pendências abaixo:

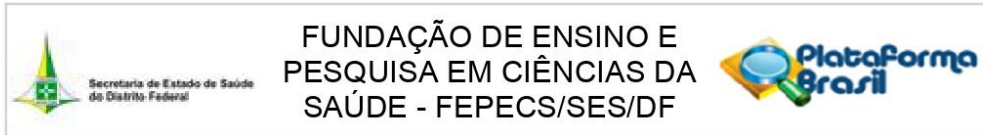
A) Referente aos riscos -

A-1- Reescrever adequadamente o tópico referente aos riscos da pesquisa considerando os riscos psicológicos e confidencialidade dos dados, pois não foram apresentados de forma satisfatória; descrever quais as formas de minimizá-los. Os riscos físicos foram descritos de forma satisfatória, porém é necessário acrescentar esses outros riscos:

A sugestão para a minimização do risco psicológico é que a pesquisadora garanta, ao participante que necessitar, acompanhamento da equipe da saúde mental. Identifique a rede de apoio referente a saúde mental para pactuar o fluxo dos casos, ou mesmo o recrutamento de um (a) psicólogo para compor a equipe de pesquisa, pois é de responsabilidade da pesquisadora garantir que os mesmos sejam assistidos. Tal informação deverá ser descrita também no TCLE, para que os participantes saibam que terão direito ao acompanhamento se precisarem, bem como a forma em que se dará. Informar também este fluxo na metodologia do projeto para alinhamento das condutas a serem adotadas, pois se trata de um estudo de longo prazo. Caso já exista o referido atendimento aos participantes na rede SES é importante descrever como a pesquisadora irá apontar e garantir o acesso dos participantes que necessitarem (informar no TCLE e metodologia).

Referente aos riscos de confidencialidade e vazamento de informações, como sugestão, a pesquisadora poderá trazer no texto referente a forma de minimizar tal situação: A preservação da confidencialidade e segurança contra o vazamento das informações serão garantidas e não serão expostas informações pessoais que possam identificar o participante de pesquisa, criando-se códigos numéricos exclusivos para esse estudo, para cada participante que for incluído. Assim, somente a pesquisadora principal, e equipe

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.069.766

autorizada, terá acesso aos dados e os mesmos serão arquivados em computador protegido por senha pessoal.

Obs. Realizar a alteração no projeto brochura, projeto básico- Plataforma Brasil e TCLE (Norma Operacional nº 001/2013-MS/CNS - cap.3 do protocolo de pesquisa item 3.4: 7 e 12. (Resolução CNS/MS nº 466/2012, item V)).

**B) Referente aos benefícios**

B-1- Reescrever os benefícios da pesquisa tendo em vista seus objetivos e por se tratar de uma pesquisa de longo prazo. É importante lembrar que o participante precisa saber dos resultados de seus testes/exames, as condutas que poderão ser adotadas com a finalidade de se evitar complicações futuras, pois esse será o real ganho direto, isto é: o que realmente irá mudar na vida do paciente ao aceitar participar da pesquisa. Em se detectando alterações, esclarecer de que forma será informado ao participante de pesquisa e quais as medidas que serão tomadas para tratamento da condição detectada.

**C) Referente a metodologia**

C-1- Informar na metodologia do projeto, tendo em vista a alteração do objetivo da pesquisa que visa "comparar os resultados dos testes não-invasivos aplicados aos indivíduos diagnosticados com DM1, ao longo dos anos, de modo a evidenciar que alterações neuropáticas distais de fibras finas que levam a disfunção sudorípara precede perdas de sensibilidades evidenciadas pelo teste com monofilamento" que condutas poderão ser adotadas em caso de percepção de alteração dos exames, visando antecipar agravamentos importantes.

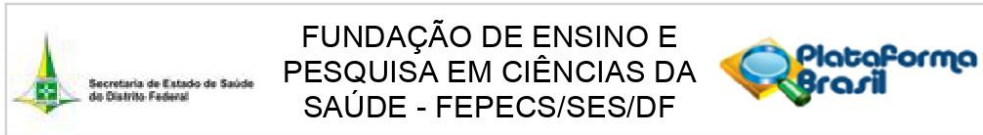
C-2- Informar também na metodologia como e quando será a comunicação dos resultados dos exames aos participantes. Não existe nenhuma informação referente a feedback para o participante, importante detalhe a ser considerado pela pesquisadora, tendo em vista que devem existir expectativas por parte dos participantes que serão acompanhados por longo tempo.

C-3- Informar o tempo de duração da pesquisa, por quanto tempo os participantes serão acompanhados, inclusive para que o participante de pesquisa possa ter maior autonomia pra decidir participar ou não, tendo em vista se tratar de um estudo longitudinal.

Obs. Realizar a alteração no projeto brochura, projeto básico- Plataforma Brasil e TCLE. Todos os apontamentos referente a metodologia estão baseados na Resolução nº 466/2012 XI - do pesquisador responsável - XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. XI.2 - Cabe ao pesquisador: c)desenvolver o projeto

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br





Continuação do Parecer: 6.069.766

conforme delineado e Norma Operacional nº 001/2013-MS/CNS - cap.3 do protocolo de pesquisa.

D)Referente ao TCLE

D-1- Reescrever o TCLE, tendo em vista as pendências apontadas acima referente aos riscos, benefícios e metodologia: informar como será feito a devolução referente aos resultados dos exames realizados, as condutas que poderão ser adotadas, deixar claro aos participantes todos os benefícios diretos que eles terão, informar quanto tempo se dará a pesquisa, quanto tempo eles serão acompanhados.

D-2- Retirar do texto do TCLE a informação de que haverá análise de prontuários, tendo em vista o que a pesquisadora informa em carta resposta Parecer Consubstanciado CEP/FEPECS nº 5.853.966 "C-7 - resposta: A coleta se dará por meio de entrevistas e exame físico dos participantes conforme descrito no parágrafo 5 pagina 7, onde se lê: "Os dados serão coletados através de entrevistas com os sujeitos e aplicação de testes não invasivos para rastreamento e acompanhamento de neuropatia periférica (n=60).".

D-3- Adicionar um campo de rubrica ao TCLE na 1ª página, tendo em vista possuir 2 folhas.

Resolução CNS MS 466/2012, item IV, d) ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Em ambas as vias deverão constar o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local e da CONEP, quando pertinente.

E)Referente às pendências apontadas em parecer anterior "J) Referente aos objetivos - "

E-1- Responder aos questionamentos:

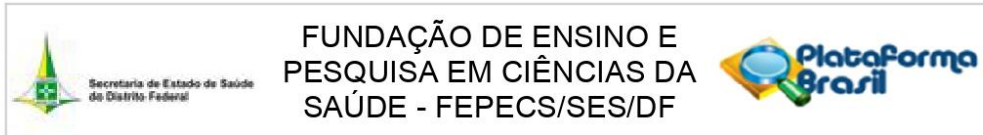
"apresentar a evidência sobre o uso de tal monofilamentos na NDP, os resultados da literatura, e com qual método diagnóstico se pretende comparar a acurácia, qual método é considerado padrão ouro.

E-2- Apresentar o registro dos monofilamentos de menor gramatura na ANVISA e apresentar protocolo do MS ou SES DF com o uso desse dispositivo para o DM.

E-3- Apresentar registro na ANVISA dos métodos não invasivos para detecção da NPD e apresentar protocolo do MS ou SES DF com o uso desse dispositivo para o DM.

Após avaliação da documentação apresentada segue o relato:

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.069.766

A pesquisadora apresentou a carta resposta conforme solicitado.

A) Referente aos riscos -

A-1- Pendência atendida.

B) Referente aos benefícios

B-1- Pendência atendida.

C) Referente a metodologia

C-1- Pendência atendida.

C-2- Pendência atendida.

C-3- Pendência atendida.

D)Referente ao TCLE

D-1- Pendência atendida.

D-2- Pendência atendida.

D-3- Pendência atendida.

E)Referente às pendências apontadas em parecer anterior "J) Referente aos objetivos - "

E-1- Pendência atendida.

E-2- Pendência atendida.

E-3- Pendência atendida.

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

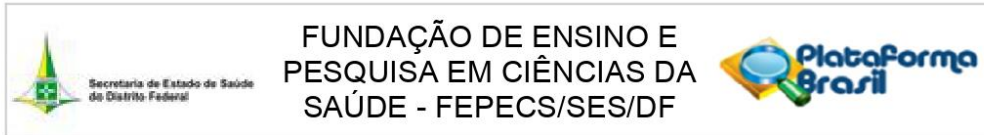
PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1952858.pdf:11/05/2023 16:23:54;

CARTA\_DE\_RESPOSTA\_a\_PENDENCIAS.pdf:11/05/2023 16:23:20;

projeto detalhado\_brochura.pdf:11/05/2023 16:22:02;

TCLE\_novo.pdf:11/05/2023 16:20:32.

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.069.766

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

Projeto aprovado.

\*\*\* A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e de que os dados obtidos na mesma deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

Cabe, ainda, ao pesquisador:

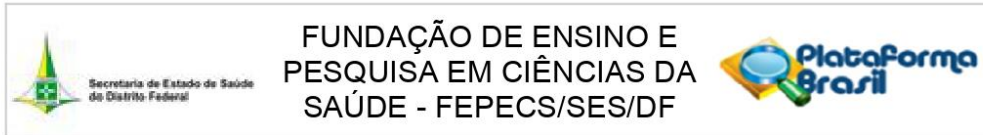
- a) desenvolver o projeto conforme delineado;
- b) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- c) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- d) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- e) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- f) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1952858.pdf	11/05/2023 16:23:54		Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_a_PENDENCIAS.pdf	11/05/2023 16:23:20	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado_brochura.pdf	11/05/2023 16:22:02	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_novo.pdf	11/05/2023 16:20:32	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 6.069.766

Ausência	TCLE_novo.pdf	11/05/2023 16:20:32	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Outros	curriculo_lattes_raira.pdf	20/03/2023 18:37:42	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Outros	Curriculo_Danyelle_Lorrane_Carneiro_Veloso.pdf	20/03/2023 18:34:50	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Outros	termo_de_anuencia_em_cooparticacao.pdf	14/03/2023 19:15:59	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2231419.pdf	09/02/2023 19:58:07	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_UNB.pdf	05/12/2022 14:51:00	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	carta_de_encaminhamento.pdf	27/09/2022 16:10:48	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso_do_pesquisador.pdf	27/09/2022 16:04:34	Danyelle Lorrane Carneiro Veloso	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 19 de Maio de 2023

Assinado por:  
**Maria Cristina de Paula Scandiuzzi**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-907  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br