



Universidade de Brasília

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

FRANASSIS BARBOSA DE OLIVEIRA

**OPÇÕES DIAGNÓSTICAS NO MONITORAMENTO DE NEUROPATIAS
DIABÉTICAS: EM BUSCA DE PARÂMETROS PARA TOMADA DE DECISÕES
CLÍNICAS**

**BRASÍLIA
2015**



Universidade de Brasília

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

FRANASSIS BARBOSA DE OLIVEIRA

**OPÇÕES DIAGNÓSTICAS NO MONITORAMENTO DE NEUROPATIAS
DIABÉTICAS: EM BUSCA DE PARÂMETROS PARA TOMADA DE DECISÕES
CLÍNICAS**

Tese apresentada como exigência para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde.

Linha de Pesquisa: Saúde, Funcionalidade, Ocupação e Cuidado.

Orientador: Prof. Dr. Emerson Fachin Martins

Coorientador: Profa. Dra. Clarissa Cardoso dos Santos Couto Paz

**BRASÍLIA
2015**

**OPÇÕES DIAGNÓSTICAS NO MONITORAMENTO DE NEUROPATIAS
DIABÉTICAS: EM BUSCA DE PARÂMETROS PARA TOMADA DE DECISÕES
CLÍNICAS**

FRANASSIS BARBOSA DE OLIVEIRA

TESE APRESENTADA E AVALIADA EM: ____/____/____

NOTA: _____

Prof. Dr. Emerson Fachin Martins
Orientador

Prof. Dr. João Luiz Quagliotti Durigan
Membro vinculado ao PPCCTS e professor da FCE/UnB

Prof. Dr. Felipe Augusto dos Santos Mendes
Membro não vinculado ao PPGCTS e professor da FCE/UnB

Profa. Dra. Luísiane de Ávila Santana
Membro não vinculado ao PPGCTS e professora da FCE/UnB

Profa. Dra. Christine Azevedo Coste
Membro não vinculado ao PPGCTS e professora visitante do LIRMM-INRIA (França)

Prof. Dr. João Paulo Chieregato Matheus
Membro suplente vinculado ao PPGCTS e professor da FCE/UnB

**BRASÍLIA
2015**

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à Deus e minha família, em especial às minhas amadas esposa e filhas, por conhecerem e fazerem parte de minha trajetória e novamente me permitirem viver esse grande momento de realização.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por manter minha perseverança e fé;

Aos meus pais, Francisco de Assis Oliveira e Maria das Graças Barbosa Oliveira, pelos exemplos de luta e apoio sempre;

Ao meu irmão Francismar Barbosa de Oliveira, pela amizade, companheirismo e pelas palavras de motivação em cada momento dessa jornada;

Ao orientador Prof. Dr. Emerson Fachin Martins, por compartilhar sua experiência, pela lealdade e confiança;

À coorientadora Profa. Dra. Clarissa Cardoso dos Santos Couto-Paz, pelo apoio, incentivo e exemplo de comprometimento e amor por seu ofício;

Aos Prof. Dr. Carlos Julio Tierra-Criollo e Dr. Henrique Resende Martins pelo compartilhamento do NeuroStim, de conhecimentos e experiências, mas principalmente pela cordialidade e simplicidade em nossos encontros presenciais;

À Renata Costa de Miranda Santos, pelos ensinamentos, carinho e disponibilidade durante o primeiro contato com o NeuroStim em Belo Horizonte;

Aos estudantes de Fisioterapia que participaram das coletas e da produção Kárenn Klycia Pereira Botelho, Arthur Rodrigues e Diego Igor de Oliveira Azevedo;

Aos amigos e companheiros durante as viagens, estudos e compartilhamentos de angústias e sonhos Thiago Vilela Lemos, Flávia Martins Gervásio, Gabrielly Craveiro Ramos, Denise Tonasso, Michelle Rabelo e Monike Camargos;

Aos colegas de trabalho, pelo apoio;

Às minhas famílias “francana” e “itaberina”;

Aos voluntários que participaram do estudo, pela colaboração, atenção e paciência durante as coletas;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) e à CAPES pela concessão de bolsa para doutorado (Edital 08/2012); ao CNPq (processo:458671/2013-4, pela concessão de bolsas aos estudantes Kárenn e Diego Igor) e CNPq-FAPDF-ProIC-UnB (pela concessão de bolsa ao estudante Arthur Rodrigues);

A todos que direta ou indiretamente participaram da conclusão desse trabalho;

E enfim a quem me faz tudo ter sentido: minha família! Obrigado Aline por ser a expressão do amor em pessoa, Marcela e Luiza pelo carinho e ternura. Amo vocês!

*“...quando você errar o caminho, recomece.
Pois assim você descobrirá que ser feliz não é ter uma vida perfeita.
Mas usar as lágrimas para irrigar a tolerância.
Usar as perdas para refinar a paciência.
Usar as falhas para lapidar o prazer.
Usar os obstáculos para abrir as janelas da inteligência...”*

Fernando Pessoa

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Estrutura e função das entradas somatossensoriais.....	03
1.2	Condução de informação somestésica.....	05
1.3	Neuropatias diabéticas.....	09
1.4	Alternativas para o diagnóstico das neuropatias.....	14
1.4.1	Alternativas diagnósticas de aplicação complexa (eletroestimulação diagnóstica).....	15
1.4.2	Alternativa de fácil aplicação (<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i>) e adaptação transcultural.....	22
1.4.3	Alternativa mais comumente usada por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais (estesiometria por monofilamentos).....	25
2.	OBJETIVOS.....	28
2.1	Objetivo geral.....	28
2.2	Objetivos específicos.....	28
3.	METODOLOGIA.....	29
3.1	Método para sistematização das evidências para uma alternativa diagnóstica de maior acurácia e precisão (aplicação mais complexa).....	29
3.1.1	Crerios de elegibilidade.....	29
3.1.2	Estratégias de busca.....	30
3.1.3	Identificação e seleção das referências.....	30
3.1.4	Identificação e seleção das referências.....	32
3.1.5	Extração sistemática das informações.....	32
3.2	Método para busca de parâmetros de uso da alternativa diagnóstica de aplicação mais complexa.....	34
3.2.1	Participantes.....	34
3.2.2	Procedimentos para eletrodiagnóstico pelo NeuroStim.....	35
3.2.3	Procedimentos para correlacionar o contingente de tipos de percepções autorrelatadas por frequência de estimulação.....	49
3.2.4	Análise estatística.....	49
3.3	Método para adaptação transcultural e confiabilidade da alternativa diagnóstica de mais fácil aplicação.....	50
3.3.1	O <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> (MNSI).....	51
3.3.2	Tradução e adaptação transcultural.....	51
3.3.3	Síntese.....	52
3.3.4	Retrotradução.....	52
3.3.5	Revisão por comitê de especialistas.....	52
3.3.6	Pré-teste.....	53
3.3.7	Testes de confiabilidade interexaminadores e intertestes.....	54
3.3.8	Processamento e análise estatística.....	55
3.4	Método para avaliação do comportamento das medidas obtidas pelas diferentes técnicas de diagnóstico da função nervosa periférica tendo por referência a técnica mais comumente utilizada por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.....	56
3.4.1	Participantes.....	56
3.4.2	Procedimentos.....	57
3.4.3	Análise estatística.....	60
4	RESULTADOS.....	62

4.1	Resultados da sistematização das evidências para uma alternativa diagnóstica de maior acurácia e precisão, porém de aplicação mais complexa.....	62
4.2	Resultado da busca de parâmetros de uso da alternativa diagnóstica de aplicação mais complexa.....	72
4.2.1	Percepções autorrelatadas.....	73
4.2.2	Estimulação elétrica senoidal em diferentes frequências.....	74
4.3	Resultado da adaptação transcultural e confiabilidade da alternativa diagnóstica de mais fácil aplicação.....	77
4.3.1	Tradução e adaptação transcultural.....	77
4.3.2	Testes de confiabilidade.....	78
4.4	Resultado da avaliação do comportamento das medidas obtidas pelas diferentes técnicas de diagnóstico da função nervosa periférica tendo por referência a técnica mais comumente utilizada por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.....	81
5	DISCUSSÃO.....	85
5.1	Discussão da sistematização das evidências para uma alternativa diagnóstica de maior acurácia e precisão, porém de aplicação mais complexa.....	85
5.2	Discussão da busca de parâmetros de uso da alternativa diagnóstica de aplicação mais complexa.....	91
5.3	Discussão da adaptação transcultural e confiabilidade da alternativa diagnóstica de mais fácil aplicação.....	96
5.4	Discussão da avaliação do comportamento das medidas obtidas pelas diferentes técnicas de diagnóstico da função nervosa periférica tendo por referência a técnica mais comumente utilizada por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.....	98
6	CONCLUSÕES.....	101
7	REFERÊNCIAS.....	103
	APÊNDICES.....	113
	APÊNDICE 1. Ficha de avaliação utilizada na coleta de dados.....	113
	APÊNDICE 2. Autorização do <i>Michigan Diabetes Research and Training Center</i> , da Universidade de Michigan (EUA), para adaptação transcultural do <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i>	119
	ANEXOS.....	120
	ANEXO 1 Artigo publicado na Conference Proceedings - IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.....	120
	ANEXO 2. Manuscrito submetido à Revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria....	125
	ANEXO 3. Aprovação em comitê de ética em pesquisa.....	145

RELAÇÃO DE FIGURAS

Figura 1.	Ilustração de um recorte tridimensional e ampliado da pele com destaque para os receptores cutâneos.....	04
Figura 2.	Vista anterior e posterior com dermatômos e segmentos espinhais correspondentes.....	06
Figura 3.	Diferentes espessuras dos axônios aferentes primários.....	07
Figura 4.	Esquema das principais vias ascendentes somestésicas divididas em sistemas protopático e epicrítico.....	09
Figura 5.	Ilustração do microambiente em que ocorre o suprimento vascular de um nervo periférico.....	11
Figura 6.	Visão simplificada do sistema nervoso periférico.....	13
Figura 7.	Apresentação clínica de neuropatias de fibras de grosso e pequeno calibres.....	15
Figura 8.	Exemplos de (A) corrente direta; (B) corrente pulsada monofásica; (C) corrente pulsada bifásica simétrica balanceada; (D) corrente pulsada bifásica simétrica não-balanceada; e (E) corrente pulsada bifásica assimétrica não-balanceada.....	17
Figura 9.	Características tempo-dependentes da corrente pulsada.....	18
Figura 10.	Modo de corrente interrompida com rampa de subida e de descida.....	18
Figura 11.	Fluxograma que esquematiza a sequência de procedimentos decorrentes da estratégia de busca e seleção dos artigos, informando as razões de exclusão.....	31
Figura 12.	Fotografia obtida durante aplicação em que se pode observar o ambiente em que o Sistema NeuroStim foi aplicado.....	36
Figura 13.	Fotografia do ambiente (laboratório) preparado para iniciar a coleta.....	36
Figura 14.	Fotografia mostrando o termômetro utilizado para avaliação da temperatura superficial da superfície cutânea dos hálux.....	37
Figura 15.	Fotografias mostrando o posicionamento sugerido (A) dos eletrodos no dorso do hálux durante avaliação do limiar de percepção à corrente elétrica (CPT) e o que foi aplicado (B).....	38
Figura 16.	Fotografia indicando o uso do dispositivo – <i>mouse</i> – posicionado na mão dominante do voluntário.....	39
Figura 17.	Fotografia da interface gráfica mostrando a tela de inserção de dados do	

	participante. O campo destinado ao nome do paciente foi coberto por uma barra branca para guardar a confiabilidade do participante cujo nome se encontrava em tela.....	40
Figura 18.	Fotografia da interface no momento do teste da rampa aplicada a uma frequência de 2000 Hz.....	42
Figura 19.	Fotografia mostrando a parte do formulário onde os resultados do teste de rampa e parâmetros de estimulação em cada uma das frequências de estimulação foram anotados para o membro inferior esquerdo (MIE).....	42
Figura 20.	Fotografia no momento em que a interface gráfica apresenta a tela de seleção do teste de sensibilidade.....	43
Figura 21.	Fotografia mostrando a interface gráfica do teste de sensibilidade: 1. Frequência (Hz), 2. Amplitude Inicial (μA) e 3. Largura do passo (μA).....	44
Figura 22.	Fotografia destacando o cursor do <i>mouse</i> movido para Percepção do Estímulo para que a percepção fosse registrada pelo sistema (1) e confirmação do Limiar de Sensibilidade, vermelho indica percepção do estímulo e verde a não percepção (2).....	45
Figura 23.	Fotografia mostrando a linha vertical que determinou o início do teste estatístico para avaliação da sensibilidade em cada uma das frequências.....	45
Figura 24.	Fotografia mostrando a sequência de 8 barras durante processamento estatístico do teste de sensibilidade, onde 4 dos estímulos de fato foram até o hálux (vermelho) e em 4 não (verde) com distribuição aleatória definida pelo NeuroStim.....	46
Figura 25.	Fotografia destacando que após sucesso no teste de sensibilidade com 8 barras iniciais foram lançados mais quatro pulsos numa amplitude maior (indicados pela seta) para minimizar efeitos de acomodação.....	47
Figura 26.	Fotografia mostrando um exemplo de final de teste na frequência de 250 Hz com destaque para valor do Limiar de Sensibilidade, Latência média (s) e latência mínima (s) (erro no programa o mostra como “desvio”), após estímulos de 3s e intervalos de 3 segundos entre eles (<i>on</i> e <i>off</i>).....	48
Figura 27.	Fotografia demonstrando informações do voluntário registradas pelo sistema	

	NeuroStim.....	48
Figura 28.	Esquema ilustrativo das repetições da medida utilizadas para se avaliar a confiabilidade interexaminador (repetida em no máximo 2 dias) e interteste (repetida após 20 dias).....	55
Figura 29.	Fotografia do Estesiômetro por Monofilamentos de Semmes-Weinstein.....	58
Figura 30.	Quadro mostrando as cores do monofilamento, pressão (g) e nota no escore....	58
Figura 31.	Sequência na montagem e aplicação dos monofilamentos de Semmes-Weinstein.....	59
Figura 32.	Vista dos 10 locais no pé para realização da estesiometria com monofilamento de <i>Semmes-Weinstein</i> de 10 g.....	59
Figura 33.	O gráfico conectando as linhas indica as medianas e o intervalo interquartil para as intensidade de CPT analisado em diferentes frequências (1, 5, 250, 2000 e 3000 Hz). As intensidades do CPT foram agrupadas para os sujeitos não afetados (controle ○ – linhas grossas) e afetados (diabéticos ● – linhas finas) considerando o lado direito (linhas contínuas) e lado esquerdo (linhas descontínuas). As diferenças significantes – detectadas pelo Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo <i>Post-test</i> de Comparação Múltipla de Dunn e considerando $p < 0.05$ – são apresentados juntos com a legenda (área superior do gráfico) pelas linhas indicativas unindo os pares de frequências. O aumento significativo observado para o grupo de indivíduos com diabetes – detectado pelo mesmo teste estatístico – foi indicado pela seta (↑).....	75
Figura 34.	O gráfico conectando as linhas indica as medianas e o intervalo interquartil para o tempo de reação (TR) analisado em diferentes frequências (1, 5, 250, 2000 e 3000 Hz). Os tempos de reação foram agrupados para os sujeitos não afetados (controle ○ – linhas grossas) e afetados (diabéticos ● – linhas finas) considerando o lado direito (linhas contínuas) e lado esquerdo (linhas descontínuas). As diferenças significantes – detectadas pelo Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo <i>Post-test</i> de Comparação Múltipla de Dunn e considerando $p < 0.05$ – são também apresentados juntos com a legenda (área superior do gráfico) pelas linhas indicativas unindo os pares de <i>delays</i>	76
Figura 35.	Distribuição em Bland-Altman método da comparação entre as medidas repetidas por diferentes examinadores (dia 2 ou 3, gráfico superior) e as medidas repetidas no reteste (dia 20, gráfico inferior). As linhas pontilhadas	

superior e inferior indicam os limites de 95% da amplitude de concordância entre as medidas repetidas. A linha pontilhada central indica diferenças iguais a zero. A linha contínua vertical aponta o valor limite a partir do qual os indivíduos seriam diagnosticados com neuropatia diabética. O Intervalo de Correlação Intraclassa (ICC) entre as medidas repetidas foi indicado em cada gráfico..... 80

RELAÇÃO DE TABELAS

Tabela 1.	Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	64
Tabela 2.	Posição dos eletrodos e valores de CPT nos grupos de diabéticos e controle em membros superiores e inferiores nos hemisferos direito e esquerdo.....	69
Tabela 3.	Posição dos eletrodos e valores de CPT nos grupos de diabéticos e controle em membros superiores e inferiores nos hemisferos direito e esquerdo, incluindo diabéticos com neuropatia.....	70
Tabela 4.	Posição dos eletrodos e valores de CPT nos grupos de diabéticos em estudos com diferentes locais de estimulação, diferentes sexos e delineamentos.....	71
Tabela 5.	Características dos sujeitos do grupo controle e afetados pelo diabetes.....	72
Tabela 6.	Proporções de percepções autorrelatadas pelos grupos controle e sujeitos com diabetes.....	73
Tabela 7.	Discordância entre tradutores e definição na síntese da tradução.....	77
Tabela 8.	Discordância entre retrotradutores e definição na síntese retrotradução.....	78
Tabela 9.	Caracterização da amostra dos sujeitos submetidos ao MNSI-Brasil.....	79
Tabela 10.	Características e normalização dos grupos envolvidos no estudo.....	82
Tabela 11.	Valores percentuais de testes completados para cada frequências em ambos os grupos.....	83
Tabela 12.	Testes de correlação dos limiares de sensibilidade (<i>current perception threshold</i> -CPT), estesiometria e MNSI mensurados em pessoas com diabetes <i>mellitus</i>	84

RELAÇÃO DE APÊNDICES

Apêndice 1	Ficha de avaliação utilizada na coleta de dados.....	113
Apêndice 2	Autorização do <i>Michigan Diabetes Research and Training Center</i> , da Universidade de Michigan (EUA), para adaptação transcultural do <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i>	119

RELAÇÃO DE ANEXOS

ANEXO 1.	Artigo publicado na Conference Proceedings - IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.....	120
ANEXO 2.	Manuscrito submetido à Revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria.....	125
ANEXO 3.	Aprovação em comitê de ética em pesquisa.....	145

RELAÇÃO DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCI- Coeficiente de Correlação Intraclasse

CPT – *Current Perception Threshold*

DP – Desvio-padrão

Hz – Hertz

IMC – Índice de Massa Corporal

LS – Limiar de Sensibilidade

MEEN – Mini Exame do Estado Mental

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

TR – Tempo de Reação

RESUMO

OLIVEIRA, F.B. Opções diagnósticas no monitoramento de neuropatias diabéticas: em busca de parâmetros para tomada de decisões clínicas. 2015. 148 f. (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PPGCTS), Faculdade de Ceilândia (FCE), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, 2015.

A neuropatia diabética é uma das principais complicações manifestadas tardiamente em indivíduos com diabetes *mellitus*. Apesar da alta prevalência, as opções diagnósticas no monitoramento das neuropatias diabéticas não oferecem atualmente parâmetros que sustentem tomadas de decisões clínicas. O objetivo do estudo foi investigar limites e possibilidades de instrumentos com diferentes características de aplicação na prática clínica serem utilizados no diagnóstico e monitoramento da função nervosa periférica cutânea das extremidades de membros inferiores de pessoas com diabetes *mellitus* do tipo 2. Para atingir esse objetivo foram elaborados quatro métodos para: (1) realizar um levantamento e sistematização de uma técnica de aplicação mais complexa: a *Current Perception Threshold* – CPT; (2) definir quais as frequências ideais para uso da CPT; (3) realizar a adaptação transcultural e avaliação da confiabilidade do *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI-Brasil) e (4) analisar a validade concorrente entre o CPT, MNSI-Brasil e estesiometria por monofilamentos. A discussão dos resultados leva à conclusão de que não existe na literatura um protocolo padronizado para utilização do CPT; que há uma melhor discriminação obtida com frequências de 1 Hz, 250 Hz e 3000 Hz para estimular fibras do tipo C, A δ e A β , respectivamente; que a versão brasileira do *Michigan Neuropathy Screening Instrument*, o MNSI-Brasil está pronto e é confiável para ser utilizado no Brasil e que não é possível estabelecer associação entre os valores de CPT com MNSI-Brasil e estesiometria por monofilamentos. Assim, por possuírem características particulares, os métodos de avaliação são complementares no diagnóstico e monitoramento da função nervosa periférica de membros inferiores em indivíduos com diabetes *mellitus* do tipo 2.

Palavras-chave: neuropatia diabética; *current perception threshold*; MNSI-Brasil; estesiometria.

ABSTRACT

OLIVEIRA, F.B. Diagnosis options in diabetic neuropathy monitoring: searching parameters to take clinic decisions. 2015. 148 p. (PhD). Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PPGCTS), Ceilândia Faculty (FCE), Brasília University (UnB), Brasília, Brazil, 2015.

The diabetic neuropathy is one of the main and tardy complications in diabetic subjects. Despite its high prevalence, the diagnostic options in diabetic neuropathy monitoring do not offer parameters that support clinic decision making. The study aim was to investigate the limits and possibilities of instruments with different characteristics in clinical practice to be used for diagnosis and monitoring the nervous cutaneous peripheral function in type 2 diabetic's extremities of lower limbs. To reach the objective it were elaborated four methods to: (1) realize a surveying and systematization of a complex application technique: the Current Perception Threshold – CPT; (2) define the ideal frequencies to use CPT; (3) realize the transcultural adaptation and reliability of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI-Brazil) and (4) analyze the concurrent validity between CPT, MNSI-Brazil and monofilaments esthesiometry. The discussion drive to conclusion that there is not a standardized protocol to use CPT; that there is better discrimination with 1 Hz, 250 Hz, 3000 Hz frequencies to stimulate type C, A δ and A β , respectively; that Brazilian version of Michigan Neuropathy Screening Instrument is ready and it is reliable to be used in Brazil and that is not possible to associate the CPT values with monofilaments esthesiometry and MNSI-Brazil. In this manner, because of its particular characteristics, the evaluation methods are complementary to have the diagnosis and monitoring the nervous peripheral function of type 2 diabetic's lower limbs.

Key-words: diabetic neuropathy; current perception threshold; MNSI-Brazil; esthesiometry

1 INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética, um dos principais agravos manifestados tardiamente nos pacientes com diabetes *mellitus*, é definida pela presença de sinais ou sintomas de disfunção neurológica nesses indivíduos quando outras causas forem excluídas (1-2).

A incidência da neuropatia diabética é de aproximadamente 2% ao ano em pacientes recentemente diagnosticados com DM do tipo 1 e 2, estes valores aumentam para 6% a 10% ao ano em pacientes com mais tempo de doença, sendo que a polineuropatia diabética distal é a forma mais comum, chegando a afetar cerca de 50% dos pacientes após 20 a 25 anos de doença (3-4).

A polineuropatia distal predispõe os pacientes a dores, distúrbios sensoriais, disfunções motoras, úlceras e gangrenas (3, 5-6). Entretanto, o tratamento adequado, aliado ao controle glicêmico (7) e estratégias diagnósticas podem minimizar a progressão da neuropatia diabética e suas manifestações, bem como reduzir as úlceras diabéticas e amputações (7-8).

Frente a isso, estratégias de avaliação que contribuam para o diagnóstico precoce, não só das complicações primárias, mas também das secundárias, como as observadas na polineuropatia por meio de testes sensoriais quantitativos, estudos de condução nervosa, exame físico adequado e questionários específicos de triagem, contribuem para a tomada de decisões terapêuticas e para o acompanhamento da progressão da doença.

Dentre os testes sensoriais, a avaliação psicofísica da sensibilidade por estimulação elétrica de corrente senoidal tem sido utilizada como uma destas estratégias diagnósticas desde os anos 80. Tal estimulação é baseada no princípio de que a corrente elétrica senoidal aplicada em diferentes frequências pode excitar vias sensoriais relacionadas a fibras de diferentes diâmetros, aumentando dessa forma a seletividade da estimulação (9) e determinando a integridade funcional de mais de 90% das fibras nervosas sensitivas.

Já desde o final do século 20, Katims (1997) propunha que as vias sensoriais identificadas por este método incluem na sua avaliação as fibras mielínicas e amielínicas (10), diferente de outros tipos de estudo de condução nervosa, a exemplo da eletroneuromiografia, que apenas testam fibras mielinizadas do tipo $A\beta$ e $A\alpha$ (11).

Um aspecto que diferencia o diagnóstico por corrente senoidal das demais formas de avaliação da função sensorial é a capacidade da corrente se manter constante diante das conhecidas variações da impedância da pele (12). Outro aspecto relevante está no fato de que a avaliação eletrodiagnóstica permite detectar alterações no limiar de sensibilidade e na velocidade de condução nervosa de fibras sensoriais em fases subclínicas das neuropatias,

diferente das demais formas de avaliação que fazem a triagem apenas de fibras nervosas de grande diâmetro ou apenas na identificação de sinais ou sintomas de disfunção neurológica que frequentemente se manifestam em fases tardias da doença.

A técnica de estimulação elétrica da corrente senoidal, conhecida por *Current Perception Threshold* (CPT), determina o limiar de sensibilidade (LS) à corrente senoidal, que corresponde ao menor valor de corrente elétrica capaz de evocar uma percepção até 10 mA (miliampére). Este teto de 10 mA configura a intensidade máxima a ser estimulada com segurança (13).

Além disso, segundo Koga e colaboradores (2005), a estimulação transcutânea utilizando a técnica com corrente senoidal nas frequências de 2000 Hertz (Hz), 250 Hz e 5 Hz ativam de forma seletiva fibras aferentes A β , A δ e C, respectivamente (13). Esta ativação seletiva dada pelas diferentes frequências permite um exame diferencial, uma vez que as fibras A β detectam pressão cutânea, as fibras do tipo A δ detectam dor rápida e temperatura, e as fibras do tipo C detectam temperatura e dor lenta (13-14).

A CPT tem sido empregada para detectar e quantificar desordens da função de nervos periféricos em várias situações clínicas, inclusive como método para diagnosticar o desenvolvimento de neuropatia e sua evolução em pessoas com diabetes (3, 15-21).

Embora seja constatada uma utilização cada vez mais corrente da CPT, a literatura científica ainda não informa com precisão os parâmetros de estimulação aplicados nas experiências e pesquisas até então publicadas, o que traz como consequência uma carência de informações que possibilitem a escolha de parâmetros adequados para sua aplicação em indivíduos com diabetes *mellitus*. Ainda, não compara os resultados obtidos pela CPT com outras estratégias diagnósticas de menor complexidade de aplicação na rotina da assistência em saúde.

Dentre as estratégias diagnósticas que visam monitorar a neuropatia diabética, encontramos o *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI): uma opção de instrumento para diagnóstico de fácil aplicação clínica e de baixo custo que ainda não foi traduzido e adaptado transculturalmente para ser utilizado no Brasil, nem para outras partes do mundo (22-23).

Originalmente criado na língua inglesa para uso nos Estados Unidos da América, o MNSI, uma vez adaptado, validado e testado quanto a sua confiabilidade, poderia representar estratégia diagnóstica alternativa e de mais fácil aplicação na prática clínica.

Embora opções de fácil aplicação como o MNSI não estejam disponíveis para uso no Brasil, observa-se uma ampla utilização de outra forma de fácil aplicação: a estesiometria por

monofilamentos, uma técnica que utiliza um *kit* de monofilamentos de *nylon* de diversas espessuras aplicados regularmente por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais para detectar, diagnosticar e acompanhar a evolução da perda de sensibilidade cutânea.

Apesar da ampla utilização da estesiometria por monofilamentos, não encontramos um protocolo padronizado de orientações para seu uso, bem como estudos que compararam os resultados obtidos por este tipo de estesiometria com instrumentos mais precisos e acurados de avaliação sensorial para se estabelecer referência de classificação nas neuropatias.

Apresentados os fatos e identificados as três estratégias diagnósticas que possuem diferenças quanto a sua complexidade de aplicação, sentimos a necessidade de buscar parâmetros das opções diagnósticas citadas para acompanhar e monitorar a neuropatia diabética, buscando precisar os limites e possibilidades de aplicação destes instrumentos, favorecendo o seu uso para diagnóstico e para monitoramento da função nervosa periférica cutânea das extremidades de membros inferiores de pessoas com diabetes *mellitus* do tipo 2.

A seguir, iremos apresentar uma revisão que parte da estrutura e função das vias de entrada somatossensoriais que nos permitirá compreender como a somestesia é reconhecida e se consolida na percepção deste estímulo pelo indivíduo, destacando em particular este processo sob a influência de neuropatias determinadas pelo diabetes. Em seguida, detalharemos as informações disponíveis sobre as três principais opções diagnósticas tratadas neste estudo.

1.1. Estrutura e função das entradas somatossensoriais

O contato, a dor, o frio, a capacidade de reconhecer diferentes partes do corpo, bem como os movimentos feitos por estas diferentes partes são exemplos de sensações somáticas. O sistema somatossensorial possui receptores distribuídos por todas as regiões do corpo, respondendo a diferentes tipos de estímulos agrupados principalmente em: mecânicos, químicos, térmicos, dolorosos, dentre outros que informam parâmetros espaciais e temporais que resultam em uma percepção do próprio corpo. O sistema nervoso central (SNC) interpreta a atividade desses receptores utilizando essas informações para a geração de percepções e para integração em diferentes funções neurais (24).

A depender da entrada sensorial, podemos qualificá-la como exteroceptiva (para sensações cujo estímulo tem origem no ambiente), interoceptiva (para sensações do corpo cujo estímulo tem origem no sistema visceral) ou proprioceptiva (para sensações do corpo

cujo estímulo tem origem no sistema somático). Em particular, nas entradas somatossensoriais, encontraremos estímulos geradores de exterocepção e propriocepção.

Toda entrada sensorial tem sua origem nas extremidades distais dos nervos periféricos, onde estão presentes os receptores sensoriais. Estes podem ser uma simples terminação nervosa livre ou um receptor especializado, sendo classificados quanto à natureza de seu estímulo em: mecanorreceptores, quimioceptores, termoreceptores e nociceptores (25).

O sistema somatossensorial é constituído em sua maior parte por mecanorreceptores que são ativados mediante à deformação física e que estão localizados principalmente na pele. Dentre estes receptores, os mais estudados são: o corpúsculo de Pacini que divide espaço com as terminações de Ruffini, os corpúsculos de Meissner, os bulbos terminais de Krause, bem como com terminações nervosas livres. Estes receptores cutâneos podem ser identificados na ilustração da Figura 1.

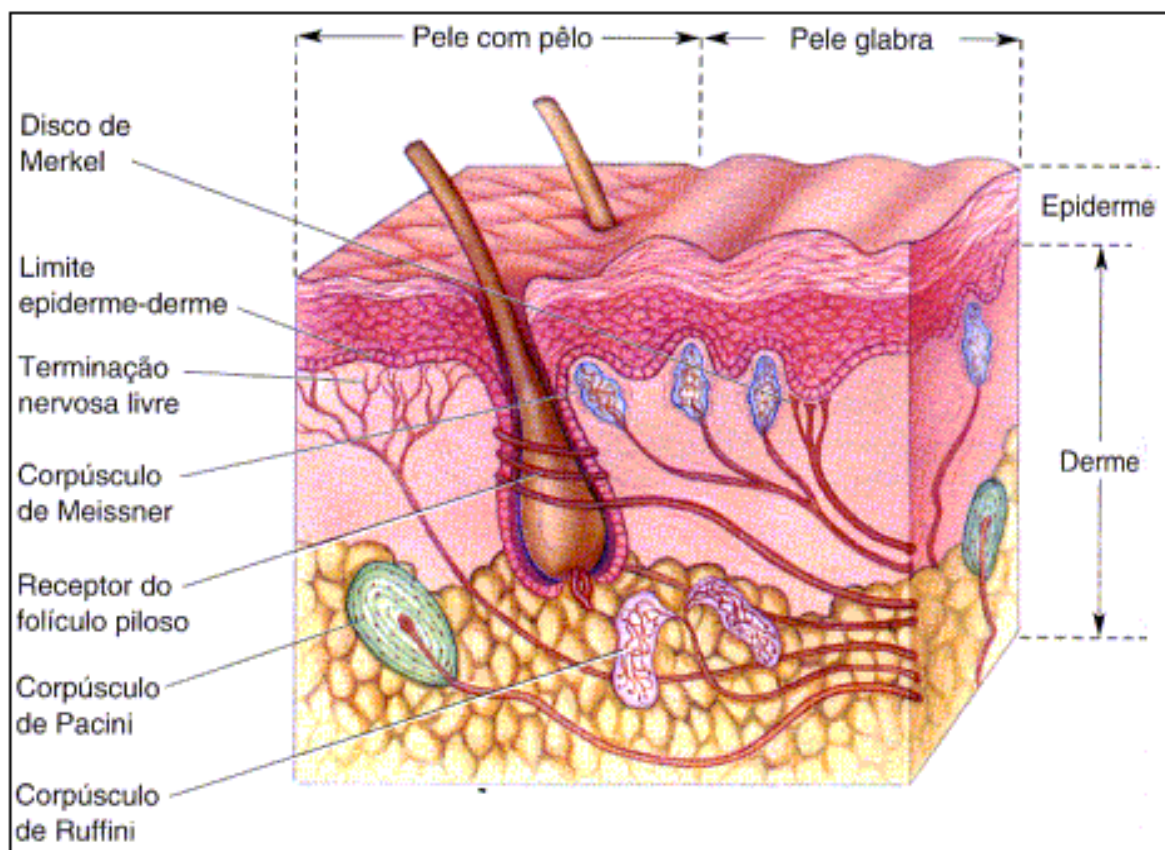


Figura 1. Ilustração de um recorte tridimensional e ampliado da pele com destaque para os receptores cutâneos. Fonte: Bear; Connors; Paradiso, 2008 (24).

Embora possamos identificar as informações somatossensoriais relacionadas aos reconhecimentos distintos de tato fino, pressão e vibração (exterocepção); muitas vezes tais

sensações são detectadas por uma combinação de estímulos que acionam os mesmos receptores (25).

Este conjunto de receptores especializados que são acionados resulta em um conjunto de informações que adentram ao sistema nervoso pelas fibras do grupo II e que, em parceria com as fibras Ia, Ib (grupo I) em receptores proprioceptivos encontradas nos músculos e tendões; formam o que conhecemos por sistema epicrítico, sistema por onde trafegam impulsos nervosos de somestesia que fornecem a exterocepção e a propriocepção de reconhecimento mais preciso, rápido, discriminativo, de representação espacial mais detalhada e formada por receptores de rápida adaptação)(26).

Outro conjunto de informações somatossensoriais relacionadas agora ao reconhecimento de dor, temperatura, tato grosseiro (exterocepção) e de uma modalidade de propriocepção mais imprecisa; resulta em um conjunto de informações que adentram ao sistema nervoso pelos grupos III e IV, formando o que conhecemos por sistema protopático, sistema por onde são conduzidas informações de somestesia mais imprecisa, lenta, de difícil localização espacial e formada por receptores de adaptação mais lenta (26).

A seguir, iremos detalhar os grupos de fibras somatossensoriais para estes dois conjuntos de informações somestésicas (epicríticas e protopáticas) que constituem vias bem distintas de condução da informação sensorial para níveis superiores de processamento no sistema nervoso central.

1.2. Condução de informação somestésica

Para que os estímulos exteroceptivos e proprioceptivos produzam sensações que sejam úteis para o sistema nervoso em diferentes processamentos, todo um sistema de tráfego de informação se faz necessário. Os estímulos detectados pelas terminações nervosas dos axônios periféricos (aferências primárias) que compõem o início das entradas somatossensoriais, acessam a medula espinhal através das raízes nervosas dorsais e seus corpos celulares se situam nos gânglios desta raiz (26).

Além disso, a entrada pelas raízes dorsais em cada segmento da medula espinhal possui uma correspondência com territórios cutâneos específicos na pele, definindo regiões cutâneas conhecidas por dermatômos. A área da pele inervada pelos axônios de um mesmo gânglio da raiz dorsal constitui um dermatômo, fornecendo então uma correspondência entre

os dermatômos e os segmentos da medula espinhais já bem mapeados conforme observado na Figura 2 (24-25).

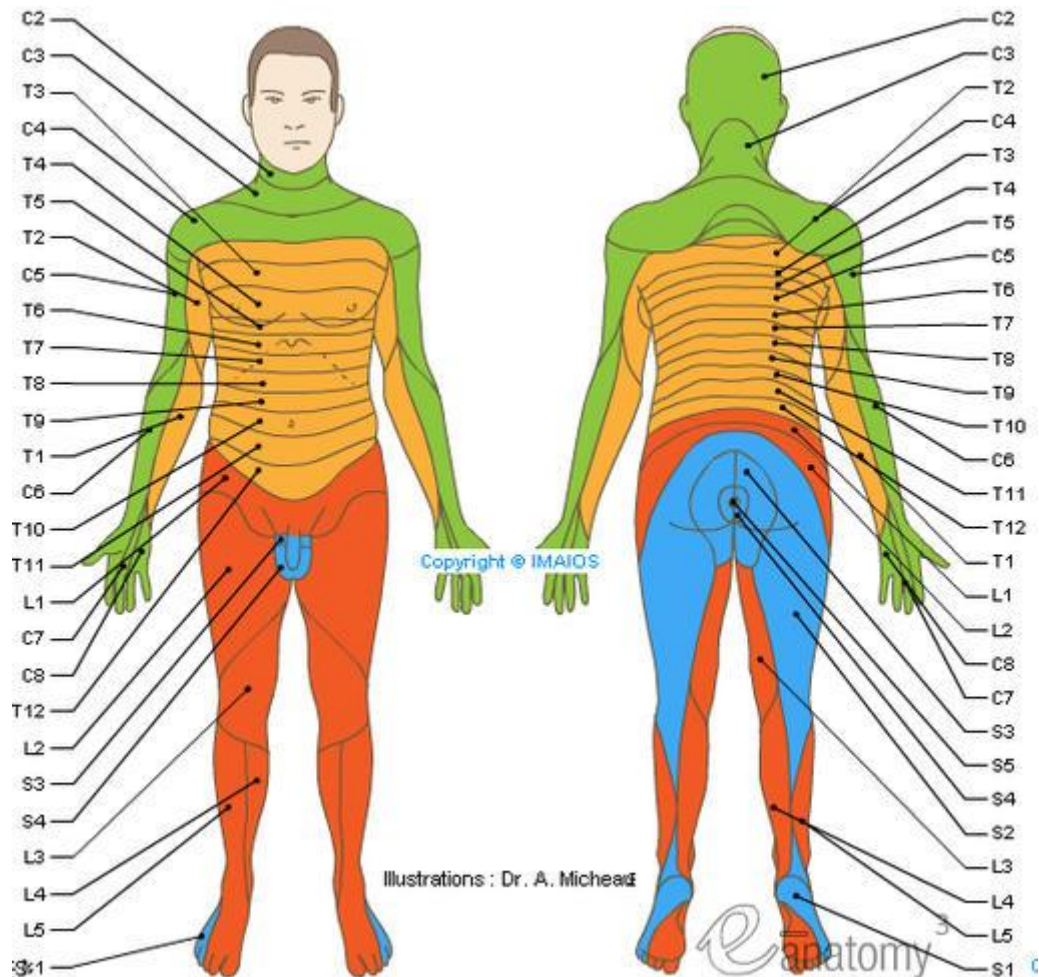


Figura 2. Vista anterior e posterior do mapeamento em dermatômos. Fonte: <http://cuidados-uti.blogspot.com.br/2012/12/dermatomos.html>. Acesso: 15/11/2015.

O diâmetro de cada fibra aferente repercute na forma de condução da informação que trafega no sistema nervoso pelas duas principais vias ascendentes de informação somestésica que serão descritas posteriormente. O diâmetro das fibras sensoriais também se correlaciona com o tipo de receptor sensorial ao qual estão ligados (24).

A figura 3 organiza a classificação das fibras de entrada somatossensorial inicialmente apresentadas pelos grupos I, II, III e IV. As fibras do grupo I, também definidas como fibras A α , incorporam as fibras Ia (terminação nervosa no fuso muscular) e Ib (terminação nervosa no órgão tendinoso de Golgi). Ainda, as fibras do grupo II, III e IV são também denominadas fibras A β , A δ e C respectivamente.

Pela ordem decrescente da espessura dos diâmetros de seus axônios, também ilustrados na figura 3, as fibras sensoriais foram enfileiradas da esquerda para direita em fibras A α do grupo I, seguidas pelas fibras dos grupos II (A β), III (A δ) e IV (C).

Os axônios mais calibrosos apresentam menor resistência ao fluxo axoplasmática e conseqüentemente maior velocidade de condução. Além disso, o envoltório de mielina presente nas fibras (A α , A β e A δ) reduz a capacitância de membrana que também colabora para aumentar a velocidade na propagação da informação (24-25).





Nomenclatura	A α Grupo I	A β II	A δ III	C IV
				
Diâmetro (μm)	13-20	6-10	1-5	0,2-1,5
Velocidade (m/s)	80 a 120	35 a 75	5 a 30	0,5 a 2
Receptores Sensoriais	Proprioceptores Músculos Esqueléticos	Mecanorreceptores da Pele	Dor Temperatura	Dor Temperatura Coceira

Figura 3. Nomenclatura, diâmetro, velocidade e tipo de receptor sensorial organizados pelos diferentes grupos de fibras somatossensoriais. Fonte: Bear; Connors; Paradiso, 2008 (24).

Como já mencionado, as informações somatossensoriais são conduzidas aos níveis superiores de processamento do sistema nervoso por duas principais vias ascendentes que se diferenciam de acordo com sua natureza funcional e sua organização morfológica, formando assim os sistemas epicrítico e protopático mencionados (Figura 4).

No sistema epicrítico (Figura 4 a direita) trafegam os impulsos nervosos relacionados às submodalidades de somestesia conhecida por tato fino e pressão mais discriminativa oriundas das fibras A β , além da propriocepção consciente (reconhecimento somatotópico

mais preciso) gerada por receptores das terminações nervosas das fibras Ia e Ib. Para que tais informações somatossensoriais sejam conduzidas aos centros superiores, estas fibras de alta velocidade veiculam neste sistema epicrítico potenciais elétricos que são conduzidos pelos neurônios primários que propagam a informação no mesmo lado que adentram na medula espinhal através dos tratos grácil e cuneiforme até os neurônios de segunda ordem que estão localizados nos núcleos de mesmo nome.

Uma vez nos núcleos grácil e cuneiforme, por meio de um contato sináptico, os neurônios de segunda ordem são ativados para continuar a propagar a informação somatossensorial por prolongamentos de axônios que cruzam a linha média para o lado contralateral do tronco encefálico e continuam a subir no sistema nervoso até alcançar o tálamo, onde os neurônios de terceira ordem são então acionados para conduzir a informação até o córtex, gerando a percepção do tato fino, pressão discriminativa e propriocepção consciente. Vale lembrar que para as estruturas inervadas na face, as informações somatossensoriais são conduzidas pelo nervo trigêmeo que faz parte de outra via ascendente não detalhada neste estudo, visto que nos interessa somente informações cutâneas originadas no pé (26).

Também, em uma sistemática de condução de informação encadeada, seguindo o esquema da figura 4 à esquerda, identificamos o sistema protopático. É neste sistema que impulsos relacionados às submodalidades somestésica conhecidas por tato e pressão grosseiros, propriocepção inconsciente, prurido ou coceira, dor e temperatura cutâneas são conduzidos para dentro e para cima no sistema nervoso.

No sistema protopático, as informações somatossensoriais são conduzidas aos centros superiores por fibras de menor velocidade (neurônios de primeira ordem do tipo A δ e C) que conduzem os potenciais elétricos que também adentram na medula espinhal pelas raízes nervosas dorsais até núcleos na coluna posterior da medula onde, por meio de contato sináptico, acionam neurônios de segunda ordem cujos prolongamentos cruzam, neste mesmo nível, a linha média e ascendem diretamente para o tálamo, propagando a informação aos neurônios de terceira ordem que são responsáveis por conduzir a informação até o córtex gerando reconhecimento (percepção) (26).

Vejam que além das vias ascendentes de somestesia detalhadas para os sistemas epicrítico e protopático (Figura 4), existem também vias paralelas que não chegam ao córtex e, conseqüentemente, não estão relacionadas ao reconhecimento sensorial tratado neste estudo. Motivo pelo qual não foram detalhadas aqui.

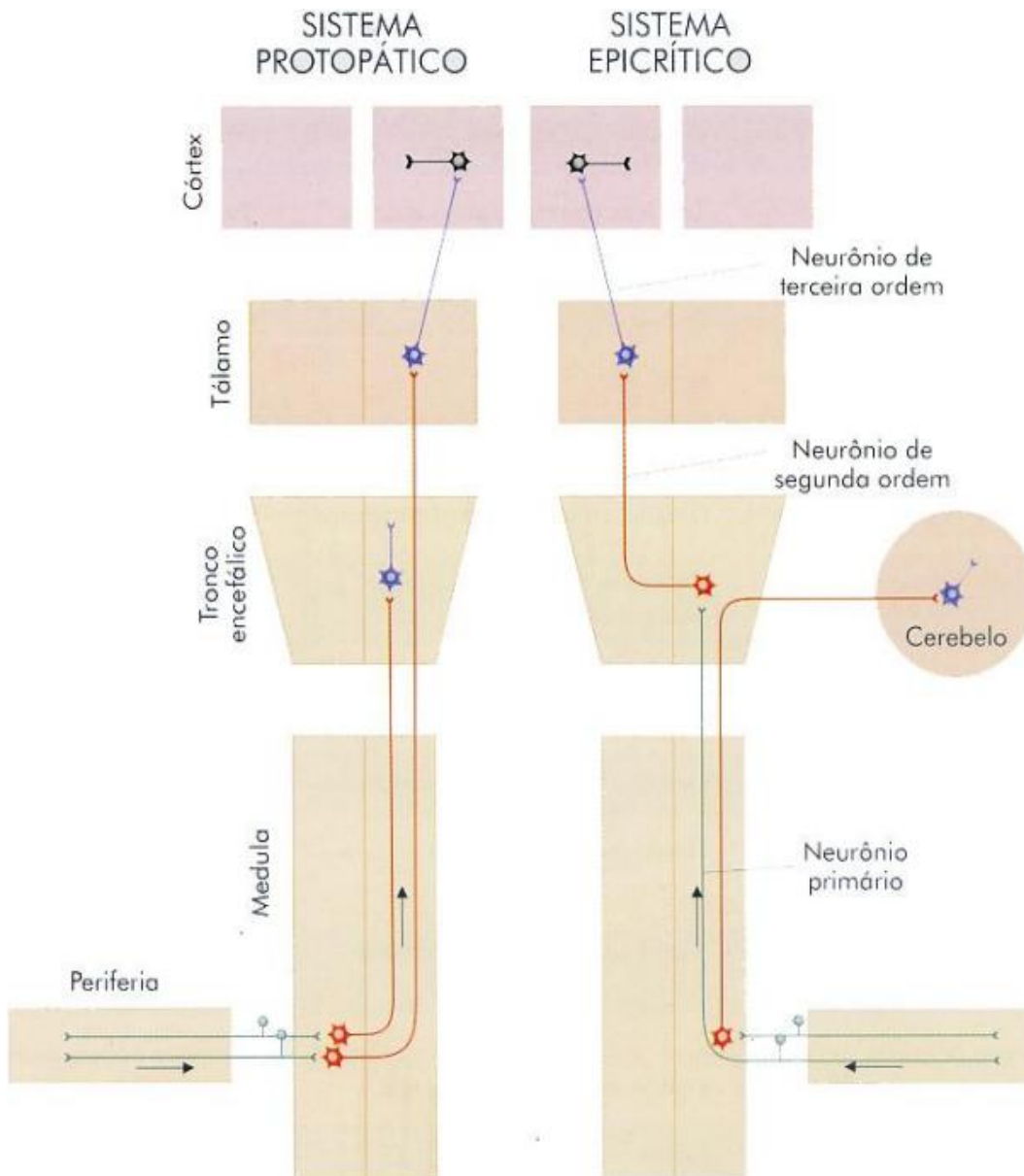


Figura 4. Esquema das principais vias ascendentes somestésicas divididas em sistemas protopático e epicrítico). Fonte: Lent, 2010 (26).

1.3. Neuropatias diabéticas

As neuropatias diabéticas estão entre as complicações tardias mais comuns em pessoas com diabetes. Elas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios apresentando anormalidades que variam desde manifestações subclínicas, apenas diagnosticadas por testes sensoriais quantitativos e eletrodiagnósticos; até aquelas clinicamente observáveis pela relação direta com os nervos envolvidos.

A prevalência das neuropatias diabéticas acompanha o aumento da prevalência do diabetes *mellitus* em todo o mundo (1). Estima-se que a prevalência da neuropatia seja de 8% em pacientes recém diagnosticados e maior de 50% naqueles com tempo prolongado de doença (27).

Geralmente, as complicações tardias que resultam na neuropatia diabética têm sua origem em problemas vasculares que em conjunto com as características morfológicas do sistema nervoso periférico podem explicar a patogênese desta neuropatia que é específica e diferente de outras complicações microvasculares (28).

Para que possamos entender como os achados clínicos na neuropatia diabética estão relacionados à degeneração predominante de fibras distais e sensoriais, iremos utilizar a figura 5 para descrever, a seguir, uma sugestão de patogênese que envolve perda axonal e microangiopatia endoneural.

No centro da figura 5 temos a ilustração de um nervo periférico que normalmente é envolvido pelo epineuro (não ilustrado na figura 5), seguido do perineuro envolvendo os feixes de axônios que por sua vez estão envoltos pelo endoneuro. Além disso, observamos duas arteríolas transperineurais atravessando o perineuro. Como é possível imaginar, o suprimento sanguíneo nesse local é escasso (28).

Como dito os vasos sanguíneos que suprem os nervos periféricos terminam em um plexo vascular que perfura o perineuro e os ramos do plexo correm paralelo às fibras nervosas (Figura 5). Os capilares endoneurais possuem diâmetros atipicamente grandes, mas as distâncias intercapilares são maiores do que usualmente é encontrado em outros tecidos, o que faz desse sistema de vascularização intrínseco um sistema carente de irrigação (28-29).

Dessa maneira, para que a vascularização do nervo periférico seja suficiente para suprir as demandas metabólicas, é necessário que haja além do suprimento endoneural, um sistema extrínseco advindo de vasos nutritivos regionais e epineurais (29).

Resumindo, as anastomoses entre o sistema intrínseco (microvasos que correm longitudinalmente no endoneuro) e o sistema extrínseco (vasos nutritivos regionais e epineurais) permitem que eles se sobreponham e mesmo sendo funcionalmente independentes, se juntem ao alto fluxo sanguíneo basal e podem em condições normais apresentar grande resistência á isquemia.

No indivíduo com diabetes, o suprimento microvascular endoneural pode estar ainda mais comprometido pela falta de autorregulação vasomotora que não promoverá um bom ajuste local do fluxo sanguíneo em resposta às mudanças físicas e químicas do tecido e que

dependem de um controle nervoso autônômico, o que deixa esse sistema vulnerável à isquemia (28).

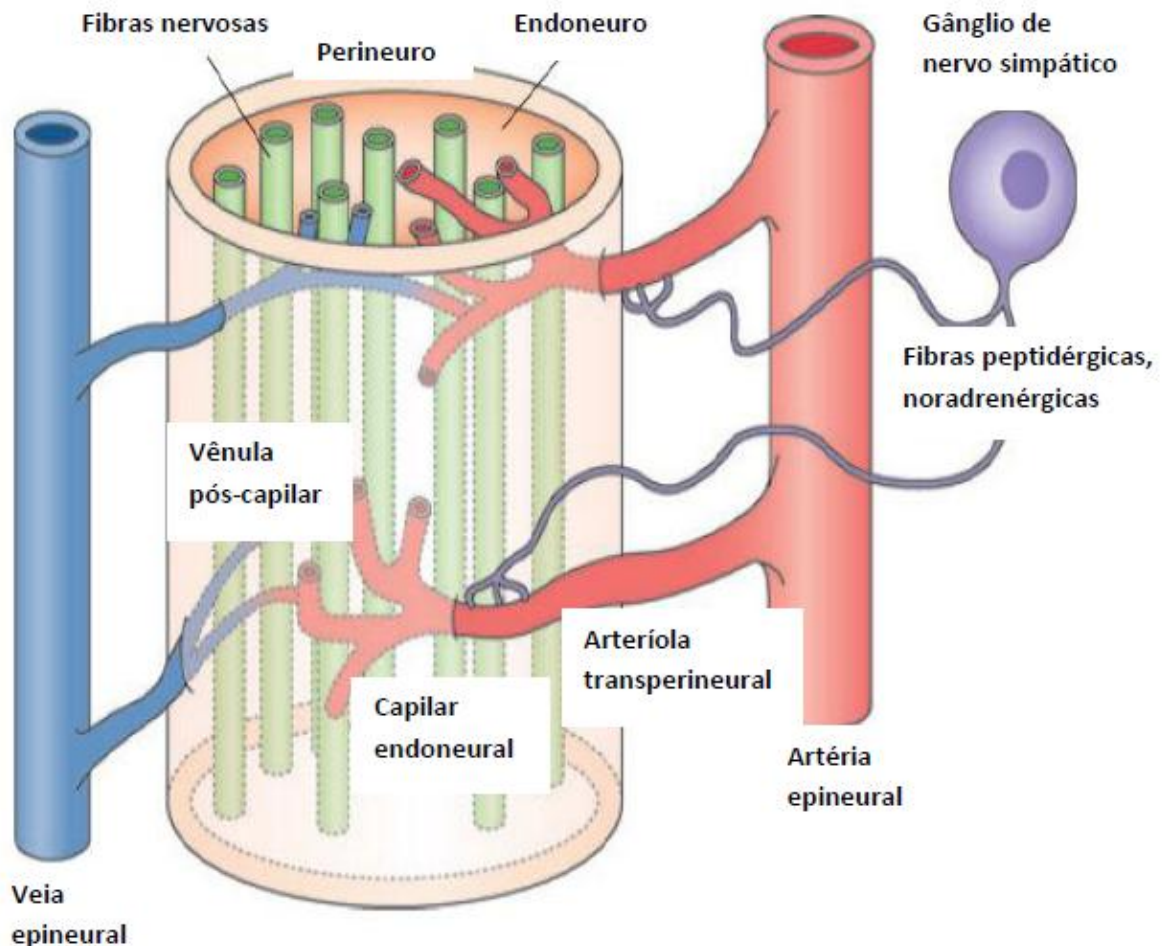


Figura 5. Ilustração do microambiente em que ocorre o suprimento vascular de um nervo periférico. Fonte: Adaptado de Yagihashi; Mizukami; Sugimoto, 2011 (28).

Portanto, a inervação dos microvasos que vascularizam o epineuro e endoneuro é acometida no diabetes, o que resulta numa redução do suprimento sanguíneo nos nervos desses indivíduos. Além do inadequado suprimento vascular, há outras razões nos diferentes elementos que compõem um neurônio que colaboram para uma maior susceptibilidade de acometimento das extremidades dos membros superiores e inferiores dos indivíduos com diabetes (28).

Os neurônios sensoriais cujos corpos estão no gânglio da raiz dorsal apresentam longos axônios recobertos por células de Schwann e foi encontrada uma correlação negativa entre a espessura da membrana basal dos microvasos endoneurais e a densidade das fibras mielinizadas. Entende-se que quanto maior a espessura da membrana basal, que é avascular,

menor o lúmen capilar e conseqüentemente menor será a densidade da camada de mielina. A microangiopatia pode lesar as células de Schwann com conseqüente degeneração da mielina e dano axônico (28, 30).

Além do longo comprimento axonal, o corpo neuronal é relativamente pequeno quando comparado à grande distância percorrida pelos axônios. Isso os deixa frágeis para o autossuporte, em razão do longo trajeto para transporte de nutrientes, de fatores tróficos assim como outros sinalizadores que manteriam a integridade e favoreceriam a regeneração neuronal (28).

Apresentada a fisiopatologia vascular na neuropatia diabética, faz-se necessário uma sumarização de sua classificação. É notada uma dificuldade de padronização dessa classificação, já que a neuropatia diabética não é entidade única, mas diferentes síndromes que variam de manifestações subclínicas a clínicas dependendo das classes de fibras nervosas envolvidas (31), que podem ser fibras sensoriais somáticas e motoras assim como autonômicas (28).

Diante desse revés, Tesfaye e colaboradores (32) propõem uma classificação separando a polineuropatia diabética típica da polineuropatia diabética atípica. A forma típica é caracterizada por simetria, com acometimento sensoriomotor relacionado a alterações microvasculares e metabólicas resultante de hiperglicemia crônica e risco cardiovascular (32).

Ainda, de acordo com a classificação da Convenção de *San Antonio*, os principais grupos de distúrbios neurológicos no diabetes *mellitus* incluem: (1) neuropatia subclínica; (2) neuropatia clínica difusa e (3) síndromes focais.

De acordo com Vinik e Mehrabyan (31) a neuropatia subclínica é diagnosticada com base nos testes eletrodiagnósticos anormais, com redução da velocidade de condução ou da amplitude; por testes sensoriais quantitativos anormais com limiares anormais para vibração, tátil e temperatura; além de testes quantitativos de função autonômica.

Já as mononeuropatias são mais comuns em idosos, geralmente associadas à dor e com curso autolimitado em 6 a 8 semanas, sendo ocasionadas pela obstrução vascular. As neuropatias motoras proximais são comuns nos idosos, com início gradual ou abrupto nos quadris ou nádegas e fraqueza da musculatura proximal dos membros inferiores, começa unilateralmente e coexiste com a polineuropatia simétrica distal (31).

Como discutido, o diabetes pode danificar o sistema nervoso de diferentes formas, porém a forma de apresentação mais comum é a polineuropatia diabética simétrica distal (33).

A polineuropatia simétrica distal tem usualmente início insidioso, pode ser sensorial ou motora e envolver fibras de pequeno calibre, fibras de grande diâmetro ou ambas, sendo

que geralmente as fibras menos calibradas são primariamente acometidas pela doença como ilustrado na Figura 6 (31).

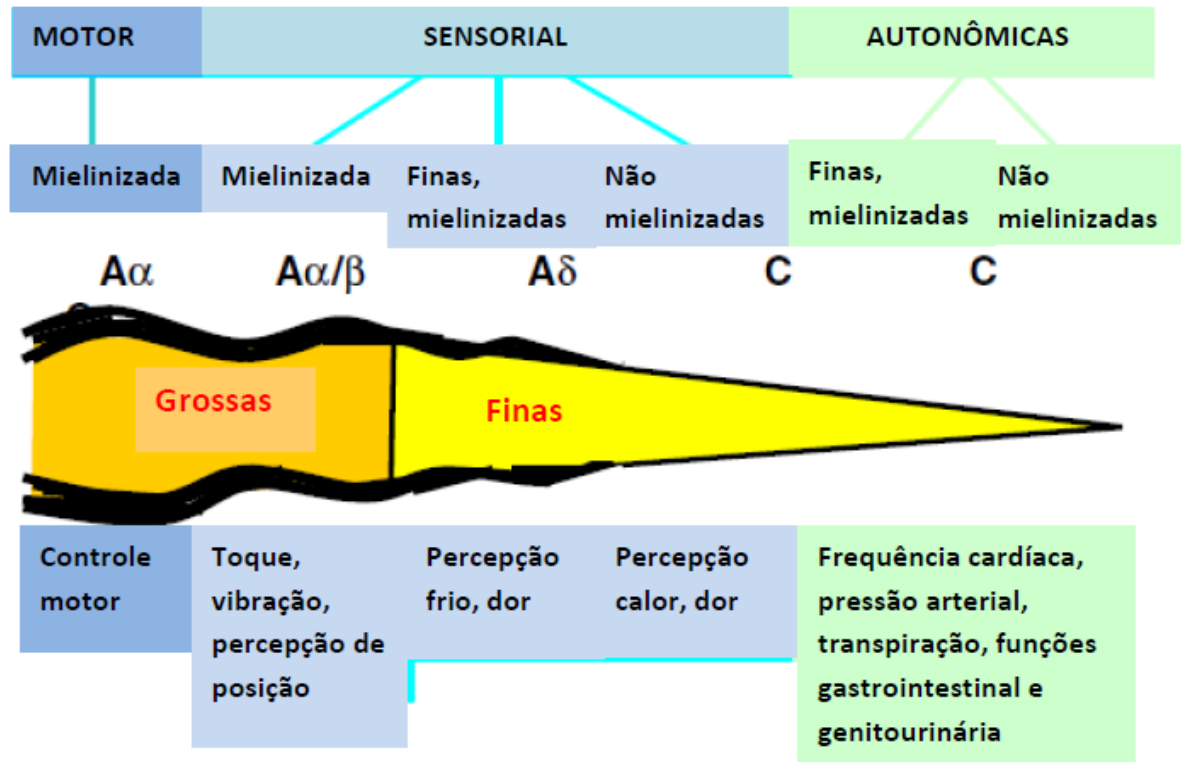


Figura 6. Visão simplificada do sistema nervoso periférico. Fonte: Autor, 2015. Adaptado de Vinik; Mehrabyan, 2004 (31).

Dessa forma, as manifestações clínicas proeminentes nas neuropatias de fibras de pequeno calibre incluem fibras de dor do tipo C, redução na sensibilidade térmica para calor e alterações nas funções autonômicas (31) (Figura 7).

Além de serem as primeiras a serem acometidas, as fibras do tipo C de pequeno diâmetro constituem a maioria das fibras nervosas periféricas e apesar de serem relevantes na patofisiologia da geração de sintomas nociceptivos elas tem recebido menos atenção do que as fibras mais calibradas (34).

Por outro lado, as neuropatias de fibras grossas tendem a ser tardias e podem envolver fibras sensoriais e motoras, levando o sujeito a apresentar redução na percepção de vibração e senso posicional, diminuição dos reflexos tendinosos, ataxia sensorial e fraqueza muscular (31).

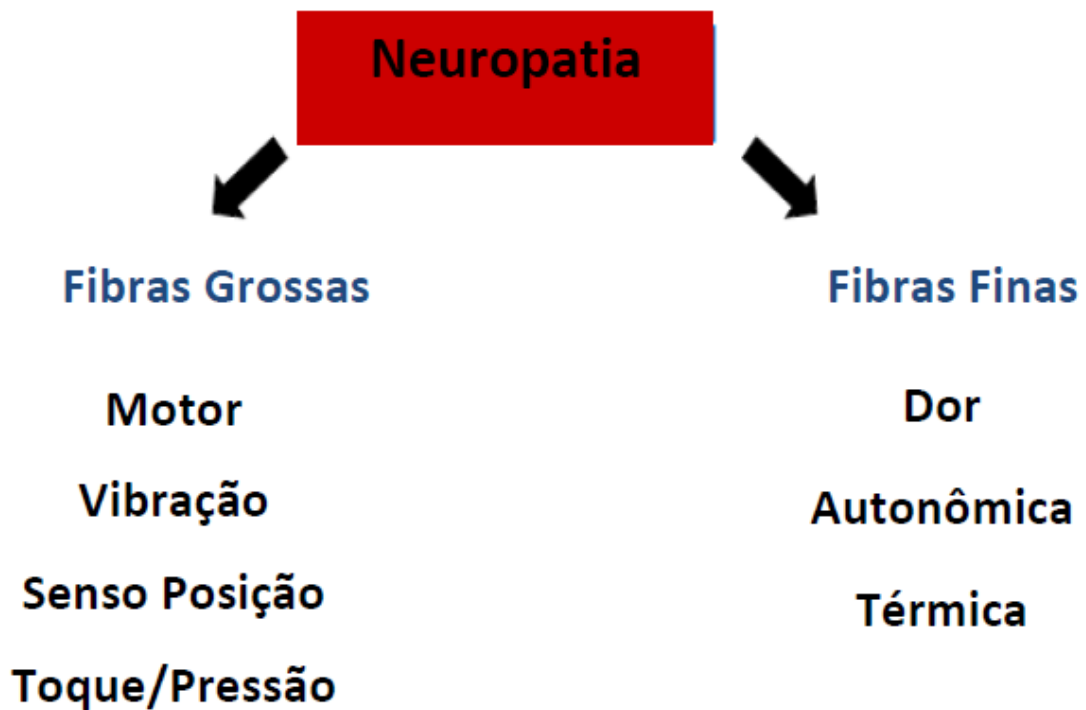


Figura 7. Apresentação clínica de neuropatias de fibras de grosso e pequeno calibres. Fonte: Autor, 2015. Adaptado de Vinik; Mehrabyan, 2004 (31).

Diante da apresentação da fisiopatologia e diferentes formas de manifestação clínica das neuropatias diabéticas, é importante que se tenham alternativas para que o diagnóstico seja preciso e seletivo, indicando se o acometimento do sistema nervoso periférico envolve fibras relacionadas ao sistema protopático, epicrítico ou ambos, e que é o objetivo do capítulo seguinte.

1.4. Alternativas para o diagnóstico das neuropatias

Como já mencionado, as neuropatias são consequências esperadas nas estimativas de pessoas com diabetes e os danos celulares consequentes da neuropatia diabética são desencadeados pela condição permanente de hiperglicemia (33). O diagnóstico precoce do diabetes impede ou retarda a ocorrência de lesões adicionais. A estimativa de que, mesmo cientes da condição e sob controle glicêmico, mais de 50% dos indivíduos com diabetes apresentem neuropatia diabética, releva a importância da realização de um diagnóstico precoce e acompanhamento da função sensorial nestes indivíduos.

Todavia, não existe de fato um guia de orientações claras para o diagnóstico da neuropatia diabética, sendo que os métodos considerados padrão-ouro nas investigações clínicas não são utilizados frequentemente em ambiente clínico devido ao tempo despendido e a necessidade de equipamentos especiais e examinadores treinados (35).

As recomendações para o diagnóstico descritas na literatura e empregadas na prática clínica continuam a incentivar que, para que se tenha um diagnóstico preciso da função nervosa periférica, a abordagem clínica deve ser multimodal e incluir além da avaliação de sinais e sintomas, testes sensoriais quantitativos baseados na eletrofisiologia (34, 36).

Dessa forma, o uso de questionários tem sido desenvolvido como uma tentativa de diagnóstico para neuropatia diabética simples, rápido e barato (22, 37) e que associado a uma história cuidadosa, exame clínico e estudos de neurofisiologia (31) podem servir de referência para o diagnóstico e classificação, complementando outras informações.

Apesar da ausência de consenso, as conferências em neuropatia diabética de *San Antonio* em 1988 e em 1992, realizadas pela Academia Americana de Neurologia recomendam que, para o diagnóstico, o indivíduo deva apresentar ao menos um parâmetro indicativo de neuropatia diabética para cada uma de cinco categorias avaliadas: 1. Sintomas sugestivos de neuropatia diabética; 2. Exame neurológico; 3. Teste sensorial quantitativo; 4. Estudo de condução nervosa e 5. Teste de função autonômica (38).

O presente estudo procurou investigar possibilidades diagnósticas de diferentes níveis de complexidade de aplicação que informassem sobre a função nervosa periférica e pudesse ser utilizada como alternativa na busca de instrumentos de monitoramento em pessoas com diabetes. A seguir, detalharemos o que a literatura científica tem apresentado sobre eletrodiagnóstico por eletroestimulação (aplicação complexa), sugestão diagnóstica por formulários clínicos (fácil aplicação) e investigação diagnóstica da sensibilidade cutânea por monofilamentos (aplicação mais popularmente utilizada no Brasil).

1.4.1. Alternativas diagnósticas de aplicação complexa (eletroestimulação diagnóstica)

Os procedimentos fundamentados na eletrofisiologia do funcionamento do nervo podem traçar a situação e a evolução da neuropatia diabética periférica. Tais medidas são objetivas, paramétricas, não-invasivas e confiáveis, permitindo mensurar a velocidade da condução nervosa, tanto sensorial quanto motora, a amplitude da propagação do sinal neural,

a densidade e sincronia das fibras musculares ativadas pela estimulação nervosa máxima e a integridade da transmissão neuromuscular (31).

Não obstante, em meio a inúmeras vantagens de se possuir medidas quantitativas acuradas e precisas, a grande limitação dos métodos de avaliação convencionais por eletroestimulação para mensurar as disfunções somestésicas está no fato de que é impossível selecionar as subpopulações de fibras sensitivas, já que a eletroneuromiografia, por exemplo, permite apenas a avaliação de fibras nervosas mielinizadas, especialmente as de grande calibre, o que inviabiliza a avaliação de fibras condutoras de estímulos provenientes do sistema protopático. E é frente a limitação que também se encontram os desafios e motivações para aperfeiçoamentos.

Para que se tenha uma triagem diagnóstica fidedigna, além de conhecer os aspectos neurofisiológicos e patofisiológicos do problema a ser investigado, é necessário que o instrumento de avaliação eletrofisiológica seja compatível, desenvolvido com propósitos distintos, confiável e com boa reprodutibilidade. É também necessário que haja calibração técnica, geralmente realizada com auxílio de engenheiros e físicos médicos para garantir a acurácia dos parâmetros que serão descritos e conseqüentemente do diagnóstico.

Usualmente, as correntes elétricas utilizadas de forma terapêutica ou para diagnóstico são: (1) correntes diretas ou contínuas, as quais apresentam fluxo contínuo de partículas carregadas em uma única direção ou (2) correntes alternadas, que são caracterizadas pelo fato das partículas carregadas promoverem um fluxo contínuo bidirecional (39-40). Esta diversidade de correntes e possibilidades de modulação em seus parâmetros permitem na interação com o tecido vivo, se analisar comportamentos que podem carregar em si informações diagnósticas.

Em função da necessidade de se associar o tipo de corrente e os parâmetros adotados na sua manipulação aos tecidos estimulados, a padronização no que diz respeito à terminologia utilizada para descrever e classificar características de saída de um estimulador elétrico, assim como todos os procedimentos envolvidos em uma aplicação clínica, tem sido amplamente discutido ao longo do tempo.

Assim, conhecer melhor suas características nos permite avançar. As correntes contínuas são constantes e não tem formato, sendo o termo “forma de onda” apropriado para a descrição de correntes alternadas como mostrado na Figura 8. Nas correntes alternadas a representação visual de um pulso nos quesitos amplitude-tempo é chamada de forma de onda (41).

Outro parâmetro relevante em eletroestimulação diagnóstica é a diferença de potencial de uma corrente, ou voltagem, tal importância reside na possibilidade de mensurar em testes sensoriais quantitativos ou pelo fato de se ter valores limites de segurança definidos por esta variável. Outro parâmetro é a amplitude de uma onda, que corresponde a soma do valor absoluto da corrente nas duas fases de uma corrente alternada em relação a uma linha de base que serve como referência (referência zero) (40).

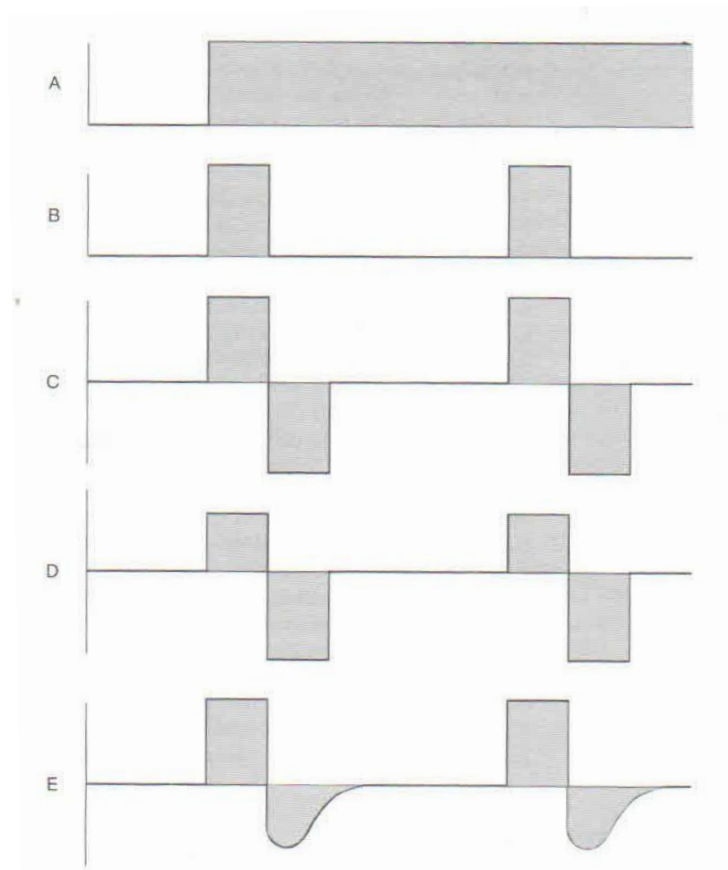


Figura 8. Exemplos de (A) corrente direta; (B) corrente pulsada monofásica; (C) corrente pulsada bifásica simétrica balanceada; (D) corrente pulsada bifásica simétrica não-balanceada; e (E) corrente pulsada bifásica assimétrica não-balanceada. Fonte: Nelson et al, 2003 (40) .

Ainda, em uma corrente alternada a duração da fase é o tempo entre o início até o fim de uma fase de um pulso ou de um ciclo, sendo essas durações curtas para evitar o aquecimento exagerado dos tecidos e expressas em frações de segundos como microssegundos (μs) ou milissegundos (ms) (40).

O tempo necessário para que uma fase saia da linha de base zero até atingir a amplitude de pico é conhecida como tempo de subida, sendo o tempo de descida o tempo necessário para que a fase reduza da amplitude de pico até a linha de base zero (40).

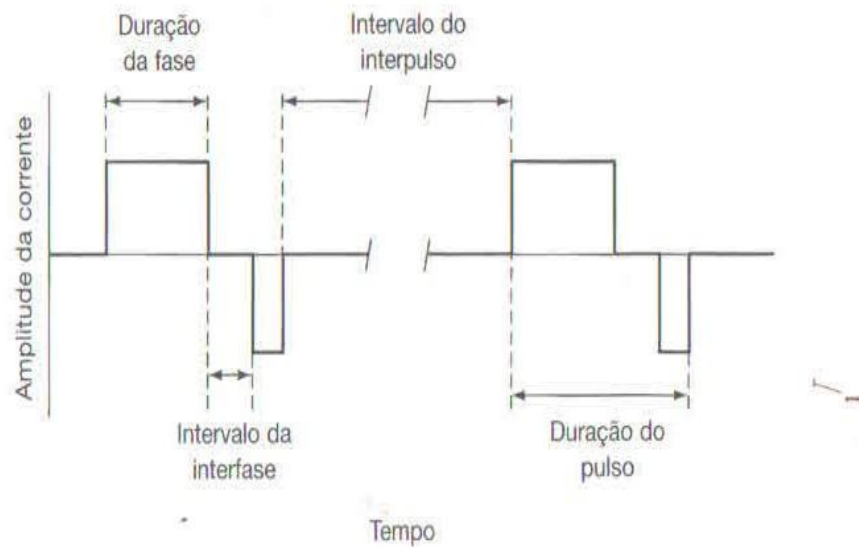


Figura 9. Características tempo-dependentes da corrente pulsada. Fonte: Nelson et al, 2003 (40).

No sistema NeuroStim, equipamento utilizado em nosso trabalho, essas amplitudes foram determinadas em 3 segundos de tempo de subida (tempo *on*) e 3 segundos o tempo de descida (tempo *off*), isso para que existisse intervalo entre as várias fases e o voluntário pudesse acionar um botão assim que tivesse a percepção do estímulo na amplitude do limiar de sensibilidade previamente testado (ver em Metodologia).

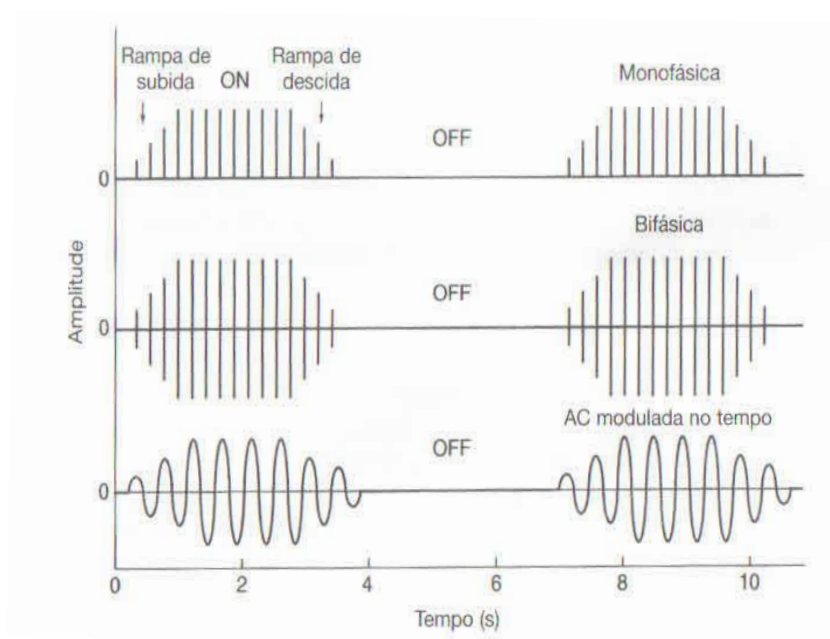


Figura 10. Modo de corrente interrompida com rampa de subida e de descida. Fonte: Nelson et al, 2003 (40).

Para que se obtenham diferentes efeitos fisiológicos durante a terapia ou a avaliação da neuroseletividade de fibras de diferentes diâmetros durante o eletrodiagnóstico com uso de correntes senoidais, a frequência de repetições em que a onda se propaga em intervalos regulares de tempo é selecionada. A frequência é o número de vezes que a onda se repete por segundo, sendo a unidade de medida para correntes pulsadas o pulso por segundo (pps) e para alternadas o hertz (Hz) ou número de ciclos por segundo (cps) (40).

Ao passo que um dos objetivos desse trabalho está diretamente relacionado à eletroestimulação diagnóstica, a estimulação terapêutica não será abordada nesta revisão. Em se tratando de eletroestimulação com fins diagnósticos, ela pode ser utilizada combinando observação, registro, análise e interpretação de potenciais bioelétricos detectados por meio de eletrodos de superfície ou agulhas, o que é chamado de avaliação eletrofisiológica ou testes diagnósticos e tem como objetivo avaliar a integridade da condução no sistema neuromusculoesquelético (40, 42).

Sendo assim, a eletroestimulação diagnóstica pode ser conduzida de duas formas: (1) por potenciais evocados, caracterizados pela mudança na célula excitável a partir de uma estímulo elétrico ou (2) por potenciais voluntários, que são aqueles somente de registro, ou seja, não existe estimulação, somente captação do sinal elétrico local (40).

Na avaliação em que se utilizam os potenciais evocados, o nível crítico da despolarização celular é empregado para testar a integridade funcional do sistema neuromuscular tendo como componente principal o fator controle sobre a quantidade, tempo e características eletrofisiológicas da estimulação (40, 42).

Em contrapartida, na avaliação utilizando potenciais voluntários o estudo eletrofisiológico é feito com a obtenção de informações detalhadas da atividade elétrica de um órgão, por exemplo, o coração na avaliação do ritmo cardíaco em busca de alterações no sistema de condução elétrica cardíaco (40).

Dentre as categorias de respostas evocadas utilizadas na prática clínica estão a condução do nervo motor, os testes eletrônicos de reflexos, as respostas evocadas registradas centralmente e a condução do nervo sensorial como no caso da CPT, instrumento utilizado na coleta de dados desse estudo (11, 18, 40).

Diante das possibilidades de eletroestimulação diagnóstica, os estudos de condução sensorial ortodrômica como a CPT procuram estimar a condição elétrica de feixes nervosos periféricos por meio da estimulação das fibras e análise consequente da condução dos impulsos gerados até o sistema nervoso central, como ocorre na eletroneuromiografia (40). As

técnicas de neurocondução complementam a avaliação eletromiográfica, no entanto apenas avaliam as fibras nervosas mielinizadas (43).

Diferindo da eletroneuromiografia, a CPT é uma técnica que usa de correntes elétricas senoidais para estimular de forma seletiva fibras aferentes de diferentes diâmetros, incluindo aqui as fibras pouco mielinizadas e amielinizadas, diagnosticando alterações funcionais reveladas pelo comportamento das variáveis: limiar de sensibilidade (LS) e tempo de reação (TR). O LS é a menor quantidade de energia elétrica capaz de evocar uma percepção e é com frequência utilizada como forma de testar a integridade das vias sensoriais, por sua vez, o TR corresponde ao tempo calculado entre o reconhecimento sensorial e o ato motor de acionar um dispositivo.

A propósito, para atingir o efeito desejado, a corrente elétrica deve vencer a oposição (capacitância) imposta ao fluxo das partículas e chegar ao seu alvo na intensidade suficiente para gerar o potencial de ação e por consequência a percepção (44). Desta forma, as estimulações elétricas convencionais apresentam dificuldades como a exemplo do comportamento não linear da impedância cutânea que sofre variações de acordo com a intensidade da corrente elétrica e da especificidade de estimulação de sistemas sensoriais distintos (44).

Estas dificuldades não são vistas nos aparelhos de CPT, como a exemplo do primeiro aparelho desenvolvido: o Neurometer®, que altera a voltagem em função da variação da impedância cutânea, o que manteria a intensidade da corrente aplicada de forma constante durante toda aplicação (45). O Neurometer® é um estimulador elétrico transcutâneo que emite ondas elétricas senoidais com eletrodos de superfície em frequências de 5 Hz, 250 Hz e 2000 Hz e com intensidade variando de 0,01 a 9,99 miliampéres (mA), utilizado também para avaliação, acompanhamento, diagnóstico e tratamento de doenças do sistema nervoso periférico (46).

As grandes vantagens do uso da técnica CPT estão na capacidade que os aparelhos têm de alterar a voltagem de acordo com a variação da impedância cutânea e no uso de uma corrente do tipo senoidal, a qual permite uma estimulação seletiva. A seletividade decorre do fato de que estimulações em diferentes frequências ativam fibras nervosas de diferentes calibres de forma independente (47), tornando a CPT o método ideal para avaliar as disfunções sensitivas que acometem fibras pouco mielinizadas ou amielinizadas. Dessa forma, a estimulação transcutânea com corrente senoidal com frequências de 2000 Hz, 250 Hz e 5 Hz ativam de forma seletiva fibras aferentes A β , A δ e C, respectivamente (13).

Portanto, baseado nos princípios da neuroseletividade, a corrente elétrica por corrente senoidal vem sendo utilizada na identificação do limiar sensorial e as frequências supracitadas de estimulação têm sido assumidas como ideais nos diversos estudos com objetivo de triar as neuropatias periféricas.

Dentre estes diversos estudos, podemos citar aqueles que procuraram avaliar a função nervosa periférica em diferentes contextos clínicos como nas neuropatias diabéticas (15, 17-19, 48-50), na compressão e fluxo axoplasmático em indivíduos com síndrome do túnel do carpo (11), na avaliação da função vesical e do trato urinário inferior (51-52), dentre outras, como acompanhamento na evolução ou eficácia de tratamento na neuropatia (53) e na avaliação para se obter valores de referência em indivíduos normais (45).

No entanto, nos estudos realizados por Martins e colaboradores (2013) (54) em indivíduos normais e por Oliveira e colaboradores (2015) (55) em sujeitos com diabetes, os resultados sugerem que as combinações de frequências de 1, 250 e 3000 Hz seriam mais seletivas que as de 5, 250 e 2000 Hz para avaliação de fibras sensoriais periféricas.

Apesar de algumas discordâncias quanto às frequências de estimulação para avaliação seletiva, o CPT se mostrou uma ferramenta com boa reprodutibilidade e confiável para se avaliar a percepção sensorial de forma quantitativa, em indivíduos saudáveis (56).

Os estudos envolvendo o uso da CPT para quantificar as desordens sensoriais em pacientes com diabetes começou a se popularizar entre as décadas de 80 e 90 (3, 15, 20-21, 48, 57-58), entretanto ainda não se tinha bem definidas em quais frequências os testes deveriam ser executados para melhor neuroseletividade.

A falta de padronização em relação aos parâmetros utilizados com esse fim já era evidente, como na variação de frequências estudadas, o uso de inserção de agulhas em pontos de acupuntura ao invés de eletrodos superficiais, teste baseado em apenas uma mensuração para determinar o limiar de sensibilidade, diferentes locais de estimulação e colocação de eletrodos incluindo diferentes formas de onda para estimulação estão entre as limitações para se comparar os diferentes estudos realizados até então.

Conforme colocado anteriormente, a CPT é ferramenta utilizada na avaliação psicofísica das fibras nervosas sensoriais (11, 59) e representa o menor estímulo necessário para evocar uma percepção em região corporal específica a partir de uma corrente senoidal constante com forma e frequência determinados antes da estimulação (60).

O aparelho hoje disponível para avaliar o CPT é o Neurometer® (60), que se baseia no princípio de que estimulações com ondas senoidais nas frequências de 5 Hz, 250 Hz e 2000 Hz excitam respectivamente fibras do tipo C, A δ e A β (9-10, 15, 17-18, 47, 57, 61).

Entretanto, o Neurometer® é um dispositivo que não permite a alteração da forma de onda assim como não é possível modificar as opções de seleção de frequência de estimulação que se limitam às de 5, 250 e 2000 Hz (60).

A seletividade das fibras nervosas sensoriais a partir das frequências de 5, 250 e 2000 Hz tem sido contestada (54) e assim foi desenvolvido no Brasil em 2008 o NeuroStim®, instrumento investigado no presente estudo que corresponde a um sistema de neuroestimulação gerada por uma fonte de corrente que permite selecionar diferentes tipos de formas de onda padrão ou arbitrárias assim como a frequência de estimulação previamente configuradas (59).

1.4.2 Alternativa de fácil aplicação (*Michigan Neuropathy Screening Instrument*) e adaptação transcultural

O *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) tem sido descrito (22) como mais um dos métodos de avaliação clínica, de baixo custo e rápida aplicação, que permite a pontuação (score) para classificação e diagnóstico da neuropatia diabética simétrica distal.

Desenvolvido no Centro de Treinamento e Pesquisa da Universidade de Michigan, nos Estados Unidos, o MNSI visa sugerir o diagnóstico de neuropatia diabética simétrica em indivíduos com diabetes *mellitus* e sua confiabilidade e acurácia foram discutidas em estudos prévios (22, 62-63).

Moghtaderi e colaboradores (2006) (22), em seu estudo, avaliaram a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, acurácia e razão de probabilidade dos escores do MNSI aplicado em uma população de indivíduos com diabetes recrutados nos departamento de Neurologia e Medicina Interna da Universidade de Zahedan, no Irã. Concluíram que a acurácia do MNSI permite que o instrumento seja utilizado como ferramenta na triagem da neuropatia diabética, no entanto sugerem que caso o indivíduo apresente sinais ou sintomas de disfunção nervosa periférica que não estejam presentes no MNSI devem ser encaminhados para estudos eletrofisiológicos.

O MNSI tem sido utilizado também em estudos observacionais longitudinais como instrumento para acompanhar a evolução da neuropatia diabética após programa de educação e autocuidados em diabetes e as conclusões apontam que somente o questionário pode ser insuficiente para o diagnóstico, que deve ser acompanhado exame clínico dos pés, já que o autoexame não foi confiável (64).

Herman e colaboradores (2012) avaliaram o desempenho do MNSI em detectar a polineuropatia diabética distal em participantes com diabetes do tipo 1 e ao realizar também o exame neurológico e estudos de condução nervosa afirmam que o desempenho do questionário do MNSI seria melhor caso o ponto de corte fosse de 4 pontos ou mais (23).

Já Mete e colaboradores (2013) (37), ao compararem a efetividade do MNSI, a neuroestesimetria e a eletromiografia em detectar a presença da neuropatia em sujeitos com diabetes do tipo 2 concluíram que o MNSI teve o pior desempenho entre os métodos, principalmente por não ter detectado disfunções confirmadas na eletroneuromiografia e neuroestesimetria, o que pode subdiagnosticar o problema, reforçando as ideias iniciais de que o MNSI é útil instrumento para sugerir a neuropatia, não descartando a necessidade de outros exames que possam registrar e quantificar o déficit sensorial.

Observando os dados supracitados, nota-se que no MNSI a neuropatia diabética é identificada por meio da associação de sinais clínicos e exames complementares, no entanto há uma dificuldade em se encontrar um único instrumento de caráter multifatorial, que possa ser aplicado de forma rápida e simples.

Não foram encontrados estudos na literatura que demonstrassem a realização prévia da adaptação transcultural do MNSI e, conseqüentemente, nem estudos que tenham analisado as propriedades deste instrumento para a população brasileira com Diabetes *Mellitus*.

A adaptação transcultural se faz importante, pois o número de projetos multinacionais e multiculturais para uniformização dos conceitos e instrumentos de avaliação, além da aplicação dos mesmos adaptados às diferenças culturais tem aumentado e sendo assim aumenta-se também a necessidade de ocorrer a adaptação dos instrumentos de medidas relacionadas à saúde humana para que os mesmos possam ser utilizados em outros países além de onde foi originado de forma segura e equivalente ao questionário original (65).

O uso do MNSI para a população brasileira é importante, pois por meio da aplicação desse questionário e exame físico pode-se ter um sistema de pontuação a partir do exame clínico para sugerir, documentar e quantificar a presença e a severidade da polineuropatia diabética simétrica.

Atualmente no Brasil, assim como em todo o mundo, o MNSI é utilizado para se fazer o diagnóstico ou acompanhar a evolução do diabetes (66-67) apesar de ainda não terem sido executadas as etapas de adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas.

A falta de padronização dos métodos diagnósticos e a diversidade das síndromes clínicas tornam difícil a classificação dos indivíduos com polineuropatia diabética (68) e, na atualidade, estudos que procuram estimar a prevalência da neuropatia no Brasil (69-71)

utilizam a presença de pelo menos dois sintomas neurológicos como ausência de reflexos, redução na sensibilidade identificada por meios da estesiometria e redução da percepção vibratória para o diagnóstico (71).

O crescente interesse em estudar as diversas formas de manifestação e, conseqüentemente, formas confiáveis de avaliação da polineuropatia diabética simétrica acentua a necessidade de se ter um questionário padronizado e com boas qualidades de mensuração nos diferentes países e culturas.

Com a globalização e a necessidade de generalizar os resultados para outros grupos populacionais, apesar das particularidades culturais, gera uma demanda por instrumentos/questionários que sejam aplicáveis em diferentes países, línguas e culturas em um padrão de observação que possa ser comparado (72).

Dessa forma, para que um questionário seja utilizado em uma língua e em um ambiente cultural diferentes do original do país onde foi criado, não é suficiente que se faça a tradução, mas também que eles sejam adequados à cultura local e posteriormente validados (65, 73-76).

Pelos motivos apresentados, a adaptação transcultural de questionários autoadministrados sobre o estado de saúde para serem utilizados em outra língua, país ou cultura deve alcançar máxima equivalência semântica, idiomática, experimental e conceitual entre a versão original e a versão alvo (65).

Além da adaptação transcultural, os testes e análises das propriedades psicométricas podem ser avaliados por meio de testes de associação com outros instrumentos validados para evidenciar a validade de constructo, da consistência interna que sumariza a correlação interna entre todos os itens de um questionário e da reprodutibilidade (teste-reteste) intra-examinador e inter-examinador e consequentes Coeficientes de Correlação Intraclasse (ICC), usualmente com intervalo de confiança de 95% e com significância estatística determinada em 5% (73). Na visão de Beaton et al (65) a avaliação das propriedades psicométricas nem sempre são necessárias nos casos de adaptação transcultural a não ser que a nova cultura tenha uma forma diferente de aplicação do teste o que poderia alterar a validade do mesmo.

Entende-se que caso seja feito a opção de avaliar a confiabilidade intraexaminador e interexaminadores, o Coeficiente de Correlação Intraclasse – ICC (*2-way mixed model*) seja utilizado para variáveis numéricas e valores $<0,40$ que são considerados pobres, $0,40 \leq \text{ICC} < 0,75$ considerados razoáveis a bons e $\text{ICC} \geq 0,75$ que definem excelente confiabilidade (77).

Dessa forma, o objetivo primário na realização de qualquer adaptação transcultural de um questionário é ter achados que sejam válidos, reprodutíveis e comparáveis à versão

original e caso seja necessária a modificação de algum item isso não altere a consistência interna do novo instrumento, permanecendo equivalente ao construto inicial (73).

Assim, para que a originalidade do instrumento seja mantida, é necessário que as recomendações do processo sejam seguidas, minimizando as limitações que são inerentes e reconhecidas nos estudos dessa natureza, como dados coletados em região geográfica única, amostras reduzidas e de conveniência, falta de cálculo de poder amostral e intervalos curtos entre o teste e reteste (73-74).

1.4.3 Alternativa mais comumente usada por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais (estesiometria por monofilamentos)

O conjunto de monofilamentos de Semmes-Weinstein utilizado como teste de sensibilidade é o instrumento mais empregado atualmente para detectar e diagnosticar a perda de sensibilidade de proteção (78). Uma das grandes dificuldades hoje, para alcançar um diagnóstico preciso a partir do uso dos monofilamentos, é o fato de não existir um protocolo bem definido para essa avaliação.

Após a realização de busca na literatura por protocolos de avaliação estesiométrica, concluímos que estes variam e são encontrados principalmente orientados pelo uso de pressão em 3 locais (superfícies plantar de hálux, I e V metatarsos) como preconizados pelo Consenso Internacional de Pé Diabético (79) ou em até 10 locais (14, 80) em cada pé.

O Consenso Internacional de Pé Diabético ainda inclui uma aplicação *sham* (teste simulado), isto é, o avaliador simula toque com monofilamento e aguarda resposta do avaliado no intuito de verificar a veracidade de sua resposta e conseqüentemente investigar a presença de respostas falso-positivas.

Os locais e número de pontos avaliados sofrem variações, no entanto, as superfícies plantares de hálux, primeiro, terceiro e quinto metatarsos parecem ser comuns entre os diversos estudos e apresentam alta sensibilidade e especificidade (81). Como observado, não existe consenso num protocolo de uso do estesiômetro por monofilamentos quanto à localização e número de pontos testados assim como quanto ao número de pontos insensíveis para classificar o indivíduo como neuropata (81).

A confiabilidade intraexaminador e interexaminador da estesiometria por monofilamentos foi testada em 2010 por Collins e colaboradores (82) num grupo de sujeitos saudáveis. Eles concluíram que quando aplicada por um único pesquisador o método é

confiável, porém quando mais de um examinador aplica o instrumento a confiabilidade da medida diminui.

Frente à facilidade de aplicação e possibilidade de avaliação gradativa, aliada à boa confiabilidade intraexaminador, alta sensibilidade e especificidade, a estesiometria por monofilamentos tem sido bastante utilizada por fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e outros profissionais da saúde para diagnosticar e acompanhar a evolução das neuropatias, principalmente em casos de perda sensorial periférica ocasionada por hanseníase (83) ou pelo diabetes (14, 49, 53, 80, 84).

O uso dos monofilamentos de Semmes-Weinstein para avaliar a neuropatia diabética periférica foi empregado em membros inferiores e concluiu-se que alterações de sensibilidade identificadas por meio da estesiometria com monofilamento de 2g está correlacionada com o limiar de percepção vibratória (79), inferindo a existência de correlação da estesiometria com dano em fibras de grosso calibre. Koo e colaboradores em 2014 (49) também encontraram uma correlação entre sensibilidade anormal nos filamentos de 10g com anormalidade nos testes de CPT na frequência de 2000 Hz que correspondem à estimulação de fibras mielinizadas.

No estudo de Thomson e colaboradores (2008) (85), os autores concluem que mais de 90% das pessoas saudáveis, sem diabetes, estão aptas a perceber o monofilamento de 6g em pontos da planta do pé, sugerindo ser esse o limiar para identificar a neuropatia em pessoas com diabetes *mellitus*. Os filamentos de 8g e 10g seriam utilizados apenas na falta de sensibilidade nos pontos aos serem percutidos com 6g, servindo como uma forma de avaliar a progressão da neuropatia diabética.

Por outro lado, Nather e colaboradores (2008), ao avaliarem a presença de neuropatia diabética em indivíduos sem problemas nos pés, afirmam que a CPT foi superior a estesiometria por monofilamentos ao indicar uma menor incidência de neuropatia entre os participantes (14).

Com o propósito de encontrar fatores de risco para o desenvolvimento de úlceras nos pés, a avaliação estesiométrica foi utilizada em pacientes diabéticos e foi preditor do risco de ulceração nos pés, conforme apreendido da conclusão dos nove estudos analisados na revisão sistemática publicada por Feng e colaboradores em 2011 (86).

Na revisão realizada por Tan em 2010, com objetivo de avaliar o uso do monofilamento de 10g para triagem de neuropatia em indivíduos com diabetes e suas limitações (81), o autor remarca que a reprodutibilidade da estesiometria é alta quando comparada a outros métodos de avaliação sensorial como a palpação de pulsos periféricos em

pés e o limiar de percepção vibratória, entretanto a reprodutibilidade é moderada quando as avaliações são realizadas por dois examinadores de forma independente.

Na sequência, após apresentação nesta revisão da estrutura e função das vias de entrada somatossensoriais com destaque ao processo sob a influência de neuropatias determinadas pelo diabetes e das informações disponíveis sobre as principais opções diagnósticas tratadas neste estudo, são apresentados os objetivos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar limites e possibilidades de instrumentos com diferentes características de aplicação na prática clínica serem utilizados no diagnóstico e monitoramento da função nervosa periférica cutânea das extremidades de membros inferiores de pessoas com diabetes *mellitus* do tipo 2.

2.2 Objetivos específicos

Para alcançar o objetivo geral foram traçados objetivos de pesquisa na seguinte sequência:

I. Levantar e sistematizar os dados de pesquisas que investigaram o uso da técnica de aplicação mais complexa: a *Current Perception Threshold – CPT* para diagnóstico e monitoramento da função nervosa periférica buscando definir quais seriam os parâmetros de estimulação a serem considerados na prática clínica;

II. Definir as frequências ideais de estimulação para uso da técnica de identificação do limiar de percepção da corrente elétrica (*Current Perception Threshold – CPT*) para diagnóstico e monitoramento da função nervosa periférica de forma mais discriminativa;

III. Adaptar transculturalmente e avaliar a confiabilidade de um instrumento clínico de mais fácil aplicação: o *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI), que pode representar estratégia diagnóstica alternativa na prática clínica e

IV. Correlacionar as medidas obtidas pelas alternativas diagnósticas apresentadas nesta pesquisa por meio da validade concorrente entre medidas tendo como referência a estesiometria por monofilamentos, a alternativa mais comumente usada na prática dos fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.

3 METODOLOGIA

O presente estudo se apropriou de diferentes delineamentos de pesquisa para investigar parâmetros de testes diagnósticos com a finalidade de buscar fundamentação conceitual e metodológica para a tomada de decisão no momento de optar pela estratégia diagnóstica no monitoramento de neuropatias diabéticas.

Utilizou delineamento de revisão sistemática, estudo observacional e procedimentos de adaptação transcultural, bem como uma análise comparativa e correlacional de três opções diagnósticas com diferentes características quanto a sua complexidade de aplicação.

A pesquisa foi realizada em quatro etapas descritas a seguir e que juntas permitiram encadear uma série de resultados para se atender ao objetivo geral deste estudo.

As etapas foram identificadas como: (I) sistematização das evidências para uma alternativa diagnóstica de maior acurácia e precisão, porém de aplicação mais complexa; (II) busca de parâmetros de melhor discriminação para uso da alternativa diagnóstica de aplicação mais complexa, (III) adaptação transcultural e confiabilidade da alternativa diagnóstica de mais fácil aplicação e (IV) avaliação do comportamento das medidas obtidas pelas diferentes técnicas de diagnóstico selecionadas neste estudo para avaliação da função nervosa periférica, tomando por referência a técnica mais comumente utilizada por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais (estesiometria por monofilamentos).

3.1 Método para sistematização das evidências para uma alternativa diagnóstica de maior acurácia e precisão (aplicação mais complexa)

A presente etapa metodológica seguiu as recomendações para revisão sistemática e metanálise descritas na *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (87).

3.1.1 Critérios de elegibilidade

Na presente revisão foram incluídos as referências de estudos observacionais que envolviam indivíduos clinicamente diagnosticados com diabetes *mellitus* do tipo 1 ou 2. Para serem selecionados, os estudos deveriam ter avaliado fibras nervosas periféricas aferentes nos

membros superiores ou inferiores pela utilização da CPT. Para serem incluídos, os artigos deveriam também ter sido publicados em inglês, para populações com idade igual ou superior a 18 anos.

Foram excluídos os estudos que envolviam crianças e adolescentes, bem como aqueles que se referiam a outros tipos de diabetes, que utilizaram instrumento invasivo de avaliação sensorial e que não estavam disponíveis para acesso do texto na íntegra.

Não foi estabelecida limitação quanto ao ano de publicação do artigo científico, ou seja, foram incluídos artigos publicados em qualquer ano até a data de aplicação das estratégias de busca.

3.1.2 Estratégias de busca

A Figura 11 mostra as etapas e o fluxo de ações decorrentes da estratégia de busca para inclusão dos artigos. Foram consultadas as bases eletrônicas de dados: Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* – via Pubmed), Scopus e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*).

A busca foi finalizada em setembro de 2015. Os descritores aplicados foram Diabetes e/ou *Diabetic, Peripheral Neuropathy* ou seus sinônimos *nerve injuries* e *nerve damage* e *Current Perception Threshold* (CPT), baseado nos descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) e Decs (Descritores em Ciências da Saúde).

Além da estratégia de busca original, foram também consultadas as listas de referências dos artigos selecionados na revisão. Assim, também foram incluídos nesta revisão artigos referenciados dentre os selecionados, desde que atendessem os critérios de elegibilidade.

3.1.3 Identificação e seleção das referências

A revisão dos títulos e resumos foi feita de forma independente por dois julgadores e os resumos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos nas análises em separado por julgador.

Depois da seleção de resumos, as referências cujos artigos estavam disponibilizados na íntegra foram acessadas para novo julgamento. As decisões quanto a permanência da

referência, quer na análise pelo resumo, quer na análise do texto na íntegra, aconteceu mediante concordância entre os dois julgadores e, caso excluído, a razão da exclusão foi registrada no fluxograma da figura 11.

Um terceiro julgador responsabilizou-se pela decisão final quando havia desacordos entre os dois julgadores principais. Na sequência, artigos duplicados foram removidos.

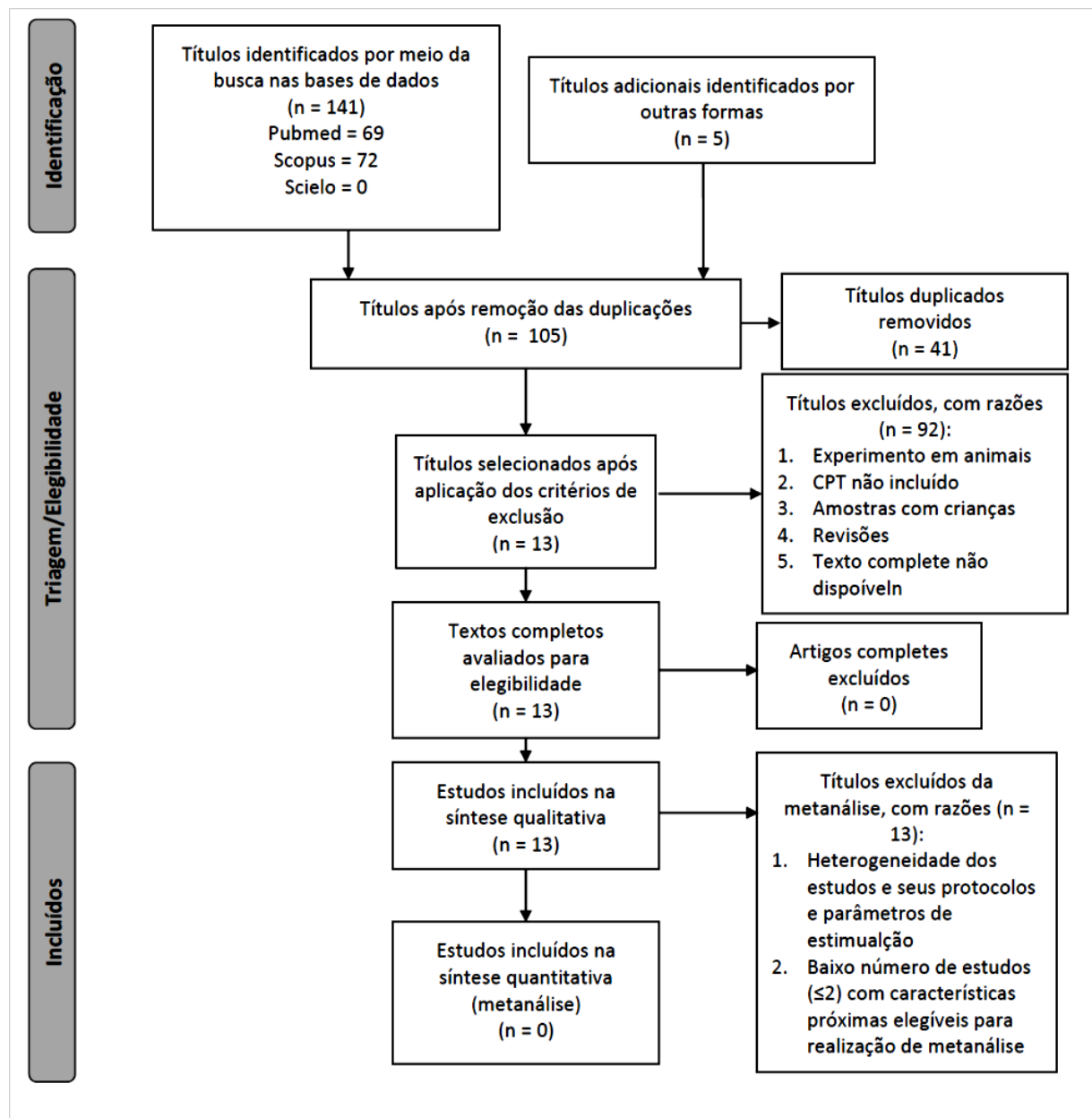


Figura 11. Fluxograma que esquematiza a sequência de procedimentos decorrentes da estratégia de busca e seleção dos artigos, informando as razões de exclusão. Fonte: Autor, 2015.

3.1.4 Avaliação do atendimento aos itens recomendados pela STROBE

O rigor metodológico dos artigos incluídos foi avaliado com base no atendimento dos itens do *checklist* recomendado pelo STROBE *Statement (Strengthening of Observational Studies in Epidemiology)*.

A STROBE foi criada por se considerar que, às vezes, as descrições dos estudos em delineamentos observacionais são generalistas e não destacam os pontos necessários para a sua boa compreensão. Desta forma, ela faz recomendações, por meio de uma lista de itens, do que se espera encontrar em um estudo observacional destacando pontos fortes e fracos.

Nesta lista de recomendações encontram-se 22 itens que já estão traduzidos e adaptados para uso na língua portuguesa desde 2010 (88). Mesmo sabendo que o *checklist* proposto pela STROBE não foi elaborado para avaliar a qualidade, o fato de ser empregado para checar itens necessários neste tipo de delineamento, nos permite calcular o quão completo o artigo foi em atender todos os itens recomendados para se delinear um estudo observacional.

Assim, propusemos um escore baseado na porcentagem de itens atendidos no *checklist*. Utilizamos o valor 0, para pontuar cada item quando ele não foi atendido; 0,5 para quando ele foi atendido parcialmente e 1, para quando ele foi atendido na íntegra. Com este sistema de pontuação totaliza-se 22 pontos em um *checklist* que possui 22 itens. Desta forma, o escore total poderia variar de 0 a 22 pontos que representaria um estudo que atendeu de 0 a 100% dos itens recomendados.

3.1.5 Extração sistemática das informações

Para extração das informações de interesse nesta revisão, planilhas no aplicativo Excel foram criadas para subsidiar a entrada das informações contidas nos artigos de forma sistematizada. Estas planilhas foram posteriormente editadas para construção da tabela presente nos resultados.

A extração para entrada das informações nas planilhas foi dividida em: (I) extração de informações qualitativas e (II) extração de informações quantitativas para verificar possibilidades de metanálise.

Na etapa I, a planilha de extração continha dados organizados em colunas que informavam o título, o desenho do estudo, as características, o tamanho da amostra, os

objetivos, as informações sobre outros métodos de avaliação sensorial utilizados, os parâmetros e os protocolos utilizados na estimulação com CPT (posição dos eletrodos e frequências de estimulação) além do percentual de itens atendidos no *checklist* da STROBE para cada artigo, organizados nas linhas desta matrix.

A planilha prevista para a etapa II não foi possível de ser completada em uma planilha única, visto que as informações relativas aos dados quantitativos eram provenientes de estudos heterogêneos, com organização por grupos populacionais diversos, com ausência de padronização de protocolos e sem parâmetros bem definidos de estimulação.

Uma tentativa de uso de múltiplas planilhas por grupos populacionais foi feita com o propósito de organizar a informação quantitativa para metanálise, porém, tal organização ficou fragmentada ao ponto de não permitir grupos de metanálise, principalmente devido a diversidade de arranjos e denominações entre grupos de observação (controles *versus* diabetes, diabetes *versus* diabetes com neuropatia; homens diabéticos *versus* mulheres diabéticas; grupo *sham versus* grupo tratamento com infravermelho monocromático; grupo placebo *versus* grupo tratado com pentoxifilina).

Outro complicador para organização dos dados quantitativos foi a diversidade de regiões do corpo entre membros superiores e inferiores informando valores ora bilaterais e ora unilaterais (direito e/ou esquerdo). Dado as adversidades impostas pela heterogeneidade de apresentação das variáveis quantitativas, chegou-se a conclusão da impossibilidade de se fazer uma metanálise.

Ao final, optamos por fragmentar a planilha de extração de informações quantitativas em três tabelas que agruparam os estudos de acordo com as características dos participantes e grupos experimentais envolvidos.

A primeira tabela (Tabela 2) mostra além da posição dos eletrodos, os valores médios e desvio-padrão de CPT nas frequências utilizadas na avaliação dos hemisférios direito e esquerdo separados por membros superiores e inferiores em grupos de indivíduos com diabetes e seus respectivos grupos controle.

A segunda tabela (Tabela 3) apresenta as mesmas variáveis nos grupos de diabéticos e controles, também separados por membros superiores e inferiores nos hemisférios direito e esquerdo, incluindo agora os diabéticos com neuropatia.

E por fim, uma terceira tabela foi criada (Tabela 4) para os estudos que envolveram grupos de pessoas com diabetes e diferentes regiões corporais de estimulação, incluindo diferenciação por sexo e delineamentos experimentais.

3.2 Método para busca de parâmetros de uso da alternativa diagnóstica de aplicação mais complexa

A presente etapa metodológica utilizou delineamento de pesquisa para estudo observacional do tipo caso-controle no qual o comportamento das variáveis de participantes hígidos (controles) foram comparadas ao comportamento das variáveis de participantes com diabetes *mellitus* do tipo 2 (casos).

3.2.1 Participantes

Para esta etapa, foram amostrados 90 sujeitos divididos em dois grupos: (1) o grupo controle, formado por 45 participantes sem histórico de diabetes *mellitus* que foram normalizados por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) ao (2) grupo diabetes, que apresentavam diagnóstico de diabetes *mellitus* do tipo 2.

Os participantes foram amostrados por conveniência da população alvo composta por pessoas diagnosticadas que eram atendidas em um programa público de encontros na Universidade Aberta à Terceira Idade (UNATI) da Universidade Estadual de Goiás (UEG) na cidade de Goiânia, Goiás, Brasil e no Centro de Saúde número 3 no Hospital Regional de Ceilândia (HRC), localizado em Ceilândia, área administrativa do Distrito Federal, Brasil.

Para serem incluídos no estudo os participantes deveriam: (1) apresentar o diagnóstico de diabetes *mellitus* do tipo 2; (2) ter idade superior a 55 anos; e (3) ter cognitivo preservado com uma pontuação mínima de 14, 19 ou 26 pontos a depender da escolaridade e avaliada pela versão modificada do Mini-Exame do Estado Mental (89). Os critérios de inclusão para o grupo controle foram os mesmos utilizados para o grupo diabetes, com exceção do critério de apresentar diagnóstico de diabetes.

Todos os voluntários (n=90) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o protocolo de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação de Educação e Pesquisa em Ciências da Saúde (CEP/FEPECS) do Distrito Federal e protocolo número 160.752 (ANEXO 3).

3.2.2 Procedimentos para eletrodiagnóstico pelo NeuroStim

Após o convite verbal e a explicação aos participantes sobre os procedimentos da avaliação sensorial, os dados foram coletados em sessão única onde, inicialmente, os participantes foram entrevistados para preenchimento do formulário de dados clínicos e sociodemográfico (APÊNDICE 1).

Na sequência, foi aplicado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), considerando o ponto de corte de 13 para não alfabetizados e de 18 para alfabetizados com escolaridade entre 1 e 7 anos e de 26 para aqueles com escolaridade igual ou superior a 8 anos (89-90).

O *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) em sua versão adaptada para uso no Brasil (MNSI-Brasil) foi aplicado apenas nos indivíduos com diabetes para identificar a presença de neuropatia diabética periférica. O presente instrumento foi adaptado transculturalmente por nós para atendimento de um dos objetivos específicos deste estudo. Este instrumento, após aplicação, totaliza um escore que, quando igual ou superior a 8, sugere neuropatia diabética periférica.

O MNSI-Brasil compreende um instrumento organizado em três partes, das quais a primeira é um texto com orientações de como usar; a segunda é uma versão de autorrelato do paciente e a terceira é um formulário para orientar um exame físico feito pelo examinador (ANEXO 2).

Para o exame físico o voluntário foi orientado a se posicionar em decúbito dorsal para que fosse realizada a inspeção dos pés na busca de deformidades, outros sinais ou ulcerações, avaliação da percepção vibratória com uso de diapasão de 128 Hz, percussão com monofilamento de 10g e com o indivíduo sentado na maca o reflexo calcâneo (Aquileu) foram avaliados.

Após exame físico segundo as orientações do MNSI-Brasil, o examinador orientou o voluntário a novamente se posicionar em decúbito dorsal para que a avaliação do limiar de percepção à corrente elétrica, do inglês *Current Perception Threshold* (CPT) fosse iniciada (eletrodiagnóstico).

O sistema NeuroStim (59), ilustrado na Figura 12, foi utilizado para a estimulação elétrica seguindo os procedimentos desenvolvidos por Martins et al (54, 59, 91). Para o presente estudo a forma de onda senoidal foi adotada.



Figura 12. Fotografia obtida durante aplicação em que se pode observar o ambiente em que o Sistema NeuroStim foi aplicado. Fonte: Autor, 2015.

O indivíduo permanecia posicionado em ambiente tranquilo e com temperatura controlada ($25\pm 1^\circ\text{C}$) (92). A Figura 13 apresenta o laboratório onde a coleta aconteceu em uma visão que se identifica o NeuroStim sobre o canto da mesa com suas entradas e saídas conectadas a um computador cuja função era alimentar as informações para ajustar os parâmetros de estimulação no aplicativo e para se monitorar o teste CPT. Ainda nesta foto, observa-se, à esquerda do NeuroStim, o tablado onde os participantes foram posicionados durante a coleta. Como observado, todo ambiente experimental permanecia preparado e pronto para uso antes do participante chegar.

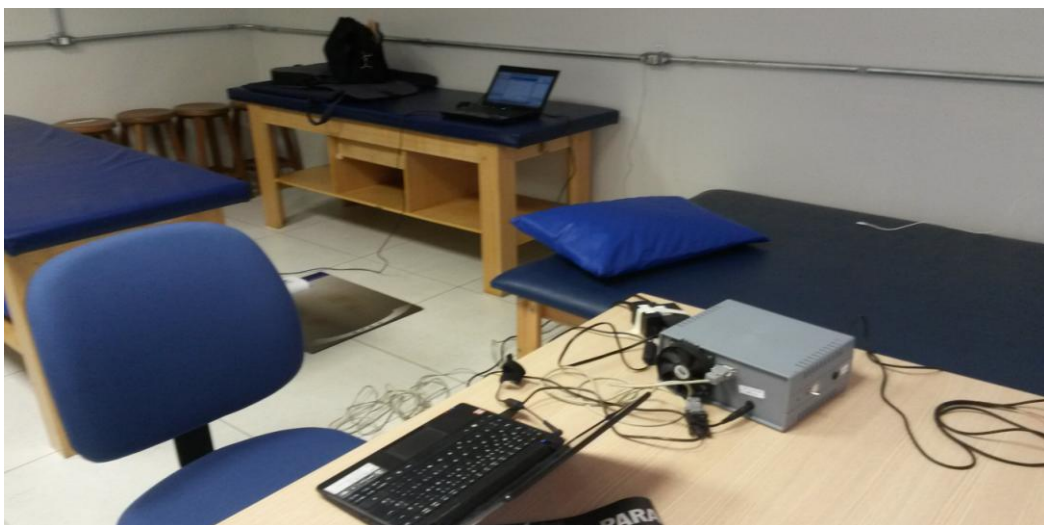


Figura 13. Fotografia do ambiente (laboratório) preparado para iniciar a coleta. Fonte: Autor, 2015.

Uma vez devidamente posicionado o participante, a temperatura superficial no dorso do seu hálux era tomada utilizando um termômetro por radiação infravermelha (Figura 14) que precedeu a colocação dos eletrodos, para garantir que o teste acontecesse em temperaturas acima de 27° C, visto que temperaturas inferiores a este limite podem reduzir a velocidade de condução nervosa e comprometer o teste (93).



Figura 14. Fotografia mostrando o termômetro utilizado para avaliação da temperatura superficial da superfície cutânea dos hálux. Fonte: Autor, 2015.

Posteriormente aos procedimentos já mencionados que precediam o eletrodiagnóstico em si, a limpeza da pele sobre a região de interesse era realizada com álcool 70 antes da aplicação do gel condutor à base de água para colocação dos eletrodos. O participante foi orientado a manter-se relaxado e com os olhos abertos durante todo o procedimento.

Para a estimulação foram utilizados dois eletrodos de ouro de 10 milímetros (mm) de diâmetro, que foram posicionados na região dorsal do hálux conforme observado na figura 15.

Antes de posicionar os eletrodos, o local na superfície cutânea destinado ao eletrodo foi marcado com caneta esferográfica, garantindo dois pontos distanciados em 2 centímetros (cm) dentro do território de inervação cutânea referente ao dermatomo do quinto nível lombar na medula espinhal (L5).



Figura 15. Fotografias mostrando o posicionamento sugerido (A) dos eletrodos no dorso do hálux durante avaliação do limiar de percepção à corrente elétrica (CPT) e o que foi aplicado (B). Fonte: (A) Nather *et al*, 2008 (14); (B) Autor, 2015.

Por se tratar de uma avaliação psicofísica, que depende do reconhecimento consciente do participante, o mesmo foi orientado previamente sobre os procedimentos até a certeza que ele havia compreendido todas as etapas do teste.

Para registrar com a maior precisão possível o instante de reconhecimento sensorial provocado pelo Neurostim, o dispositivo possui uma espécie de *mouse* que permanece na mão do participante para ser acionado no momento do reconhecimento sensorial.

Este dispositivo (*mouse*) era posicionado na mão dominante do participante que o acionava assim que reconhecesse o estímulo (Figura 16). Entre o reconhecimento sensorial e o ato motor de acionar o dispositivo existe um intervalo de tempo que é definido como tempo de reação.

O instante de acionamento deste dispositivo forneceu duas variáveis para este teste: (1) o limiar de sensibilidade, que corresponde à intensidade em μA percebida pelo participante e (2) a latência de acionamento, que corresponde ao tempo de reação entre o estímulo evocado e o ato motor de acionar o dispositivo (*mouse*).



Figura 16. Fotografia indicando o uso do dispositivo – *mouse* – posicionado na mão dominante do voluntário. Fonte: Autor, 2015.

Como a proposição foi feita considerando somente uma população de pessoas híginas, que supostamente possuíam a função nervosa periférica preservada, neste estudo repetimos a investigação incluindo além da população já investigada a população de pessoas com provável função nervosa periférica comprometida pelo diabetes *mellitus*.

Estando o paciente posicionado, a temperatura cutânea tomada e os eletrodos bem colocados, iniciou-se a fase de ajuste dos parâmetros de estimulação no aplicativo.

As primeiras informações inseridas foram aquelas relativas ao participante que estava sendo testado, tais informações foram alimentadas na tela inicial da interface de acionamento do Neurostim (Figura 17) que antecedia a tela de acionamento do início do teste de rampa descrita a seguir.

Em uma tela adicional que aparecia sobre a tela da figura 17 ao acionar o ícone <Nova Estimulação>, um menu de opções aparecia para que o examinador selecionasse o tipo de teste a ser realizado (rampa ou sensibilidade). Uma vez selecionado o teste, era necessário indicar o local de estimulação (pé), o componente de estimulação (dedo I ou hálux do pé), o lado estimulado (direito ou esquerdo). Sempre antecedendo cada teste de sensibilidade, um teste de rampa era realizado.

Figura 17. Fotografia da interface gráfica mostrando a tela de inserção de dados do participante. O campo destinado ao nome do paciente foi coberto por uma barra branca para guardar a confiabilidade do participante cujo nome se encontrava em tela. Fonte: Autor, 2015.

O teste da rampa mencionado é etapa necessária e prévia ao teste propriamente dito (sensibilidade), pois esboça o limiar de sensibilidade que será confirmado adiante. Os objetivos de realização do teste da rampa são: (1) permitir ao participante perceber o estímulo e se habituar ao estímulo elétrico; (2) ter uma prévia do LS, que era confirmado durante o teste de sensibilidade feito na sequência e (3) servir como base para inserção dos parâmetros de estimulação do próximo teste que iniciava uma sequência de estimulações cujos resultados podem ser observados na figura 18.

O teste de rampa, assim como o teste de sensibilidade, iniciava uma série de 5 testes possuindo cada um uma frequência distinta de estimulação (1 Hz, 5 Hz, 250 Hz, 2000 Hz e 3000 Hz). Usualmente observado na literatura, a identificação do CPT é feita em somente três frequências: 5 Hz, para discriminação das fibras do tipo C; 250 Hz, para discriminação das fibras do tipo A δ e 2000 Hz, para discriminação das fibras do tipo A β . Entretanto, Martins et al. (54) propuseram que as frequências de 1 Hz, 250 Hz e 3000 Hz estimulariam de maneira mais discriminativa preferencialmente as fibras do tipo C, A δ e A β , respectivamente. Isso é importante já que as diferentes frequências estimulam fibras sensoriais de diferentes diâmetros, dessa forma os limiares de sensibilidade assim como os tempos de reação serão diferentes.

As frequências de estimulação (1, 5, 250, 2000 ou 3000 Hz) foram aleatoriamente distribuídas por meio de sorteio para início do teste de rampa. Após o examinador clicar com o cursor em <Iniciar>, ocorria um aumento progressivo da amplitude da corrente (μA), conforme o resultado está indicado na figura 18 pela seta em vermelho, até o momento em que o participante reconhecia o estímulo e acionava o botão do dispositivo já posicionado na sua mão dominante (última barra da rampa na figura 18).

As barras em amarelo mostram o aumento progressivo da corrente e o limiar de sensibilidade destacados pela seta vermelha até atingir o valor máximo de $3174 \mu\text{A}$, momento em que o participante acionou o botão após ter a percepção do estímulo. A caixa vermelha menor à direita mostra que o teste exemplificado na figura 18 foi realizado a uma frequência selecionada de 2000 Hz, enquanto a caixa maior à esquerda destaca o limiar de sensibilidade identificado no teste de rampa: $3174 \mu\text{A}$.

O teste de sensibilidade é iniciado, na sequência, com uma amplitude equivalente a metade do LS obtido no teste da rampa. Essa conduta ocorre para que não seja retardada a obtenção do LS a partir do aumento da amplitude da corrente que sai de $0,01 \text{ mA}$ e para minimizar a possibilidade do LS real ser menor do que o identificado no teste de rampa.

Da mesma forma, a largura do passo (μA) é definida como um terço do LS identificado no teste da rampa. Entende-se por largura do passo a amplitude em μA adicionado ao pulso seguinte caso o participante não tenha disparado o *mouse*, ou a amplitude subtraída no caso de percepção e acionamento do *mouse*, com objetivo de se aproximar do limiar de sensibilidade real.

Caso a largura do passo fosse pequena, haveria também atraso na obtenção do LS ou ainda, caso fosse grande poderia excitar com corrente numa amplitude bem maior e distante do real LS, de qualquer forma deixando mais lenta a detecção do LS e realização do exame.

Uma vez finalizado o teste da rampa em cada uma das frequências, anotou-se no formulário de avaliação (APÊNDICE 1), em quadros elaborados para cada pé (Figura 19), o limiar de sensibilidade, a amplitude inicial, o passo e a descrição da percepção do estímulo obtida em cada frequência.

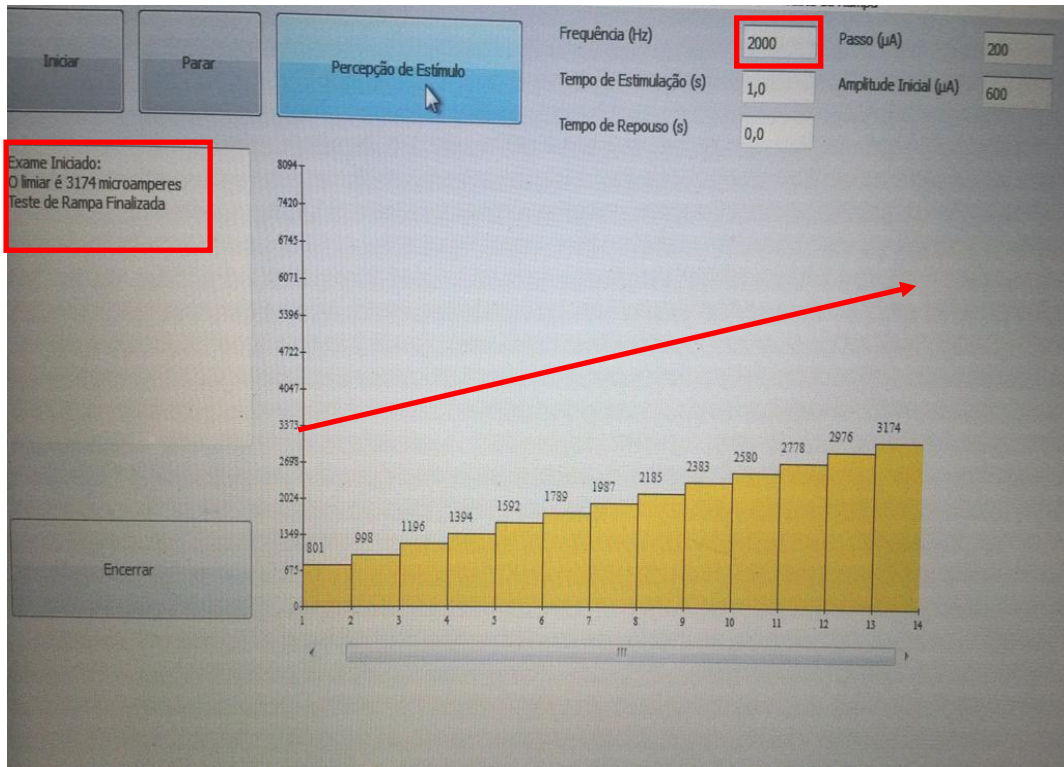


Figura 18. Fotografia da interface no momento do teste da rampa aplicada a uma frequência de 2000 Hz. Fonte: Autor, 2015.

Nesse momento também foram definidos os parâmetros de estimulação para o teste de sensibilidade. Em seguida, a amplitude inicial em μA foi definida como sendo a metade do limiar de sensibilidade obtido no teste da rampa e o passo, também ajustado em μA a um terço do LS.

Temperatura superficial (Dorso Hálux Esquerdo): 28

Teste da Rampa (MIE)

Frequência (Hz)	LS (μA)	Amplitude: 1/2	Passo: 1/3	Descrição percepção
1	3617	1809	1206	forte dor
5	2193	1097	731	Médo
250	3530	1765	1177	Aperto forte
2000	5151	2576	1717	Médo
3000	6535	3268	2179	Aperto

Figura 19. Fotografia mostrando a parte do formulário onde os resultados do teste de rampa e parâmetros de estimulação em cada uma das frequências de estimulação foram anotados para o membro inferior esquerdo (MIE). Fonte: Autor, 2015.

Logo após a definição dos parâmetros, era então novamente acessada a interface gráfica cuja tela está indicada na figura 17 para, neste momento, selecionar o teste de sensibilidade para o local e lado já avaliados no teste de rampa. A seta larga na figura 20 aponta para o local onde a seleção do tipo de teste era feita. No caso exemplificado, existiam as duas opções: teste de rampa (já realizado neste momento e descrito previamente) e teste de sensibilidade, a ser realizado. Nesta mesma tela, da mesma forma que no teste de rampa, selecionava-se o local da estimulação (pé) e lado (direito), de maneira idêntica ao teste de rampa.

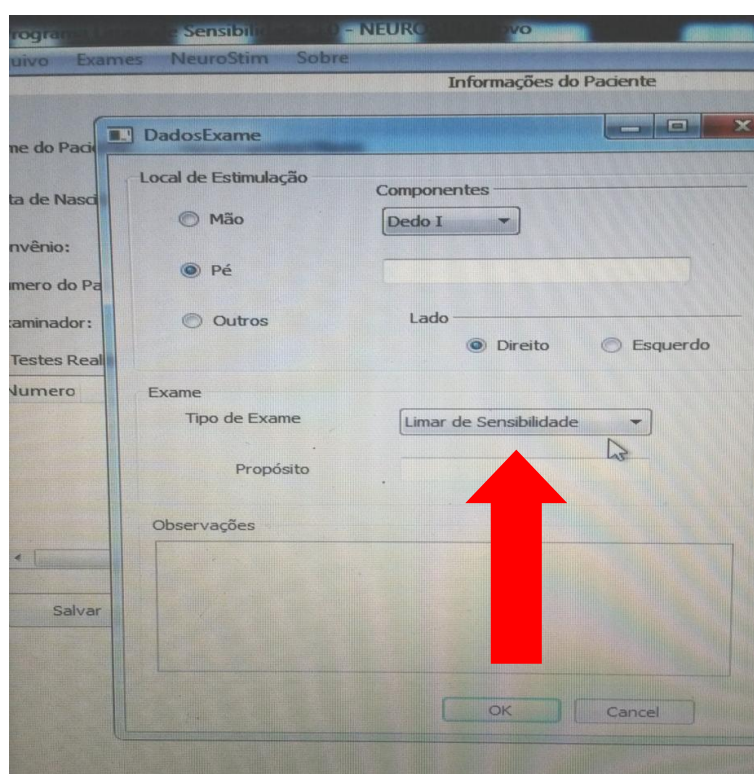


Figura 20. Fotografia no momento em que a interface gráfica apresenta a tela de seleção do teste de sensibilidade. Fonte: Autor, 2015.

A progressão do teste de sensibilidade pode ser observada nas figuras 21, 22, 23, 24 e 25. Na figura 21, indicados pelos números 1, 2 e 3, estão presentes e destacados em uma tela fotografada em instantes antes da finalização do teste de sensibilidade, os parâmetros de estimulação utilizados com as informações sobre a frequência (Hz), a amplitude inicial (μA) e a largura do passo (μA) definidas previamente.

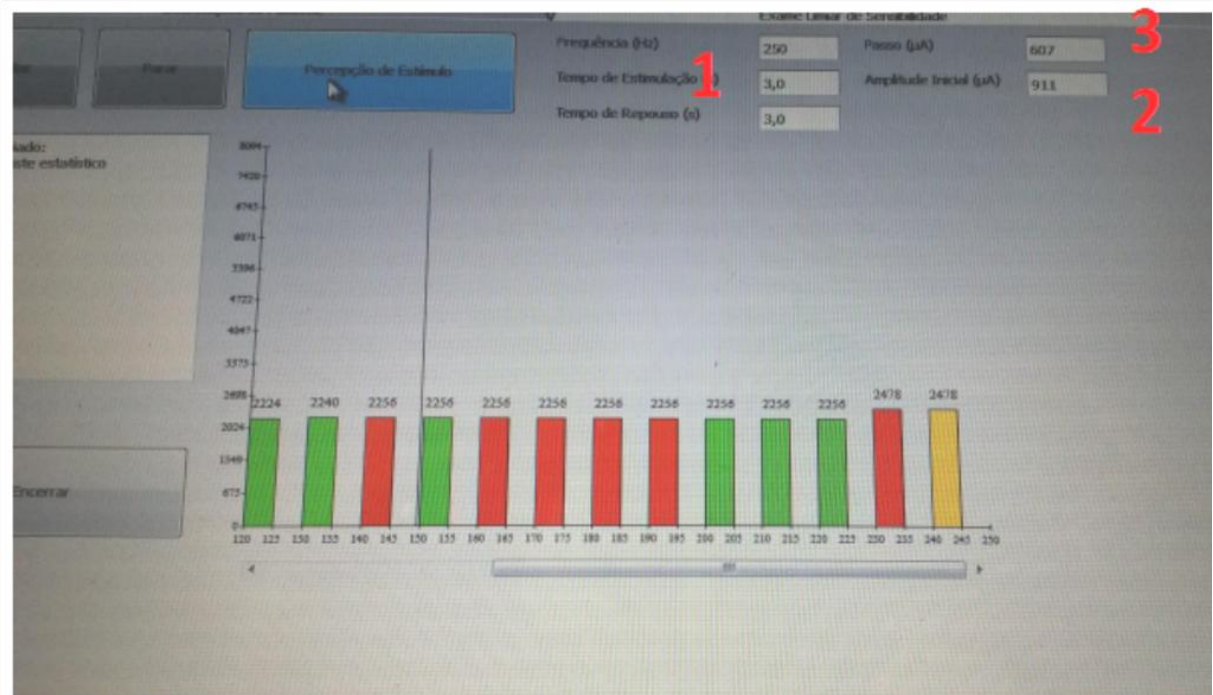


Figura 21. Fotografia mostrando a interface gráfica do teste de sensibilidade: 1. Freqüência (Hz), 2. Amplitude Inicial (μA) e 3. Largura do passo (μA). Fonte: Autor, 2015.

O teste de sensibilidade exemplificado na figura 22 (instante posterior ao observado na figura 21) nos permite visualizar detalhes do procedimento para obtenção do LS.

As barras que estão antes da linha vertical preta (indicadas na figura pelo número 2) se referem às amplitudes evocadas no início do teste de sensibilidade, momento em que o sistema checou o limiar de sensibilidade real, aumentando ou reduzindo a amplitude da corrente de acordo com a percepção ou não do participante.

As três barras precedentes à linha vertical preta na figura 21 são das cores verde e vermelha. As duas barras na cor verde indicam que o *mouse* não foi acionado pelo participante, ou seja, ele não reconheceu o estímulo. Já a única barra vermelha indica que o *mouse* foi acionado em decorrência da percepção do estímulo.

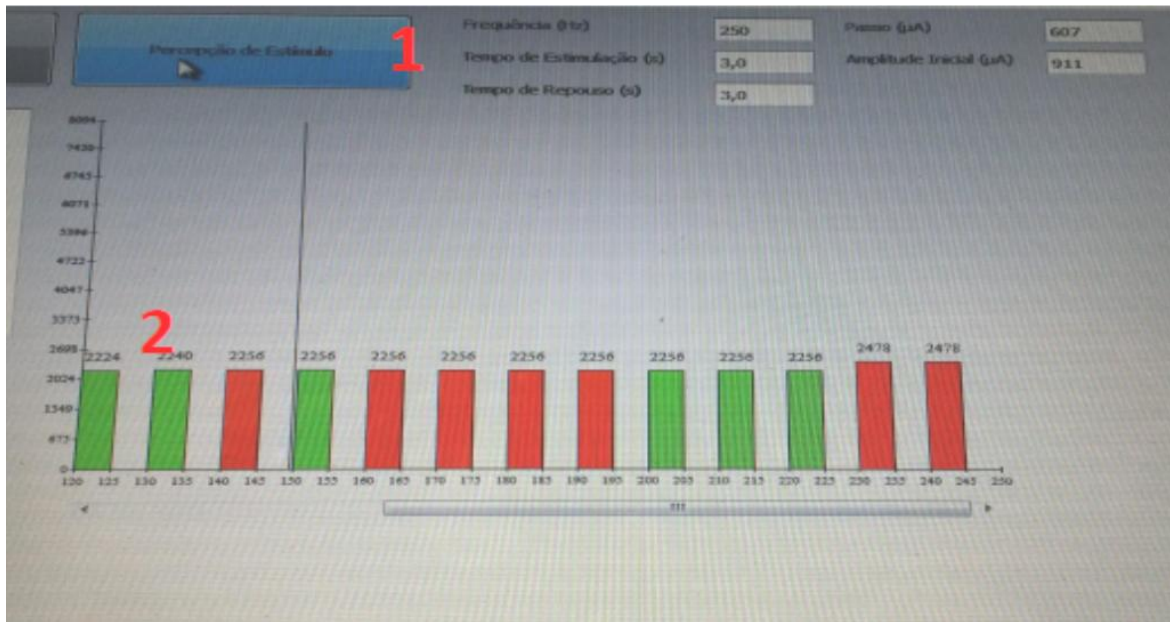


Figura 22. Fotografia destacando o cursor do *mouse* movido para Percepção do Estímulo para que a percepção fosse registrada pelo sistema (1) e confirmação do Limiar de Sensibilidade, vermelho indica percepção do estímulo e verde a não percepção (2). Fonte: Autor, 2015.

Uma vez definido o limiar de sensibilidade, seguiu-se para a etapa do teste estatístico (Figura 23), indicado a partir da linha vertical preta.



Figura 23. Fotografia mostrando a linha vertical que determinou o início do teste estatístico para avaliação da sensibilidade em cada uma das frequências. Fonte: Autor, 2015.

Podem ser vistos na Figura 24 uma sequência com 10 barras. As 8 barras iniciais (indicadas no retângulo inserido na figura) compreendem o teste estatístico e representam 4 estímulos elétricos reais que foram enviados até o hálux e 4 pseudoestímulos, definidos de forma aleatória pelo sistema NeuroStim, que resultou no aparecimento de 4 barras verdes e 4 vermelhas quando o teste foi concluído com êxito.

Nas 4 barras vermelhas o voluntário apertou o *mouse* quando teve a percepção do estímulo chegando até o dedo (verdadeiro-positivo), e as barras verdes aqueles em que não apertou, pois o estímulo não foi dado, não gerando a percepção (verdadeiro-negativo, definido no parágrafo anterior como pseudoestímulo). O sistema permite que o indivíduo deixe de apertar uma vez que o estímulo chega ao hálux (falso-negativo) ou que ele aperte sem que o estímulo tenha sido gerado (falso-positivo).

Caso ele ultrapassasse esses números aceitáveis, ou seja, de um falso-positivo e um falso-negativo entre as 8 barras iniciais do teste de sensibilidade, o teste era finalizado e não concluído com um dos seguintes desfechos: (1) Erro de Sensibilidade - ES (não acionou o botão por mais de duas vezes quando estímulo chegou ao dedo, isto é, mais de dois falso-negativos); (2) Erro de Especificidade - EE (acionou botão por mais de duas vezes sem que o estímulo estivesse sendo gerado, isto é, mais de dois falso-positivos) ou Erro de Especificidade e Sensibilidade - EES (quando combinou os dois, apresentando mais de dois erros alternados entre falso-positivos e falso-negativos).

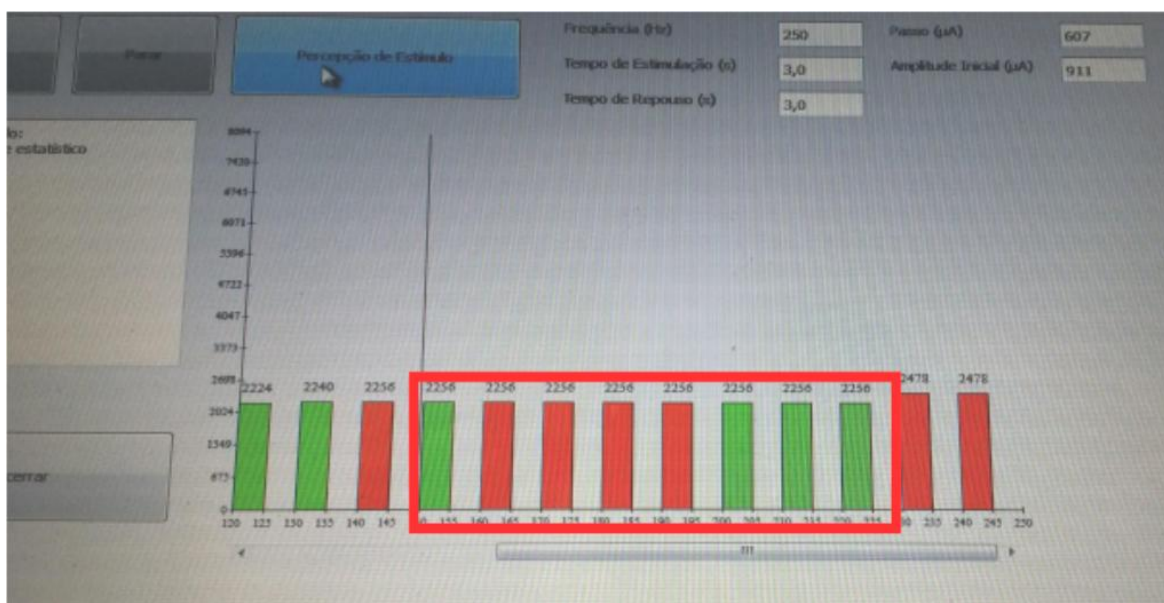


Figura 24. Fotografia mostrando a sequência de 8 barras durante processamento estatístico do teste de sensibilidade, onde 4 dos estímulos de fato foram até o hálux (vermelho) e em 4 não (verde) com distribuição aleatória definida pelo NeuroStim. Fonte: Autor, 2015.

Caso o participante tenha obtido sucesso nas 8 barras iniciais do teste estatístico, com a possibilidade de até dois erros, ocorreria mais 4 estímulos elétricos (apenas dois destes 4 estímulos estão visíveis na figura 25) para que o voluntário acionasse o botão numa amplitude um pouco maior, como destacado pela seta na figura 25, no intuito de minimizar os efeitos de acomodação.



Figura 25. Fotografia destacando que após sucesso no teste de sensibilidade com 8 barras iniciais foram lançados mais quatro pulsos numa amplitude maior (indicados pela seta) para minimizar efeitos de acomodação. Fonte: Autor, 2015.

Feito isso, o teste era então finalizado para a frequência da qual foi selecionada, com obtenção do valor do LS, TR médio (também definido por latência média) e TR mínimo (também definido por latência mínima), após estímulos de 3 segundos e intervalos de 3 segundos entre eles (*on* e *off*), como visualizado na figura 26.

Após cada finalização do teste em uma frequência determinada, os testes em frequências que ainda não tinham sido avaliadas eram aplicados repetindo todos os mesmos procedimentos aqui adotados sempre para os pés direito e esquerdo nos membros inferiores.

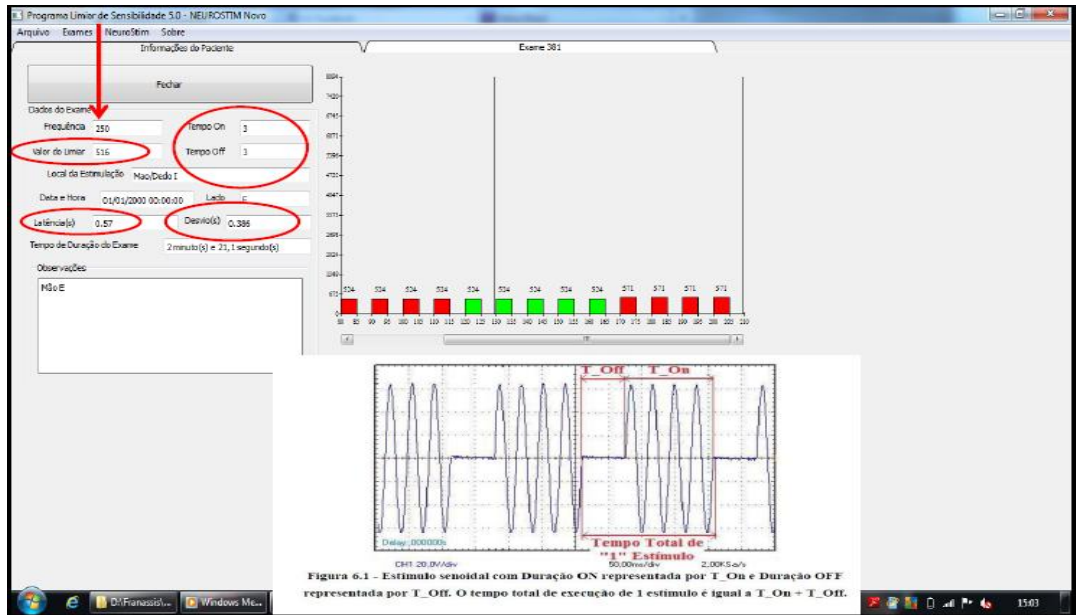


Figura 26. Fotografia mostrando um exemplo de final de teste na frequência de 250 Hz com destaque para valor do Limiar de Sensibilidade, Latência média (s) e latência mínima (s) (erro no programa o mostra como “desvio”), após estímulos de 3s e intervalos de 3 segundos entre eles (*on* e *off*). Fonte: Autor, 2015.

As informações do participante ficaram registradas no sistema: nome, número do exame, data e horário de realização, nome do examinador, local e lado estimulação, frequência, tempo *on* e *off*, limiar de sensibilidade e erros de sensibilidade e especificidade (Figura 27).

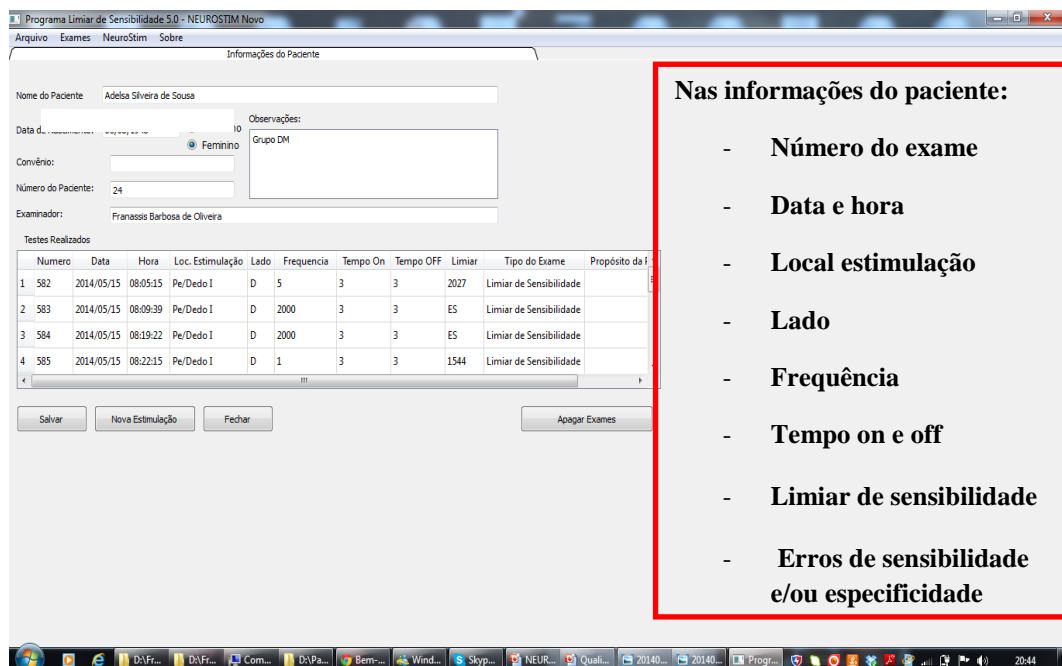


Figura 27. Fotografia demonstrando informações do voluntário registradas pelo sistema NeuroStim. Fonte: Autor, 2015.

3.2.3 Procedimentos para correlacionar o contingente de tipos de percepções autorrelatadas por frequência de estimulação

Durante o teste de rampa (cabe lembrar que a frequência de estimulação foi aleatorizada por sorteio) os autorrelatos das percepções no momento de acionamento do dispositivo foram separados para processamento da correspondência entre a percepção e o tipo de fibra acionada a depender da frequência de estimulação.

Essas sensações percebidas foram classificadas como sensações relacionadas à ativação das fibras de pequeno diâmetro do tipo C (relatadas com termos como pontada, alfinetada, ferroadada, queimação ou termos similares), de grande calibre do tipo A β (relatadas com termos como aperto, pressão, movimento, vibração ou outros termos similares) ou sensações combinadas.

Em tese, a percepção autorrelatada após uma estimulação de baixa frequência (1 e 5 Hz) deveriam estar associadas às sensações de fibras do tipo C assim como aquelas percebidas após uma estimulação de alta frequência (2000 e 3000 Hz) deveriam estar associadas às sensações de fibras do tipo A β . Dado isso, cada sensação autorrelatada apresentando a associação esperada era definida como “percepção consistente”. As percepções evocadas após uma estimulação de 250 Hz são predominantemente relatadas como de fibras do tipo A δ e seus termos autorrelatados podem ser confundidos com as sensações descritas durante estimulação de fibras do tipo C e do tipo A β . Por essa razão, sensações de fibras A β não foram consideradas nessa análise.

Alguns poucos sujeitos não conseguiram empregar adjetivos para qualificar suas percepções e para que não houvesse indução do examinador por meio de exemplos de sensações de acordo com o diâmetro da fibra, eles foram classificados como: Não relatados.

3.2.4 Análise estatística

A estatística descritiva foi apresentada por meio de medidas de tendência central (média e desvio-padrão) para as variáveis idade, IMC, MEEM e MNSI-Brasil em ambos os grupos, assim como dos valores de CPT e TR em todas as frequências avaliadas no estudo (1, 5, 250, 2000 e 3000 Hz).

As proporções de percepções autorrelatadas foram apresentadas para cada grupo por porcentagem em cada frequência avaliada. A mediana e amplitude interquartil (medida de

dispersão) foram utilizadas para analisar as intensidades de CPT em todas as frequências, visto a natureza não-paramétrica das variáveis.

A análise estatística inferencial e os gráficos foram gerados pelo *GraphPad Prism 5* e as diferenças foram consideradas quando o teste estatístico resultou em $p < 0,05$. O teste D'Agostino-Pearson expressou uma distribuição não-gaussiana para a maioria das variáveis empregadas nesse trabalho. Consequentemente, foram empregados testes não paramétricos para todas as análises.

Para os testes de comparação entre o membro inferior direito e membro inferior esquerdo foi utilizado o teste de Wilcoxon *Matched Pairs Signed Rank Test*. O teste de Mann Whitney foi empregado para comparar as frequências dos grupos controle e de sujeitos com diabetes *mellitus*.

O teste Qui-Quadrado foi o selecionado para avaliar a associação entre as variáveis qualitativas entre as proporções observadas nas estimulações de 1 Hz e 2000 Hz comparadas às de 5 Hz e 3000 Hz, respectivamente. Por fim, as diferenças entre as diferentes frequências no pé direito e esquerdo nos grupos foi detectada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pelo pós-teste de comparação múltipla de Dunn.

3.3 Método para adaptação transcultural e confiabilidade da alternativa diagnóstica de mais fácil aplicação

Nesta etapa empregou-se delineamento de um estudo transversal para tradução, adaptação transcultural do MNSI e avaliação da confiabilidade do *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI). O estudo foi conduzido de acordo com o processo de adaptação transcultural de mensurações autorrelatadas (65).

Beaton *et al* (65) sugerem uma metodologia para o processo de adaptação transcultural que envolve cinco estágios: estágio 1, tradução realizada por dois tradutores; estágio 2, síntese das traduções; estágio 3, retrotradução realizada por duas pessoas que tenham o inglês como língua nativa; estágio 4, revisão por um comitê de especialistas e estágio 5, fase pré-teste, onde de 30 a 40 pessoas completam o questionário com o propósito de testar sua compreensão.

O protocolo de pesquisa faz parte dos procedimentos previstos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS), Distrito Federal (Protocolo 160.752/2012) já mencionado. Todos os participantes

assinaram o Termo de Consentimento Livre e esclarecido e foram informados sobre os procedimentos de todas as fases do estudo.

Antes de iniciar a adaptação transcultural foi requerida e concedida a autorização do *Michigan University Diabetes Research and Training Center (United States of America, USA)* (APÊNDICE 2), responsável pela elaboração do instrumento em pauta. Na primeira fase do estudo foi realizada a tradução e adaptação transcultural e no segundo momento foi analisada a confiabilidade do MNSI para a população brasileira.

3.3.1 O Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)

Desenvolvido no Centro de Treinamento e Pesquisa da Universidade de Michigan, nos Estados Unidos, o *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) visa triar a neuropatia diabética simétrica em indivíduos com diabetes *mellitus* e sua confiabilidade e acurácia foram discutidas em estudos prévios (22, 62-63).

O MNSI é composto por uma página de instrução seguida de duas partes: a parte A com 15 questões autorrelatadas e a parte B correspondente a um exame clínico de membros inferiores incluindo inspeção, exame de vibração e reflexos do tornozelo.

Todos os itens são pontuados de 0 a 1, sendo que 0 significa ausência de sinal, sintoma ou indício de neuropatia periférica e 1 significa a presença de um desses. Ao final da aplicação do formulário, um escore maior ou igual a 8 na somatória sugere presença da neuropatia periférica simétrica.

3.3.2 Tradução e adaptação transcultural

A tradução e adaptação transcultural do *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) foram realizadas em cinco fases: tradução, síntese, retrotradução, revisão por um comitê de especialistas e pré-teste, como preconizado pelo *guideline* publicado por Beaton *et al* em 2000 (65). O *guideline* refere às normas internacionais estabelecidas para que seja mantida a equivalência entre a versão original do questionário e a de destino, nesse caso a população brasileira.

Inicialmente os itens da versão em inglês do MNSI (ANEXO 2) foram traduzidos para versão do português brasileiro por dois participantes nativos brasileiros de forma

independente e que tinham o português brasileiro como “língua-mãe”, eram fluentes na língua inglesa e tinham diferentes profissões e formação acadêmica em diferentes áreas.

Com esse propósito duas versões independentes (T1 e T2) foram feitas. Apenas um dos tradutores estava ciente do resultado analisado pelo questionário. O outro tradutor não possuía conhecimento dos conceitos e não tinha experiência médica ou clínica, sendo caracterizado como tradutor “ingênuo”.

A estratégia foi utilizada para obter uma tradução conceitual dos resultados das medidas e uma tradução que refletisse de forma acurada as normas linguísticas praticadas pela população sem ser influenciada pela formalidade acadêmica, o que posteriormente buscou-se confirmar com a realização dos pré-testes.

3.3.3 Síntese

Para que a versão da língua portuguesa-brasileira (MNSI-Brasil) fosse desenvolvida, as duas versões de tradução do MNSI foram comparadas e sintetizadas por um observador e um consenso inicial foi construído.

3.3.4 Retrotradução

A versão na língua portuguesa do Brasil (MNSI-Brasil) inicial consensual foi retrotraduzida para o inglês por 2 tradutores profissionais bilíngues, com fluência na língua portuguesa, os quais não tinham contato com o propósito do instrumento. Em seguida, essas versões foram comparadas com as versões originais na língua inglesa, para o processo de validação e análise da versão traduzida, que deve refletir os mesmos itens da versão original.

3.3.5 Revisão por comitê de especialistas

Um comitê formado por três especialistas em reabilitação e em saúde, bilíngues, foi formado, sendo assistido e orientado pelos pesquisadores e tradutores responsáveis por este estudo, quando necessário.

Cada membro do comitê analisou de forma independente o MNSI em sua equivalência semântica, idiomática, experimental e conceitual. Durante essa fase, os membros do comitê tiveram acesso à versão original em inglês, à tradução brasileira e a versão retrotraduzida em inglês.

Nas reuniões realizadas pelo comitê buscou-se atender às equivalências linguísticas para o desenvolvimento da versão pré-final (65). Quando encontrado algum item não equivalente ou discordante por algum dos membros especialistas, o item era revisto e discutido pelos membros até que houvesse um acordo para a produção de uma versão preliminar a ser aplicada à população brasileira. Esta versão foi considerada a versão pré-final, posteriormente testada.

3.3.6 Pré-teste

A versão do pré-teste (ANEXO 2) para o MNSI-Brasil foi aplicada em 30 indivíduos com diabetes *mellitus* e testada para equivalência cultural. Durante essa fase, não foram encontrados itens que a população brasileira não pudesse compreender. Dessa forma, a versão final do MNSI-Brasil foi a mesma encaminhada para avaliação do comitê de especialistas no estágio anterior.

Nessa fase pré-teste, 30 indivíduos com diagnóstico médico de Diabetes *Mellitus* do tipo 2 foram avaliados com o MNSI-Brasil. Estes indivíduos foram uma amostra dos mesmos selecionados no programa de atividades físicas realizado pela Universidade Aberta à Terceira Idade (UNATI) da Universidade Estadual de Goiás (UEG) na cidade de Goiânia, estado de Goiás, Brasil e pelo Centro de Saúde número 3 em Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.

Por se tratar de uma subamostra da amostra já utilizada e descrita nos itens anteriores, os critérios de elegibilidade foram os mesmos. Assim, foram excluídos indivíduos com doença neurológica periférica ou central não relacionadas ao diabetes e aqueles com alteração cognitiva identificadas pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM), considerando o ponto de corte de 13 para não alfabetizados e de 18 para alfabetizados com escolaridade entre 1 e 7 anos e de 26 para aqueles com escolaridade igual ou superior a 8 anos (89-90).

Os questionários foram aplicados em sala climatizada na Universidade Estadual de Goiás e Centro de Saúde 3 de Ceilândia, com os voluntários sentados e orientados pelos pesquisadores a preenchê-lo utilizando o tempo que se fizesse necessário e que anotassem as dificuldades no entendimento dos itens, incompreensão de palavras ou falta de clareza nas opções de resposta.

O tempo utilizado para preenchimento do MNSI-Brasil foi cronometrado pelos examinadores. Após completarem o questionário, os indivíduos foram questionados sobre as dificuldades que tiveram na compreensão dos itens e respostas das questões. Esta fase pré-teste foi realizada no período de agosto de 2014 a maio de 2015.

3.3.7 Testes de confiabilidade interexaminadores e intertestes

As mesmas 30 pessoas com Diabetes *Mellitus* participantes no pré-testes foram submetidas a reavaliações para análise da confiabilidade do MNSI-Brasil.

O MNSI-Brasil foi aplicado por dois entrevistadores (examinadores 1 e 2) de forma independente, em dias diferentes, com intervalo de 2 a 3 dias entre as avaliações, para que a confiabilidade interexaminadores fosse testada.

Após 20 dias, para que fosse avaliada a confiabilidade interteste, o examinador 1 aplicou novamente os questionários (Figura 28). No período de 20 dias é pouco provável que sejam constatadas alterações no curso da neuropatia diabética que possam modificar os resultados da avaliação clínica (33).

Os examinadores conheciam a metodologia do estudo, entretanto, as avaliações foram realizadas de forma independente e foram utilizados questionários sem preenchimento para que os examinadores não tivessem contato prévio com a pontuação obtida no primeiro teste.

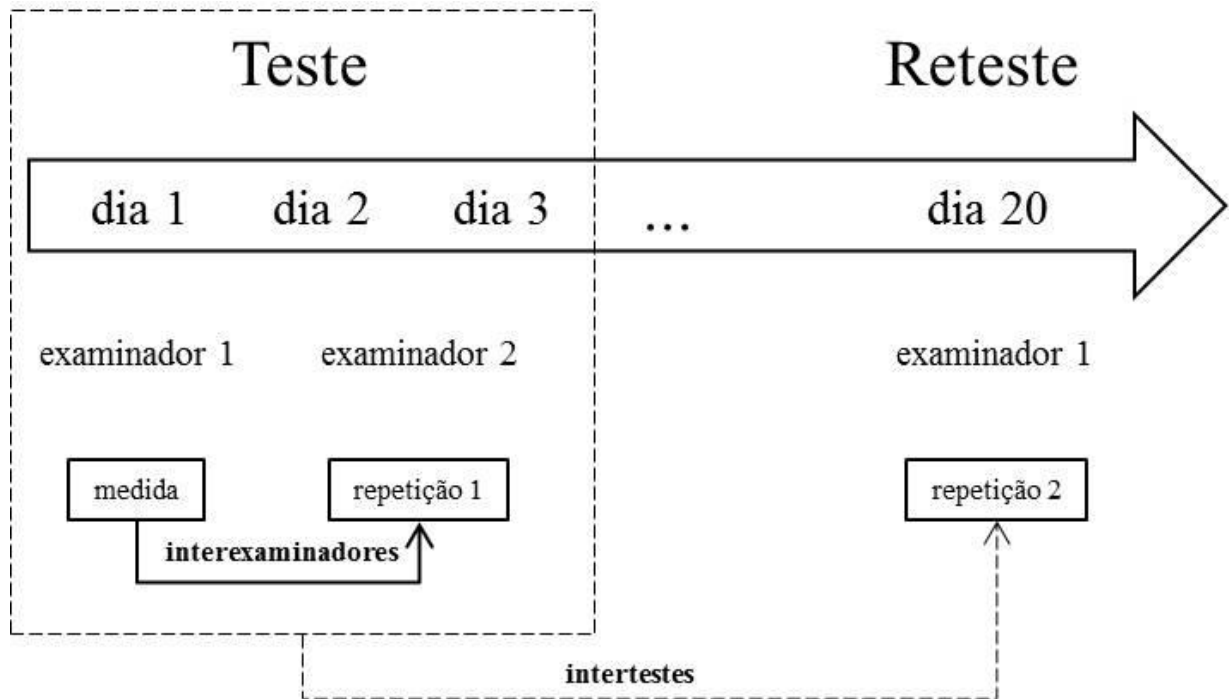


Figura 28. Esquema ilustrativo das repetições da medida utilizadas para se avaliar a confiabilidade interexaminador (repetida em no máximo 2 dias) e interteste (repetida após 20 dias). Fonte: Autor, 2015.

3.3.8 Processamento e análise estatística

Para avaliar a confiabilidade interexaminador e interteste foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) para variáveis numéricas com seus respectivos intervalos de confiança de 95% para cada valor de CCI.

Os valores de $CCI < 0,40$ foram considerados fraca, $0,40 \leq CCI < 0,75$ moderada a boa a medida que se aproxima da próxima faixa e $CCI \geq 0,75$ de excelente confiabilidade (77). Para avaliação da magnitude da concordância entre as medidas foi utilizada a análise dos limites concordância plotados pelo método de Bland-Altman.

A significância estatística foi determinada em 5% ($p < 0,05$) em todos os testes e as análises foram realizadas utilizando-se o programa *GraphPad Prism 5*.

3.4 Método para avaliação do comportamento das medidas obtidas pelas diferentes técnicas de diagnóstico da função nervosa periférica tendo por referência a técnica mais comumente utilizada por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais

A presente etapa metodológica utilizou delineamento transversal de pesquisa para validação concorrente entre medidas obtidas de diferentes instrumentos, sendo um de aplicação mais complexa (Neurostim), um de aplicação mais fácil (MNSI-Brasil) e outro de aplicação mais comum entre os fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais (estesiometria por monofilamentos).

3.4.1 Participantes

Os mesmos quarenta e cinco indivíduos com diabetes *mellitus* do tipo 2, com idade entre 56 e 85 anos, foram recrutados para formar o grupo de indivíduos com diabetes. Desta forma, a amostra de conveniência foi também constituída a partir de dois serviços de saúde: (1) um programa assistencial chamado Universidade Aberta à Terceira (UNATI) ligada à Universidade Estadual de Goiás (UEG) localizada em Goiânia, Goiás, Brasil e (2) o Centro de Saúde número 3 no Hospital Regional de Ceilândia (HRC), localizado em Ceilândia, área administrativa do Distrito Federal, Brasil.

Os critérios de inclusão também foram: (1) diagnóstico de diabetes *mellitus* do tipo 2 e (2) pontuação mínima de 19 pontos avaliada por meio da versão modificada no Mini Exame do Estado Mental (94). Todos os participantes que apresentaram outros tipos de doença ou deformidades foram excluídos. Outros 45 sujeitos não acometidos pelo diabetes *mellitus* foram recrutados para comporem o grupo controle.

Todos os participantes (n=90) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação de Educação e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) do Distrito Federal, com número de protocolo 160.752. Após as avaliações, 35 (78%) sujeitos do grupo controle e 15 (33%) do grupo de indivíduos com diabetes foram incluídos na análise por terem completado todos os testes no CPT, ou seja, por não terem apresentado na avaliação do CPT erro de sensibilidade (falso-negativos), erro de especificidade (falso-positivos) ou a combinação de erros de sensibilidade e especificidade.

Conforme já descrito, a não completude do teste de eletroestimulação (CPT) acontecia quando houve Erro de Sensibilidade, Erro de Especificidade ou ambos.

3.4.2 Procedimentos

Inicialmente os procedimentos e objetivos dos instrumentos de avaliação sensorial foram apresentados aos participantes que foram convidados a participar das várias fases do estudo e, uma vez sanadas as dúvidas, os sujeitos que concordaram, assinaram o TCLE.

O primeiro instrumento a ser aplicado para sugerir a presença da neuropatia diabética periférica foi o *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) (95), julgado como alternativa diagnóstica de fácil aplicação e adaptado transculturalmente para uso no Brasil neste mesmo estudo (MNSI-Brasil). Conforme já descrito, este instrumento permite uma pontuação obtida pela soma cujo valor total maior do que 8 sugere a presença de neuropatia periférica simétrica.

Após a aplicação do MNSI-Brasil, os participantes eram submetidos à avaliação pelo sistema NeuroStim (59) conforme já descrito e, na sequência, era então realizada a estesiometria ou teste dos monofilamentos de Semmes-Weinstein, a alternativa diagnóstica mais frequentemente utilizada por fisioterapeuta e terapeutas ocupacionais (14), no intuito de avaliar o reconhecimento sensorial da mesma região avaliada pelos outros instrumentos.

Para que se busque uma avaliação que mensure a progressão da perda sensorial em potencial, foi utilizado o *kit* para testes de sensibilidade de Semmes-Weinstein (estesiômetro), mostrado na figura 29, constituído por um conjunto de sete tubos com um orifício por onde se encaixa o suporte de um dos filamentos sintéticos especiais de *Nylon*, sendo que o código de cores (Figura 30) indica a força axial necessária para envergar o monofilamento (96).



Figura 29. Fotografia do Estesiômetro por Monofilamentos de Semmes-Weinstein. Fonte: Estesiômetro SORRI-BAURU – Manual do usuário (96).

O jogo com os monofilamentos serve para avaliar, monitorar e graduar a sensibilidade cutânea a partir de forças que são graduadas progressivamente, refletindo os limiares funcionais para membros superiores e inferiores compreendidos entre seis faixas, a saber: 0,05 gf (0,49 mN) e 300 gf (2,94 N), como ilustrado na figura 30 (96).

Filamentos	Códigos	Nota
	Verde (0,05g)	6
	Azul (0,2g)	5
	Lilás (2,0g)	4
	Vermelho escuro (4,0g)	3
	Laranja (10,0g)	2
	Vermelho magenta (300,0 g)	1
	Ausência de sensibilidade	0

Figura 30. Quadro mostrando as cores do monofilamento, pressão (g) e nota no escore. Fonte: Estesiômetro SORRI-BAURU – Manual do usuário (96); Autor, 2015.

Durante a realização do teste, o ambiente estava calmo, livre de barulho, distrações e com temperatura ambiente ajustada ao local do exame (24° C). Após a retirada do filamento de seu tubo protetor, o mesmo foi encaixado no furo tubular lateral.

Na sequência o tubo foi segurado de modo que o fio de *Nylon* tenha ficado perpendicular à superfície da pele do participante. Sem que o avaliado observasse o local, o filamento foi levemente pressionado até que houvesse o curvamento do filamento, retirando-o suavemente em seguida após aproximadamente 1,5 segundo (Figura 31).

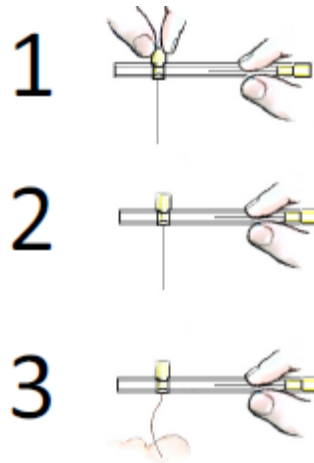


Figura 31. Sequência na montagem e aplicação dos monofilamentos de Semmes-Weinstein. Fonte: Estesiômetro SORRI-BAURU – Manual do usuário (96).

Os pés foram percutidos pelos monofilamentos em 10 pontos ou regiões: dorso do pé entre o primeiro e segundo dedos; região plantar das falanges distais de primeiro, terceiro e quinto dedos; cabeça dos metatarsos de primeiro, terceiro e quinto dedos; borda lateral e medial do mediopé e superfície plantar e medial do calcâneo (Figura 32).

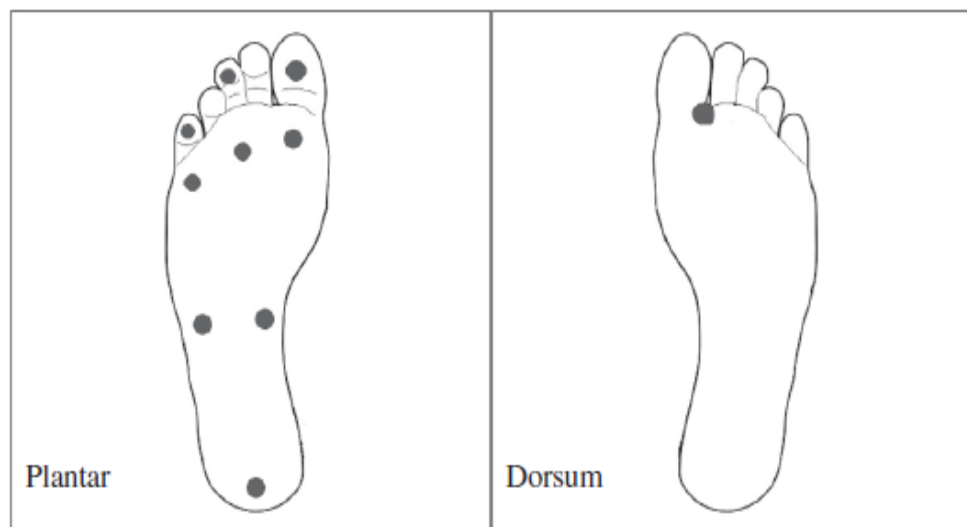


Figura 32. Vista dos 10 locais no pé para realização da estesiometria com monofilamento de *Semmes-Weinstein* de 10 g. Fonte: Nather et al, 2011 (80).

No início do teste, o monofilamento menos calibroso (verde) foi o primeiro a se aplicado e, no caso de ausência de resposta, prosseguiu-se com o próximo filamento mais pesado e assim progressivamente, aplicando até 3 repetições até o curvamento do monofilamento em cada local de teste. Embora o monofilamento pudesse ser aplicado até 3 vezes, uma única resposta positiva e consequente percepção já era suficiente para confirmar a sensibilidade no nível indicado (96).

Um escore foi obtido a partir de uma pontuação numérica estabelecida como de 0 a 6 para cada ponto e baseada na espessura do monofilamento em ordem decrescente percebida pelo sujeito (Figura 30). Dessa forma obteve-se uma pontuação total para cada pé que variou de 0 a 60, visto que tínhamos 10 regiões avaliadas.

Durante avaliação estesiométrica por monofilamentos, os indivíduos permaneciam em decúbito dorsal com os pés posicionados para fora da maca, sem contato visual, iniciando-se o teste pelo pé direito e depois o pé esquerdo. O primeiro monofilamento a ser tocado foi sempre o menos espesso (cor verde) em cada um dos pontos e caso a percepção não fosse relatada o ponto era tocado com monofilamento mais espesso respeitando a progressão do conjunto de monofilamentos conforme já descrito (Figura 30).

3.4.3 Análise estatística

A estatística inferencial e os gráficos foram gerados pelo *GraphPad Prism 5* e as diferenças foram consideradas quando os resultados estatísticos apresentaram valor de $p < 0,05$. O teste D'Agostino-Pearson expressou uma distribuição não-Gaussiana para a maioria das variáveis utilizadas nesse trabalho. Além disso, o teste de monofilamentos é dado por uma escala, consequentemente, foram aplicados testes não paramétricos em toda a análise.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as características da amostra inicial dos grupos de indivíduos com diabetes ($n=45$) e controle ($n=45$) e para os grupos que completaram o teste (n reduzido do quantitativo original). O teste de Kruskal-Wallis foi empregado para análise de variância considerando dois fatores: (1) os lados (direito/esquerdo) e (2) a presença de doença (grupos controle/diabetes). A análise foi realizada de forma separada para cada frequência.

Alguns ajustes na medida final fornecida por cada uma das alternativas diagnósticas foram feitos para se definir uma medida única para os testes de correlação de Spearman. Os

ajustes foram necessários, principalmente porque o MNSI-Brasil fornece uma pontuação única e não bilateral (direito/esquerdo), como os demais instrumentos. Por este motivo, a correlação foi feita com a média das pontuações obtidas bilateralmente nos outros instrumentos.

Ainda, a correlação das medidas obtidas no MNSI-Brasil e na estesiometria por monofilamentos foram feitas para cada uma das frequências de estimulação obtidas pelo Neurostim. Assim como na seção anterior, os índices de correlação foram também classificados como fracos (para índices menores de 0,40), moderado a bom (para índices entre 0,40 e 0,75) e excelente (para índices acima de 0,75).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da sistematização das evidências para uma alternativa diagnóstica de maior acurácia e precisão, porém de aplicação mais complexa

A pesquisa identificou 141 títulos por meio da busca nas bases de dados (*Pubmed*, *Scopus* e *Scielo*) e após remoção dos títulos duplicados, obtivemos 105 artigos que foram analisados por resumo. Destes resumos analisados, 13 foram selecionados para avaliação do texto na íntegra após aplicação dos critérios de elegibilidade.

Em seguida, a lista de referências destes artigos foi consultada com objetivo de incluir que atendessem aos critérios de elegibilidade e que por ventura não tivessem sido identificados pelas estratégias de busca. Ao final, os títulos de interesse para esta revisão constituíram-se por 13 artigos (14-15, 49-50, 53, 61, 84, 97-102) que seguiram para a etapa de síntese qualitativa.

Como as informações contidas nos artigos apresentaram grande heterogeneidade de grupos populacionais, com falta de padronização de protocolos e parâmetros de estimulação, uma tentativa de uso de múltiplas planilhas por grupos populacionais não tivemos sucesso em organizar as informações quantitativas para a metanálise, visto que o arranjo em múltiplas planilhas fragmentou demais a informação quantitativa. O diagrama de fluxo com estratégia de busca e número de artigos contidos na análise foi apresentado na Figura 18 na Metodologia.

Para uma melhor caracterização das amostras utilizadas nos estudos selecionados, tendo em vista que o cálculo amostral em um estudo observacional demonstra planejamento e torna a pesquisa exequível e confiável para ser representativo de uma população, analisou-se o número total de participantes para cada estudo, bem como se foi realizado cálculo amostral em cada um dos estudos.

Assim, observamos que o tamanho das amostras nos estudos incluídos (n=13) variou de 24 a 2074 participantes, com participantes cujas idades variaram de 28 a 79 anos. Quatro estudos também avaliaram um grupo controle formados por participantes sem diabetes (50, 98-99, 102), enquanto que trabalhos como os de Koo *et al* (49) e Oishi *et al* (99) formaram grupos controles da neuropatia, constituídos por sujeitos com diabetes sem neuropatia. Os trabalhos foram publicados entre os anos de 1995 (102) e 2015 (50, 84), sendo 11 deles delineados como estudos observacionais e 2 como ensaios clínicos (Tabela 1).

O diabetes *mellitus* do tipo 2 foi predominante entre os estudos que tiveram por objetivos explorar o uso do CPT como ferramenta de diagnóstico para neuropatia, oferecer parâmetros para finalidade clínica ou comparar diferentes ferramentas de avaliação clínica para neuropatia em indivíduos com diabetes (Tabela 1).

De forma unânime, as pesquisas inseridas nesta revisão utilizaram o Neurometer® (Neurotron Inc., Baltimore, MD, USA) (60) com corrente alternada e constante, nas frequências de 2000 Hz, 250 Hz e 5 Hz e com intensidade máxima da corrente atingindo 9,99 mA, tanto em membros superiores quanto em inferiores para obter o limiar de sensibilidade e o tempo de reação.

A média percentual do atendimento às recomendações do STROBE foi de 53,9±9,65, com valores variando de 36,6% a 75,0% conforme observado na tabela 1. As maiores limitações entre esses estudos estavam no fato de os mesmos não apresentarem no início do artigo elementos-chave do desenho do estudo, não descreverem esforços para discutir as potenciais fontes de vieses, não explicarem como foi feito o cálculo amostral e não discutirem as limitações do estudo e a generalização (validade externa) dos resultados.

A tabela 1 também sintetiza as principais características dos estudos incluídos na sistematização das evidências em torno do uso do *Current Perception Threshold* para o diagnóstico e acompanhamento das neuropatias em indivíduos com diabetes.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática. Fonte: Autor, 2015.

	Autor, ano	Qualidade STROBE (%)	Desenho	Amostra	Tipo diabetes	Idade (Média ± SD)	O autor usa CPT para	Outras avaliações sensoriais utilizadas
1	Lv et al, 2015.	50,0	Observacional	52 diabéticos 40 saudáveis	tipo 1	diabéticos (28,6 ±1,2) controle saudáveis (28,4±1,2)	Explorar seu uso diagnóstico	<i>Neuropathy Symptom Score (NSS)</i> <i>Neuropathy Disability Score (NDS)</i> <i>Sensory nerve conduction velocity (SCV)</i>
2	Kim et al, 2015.	75,0	Observacional	151 diabéticos polineuropatas 1056 diabéticos	tipo 2	diabéticos polineuropatia (56,0±10,8) diabéticos (55,8±10,4)	Dar parâmetros para objetivos clínicos	<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)</i> Sensibilidade 10g monofilamento <i>Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6)</i> 10g Semmes-Weinstein monofilamento
3	Koo et al, 2014.	59,0	Observacional (retrospectivo)	46 diabéticos polineuropatas 195 diabéticos	tipo 1 ou 2	diabéticos (56,0± 9,0)	Explorar seu uso diagnóstico	Potenciais somatossensoriais evocados (SEP)
4	Zheng; He; Chen, 2012.	56,8	Observacional	66 diabéticos	tipo 2	diabéticos (53,2±8,2)	Explorar seu uso diagnóstico	Potenciais somatossensoriais evocados (SEP)
5	Nawfar; Yacob, 2011.	Não aplicado	Ensaio clínico controlado randomizado	24 diabéticos	Não especificado	diabéticos (54,43±8,7)	Dar parâmetros para objetivos clínicos	<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)</i> Percepção vibratória (diapasão de 128-Hz) 10g Semmes-Weinstein monofilamentos
6	Nather et al, 2011.	54,5	Observacional	54 diabéticos	tipo 2, exceto 1 paciente	diabéticos (56,7±Não mostrado)	Comparar diferentes tipos de avaliações clínicas	Teste da picada utilizando o Neurotip (PPT) Teste monofilamento Semmes Weinstein 10g (SWMT)
7	Han; Ha, 2011.	36,6	Observacional	79 mulheres diabéticas 145 homens diabéticos	Não especificado	Mulheres diabéticas (42,15±Não mostrado) Homens diabéticos (42,61±Não mostrado)	Explorar seu uso diagnóstico	Nenhum
8	Nather et al, 2008.	54,5	Observacional	60 diabéticos	tipo 2, exceto 1 paciente	diabéticos (54,7±Não mostrado)	Dar parâmetros para objetivos clínicos	Teste da Picada Teste do Monofilamento 10g Semmes-Weinstein (SWMT)
9	Matsutomo; Takebayashi; Aso, 2005.	45,4	Observacional	116 diabéticos 38 saudáveis	tipo 2	diabéticos (60,4±10,2) controles saudáveis (62,6±3,5)	Explorar seu uso diagnóstico	Exame físico
10	Oishi et al, 2002.	47,7	Observacional	14 diabéticos polineuropatas 10 polineuropatas alcoólica 24 saudáveis	Não especificado	Polineuropatias diabéticas (51,0±6,0) Polineuropatias alcoólicas (53,0±7,0) Controles saudáveis (52,0±6,0)	Explorar seu uso diagnóstico	Resposta simpática da pele (SSR) utilizando Neuropack Velocidade de condução nervosa sensorial

(Continuação Tabela 1)

11	Takekuma et al, 2002.	59,0	Observacional	149 diabéticos 1001 resistência à insulina 924 saudáveis	Não especificado	Não apresentado nos grupos (de 40 a 79 anos)	Dar parâmetros para objetivos clínicos	Nenhum
12	Lee et al, 1997.	Não aplicado	Ensaio Clínico	50 diabéticos	tipo 1 ou 2	Diabéticos com Pentoxifilina (53,0±1,04) Diabéticos sem Pentoxifilina (51,0±12,0)	Dar parâmetros para objetivos clínicos	Exame físico
13	Donaghue et al, 1995.	54,5	Observacional	61 diabéticos 66 saudáveis	tipo 1 ou 2	diabéticos (56,0±Não mostrado) saudáveis (55±Não mostrado)	Explorar seu uso diagnóstico	Limiar de Percepção Vibratória (VPT) Limiar de Percepção Cutânea (CPT) <i>Neuropathy disability score (NDS)</i>

Fonte: Autor, 2015.

Nos estudos que utilizaram outras ferramentas diagnósticas para compará-las ao CPT, Lv e colaboradores (2015) (50) sugerem que o uso do CPT seja mais adequado para avaliação da neuropatia diabética em relação ao *Neuropathy Symptom Score (NSS)*, ao *Neuropathy Disability Score (NDS)* e ao teste de avaliação da velocidade de condução nervosa, pois ele foi capaz de diagnosticar a disfunção sensorial nas fases iniciais da doença.

Zheng e colaboradores (2012) (15) dizem que o CPT na frequência de 2000 Hz e os potenciais somatossensoriais evocados são capazes de determinar disfunções de fibras grossas na neuropatia diabética.

Nather e colaboradores (2008) (14) avaliaram a sensibilidade dos pés de indivíduos com diabetes, porém sem complicações secundárias nos pés e concluíram que o teste da picada com alfinete é simples, barato e útil no diagnóstico da neuropatia, segundo eles, os monofilamentos e o CPT não seriam capazes de oferecer informações adicionais.

Os mesmo autores em 2011 (97) avaliaram a sensibilidade dos pés de sujeitos com diabetes e concluíram não existir diferença entre o CPT, o teste de picada e os monofilamentos na detecção da neuropatia diabética. Entretanto, o CPT foi capaz de apontar alterações sutis de sensibilidade nos pés, alterações estas que os monofilamentos e o teste da picada com alfinete não haviam detectado e qualificado como sem alterações de sensibilidade. Desta forma, a presença do CPT aumentou a proporção de pés com neuropatia sensorial no grupo estudado.

Já Koo e colaboradores (2014) (49) encontraram maiores valores de CPT em indivíduos com diabetes, entretanto o uso dos monofilamentos e do *Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6)* foram mais precisos para o diagnóstico e concluem que apesar da associação dos resultados do CPT com a neuropatia diabética, poucas informações adicionais com seu uso são acrescentadas aos métodos convencionais.

O estudo de Oishi e colaboradores (2002) (99) conclui que a estimulação em 5 Hz e o exame para avaliar a resposta simpática reflexa da pele são igualmente úteis e se equivalem no diagnóstico da neuropatia, em particular das disfunções que acometem as fibras do tipo C.

Alguns estudos utilizaram o CPT associados à outras ferramentas de avaliação no intuito apenas de diagnosticar a neuropatia diabética e correlacionar a presença da disfunção com outras variáveis relacionadas ao diabetes, não os comparando com os demais instrumentos (84, 98). Além disso, outros como os Han e Ha (2011) (61) e Takekuma e colaboradores (2002) (100) não empregaram outra ferramenta diagnóstica, apenas avaliando se os valores encontrados no CPT eram diferentes de acordo com o tempo de diagnóstico do diabetes e quais as fibras predominantemente acometidas.

Finalizada a extração das informações qualitativas dos estudos, seguiu-se a etapa seguinte de sistematização das informações quantitativas em arranjos de artigos que apresentassem similaridades de delineamento e que permitissem uma melhor análise comparativa, visto que a heterogeneidade não permitiu uma metanálise.

Os três principais arranjos foram: arranjo 1, grupo de estudos que envolvia participantes com diabetes *versus* controles saudáveis; arranjo 2, grupo de estudos que apresentavam, além de participantes com diabetes e seus controles, indivíduos com diabetes associado à neuropatia periférica que foram alocados em outro grupo para análise e arranjo 3, os demais estudos que envolveram diferentes perfis de estudo que não eram observacionais e distintas populações, não se enquadrando nos arranjos anteriores.

A posição dos eletrodos e valores de CPT nos grupos de indivíduos com diabetes e controle em membros superiores e inferiores nos hemisférios direito e esquerdo são mostrados na Tabela 2, primeira fragmentação dessa etapa na organização das informações quantitativas. São apresentados os valores médios do LS para as frequências de 5 Hz, 250 Hz e 2000 Hz e a unidade de medida é o CPT, enfatizando que 1 CPT equivale a 0,01 mA (45).

Lv e colaboradores em 2015 (50) posicionaram os eletrodos para avaliação de membros superiores na falange distal de ambos os dedos indicadores enquanto Han e Ha em 2011 (61) os colocaram nas articulações interfalangeanas do primeiro dedo bilateral, ambos correspondente ao dermatomo C7.

No caso de membros inferiores, avaliado nesse arranjo (Tabela 2) apenas por Lv e colaboradores (50) os eletrodos foram colocados na falange distal de ambos hálux (referente ao dermatomo L4) dos participantes com diabetes assim como em seus controles de sujeitos saudáveis.

Ainda, levando em consideração os grupos populacionais para fracionar as informações quantitativas, os valores de CPT nos grupos de sujeitos com diabetes, controle e indivíduos com diabetes e neuropatia em membros superiores e inferiores nos hemisférios direito e esquerdo são mostrados na Tabela 3 (49, 99).

Nos membros superiores, os eletrodos foram também posicionados no dermatomo C7, colocados por Oishi e colaboradores (99) no dedo indicador e no indicador e terceiro dedo no estudo de Koo e colaboradores (2014) (49) e nos membros inferiores, avaliado apenas por Oishi e colaboradores (99) a proximidade ao maléolo lateral foi o local escolhido, correspondendo ao dermatomo L4 (Tabela 3).

E por fim, a tabela 4 faz menção à posição dos eletrodos e valores de CPT nos grupos de sujeitos com diabetes em estudos com diferentes locais de estimulação (101), diferentes

sexos (100) e delineamentos (53, 101), além da influência do tratamento por energia infravermelha monocromática (MIRE) (53) e farmacológico (101) nos valores de CPT.

No estudo de Takekuma e colaboradores (2002) (100), o local escolhido para colocação dos eletrodos foi o dedo indicador, no entanto o protocolo indicou apenas o membro superior esquerdo ao comparar os valores de CPT entre os homens e mulheres.

Lee e colaboradores (1997) avaliam os membros inferiores com colocação dos eletrodos em locais diferentes: na falange distal do hálux (dermatomo L5), superfície extensora do tornozelo na linha média (entre os dermatomos S2, S1 e L4) e na superfície extensora da perna, 2 centímetros abaixo da patela na linha média (dermatomo L4).

As variações dos locais de colocação dos eletrodos também são encontradas no estudo de Donaghue (1997) (102), o mais antigo dessa revisão que utiliza apenas a frequência de 250 Hz para estimular quatro locais em membros inferiores: a primeira articulação metatarsofalangeana (MTF), correspondente ao dermatomo L4, a quinta articulação MTF (dermatomo S1), e superfície plantar sobre a cabeça de segundo e terceiro metatarsos (dermatomo L5).

Os valores de CPT são apresentados nas frequências de 5 Hz, 250 Hz e 2000 Hz em todos os arranjos (Tabelas 2, 3 e 4), com exceção do estudo de Donaghue e colaboradores (1997) que apenas avaliaram na frequência de 250 Hz e observa-se uma grande variação entre os limiares de sensibilidade apesar de que com exceção do estudo de Lee e colaboradores (1997) as amplitudes nas frequências de 2000 Hz foram maiores que as de 250 Hz, assim como as de 250 Hz foram maiores do que as de 5 Hz.

Tabela 2. Posição dos eletrodos e valores de CPT nos grupos em membros superiores e inferiores nos hemisferos direito e esquerdo.

Autores, ano	Posição dos eletrodos	CPT (média±DP) Grupo 1				CPT (média±DP) Grupo 2				
		diabetes		sem diabetes		diabetes		sem diabetes		
		Membros superiores		Membros inferiores		Membros superiores		Membros inferiores		
		esquerdo	direito	esquerdo	direito	esquerdo	direito	esquerdo	direito	
1	Lv et al, 2015.	Falange distal de ambos dedos indicadores e na falange distal de ambos hálux.	2000Hz - 222,9 ±	2000 Hz-243,0 ±	2000 Hz - 236,7 ±	2000 Hz	2000 Hz - 254,7 ±	2000 Hz - 278,7	2000 Hz - 270,6	2000 H - 287,6
			8,2	8,4	11,7	235,3 ± 10,5	8,4	± 8,4	± 6,2	± 7,7
			250 Hz - 78,2 ± 5,1	250 Hz-82,8 ± 4,7	250 Hz - 69,9 ± 5,2	250 Hz -	250 Hz - 98,9 ±	250 Hz - 104,3 ±	250 Hz - 89,1 ±	250 Hz - 95,1
		5 Hz - 56,7 ± 4,3	5 Hz - 57,1 ± 3,5	5 Hz - 36,9 ± 3,5	71,7 ± 5,2	5,1	5,2	3,3	± 4,3	
					5 Hz - 43,3 ±	5 Hz - 69,9 ± 3,4	5 Hz - 72,5 ± 3,0	5 Hz - 55,3 ± 2,4	5 Hz - 61,5 ± 3,1	
					3,9					
7	Han; Ha, 2011.	Articulações interfalangea nas do primeiro dedo bilateral	2000 Hz - 12,75 ±	2000 Hz - 12,96 ±	Não apresenta	Não apresenta	Não apresenta	Não apresenta	Não apresenta	Não apresenta
			4,87	4,64						
			250 Hz - 12,67 ±	250 Hz - 12,95 ±						
		3,66	3,04							
		5 Hz - 10,77 ± 3,61	5 Hz - 0,83 ± 2,93							

Indivíduos com diabetes CPT: *Current Perception Threshold* DP: Desvio-padrão. Fonte: Autor, 2015.

Tabela 3. Posição dos eletrodos e valores de CPT nos grupos de diabéticos e controle em membros superiores e inferiores nos hemisférios direito e esquerdo, incluindo diabéticos com neuropatia.

Autores, ano	Posição dos eletrodos	CPT (média±DP) Grupo 1				CPT (média±DP) Grupo 2						
		Membros superiores		Membros inferiores		Membros superiores		Membros inferiores				
		diabéticos	polineuropatia	diabéticos	polineuropatia	Controle						
10	Oishi et al, 2002.	<div style="background-color: #cccccc; width: 100%; height: 100%;"></div>				2000 Hz - 285 ± 53	2000 Hz - 294 ± 59	2000 Hz - 230 ± 51	2000 Hz - 233 ± 50			
	Nos dedos indicadores e próximo aos maléolo lateral em ambos os lados.					250 Hz - 107 ± 26	250 Hz - 109 ± 29	250 Hz - 80 ± 26,5	250 Hz - 78 ± 25	250 Hz - 103 ± 28	250 Hz - 76 ± 22	250 Hz - 74 ± 24
						5 Hz - 97 ± 24	5 Hz - 99 ± 25	5 Hz - 76 ± 24	5 Hz - 75 ± 22	5 Hz - 70 ± 21	5 Hz - 72 ± 23	5 Hz - 49 ± 20
3	Koo et al, 2014.	2000 Hz - 236 ± 77	2000 Hz - 269 ± 84	2000 Hz - 322 ± 121	2000 Hz - 352 ± 123	Não apresenta	Não apresenta	Não apresenta	Não apresenta			
	Dedo indicador e terceiro dedo.	250 Hz - 85 ± 42,5	250 Hz - 101 ± 34	250 Hz - 126 ± 60,5	250 Hz - 137 ± 72,5							
		5 Hz - 51 ± 28,5	5 Hz - 47 ± 21,5	5 Hz - 70 ± 36	5 Hz - 78 ± 43,5							

Indivíduos com diabetes
 Indivíduos com diabetes e polineuropatia
 CPT: *Current Perception Threshold* DP: Desvio-padrão

Fonte: Autor, 2015.

Tabela 4. Posição dos eletrodos e valores de CPT nos grupos de diabéticos em estudos com diferentes locais de estimulação, diferentes sexos e delineamentos.

Posição dos eletrodos			CPT (média±DP) Grupo 1					
			sham		MIRE			
			pré-tratamento	pós-tratamento	pré-tratamento	pós-tratamento		
5	Nawfar; Yacob, 2011.	Não informado	2000 Hz – 16,83 ± 7,42 250 Hz – 18,83 ± 6,83 5 Hz – 22,83 ± 3,43	2000 Hz – 18,67 ± 7,78 250 Hz – 19,58 ± 5,85 5 Hz – 23,17 ± 4,30	2000 Hz – 15,0 ± 8,78 250 Hz – 18,38 ± 8,83 5 Hz – 20,77 ± 7,96	2000 Hz – 14,92 ± 9,76 250 Hz – 19,77 ± 8,20 5 Hz – 21,92 ± 7,56		
11	Takekuma et al, 2002.	Dedo indicador esquerdo.	homens 2000 Hz - 239 ± 62 250 Hz - 99 ± 46 5 Hz 66 ± 41	mulheres 2000 Hz - 240 ± 63 250 Hz - 92 ± 44 5 Hz - 54 ± 35				
12	Lee et al, 1997.	Falange distal do hálux, superfície extensora do tornozelo na linha média e na superfície extensora da perna, 2 cm abaixo da patela na linha média.	hálux 2000 Hz 5,8 ± 2,5 250 Hz – 2,4 ± 1,7 5 Hz – 1,6 ± 1,9	tornozelo 2000 Hz 4,9 ± 2,6 250 Hz – 1,4 ± 0,8 5 Hz – 0,9 ± 0,6	perna 2000 Hz – 4,5 ± 2,2 250 Hz – 1,3 ± 1,2 5 Hz – 0,9 ± 1,1	hálux 2000 Hz – 5,5 ± 2,3 250 Hz – 3,0 ± 2,5 5 Hz – 2,0 ± 2,2	tornozelo 2000 Hz – 5,0 ± 2,3 250 Hz – 1,7 ± 1,9 5 Hz – 1,2 ± 1,9	perna 2000 Hz – 4,0 ± 1,4 250 Hz – 1,0 ± 0,7 5 Hz – 0,6 ± 0,3
13	Donaghue et al, 1995.	Primeira MTF, quinta MTF, e superfície plantar sobre o cabeça de segundo e terceiro metatarsos.	Hálux 250 Hz - 496 ± 330	Articulação metatarsofalangeana 250 Hz - 486 ± 313	plantar 250 Hz - 692 ± 282			

Fonte: Autor, 2015. CPT: *Current Perception Threshold* DP: Desvio-padrão

4.2 Resultado da busca de parâmetros de uso da alternativa diagnóstica de aplicação mais complexa

Compuseram o grupo de indivíduos com diabetes *mellitus* 45 pessoas, assim como 45 voluntários fizeram parte do grupo controle, com a maioria ou 95,55% (n = 43) entre os participantes com diabetes e 97,77% (n = 44) entre os sujeitos controle do sexo feminino.

Com a coleta finalizada em ambos os grupos, o IMC médio configurou os participantes com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,99 Kg/m²) e com cognitivo preservado (MEEM maior que 19). O MNSI-Brasil no grupo de participantes com diabetes variou de 0 a 6 pontos, descartando a presença de neuropatia diabética simétrica, sugerida neste teste quando a pontuação for igual ou superior a 8. A tabela 5 mostra as características dos grupos afetados e não afetados pelo diabetes assim como os valores de CPT e RT em ambos os pés nas frequências de 1, 5, 250, 2000 e 3000 Hz.

Tabela 5. Características dos sujeitos do grupo controle e afetados pelo diabetes.

Características	Controle		Diabetes	
Idade (anos)	65,89 ± 5,65		68,51 ± 6,82	
IMC (kg/m ²)	25,89 ± 3,79		26,27 ± 6,72	
MEEM(pontos)	26,84 ± 3,01		25,67 ± 3,39	
MNSI (pontos)	Não Aplicado		4,27 ± 4,04	
CPT (µA)	esquerdo	direito	esquerdo	direito
1 Hz	533,00 ± 272,60	571,00 ± 312,50	631,50 ± 356,30	678,10 ± 426,20
5 Hz	1127,00 ± 610,80	1248,00 ± 717,90	1671,00 ± 1213,00	1218,00 ± 676,20
250 Hz	2064,00 ± 904,10	1882,00 ± 801,80	2058,00 ± 1092,00	2316,00 ± 1520,00
2000 Hz	3965,00 ± 1273,00	4444,00 ± 1534,00	4397,00 ± 987,40	4830,00 ± 1062,00
3000 Hz	4622,00 ± 1270,00	4896,00 ± 1522,00	5194,00 ± 1062,00	5685,00 ± 1132,00
TR (s)	esquerdo	direito	esquerdo	direito
1 Hz	1,31 ± 0,43	1,42 ± 0,42	1,24 ± 0,32	1,38 ± 0,44
5 Hz	1,36 ± 0,39	1,38 ± 0,42	1,41 ± 0,43	1,40 ± 0,34
250 Hz	1,03 ± 0,39	1,14 ± 0,48	1,16 ± 0,41	1,16 ± 0,38
2000 Hz	0,99 ± 0,29	1,12 ± 0,47	0,98 ± 0,28	1,04 ± 0,28
3000 Hz	1,00 ± 0,30	1,02 ± 0,32	0,96 ± 0,29	0,96 ± 0,19



IMC: Índice de Massa Corporal; kg/m²: quilogramas por metro quadrado; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MNSI: *Michigan Neuropathy Screening Instrument*; CPT: *Current Perception Threshold*; µA: microampère; Hz: Hertz; s: segundos. Fonte: Autor, 2015.

Os valores de CPT e TR são apresentados em média \pm desvio-padrão (DP). O teste de Wilcoxon pareado não detectou diferenças significantes ($p>0.05$) entre os grupos controle e sujeitos com diabetes. A comparação foi realizada entre grupo controle e sujeitos com diabetes para as variáveis IMC, MEEM, LS e RT em todas as frequências (1, 5, 250, 2000 e 3000 Hz) e lados (esquerdo e direito). O teste não foi aplicado para a variável *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) já que o mesmo só foi aplicado ao grupo de indivíduos com diabetes *mellitus*.

4.2.1 Percepções autorrelatadas

Pôde ser observado um maior contingente de percepções consistentes para as estimulações de 1 Hz do que 5 Hz no pé esquerdo do grupo controle. Para o grupo de indivíduos com diabetes o contingente de percepções consistentes de 1 Hz foi 9% menor que o obtido em 5 Hz apenas no pé esquerdo. Ao fazer a comparação entre os contingentes de percepções consistentes em estimulações de alta frequência, foi encontrado um contingente maior em 3000 Hz do que em 2000 Hz para o pé direito de ambos os grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Proporções de percepções autorrelatadas pelos grupos controle e sujeitos com diabetes.

Grupos	Percepções		Frequências					
	Sensações	Lado	1 Hz	5 Hz	250 Hz	2000 Hz	3000 Hz	
	Fibra C	esquerdo	↑73%	58%	60%	53%	49%	
		direito	73%	71%	78%	56%	42%	
	Fibra A β	esquerdo	22%	42%	38%	47%	51%	
		direito	27%	27%	22%	42%	↑56%	
	Combinado	esquerdo	4%	0%	2%	0%	0%	
		direito	0%	2%	0%	0%	2%	
	Não relatado	esquerdo	0%	0%	0%	0%	0%	
		direito	0%	0%	0%	2%	0%	
		Fibra C	esquerdo	↓62%	71%	49%	51%	56%
			direito	67%	73%	60%	60%	36%
Fibra A β		esquerdo	33%	27%	49%	47%	40%	
		direito	33%	24%	40%	38%	↑60%	
Combinado		esquerdo	2%	0%	0%	0%	0%	
		direito	0%	2%	0%	2%	0%	
Não relatado		esquerdo	2%	2%	2%	2%	4%	
		direito	0%	0%	0%	0%	4%	

Fonte: Autor, 2015.

Na tabela 6 os valores percentuais dos autorrelatos são apresentados para cada grupo das amostras separado em colunas pelas frequências (1, 5, 250, 2000 e 3000 Hz). As imagens dos pés diferenciam os sujeitos do grupo controle (desenhado em linhas escuras e contínuas) e os do grupo de sujeitos com diabetes (desenhado em linhas claras). Os tipos de sensações foram divididos de acordo com sua relação com fibras do tipo C ou do tipo A β dos pés esquerdo e direito (linhas). O aumento significativo (\uparrow) ou a redução significativa (\downarrow) dos contingentes autorrelatados indicam uma percepção consistente e são indicados pelas setas. Diferenças significativas ($p < 0,05$) foram encontradas entre as proporções observadas nas estimulações de 1 e 2000 Hz quando, respectivamente, comparadas às proporções advindas das estimulações de 5 e 3000 Hz avaliadas pelo teste do qui-quadrado.

4.2.2 Estimulação elétrica senoidal em diferentes frequências

Como observado na figura 33, as amplitudes em estimulações de baixa frequência (1 e 5 Hz) em geral demandaram amplitudes de corrente menores do que para as altas frequências (2000 e 3000 Hz). As amplitudes nas estimulações de 1 Hz foram significativamente diferentes das observadas em 250, 2000 e 3000 Hz em todas as condições experimentais. Além disso, para o pé direito dos participantes com diabetes, a amplitude da CPT em 1 Hz também foi diferente das amplitudes observadas em 5 Hz.

O comportamento não foi o mesmo nas intensidades da estimulação de 5 Hz. Como pode ser visto na figura 33 houve diferenças significativas para as intensidades de 2000 e 3000 Hz, porém não houve diferenças significativas para aquelas observadas em 250 Hz. Ainda, para todas as condições experimentais, não foram encontradas diferenças entre os pares de intensidades obtidas entre 2000 Hz e 3000 Hz.

Embora o teste estatístico não tenha encontrado diferenças significativas entre os grupos controle e diabetes (Tabela 5) para as amplitudes de CPT, uma variação significativa das médias foi detectada entre os grupos controle e diabetes para o CPT aplicado em 2000 e 3000 Hz e o pós-teste por comparações múltiplas identificou um aumento significativo entre o pé esquerdo do grupo controle e o pé direito do grupo com diabetes, como indicado pelas setas na Figura 33.

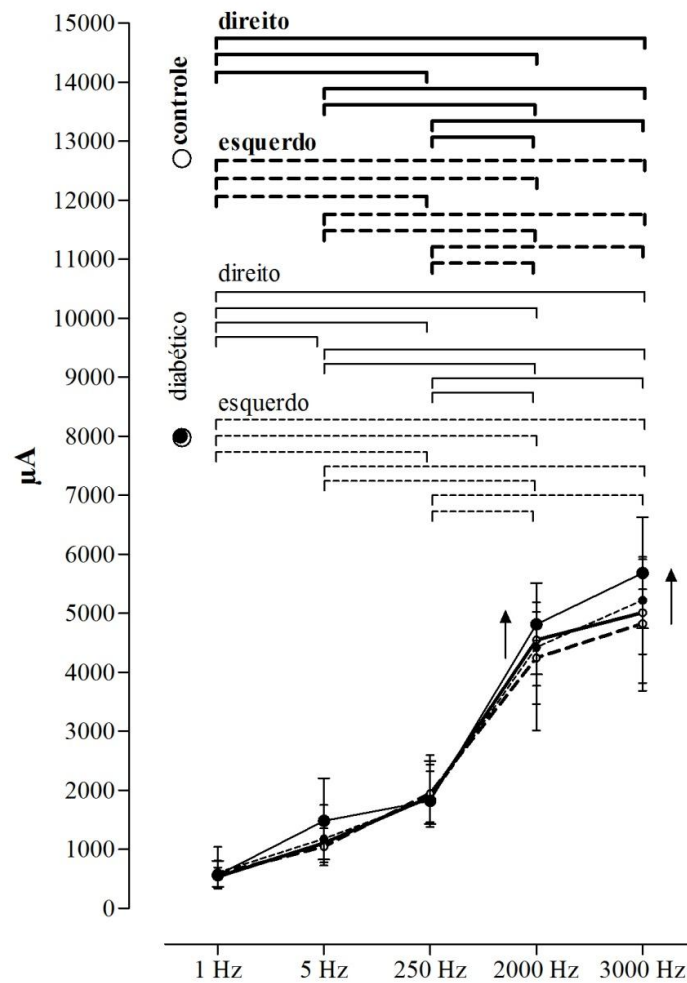


Figura 33. O gráfico conectando as linhas indica as medianas e o intervalo interquartil para as intensidades de CPT analisado em diferentes frequências (1, 5, 250, 2000 e 3000 Hz). As intensidades do CPT foram agrupadas para os sujeitos não afetados (controle ○ – linhas grossas) e afetados (diabéticos ● – linhas finas) considerando o lado direito (linhas contínuas) e lado esquerdo (linhas descontínuas). As diferenças significantes – detectadas pelo Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo pós-teste por comparações múltiplas de Dunn e considerando $p < 0.05$ – são apresentados juntos com a legenda (área superior do gráfico) pelas linhas indicativas unindo os pares de frequências. O aumento significativo observado para o grupo de indivíduos com diabetes – detectado pelo mesmo teste estatístico – foi indicado pela seta (↑). Fonte: Autor, 2015.

Por sua vez, a Figura 34 mostra que, em geral o tempo de reação em estimulações de baixa frequência (1 Hz e 5 Hz) foram mais longos do que aquelas de altas frequências (2000 Hz e 3000 Hz). A demora em perceber o estímulo aplicado em 1 Hz foi significativamente diferente daqueles observados em 2000 e 3000 Hz em todas as condições experimentais. Além disso, o retardo do TR em ambos os pés do grupo controle (lados direito e esquerdo) em 1 Hz também foi diferente do observado em 250 Hz. Entretanto, nenhuma diferença entre os retardos de 1 e 5 Hz foi observada.

O mesmo comportamento ocorreu nos tempos de reação observados na estimulação de 5 Hz, incluindo uma diferença significativa observada entre 5 e 250 Hz para o pé direito do grupo de sujeitos com diabetes. Os atrasos (retardos) em 2000 e 3000 Hz foram significativamente diferentes daqueles observados em 1 e 5 Hz, mas não diferentes daqueles observados em 250 Hz em todas as condições experimentais.

E ainda, para todas as condições experimentais não foram encontradas diferenças entre os pares de retardos obtidos entre 2000 Hz e 3000 Hz.

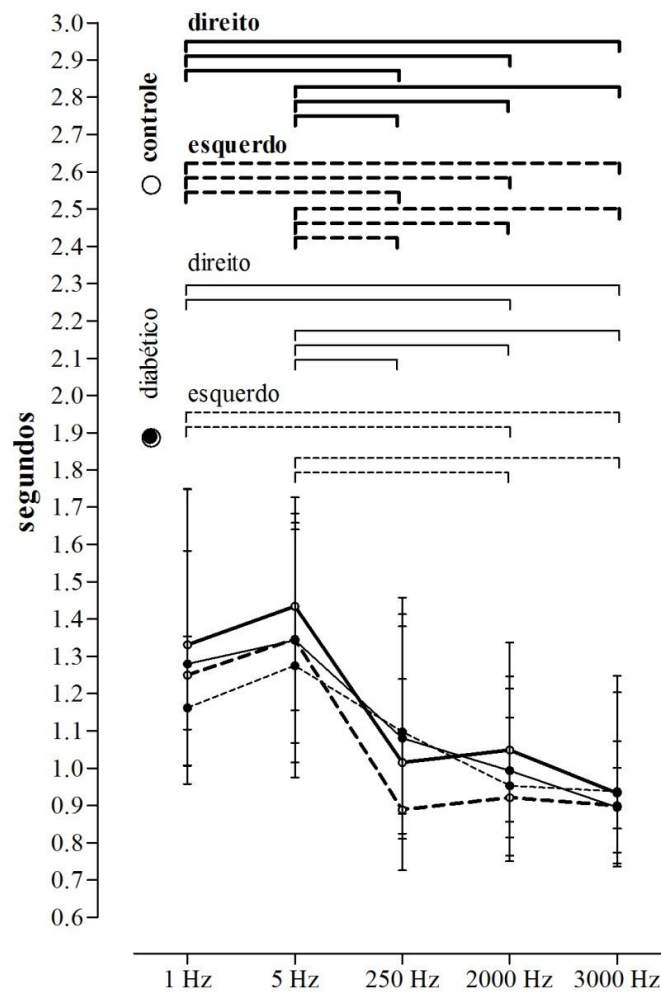


Figura 34. O gráfico conectando as linhas indica as medianas e o intervalo interquartil para o tempo de reação (TR) analisado em diferentes frequências (1, 5, 250, 2000 e 3000 Hz). Os tempos de reação foram agrupados para os sujeitos não afetados (controle ○ – linhas grossas) e afetados (diabéticos ● – linhas finas) considerando o lado direito (linhas contínuas) e lado esquerdo (linhas descontínuas). As diferenças significativas – detectadas pelo Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo *Post-test* de Comparação Múltipla de Dunn e considerando $p < 0.05$ – são também apresentados juntos com a legenda (área superior do gráfico) pelas linhas indicativas unindo os pares de *delays*. Fonte: Autor, 2015.

4.3 Resultado da adaptação transcultural e confiabilidade da alternativa diagnóstica de mais fácil aplicação

Os resultados aqui apresentados seguiu a mesma ordem descrita nos métodos, sendo precedido por resultados mais descritivos relacionados as etapas para adaptação transcultural e seguidos pelos resultados da aplicação do instrumento já adaptado (MNSI-Brasil).

4.3.1 Tradução e adaptação transcultural

Foram identificadas poucas diferenças semânticas, linguísticas ou culturais durante o processo de tradução do *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) e nenhuma discrepância grave no vocabulário. Essas poucas palavras divergentes e adaptações no texto foram elucidadas e eliminadas pela revisão realizada pelo comitê de especialistas. O mesmo aconteceu no estágio de retrotradução. Durante o pré-teste todas as questões foram apropriadamente respondidas e compreendidas pela totalidade dos participantes.

Durante o estágio de tradução, não foram encontradas diferenças entre as traduções realizadas pelos dois tradutores, mas apenas palavras sinônimas. Assim, isso foi solucionado com a escolha das palavras sinônimas mais comumente utilizadas pela população brasileira (Tabela 7).

Tabela 7. Discordância entre tradutores e definição na síntese da tradução.

Tradutor 1	Tradução	
	Tradutor 2	Síntese
Classificação	Triagem	Classificação
Perguntas sobre a sensibilidade de suas pernas e pés	Questões sobre o que você sente nas suas pernas e pés	Perguntas sobre a sensibilidade de suas pernas e pés
Hálux	Dedo grande do pé	Hálux

Fonte: Autor, 2015.

Da mesma maneira, a retrotradução apresentou poucas divergências entre as duas versões realizadas pelos tradutores nativos na língua inglesa e a escolha foi feita de acordo com os termos utilizados na versão original (Tabela 8).

Tabela 8. Discordância entre retrotradutores e definição na síntese retrotradução

Retrotradutor 1	Retrotradução	
	Retrotradutor 2	Síntese
<i>Michigan Neuropathy screening instrument</i>	<i>Michigan Neuropathy Classification Instrument</i>	<i>Michigan Neuropathy screening instrument</i>
<i>Numb</i>	<i>Asleep</i>	<i>Numb</i>

Fonte: Autor, 2015.

4.3.2 Testes de confiabilidade

As condições de mensuração foram definidas pelos examinadores que avaliaram (examinador 1 e 2) e pelo instante em que as medidas foram obtidas (teste e reteste) estabelecendo assim duas condições de repetição de medidas para avaliações da confiabilidade interexaminador e interteste (Figura 28).

Os participantes tinham idade de 69.05 ± 7.59 anos (média \pm desvio padrão), com sobrepeso definido a partir da classificação do IMC (28.56 ± 4.05) e apresentando estado cognitivo adequado com pontuação média de 26.55 ± 3.17 no MEEM.

A amostra reavaliada foi composta predominantemente por mulheres (95%) e por indivíduos leucodermo, faiodermo e melanodermo como estabelecido por Edgard Roquette Pinto que propôs um sistema de classificação com três categorias principais baseadas na cor da pele e presente na população brasileira (Tabela 9) (103). O tempo empregado para aplicar o MNSI-Brasil foi em torno de três minutos.

A média dos escores nas duas medidas do MNSI-Brasil nas 3 condições de medidas (examinador 1, examinador 2 e reteste) foi de $4,21 \pm 2,09$, com a pontuação total variando de 0 a 8. Apenas dois sujeitos pontuaram 8 ou mais, o que sugere o diagnóstico de neuropatia diabética periférica simétrica. Na primeira condição de medida (examinador 1) um sujeito

pontuou 8 (o que sugere a presença de polineuropatia diabética), todavia o diagnóstico não foi sugerido pelo examinador 2 no reteste. Por outro lado, o outro sujeito que foi pontuado com 7 pelo examinador 1 foi pontuado com 8 pelo examinador 2 e no reteste confirmando o diagnóstico sugerido.

Tabela 9. Caracterização da amostra dos sujeitos submetidos ao MNSI-Brasil.

Variáveis		Média ou n	DP ou %
Quantitativas	Idade (anos)	68,5	± 6,82
	IMC	25,67	± 3,39
	MEEM (pontuação)	26,55	± 3,17
Qualitativas	Homens	01	3,4%
	Mulheres	29	96,6%
	Faiodermo	16	53,3%
	Leucodermo	06	20%
	Melanodermo	08	26,6%
Amostra		30	100%

DP – Desvio-Padrão; IMC – Índice de Massa Corporal; MEEM – Mini Exame do Estado Mental. Fonte: Autor, 2015.

A análise da confiabilidade interexaminador e interteste (Figura 35) foi obtida pelas diferenças e médias entre as medidas repetidas e plotadas pelo método de Bland-Altman. No topo de cada gráfico da figura 35 foram indicados os valores de Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) calculados a partir das medidas obtidas por cada examinador (CCI=0,840) e em cada teste (0,864) respectivamente, indicaram excelente confiabilidade (77). O Bland-Altman detectou diferenças médias entre examinadores e testes mostrando desvios pequenos ou não significantes de zero para a maioria dos sujeitos. Em geral, os 95% do limite de concordância que foram obtidos entre as diferentes medidas variaram de -2 a 2 pontos (gráficos superior e inferior na Figura 35).

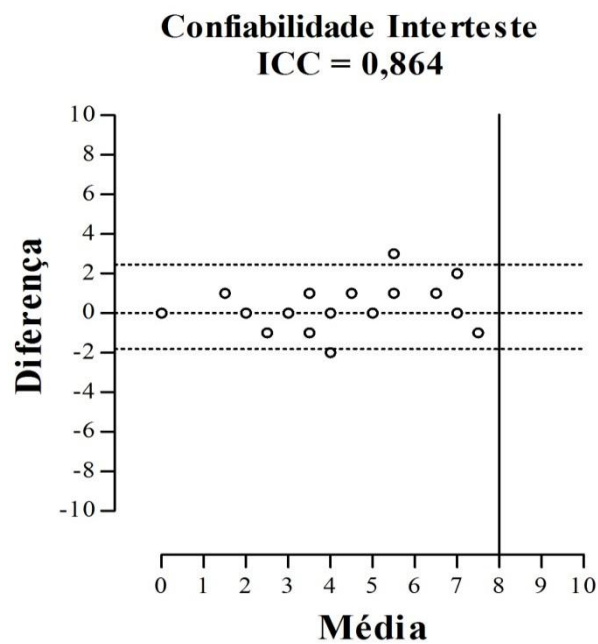
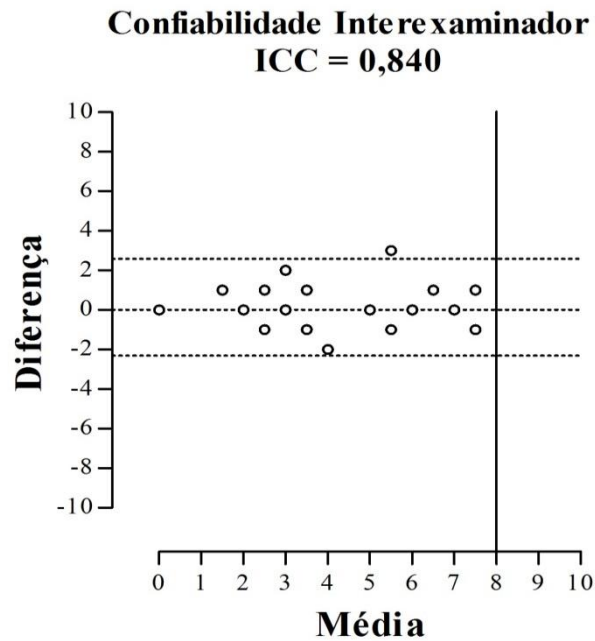


Figura 35. Distribuição em Bland-Altman método da comparação entre as medidas repetidas por diferentes examinadores (dia 2 ou 3, gráfico superior) e as medidas repetidas no reteste (dia 20, gráfico inferior). As linhas pontilhadas superior e inferior indicam os limites de 95% da amplitude de concordância entre as medidas repetidas. A linha pontilhada central indica diferenças iguais a zero. A linha contínua vertical aponta o valor limite a partir do qual os indivíduos seriam diagnosticados com neuropatia diabética. O Intervalo de Correlação Intraclassa (ICC) entre as medidas repetidas foi indicado em cada gráfico. Fonte: Autor, 2015.

4.4 Resultado da avaliação do comportamento das medidas obtidas pelas diferentes técnicas de diagnóstico da função nervosa periférica tendo por referência a técnica mais comumente utilizada por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais

Como apresentado anteriormente, o grupo de indivíduos com Diabetes *Mellitus* foi composto por 45 indivíduos, dos quais 95,55% (n=43) eram do sexo feminino e o grupo controle foi constituído por 45 indivíduos normalizados por idade, sexo e IMC e MEEM, entre os quais 97,77% (n=44) eram mulheres.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados em relação a idade, IMC e MEEM quando analisada a amostra inicial (Tabela 10). Entretanto, com a formação dos subgrupos dos participantes que completaram o teste de sensibilidade, uma diferença de idade foi detectada, quando observamos o grupo diabetes com idade superior ao grupo controle, indicando que os mais velhos do grupo (n=15) completaram o teste.

O mesmo não aconteceu com as variáveis IMC e MEEM, que continuaram sem diferenças entre os subgrupos. O MNSI-Brasil não foi aplicado no grupo controle já que o instrumento é empregado para a triagem de neuropatia periférica distal em indivíduos com diabetes *mellitus*.

A Tabela 10 mostra as características descritivas dos grupos controle e diabetes para a amostra total e separadamente para aqueles que concluíram o teste (ou seja, não apresentaram na avaliação do CPT erro de sensibilidade, erro de especificidade ou a combinação de erros de sensibilidade e especificidade) e que são alvo dessa análise, assim como os valores médios para CPT, tempo de reação e estesiometria por monofilamentos em ambos os pés nos testados do grupo participantes com diabetes (n = 15) e do grupo controle (n=35).

Nenhuma diferença significativa dos valores de CPT e TR foram detectadas na análise de dois fatores (presença de diabetes e lado testado), mostrando que a presença do diabetes ainda não promoveu modificações do limiar de sensibilidade e tempo de reação ao estímulo elétrico evocado (Tabela 10).

Tabela 10. Características e normalização dos grupos envolvidos no estudo


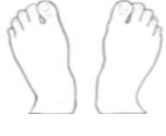
Características	Controle		Diabetes	
	amostra	teste completo	amostra	teste completo
n	45 (100%)	35 (78%)	45 (100%)	15 (33%)
Idade (anos)	66,30 ± 6,40	65,80 ± 6,17	68,51 ± 6,82	71,13 ± 7,63*
IMC (kg/m ²)	25,76 ± 3,88	25,56 ± 4,13	26,84 ± 5,57	25,88 ± 3,81
MEEM (pontos)	27,00 ± 2,93	27,23 ± 2,79	25,64 ± 3,38	25,80 ± 3,27
MNSI (pontos)	Não aplicado	Não aplicado	4,07 ± 2,48	3,20 ± 1,97
CPT (µA)	Esquerdo testado	Direito Testados	Esquerdo Testados	Direito Testados
1 Hz	2033 ± 1103	1883 ± 930,5	2414 ± 1270	2321 ± 1295
250 Hz	2030 ± 897,1	1871 ± 692,6	1832 ± 530,5	2218 ± 1396
3000 Hz	4624 ± 1321	4949 ± 1197	5151 ± 1261	5582 ± 1272
TR (s)	Esquerdo testado	Direito Testado	Esquerdo Testado	Direito Testado
1 Hz	1,29 ± 0,46	1,35 ± 0,40	1,20 ± 0,32	1,14 ± 0,35
250 Hz	1,02 ± 0,40	1,14 ± 0,50	1,17 ± 0,51	1,21 ± 0,44
3000 Hz	0,96 ± 0,28	0,97 ± 0,29	0,95 ± 0,25	0,93 ± 0,20
Estesiometria (pontos)	Esquerdo testados	Direito Testados	Esquerdo Testados	Direito Testados
	43,60 ± 3,89	43,63 ± 4,92	41,21 ± 2,78	40,27 ± 3,01

IMC: Índice de Massa Corporal; kg/m²: quilogramas por metro quadrado; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MNSI: *Michigan Neuropathy Screening Instrument*; CPT: *Current Perception Threshold*; µA: microampère; Hz: Hertz; TR: Tempo de reações: segundos. Fonte: Autor, 2015.

A Tabela 11 mostra os valores percentuais dos testes completados para cada frequência em ambos os grupos para os pés (esquerdo e direito). Os participantes que não completaram o teste ou estavam inaptos a realizar o teste inferem redução ou ausência de sensibilidade.

No grupo controle, não foram observados participantes inaptos ao teste, ao contrário do grupo diabetes, em que observamos um sujeito que foi inapto ao teste em cada frequência. E, mesmo que apto ao fazer o teste, em ambos os grupos foram observados sujeitos que não completaram o teste de sensibilidade em todas as frequências, sendo esta observação mais prevalente no grupo diabetes. Ao final, de 86,7% a 95,5% dos participantes do grupo controle completaram o teste nas diferentes frequências, enquanto que, no grupo diabetes, de 60% a 82,2% chegaram ao final do teste sem necessidade de serem excluídos por erros de sensibilidade, especificidade ou ambos.

Tabela 11. Valores percentuais de testes completados para cada frequência em ambos os grupos.

Grupos	Frequências	Lados	inaptos ao teste	incompleto	completo
Controle 	1 Hz	esquerdo	0 (0%)	6 (13,3%)	39 (86,7%)
		direito	0 (0%)	5 (11,1%)	40 (88,9%)
	250 Hz	esquerdo	0 (0%)	3 (6,7%)	42 (93,3%)
		direito	0 (0%)	3 (6,7%)	42 (93,3%)
	3000 Hz	esquerdo	0 (0%)	3 (6,7%)	42 (93,3%)
		direito	0 (0%)	2 (4,5%)	43 (95,5%)
Diabéticos 	1 Hz	esquerdo	1 (2,2%)	11 (24,5%)	33 (73,3%)
		direito	0 (0%)	11 (24,5%)	34 (75,5%)
	250 Hz	esquerdo	0 (0%)	9 (20%)	36 (80%)
		direito	1 (2,2%)	7 (15,5%)	37 (82,2%)
	3000 Hz	esquerdo	1 (2,2%)	16 (35,6%)	28 (62,2%)
		direito	0 (0%)	18 (40%)	27 (60%)

Fonte: Autor, 2015.

No intuito de verificar a validade concorrente entre as estratégias em potencial para o diagnóstico precoce da polineuropatia diabética, as correlações entre as ferramentas de investigação foram feitas. As correlações entre as três frequências (1 Hz, 250 Hz e 3000 Hz) no CPT, estesiometria e MNSI estão apontadas na Tabela 12. As correlações fortes ou moderadas são apresentadas no retângulo com seus respectivos valores de significância (valor p).

Tabela 12. Testes de correlação dos limiares de sensibilidade (*current perception threshold* - CPT), estesiometria e MNSI mensurados em pessoas com diabetes *mellitus*.

Testes de correlação	CPT			Estesiometria	MNSI
	1Hz	250 Hz	3000 Hz		
	Valores p	Coeficiente de Spearman			
1Hz		0,6285	0,7428	0,0559	-0,1172
CPT 250 Hz	0,0120		0,6178	0,1642	-0,3318
3000 Hz	0,0015	0,0141		0,1606	-0,3588
Estesiometria	0,8429	0,5585	0,5673		-0,1467
MNSI	0,6773	0,2269	0,1889	0,6017	

Fonte: Autor, 2015.

Houve uma forte correlação positiva entre CPT em 1 Hz e CPT na frequência de 3000 Hz. Uma associação moderada está presente entre 1 Hz e 250 Hz assim como entre 250 Hz e 3000 Hz. Todavia, a associação entre os valores de CPT em frequências de 1 Hz, 250 Hz e 3000 Hz com as outras ferramentas de avaliação (MNSI e estesiometria) não foram significantes. Uma fraca correlação negativa está presente entre o MNSI e todas as outras variáveis.

5 DISCUSSÃO

Neste trabalho, tivemos por objetivo investigar os limites e as possibilidades de instrumentos com diferentes características de aplicação na prática clínica serem utilizados no diagnóstico e monitoramento da função nervosa periférica cutânea das extremidades de membros inferiores de pessoas com diabetes *mellitus* do tipo 2.

Três opções diagnósticas para monitoramento de neuropatias diabéticas foram organizadas por complexidade de aplicação. Desta forma, o NeuroStim (eletrodiagnóstico) foi por nós considerado uma forma mais complexa de aplicação, frente ao MNSI-Brasil e a estesiometria por monofilamento, considerados ambos instrumentos de mais fácil aplicação, diferindo estes últimos no fato de que o MNSI-Brasil ainda não é tão popularmente aplicado quanto a estesiometria por monofilamentos.

Para manter a lógica de apresentação das informações neste estudo que apresenta evidências para a escolha dos instrumentos diagnósticos na tomada de decisões clínicas, organizamos a discussão em quatro capítulos que possui correspondência com os quatro objetivos específicos que nortearam a organização da descrição metodológica, bem como a descrição dos resultados.

5.1 Discussão da sistematização das evidências para uma alternativa diagnóstica de maior acurácia e precisão, porém de aplicação mais complexa

O diagnóstico da neuropatia diabética envolve uma história cuidadosa, questionários (22, 37) e, além disso, um exame clínico acompanhado de estudos de neurofisiologia (31) que complementam a triagem. Como mencionado, as conferências em neuropatia diabética de San Antonio nos anos de 1988 e 1992, promovidos pela Academia Americana de Neurologia recomendaram que para o diagnóstico o indivíduo fosse apresentado ao menos um parâmetro para cada uma de cinco categorias recomendadas para avaliação: (1) sintomas sugestivos de neuropatia diabética; (2) exame neurológico; (3) teste sensorial quantitativo; 4. estudo de condução nervosa e (5) teste de função autonômica (38).

Dentre as recomendações mencionadas, estão os testes sensoriais quantitativos e estudos de condução nervosa, aonde se enquadra o instrumento utilizado nesse estudo, o NeuroStim que avaliou o LS e o TR. O CPT é descrito e citado como alternativa diagnóstica de excelente acurácia e precisão, porém de aplicação complexa, visto que exige

procedimentos que tomam tempo, condutas criteriosas e protocolos bem definidos para que os resultados permitam comparações e inferências sobre hiperestésias ou hipoestésias. O elevado custo do aparelho que permite se avaliar o CPT e o treinamento necessário para sua aplicação são outros fatores que contribuem para a complexidade operacional.

Como observado durante a busca e seleção dos artigos, o CPT tem sido amplamente utilizado para detectar e quantificar a função sensorial em diversas situações clínicas, inclusive como método para avaliar o desenvolvimento de neuropatia diabética e sua evolução em sujeito com diabetes (3, 15-21). Nota-se também que apesar de o CPT estar sendo utilizado nessas condições, os parâmetros para sua utilização ainda não estão padronizados.

Foi observado também na primeira etapa do estudo, na avaliação qualitativa, que existia um perfil com relação à faixa etária dos participantes. As idades dos participantes envolvidos nos 13 artigos (14-15, 49-50, 53, 61, 84, 97-102) que foram incluídos na síntese variaram de 28 a 79 anos. Esses dados eram esperados já que a maior parte dos trabalhos avaliou sujeitos com diabetes do tipo 2, que se caracteriza por ser mais prevalente em indivíduos com idade avançada, mesmo que alguns indivíduos mais jovens tenham sido encontrados nestes estudos, e que tem como principais fatores patofisiológicos a resistência à insulina e a disfunção das células β do pâncreas (104).

Parte dos estudos (15, 49-50, 61, 98-99, 102) analisados nessa revisão tem como objetivo explorar o uso do CPT como ferramenta de diagnóstico para neuropatia em indivíduos com diabetes *mellitus*, principalmente porque o mesmo visa avaliar de forma seletiva as fibras sensoriais de diferentes diâmetros. A busca pela seletividade durante a avaliação é justificada, pois exames eletrodiagnósticos recentemente utilizados avaliam apenas a integridade das fibras nervosas mielinizadas dos tipos A (43).

Para que os objetivos supracitados sejam atingidos é necessário que além do uso instrumentos de avaliação que sejam confiáveis, que o modelo da investigação seja apropriado para responder as hipóteses. Dessa forma, o STROBE mostra que os estudos inseridos na revisão apresentam completude moderada.

Foi notado que todos os estudos (14-15, 49-50, 53, 61, 84, 97-102) contemplam totalmente ou ao menos parcialmente a recomendação de apresentar no título indícios do desenho do estudo e apresentam um resumo informativo e sumarizado do que foi realizado, características essenciais para que um estudo observacional seja bem apresentado.

Outros pontos fortes observados em todos os estudos analisados foram o fato de que os mesmos apresentavam na introdução um respaldo científico e racional sobre as investigações já realizadas e descritas na literatura, além de apresentarem os objetivos e suas hipóteses com

exceção dos estudos de Lee e colaboradores (1997) (101) e Han e Ha (2011) (61), que o fazem de forma parcial.

Como fragilidades, observamos que a maioria dos pesquisadores não apresentou detalhes importantes para que o leitor pudesse visualizar um cenário imaginário de como foram realizadas as intervenções, como por exemplo: a não descrição de tipo de estudo; do contexto de recrutamento, acompanhamento e coleta de dados dos participantes; a não apresentação dos critérios de elegibilidade dos participantes, bem como dos critérios diagnósticos das variáveis; a falta de descrição precisa da comparação entre os métodos de mensuração; o tamanho da amostra é apresentado, mas sem explicitar como ele foi calculado e as potenciais fontes de vieses também não foram apresentadas.

Em particular, a falta de explicação sobre o cálculo amostral dificulta a extrapolação dos resultados, pois a amostra pode não ser representativa de toda a população, o que caminha junto com a não exposição da generalização (validade externa) dos resultados.

Os estudos apresentam, mesmo que de forma parcial os resultados, incluindo número de participantes, dados descritivos com as características dos participantes e informações sobre exposições quando essas existiram (53, 101), desfecho e principais resultados, características indispensáveis para a análise de um estudo observacional.

Um dos fatores que colaborou para a moderada completude dos artigos foi a discussão. Poucos estudos correlacionaram os principais achados em seus estudos com os objetivos e apenas Kim e colaboradores (2015) (84) apresentaram de forma clara as principais limitações do estudo, com as potenciais fontes de viés e imprecisão. Tal carência dificulta a leitura dos trabalhos, pois impede que haja uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando a multiplicidade das análises, resultados de estudos com metodologias semelhantes e evidências científicas relevantes.

Apenas os estudos de Kim e colaboradores (2015) (84), Nawfar e Yacob (2011) (53) e Donaghue e colaboradores (1997) (48) apresentaram as fontes de financiamento das pesquisas.

Ao analisar os protocolos de estimulação encontrados nesta revisão sistemática, notou-se que a colocação dos eletrodos assumem arranjos bastante divergentes, variando em membros superiores de falange distal de dedo indicador (50), articulação interfalangeana do polegar (61), terceiro dedo (49) e dedo indicador sem especificar a localização (49, 99) e nos membros inferiores na falange distal do hálux (50), próximo ao maléolo lateral (99) e até em regiões como falange distal do hálux, superfície extensora do tornozelo e superfície extensora

da perna que estão localizados em dermatômos não específicos ou imprecisos (101), o que inviabiliza possibilidades de metanálises.

Com exceção do estudo mais antigo realizado por Donaghue e colaboradores em 1995 (102) onde são estimulados os membros inferiores dos participantes na frequência de 250 Hz, os demais estudos apresentam um protocolo de estimulação sempre realizada nas frequências de 5 Hz, 250 Hz e 2000 Hz para que sejam testadas respectivamente fibras do tipo C, A δ e A β (9-10, 15, 17-18, 47, 57, 61), como habitualmente feito pelos artigos (54). Na realidade, como o instrumento de coleta nos estudos selecionados pela revisão foi o Neurometer® (60), as frequências de estimulação, assim como a forma da onda foram e são pré-estabelecidas pelo sistema, que não permite a modificação dessas variáveis.

Também é sugerido que a neuroseletividade da estimulação com corrente senoidal seja mais bem observada caso os parâmetros de LS e TR sejam avaliados concomitantemente (54), levando-se em consideração a intensidade da corrente. Essa observação é importante, pois diferentes intensidades na aplicação da corrente para as mesmas frequências de estimulação podem alterar a percepção autorrelatada do sujeito, questionando a seletividade colocada na literatura e limitada no Neurometer®, isto é, mudanças na intensidade podem evocar mudanças na percepção (105).

Em 2009, Martins e colaboradores (54) utilizaram o Sistema NeuroStim (59) para avaliar o LS e TR em frequências variando de 1 Hz a 3000 Hz em uma amostra de 28 sujeitos do sexo masculino e os resultados sugerem que frequências de 1 Hz, 250 Hz e 3000 Hz são mais discriminativas que as usualmente utilizadas de 5 Hz, 250 Hz e 2000 Hz para a avaliação de fibras do tipo C, A δ e A β , respectivamente.

As informações em torno de alterações nervosas periféricas com uso da CPT visam inferir hiperestesia, hipoestesia ou ausência de sensibilidade, assim como reduções na velocidade de condução nervosa e conseqüentemente tempos de reação elevados.

Uma das dificuldades observadas nos estudos analisados nessa revisão (14-15, 49-50, 53, 61, 84, 97-102) foi a de estabelecer valores de referência de CPT e TR, uma vez que nesses quase 30 anos de estudos envolvendo a metodologia não encontramos descrito na literatura sobre a realização de estudos de base populacional.

Para definir valores normais ou de referência de CPT, Matsutomo; Takebayashi e Aso (2005) utilizaram os valores do LS do grupo controle, de sujeitos saudáveis, para determinar os valores de referência para seus estudos. Para isso, calcularam a média e desvio-padrão dos sujeitos saudáveis em todas as frequências e os participantes com diabetes que apresentaram o

CPT dentro da média e desvio-padrão dos indivíduos do grupo controle eram classificados como sensibilidade normal.

Caso o participante apresentasse CPT com dispersão maior que um desvio-padrão para baixo, ou seja, CPT apresentado menor que a subtração da média de um desvio-padrão, era classificado como hiperestesia. Quando a dispersão foi maior que um desvio-padrão para cima, ou seja, CPT apresentado maior que a adição à média de um desvio-padrão, o participante foi classificado como hipoestesia (98). Ainda com esse propósito compararam indivíduos com diabetes e neuropatia com sujeitos saudáveis (99) ou apenas sujeitos com diabetes diferenciados pela presença da neuropatia (49).

Em nosso estudo, comparamos as médias entre os participantes do grupo controle e diabetes, mas sem estabelecer valores de referência a partir do grupo controle para classificar a hiperestesia (quando abaixo dos valores) e hipoestesia (quando acima dos valores de referência), uma limitação do estudo.

Do mesmo modo que é necessário que haja valores de referência para que sejam comparados aos grupos de participantes com disfunções provocados pelo diabetes, a análise de outros instrumentos para testar a validade concorrente entre eles aumenta a credibilidade nos resultados.

Assim, grande parte dos estudos analisados envolveu outros instrumentos de avaliação sensorial além do CPT para avaliar a validade concorrente entre esses instrumentos com os métodos convencionais de triagem da neuropatia diabética, já consolidados e/ou muito empregados por clínicos ou para correlacionar os valores obtidos na CPT com variáveis relacionadas ao quadro clínico do diabetes *mellitus*.

A Tabela 1 mostra que instrumentos diversos de avaliação de neuropatia periférica além do CPT são utilizados, a exemplo dos questionários (50, 102), dos registros eletroneuromiográficos (50, 99), o *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) (49, 53), a estesiometria com monofilamentos (14, 49, 53, 80), os potenciais somatossensoriais evocados (15), a técnica de percepção vibratória (53, 102), o teste da picada com alfinete (14, 80), a observação de respostas simpática da pele (99), o exame físico (17, 101) ou simplesmente apresentam os dados sem compará-los com outros métodos (61, 100), dessa forma é necessário que sejam discutidos os resultados do emprego dessas várias técnicas.

Para Lv e colaboradores (2015) (50) os resultados do CPT foram superiores para diagnosticar a neuropatia diabética quando comparado aos outros métodos de triagem avaliados (*Neuropathy Sympton Score* (NSS), *Neuropathy Disability Score* (NDS) e velocidade de condução de fibras sensoriais). A maior vantagem esteve no fato de que o CPT

foi capaz de identificar a neuropatia em fases iniciais de acometimento, o que não foi possível nos demais instrumentos, pois provavelmente os danos sensoriais devem ser mais graves e envolver maior número e tipo de fibras nervosas sensoriais para que possa gerar sintomas ou incapacidades.

Da mesma maneira Nather e colaboradores (2011) (97) encontraram maior precisão nos resultados do CPT quando comparados ao teste da picada com alfinete e monofilamentos. A principal diferença para os demais esteve na capacidade do CPT em identificar alterações sutis na sensibilidade periférica. Como a evolução da doença é progressiva, o CPT é interessante para que o diagnóstico seja realizado de forma precoce e medidas terapêuticas sejam adotadas. Não há na literatura um consenso sobre a ordem de acometimento das fibras sensoriais, mas caso sejam as fibras do tipo C (dor, temperatura) o CPT é interessante por identificar esse dano de forma mais precisa que o teste da picada do alfinete, assim como continua sendo uma ótima alternativa caso as primeiras sejam as do tipo A (pressão), já que também são superiores ao teste dos monofilamentos.

Zheng e colaboradores (2012) (15) afirmam que o CPT em 2000 Hz apresentou bons resultados para apontar disfunções em fibras de grosso calibre. Encontrou-se também nos estudos de Donaghue e colaboradores (1995) (102) uma correlação positiva entre CPT na frequência de 250 Hz com o limiar de percepção vibratória (98). Koo e colaboradores (2014) (49) consideram o NTSS-6 (*Neuropathy Total Symptom Score-6*) e teste dos monofilamentos melhores que o CPT para o diagnóstico de neuropatia periférica, corroborando com a hipótese de as fibras do tipo A, mielinizadas, serem as primeiras a serem acometidas.

Nota-se nos resultados que, além da seleção da frequência, a amplitude da corrente para evocar uma percepção é diferente a depender da fibra a ser estimulada. As amplitudes das correntes foram progressivamente maiores nas frequências mais altas nos estudos, ou seja, o CPT foi mais alto na frequência de 2000 Hz e menor na de 5 Hz, com exceção do estudo de Nawfar e Yacob (53) que apresentou relação inversa. O mesmo comportamento da maioria das investigações foi observado nesse estudo, ou seja, quanto maior a frequência, maior a amplitude da corrente necessária para evocar uma percepção.

Para Nelson (40) uma fibra de pequeno diâmetro requer uma amplitude maior para atingir o limiar de excitabilidade já que a resistência interna é maior no interior dessas fibras. Entretanto, vários fatores influenciam a velocidade de condução nervosa e a mesma é maior nos neurônios mielinizados e nos mais calibrosos, aonde a resistência elétrica é mais baixa (24, 40-41) e, sobretudo o potencial de ação (PA) ocorre na faixa de milissegundos em frequências que variam de 20 Hz a milhares de Hz. O diâmetro do axônio é inversamente

proporcional à cronaxia, ou seja, quanto maior o calibre axonal, menor a duração do pulso elétrico necessário para despolarizar a célula (106). Entretanto, uma maior frequência de estimulação excita fibras grossas, que apresentam maior densidade e maior isolamento da membrana, o que demandaria uma maior amplitude para gerar a propagação do estímulo.

Além das diferenças entre os valores de CPT para as diferentes frequências, pode-se observar nas tabelas 2, 3 e 4 uma grande diferença nos resultados dos valores médios de CPT na mesma frequência em diferentes estudos. As grandes variações de CPT são devidas ao fato de que a degeneração das fibras, sejam elas do tipo A ou C, depende da duração do diabetes *mellitus* podendo existir defeitos de condução que geram hipoestesia ou hiperestesia (61). Além disso, fatores com idade, uso crônico de álcool e fase de desenvolvimento da neuropatia (14, 97) podem provocar alterações nos valores do CPT.

Após a discussão, averiguou-se que os estudos apresentam completude moderada, com protocolos com arranjos diversificados, mas que sustentam o uso de CPT como instrumento de diagnóstico e acompanhamento da evolução do diabetes, especialmente em fases precoces. A seguir, discutiremos os resultados de nossa própria investigação em torno dos parâmetros ideais para uso do CPT em indivíduos com diabetes *mellitus*.

5.2 Discussão da busca de parâmetros de uso da alternativa diagnóstica de aplicação mais complexa

Dentre as informações obtidas na revisão para uso de eletrodiagnóstico de forma discriminativa da função nervosa, destacou-se a falta padronização nos protocolos existentes e a busca por parâmetros de estimulação que sejam confiáveis. Tais fragilidades são as razões para busca de um consenso em torno desses parâmetros.

Inicialmente, como antes descrito por Martins *et al* (54, 59), nossos resultados mostraram o mesmo comportamento durante as estimulações, caracterizado por amplitudes de CPT menores e maiores TR em baixas frequências (1 e 5 Hz) quando comparados à amplitude e retardos apresentados em altas frequências (2000 e 3000 Hz). Todavia, a estimulação em 250 Hz mostrou amplitudes e TR intermediários.

Assim como apresentado na introdução, estudos afirmam que a estimulação transcutânea com corrente senoidal nas frequências de 2000 Hz, 250 Hz e 5 Hz ativam de forma seletiva e independente fibras aferentes A β , A δ e C, respectivamente (13, 47). Essas frequências têm sido descritas e utilizadas para avaliação neuroseletiva inclusive para

triagem da neuropatia em indivíduos com diabetes (15, 17-19, 48-50), entretanto as bases desse fenômeno não estão bem claras (105).

Para Koester em 2000 (107) as fibras menos calibrosas apresentam uma maior capacitância quando comparadas às mais grossas, dessa forma as estimulações em baixas frequências promovem a despolarização das fibras finas enquanto as altas frequências promovem o fenômeno despolarizante nas mais grossas. As estimulações em frequências médias parecem ter um comportamento intermediário.

Uma possível hipótese que explicaria o recrutamento seletivo de fibras de diferentes diâmetros a partir de estimulações elétricas com diferentes frequências está no fato de que as fibras de grosso calibre respondem às rápidas estimulações de 2000 Hz enquanto as fibras finas precisariam de muitos milissegundos de estimulações contínuas para que o fenômeno ocorra (20, 108). Além disso, de acordo com Félix *et al* (105) as fibras de grosso calibre repolarizam mais rapidamente do que uma despolarização provocada por uma estimulação de 5 Hz e dessa forma o limiar não seria atingido (109).

As fibras grossas apresentam uma grande área de secção transversa e numerosos canais iônicos e por isso um potencial de ação baixo e um período refratário curto, enquanto nas fibras finas a área de secção transversa é pequena e com poucos canais iônicos com alto potencial de ação e período refratário longo. Dessa forma, quando uma corrente é usada como onda senoidal, outras fibras estarão em seu período refratário no comprimento de onda mais adequado para a despolarização de certas fibras (110).

No grupo controle do presente estudo, um contingente maior de percepções consistentes foi encontrado nas frequências de 1 e 3000 Hz quando comparado às de 5 e 2000 Hz respectivamente, o que reforça que uma melhor discriminação é encontrada nessas frequências como previamente sugerido (54, 59). Assim como para o grupo controle, o grupo de indivíduos afetados pelo diabetes apresentou quase as mesmas proporções de autorrelatos, exceto na percepção consistente reduzida em 9% no pé esquerdo durante a estimulação de 1 Hz (Tabela 6).

No experimento realizado por Félix *et al* (105) com 150 participantes normais, foram coletados descritores de sensações evocadas por estimulação na falange do dedo indicador aonde os sujeitos deveriam selecionar dentre uma lista de adjetivos relacionados à excitação de fibras finas (picada, pontada, agulhada, queimação) ou fibras grossas (aperto, pressão, movimento, vibração). A coleta de dados nesse estudo iniciou com a determinação do LS e da intensidade do limiar de sensibilidade na frequência de 5 Hz, seguido da escolha de um adjetivo que descrevesse melhor sua percepção. O mesmo procedimento foi realizado para

avaliar o efeito da intensidade com 5 Hz e 1,5 vezes o LS, 2000 Hz no LS, 2000 Hz e 1,5 vezes o LS e 5 Hz e 2 e 4 vezes o LS, nessa ordem e as observações demonstraram que a corrente elétrica senoidal em diferentes frequências e intensidades podem evocar diferentes percepções.

Nas frequências de 5 Hz multiplicada 1,5 vezes a sua intensidade do LS e 2000 Hz, os descritores mais frequentemente relatados foram concordantes com estudos prévios realizados e que propõem a associação entre estimulação de 2000 Hz com fibras grossas e de 5 Hz com fibras finas. Segundo o protocolo, a mudança nas percepções após aumento da intensidade na frequência de 5 Hz sugere um inversão na ordem de recrutamento de fibras (105).

É interessante salientar que mesmo as estimulações em baixas intensidades podem prover percepções que dependem de alguma interação de diferentes fibras e não exclusivamente a um sistema de forma isolada. Investigações realizadas em animais sugerem que as estimulações em 2000 Hz estimulam apenas fibras grossas enquanto as de 5 Hz estimulam tanto fibras finas quanto grossas (13). Outra possibilidade a se considerar é a existência de ao menos quatro subsistemas para fibras grossas e a interação central desses diferentes subsistemas pode levar a diferentes percepções (111).

Dessa forma infere-se que, caso indivíduos com diabetes avaliados nesse estudo tenham reduzidas suas funções de fibras menos calibrosas, o aumento da intensidade durante o teste (estimulação de 1 ou 5 Hz) diante de possível hipoestesia, poderia ter estimulado fibras mielinizadas, o que explicaria a descrição correlacionada a esse tipo de fibra e que era aberta sem escolha restrita a uma lista de opções. É bem conhecido que a estimulação de fibras grossas pode deixar obscurecer as sensações do sistema de fibras finas, premissa utilizada, por exemplo, no uso da *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) ou massagens para síndromes dolorosas (105).

Nos resultados desse estudo também não foram encontradas diferenças significativas entre o TR para todas as frequências entre os grupos controle e diabetes. Observa-se que os tempos de reação são diferentes de acordo com a frequência de estimulação, sendo menor à medida que as fibras nervosas aumentam a espessura. A velocidade de condução é dependente da espessura do neurônio e da espessura da bainha de mielina (24).

Para avaliação do tempo de reação (TR), fatores anatômicos como o comprimento dos membros inferiores não foram levados em consideração, o que potencialmente pode aumentar ou reduzir o tempo de reação em função do comprimento da fibra nervosa.

Uma espécie de preferência ou dominância pôde ser observada nos autorrelatos do presente estudo. Como concluído por Tan (112), uma organização assimétrica inter-

hemisférica dos potenciais evocados somatossensoriais pela estimulação dos lados esquerdo e direito poderiam contribuir para uma percepção consistente mais lateralizada para um *feedback* sensorial mais forte correlacionado com a preferência manual. Entretanto, nessa pesquisa não foram conduzidos testes para identificar a preferência manual ou de membros inferiores, fato para futuras discussões e uma limitação do estudo.

Apesar de o grupo dos indivíduos afetados pelo diabetes terem idade, proporção de gênero, composição corporal, parâmetros de estimulação e tempo de reação similares aos do grupo controle (Tabela 5), um aumento na intensidade da corrente foi necessário para evocar as percepções em 2000 e 3000 Hz no grupo de indivíduos com diabetes (Figura 36) configurando hipoestesia (113) nas fibras do tipo A β , as quais não foram clinicamente detectadas pelo MNSI-Brasil (22) (4.27 ± 4.04). Esses resultados embasam a possível vantagem de se fazer um diagnóstico precoce na neuropatia diabética periférica que frequentemente é encontrada nessa população.

O diagnóstico tardio impossibilita a identificação da perda de função em fibras menos calibrosas, caso que ocorre na eletroneuromiografia que acusará dano em fibras mielinizadas apenas e pode subdiagnosticar a neuropatia diabética. Além de serem as primeiras a serem acometidas, as fibras do tipo C de pequeno diâmetro constituem a maior parte do conjunto de fibras nervosas periféricas e com as limitações diagnósticas elas têm recebido menos atenção do que as fibras mais grossas, mielinizadas (34).

As neuropatias de fibras grossas tendem a ser tardias e podem envolver fibras sensoriais e motoras (31), entretanto existem controvérsias sobre o envolvimento precoce predominante de fibras de pequeno diâmetro. Sabe-se que as alterações microangiopáticas estão correlacionadas com a perda das fibras sensoriais e que existe também uma correlação entre a espessura da membrana basal do endoneuro e uma redução na densidade das fibras mielinizadas (28).

No estudo conduzido por Koo e colaboradores (2014) (49) a estesiometria por monofilamentos de 10 g foi mais precisa que o CPT na predição da neuropatia, todavia o percentual de indivíduos que teve um CPT anormal na frequência de 2000 Hz, tanto em membros superiores quanto inferiores foi muito baixo quando comparado às demais frequências, o que sugere integridade das fibras mais grossas.

Em oposição às ideias inicialmente apresentadas, Nishimura *et al* (2004) (109) acreditam que a disfunção em fibras sensoriais inicia nas fibras de grosso calibre e evolui para as de pequeno diâmetro assim como Han e Ha (2011) (61) dizem ser as fibras mielinizadas as primeiras a perderem a função.

Altivamente da ordem de acometimento dos diferentes tipos de fibras, a disfunção dos nervos periféricos em sujeitos com diabetes pode ser caracterizada pela hipoestesia ou pela hiperestesia e os sujeitos controles tem sido a referência para os estudos. As medidas do CPT permitem a detecção de limiares de sensibilidade com hiperestesia ou hipoestesia (110).

No estudo realizado por Lv e colaboradores (2015) (50) em indivíduos com diabetes do tipo 1 e menos de 5 anos de diagnóstico, os autores sugerem que a CPT seja utilizada no diagnóstico precoce na neuropatia diabética já que esses indivíduos apresentaram limiares de sensibilidade mais baixos (hiperestesia) quando comparados ao grupo controle, sem diabetes. Além disso, constataram que os membros inferiores são mais vulneráveis que os superiores, talvez maior distância percorrida pelos axônios de membros inferiores, que os fragilizaria para o autossuporte, e inviabilizaria em função do longo trajeto o transporte de nutrientes, de fatores tróficos e outros sinalizadores que conservariam a integridade e oportunizaria a regeneração do neurônio (28). Nossos dados inferem hipoestesia, apesar de tanto valores acima quanto abaixo da referência dos grupos controle serem considerados disfunção de nervo periférico (98).

Os dados comparativos nesse estudo mostraram que os participantes afetados pelo diabetes *mellitus* precisaram de uma maior amplitude de estimulação para perceberem as sensações evocadas pelas fibras do tipo A β (hipoestesia), assim como apresentam Koo e colaboradores (2014) (49) para todas as frequências em sujeitos com diabetes sem neuropatia, no entanto não houve diferenças estatisticamente significantes nos limiares de sensibilidade ou nos tempos de reação entre os grupos estudados.

Como descrito no item 3.2 da Metodologia, ao final de cada um dos testes em todas as frequências o sistema NeuroStim eleva a amplitude dos pulsos elétricos, pois a sensibilidade de uma célula nervosa diante da presença de estímulos contínuos e repetitivos é caracterizada pela acomodação ou habituação, resultante do aumento de seu limiar de excitabilidade (106).

A estimativa de neuropatia na população geral está entre 2-8% (114) e a prevalência aumenta com a idade (115). As médias de idade nos grupos controle e de indivíduos com diabetes foram maiores que 65 anos de idade o que torna difícil a afirmação de que o diabetes seja a variável determinante no surgimento da neuropatia. A etiologia da neuropatia no idoso é variada e as causas incluem vasculites, diabetes, uso crônico de álcool e deficiências nutricionais (115-116).

Além disso, os resultados sugerem que haja melhor dissimilaridade obtida pelas frequências de 1, 250 e 3000 Hz do que as de 5, 250 e 2000 Hz, reforçando seu uso em ambos os grupos.

5.3 Discussão da adaptação transcultural e confiabilidade da alternativa diagnóstica de mais fácil aplicação

Até o presente momento, nenhuma adaptação transcultural foi realizada para o MNSI, nem para o Brasil, nem para qualquer outra nação que tenhamos conhecimento. Assim, no intuito de introduzir uma versão na língua portuguesa desse instrumento clínico, esse estudo testou a confiabilidade das medidas obtidas pelo método diagnóstico na população brasileira com Diabetes *Mellitus*. A adaptação transcultural minimiza a diversidade multinacional e multicultural e busca uniformizar os conceitos e aspectos desejados da avaliação sem que haja perda dos princípios do método de diagnóstico.

Assim, para que os instrumentos criados em todo o mundo se façam válidos, a adaptação transcultural dos instrumentos de medida relacionados à saúde humana é essencial. Para que a ferramenta seja utilizada em outros países além do país onde foi desenvolvido não é suficiente que se faça a tradução, mas também que eles sejam adequados à cultura local e posteriormente validada (65, 73-76), de uma forma segura e equivalente ao questionário original (65).

Atualmente, a polineuropatia diabética é diagnosticada por meio de sinais clínicos e informações obtidas a partir de vários exames complementares que demandam tempo e procedimentos para concluir o diagnóstico. Assim, um instrumento único, de aplicação rápida e fácil, seria útil no trabalho clínico do dia-a-dia. O MNSI-Brasil pode sugerir o diagnóstico de polineuropatia diabética pelo estabelecimento de pontos claros no questionário e exame físico simples para comporem um sistema de pontuação por meio do qual podemos sugerir de forma mais objetiva se o paciente pode ou não ter polineuropatia diabética.

A língua portuguesa é falada por aproximadamente 240 milhões de pessoas no mundo e o número de artigos publicados e as citações de pesquisadores brasileiros tem aumentado progressivamente (117). Desta maneira, acreditamos que o presente instrumento pode ser útil não apenas no Brasil, salvo as diferenças culturais que deverão ser consideradas.

A versão do MNSI-Brasil não necessitou de modificações transculturais específicas em suas formas de aplicação, mesmo no texto, poucas adaptações na forma da parte introdutória (como usar) tiveram que ser realizadas para melhorar a compreensão no português brasileiro. As atividades demandadas no questionário foram similares entre o inglês e o português de pessoas que o utilizam como língua nativa. Os avaliados brasileiros

afirmaram que o MNSI-Brasil é um teste simples, rápido e de fácil preenchimento e demandou em torno de três minutos para sua aplicação. A experiência brasileira confirma o ponto de vista de especialistas que utilizaram a versão original do MNSI (22-23, 37).

Estudos que registram a atividade elétrica do nervo periférico são considerados o método padrão-ouro para detectar e diagnosticar a polineuropatia diabética, e apesar de registrar suas características técnicas para avaliar a função das fibras nervosas de uma maneira acurada e precisa, o método padrão-ouro não exclui a abordagem clínica, dessa forma o MNSI-Brasil pode prover informação adicional para a tomada de decisões clínicas.

O MNSI-Brasil revelou que nossa amostra apresentou alguns poucos sinais para concluir o diagnóstico de neuropatia, como observado em nossos resultados em que apenas dois sujeitos pontuaram próximo do escore mínimo para ser considerado sugestivo de polineuropatia diabética. Apesar da confiabilidade ter demonstrado excelente reprodutibilidade, nós tivemos uma amostra sem pacientes apresentando sugestões severas de polineuropatia, uma vez que os recrutamos em serviços de saúde que oferecem cuidados para a prevenção desta condição.

Os valores de CCI mostraram uma alta confiabilidade interexaminador (CCI=0.840) e interteste (CCI=0.864), o que é considerado excelente (118) mostrando uma concordância entre as medidas e suportando o uso do MNSI-Brasil para a avaliação de pacientes com diabetes *mellitus* (Figura 35).

O método de Bland-Altman mostrado na Figura 35 nos permite observar uma magnitude de erro ausente (zero), muito próximo de zero ou não maior que 2 pontos para as análises interexaminadore e interteste. Estudos de avaliação psicométrica apontam ser compreensível encontrar pequenos erros causados por performance, concentração, aprendizado, distração e outros (119-120). Se assim ocorreu, os dois pontos a mais ou a menos refletiu um melhor amadurecimento do que é solicitado no instrumento no momento em que foi feita a medida repetida.

Por fim, os resultados mostraram evidências para suportar o uso do MNSI-Brasil, com medidas repetidas aceitáveis para sugerir o uso desse instrumento entre os procedimentos para os profissionais da saúde lidarem com a polineuropatia diabética no Brasil.

5.4 Discussão da avaliação do comportamento das medidas obtidas pelas diferentes técnicas de diagnóstico da função nervosa periférica tendo por referência a técnica mais comumente utilizada por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais

Nessa análise foram considerados apenas os dados daqueles que concluíram o teste de sensibilidade, assim como os valores médios para CPT, tempo de reação (TR) e estesiometria em ambos os pés nos testados do grupo controle (n=35) e diabetes (n=15) (Tabela 10). Isso significa que foram excluídos os participantes de ambos os grupos que tenham apresentado erro de sensibilidade, erro de especificidade ou a combinação de erros de sensibilidade e especificidade.

No grupo controle, 35 dos 45 participantes avaliados concluíram o teste, enquanto que, no grupo de participantes com diabetes, apenas 15 entre os 45 avaliados o concluíram. Quando analisado os testes para cada frequência de maneira isolada (Tabela 11) o percentual de conclusão também é menor no grupo de participantes com diabetes para todas as frequências.

Entendemos que diversos fatores intrínsecos ou extrínsecos como dificuldade de concentração, hipoglicemia, fadiga física e/ou mental, preocupações alheias à avaliação ou com resultado da avaliação e barulho no ambiente de coleta podem interromper o teste e serem motivos para não conclusão do mesmo, entretanto o pior desempenho do grupo de participantes com diabetes pode estar atrelado às possíveis alterações na sensibilidade e velocidade de condução nervosa que podem ser provocadas pelo diabetes. A prevalência da neuropatia periférica aumenta com a idade (média maior que 65 anos no grupo de participantes do grupo controle) e é maior caso esteja acompanhado de desordens sistêmicas como diabetes *mellitus* (115).

Em primeira análise, imaginamos a possibilidade de estabelecer uma correlação entre os valores fornecidos por cada instrumento diagnóstico alvo do estudo nesta pesquisa (Tabela 12). Porém, ao mensurarmos as relações por meio do teste de correlação, observamos correlações significativas somente entre os valores obtidos pelas diferentes frequências de análise do NeuroStim.

Ao observarmos a falta de correlação entre os valores obtidos pelo MNSI-Brasil e pela estesiometria de monofilamentos, acrescentado ainda de coeficientes com valores negativos para o MNSI-Brasil, ficou claro que tais medidas não são possíveis de serem correlacionadas, uma vez que o MNSI-Brasil não é uma medida de sensibilidade isolada, portanto, seu escore inclui também pontos para outros determinantes importantes para estabelecer a condição de

neuropatia diabética. A estesiometria de monofilamento, por sua vez, apesar de medir exclusivamente sensibilidade como o CPT, não é capaz de identificar hiperestesia, uma vez que, pela natureza dos procedimentos aplicados neste teste, a hiperestesia quando existe é registrada como percepção.

A presente reflexão nos permite concluir que somente entre as medidas do CPT podemos analisar correlações diretas. Neste sentido, foi observada de moderada a excelente correlação positiva entre as diferentes frequências para obtenção dos valores de CPT variando com índices variando de 0,6178 a 0,7428. A ordem de acometimentos das fibras é controversa na literatura como previamente discutido, entretanto o diabetes é uma doença com manifestações sistêmicas e os danos vasculares tendem a ser múltiplos em órgãos-alvo. Independentemente das fibras finas ou grossas serem as primariamente acometidas, a correlação não seria positiva caso o dano fosse estritamente seletivo.

Retomando então a reflexão, no entanto para o MNSI-Brasil e para a estesiometria de monofilamento, fica fácil concluir a impossibilidade de correlação direta ao CPT que é capaz de identificar hiperestesias e hipoestesias. Inclusive a impossibilidade de correlação direta entre os valores obtidos pelo MNSI-Brasil, que não é estritamente medida de sensibilidade, e a estesiometria de monofilamento (medida exclusiva de sensibilidade).

Frente ao encadeamento das ideias aqui colocadas, caso fosse desejado se analisar possíveis associações entre o CPT e outros instrumentos que avaliam sensibilidade, mas não são capazes de identificar hiperestesia, uma sugestão seria se separar da análise os sujeitos que apresentassem a hiperestesia identificada pela CPT. Lançamos então a hipótese de que, com tal triagem, talvez as medidas pudessem se correlacionar.

A possibilidade de detectar hiperestesia, confirma a efetividade do NeuroStim em ser utilizado nas etapas mais agudas do processo de degeneração dos nervos periféricos, visto que manifestações do tipo hiperestésicas estão mais presentes na fase aguda, mesmo que o NeuroStim ainda tenha a limitação de não avaliar fibras autonômicas periféricas (84, 121). Os apontamentos aqui colocados, também reforçam a necessidade de ter informações obtidas por mais de um instrumento para se fechar diagnósticos de neuropatia periféricas decorrentes de complicações secundárias ao diabetes.

Outro aspecto particular da amostra utilizada neste estudo e que possivelmente influenciou nas medidas é o fato de que a neuropatia diabética não estava presente. A amostra foi obtida de centros de cuidado ao pé diabético, assim, se existia a neuropatia, ela estava em estágios iniciais da progressão neuropatológica, visto que nem o MNSI-Brasil nem a estesiometria de monofilamentos detectou diferenças significativas entre os grupos que

finalizaram o teste de sensibilidade pela técnica da CPT. Somado a isso, vimos que o teste de sensibilidade pelo NeuroStim, de certa forma, excluiu os casos mais graves (possivelmente as neuropatias já instaladas).

O uso dos monofilamentos de Semmes-Weinstein é muito empregado por ser barato e rápido, todavia a variação na sensibilidade da estesiometria pode ser uma consequência direta das discrepâncias na acurácia e reprodutibilidade desse instrumento (122). Esta evidência também reforça o uso combinado de alternativas diagnósticas.

6 CONCLUSÕES

Frente à discussão baseada nos resultados das análises estabelecidas como metas no presente estudo concluímos que:

I. Após levantamento e sistematização dos dados de pesquisas que investigaram o uso da técnica mais complexa, a *Current Perception Threshold – CPT* para diagnóstico e monitoramento da função nervosa periférica, conclui-se que não existe um protocolo padronizado que envolva frequências pré-estabelecidas (e que sejam de melhor discriminação para avaliação neuroseletiva), intensidades de corrente, locais e dermatomos bem definidos para aplicação dos eletrodos e orientações para padronização dos valores de referência e consequente base para classificação das disfunções sensitivas (hiperestesia, hipoestesia ou anestesia).

II. Os dados comparativos nesse estudo mostraram que os sujeitos afetados pelo diabetes *mellitus* precisaram de uma maior amplitude de estimulação para perceberem as sensações evocadas pelas fibras do tipo A β (hipoestesia). Além disso, os achados sugerem uma melhor discriminação obtida com frequências de 1 Hz, 250 Hz e 3000 Hz do que 5 Hz, 250 Hz e 2000 Hz para estimular fibras do tipo C, A δ e A β , respectivamente, reforçando seu uso para diagnóstico e monitoramento da função nervosa periférica de forma mais discriminativa com uso do *Current Perception Threshold – CPT* tanto para o grupo controle quanto para o grupo de indivíduos com diabetes.

III. A versão brasileira do *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI-Brasil) não mostrou discrepâncias semânticas, linguísticas, culturais ou diferenças que pudessem sugerir alguma restrição para seu uso pela população brasileira com diabetes *mellitus*. O processo de tradução e adaptação transcultural para a lingual portuguesa obteve sucesso seguindo as normas metodológicas sugeridas e aceitas internacionalmente. Foram encontradas excelente confiabilidade e consistência interna, o que faz do MNSI-Brasil um instrumento útil para avaliar os sinais e sintomas da neuropatia periférica de brasileiros com diabetes *mellitus* e uma excelente estratégia diagnóstica alternativa na prática clínica.

IV. Há uma forte correlação positiva entre CPT em 1 Hz e CPT na frequência de 3000 Hz. Uma associação moderada está presente entre 1 Hz e 250 Hz assim como entre 250 Hz e 3000 Hz. Não é possível estabelecer associação entre os valores de CPT com MNSI e estesiometria de monofilamento pela natureza dos procedimentos e tipo de registro avaliado.

Por fim, uma vez levantados alguns limites e possibilidade de uso de instrumentos com diferentes características de aplicação na prática clínica concluímos que existem propriedades particulares em cada método de avaliação e que podem ser complementares no diagnóstico e monitoramento da função nervosa periférica cutânea das extremidades de membros inferiores de pessoas com diabetes *mellitus* do tipo 2.

7 REFERÊNCIAS

1. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Gil MJ, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jul;19(7):1439-44.
2. Amati F, Dube JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care*. 2009 Aug;32(8):1547-9.
3. Pambianco G, Costacou T, Strotmeyer E, Orchard TJ. The assessment of clinical distal symmetric polyneuropathy in type 1 diabetes: a comparison of methodologies from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 May;92(2):280-7.
4. MOREIRA ROC, A.P.; PAPELHAUM, M.; APPOLINÁRIO, J.C.; ELLINGER, V.C.M.; COUTINHO, W.F.; ZAGURY, L. . Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico de Polineuropatia Distal Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(6):944-50.
5. Altindas MK, A.; Cinar, C.; Bingol, U.A.; Ozturk, G. The epidemiology of foot wounds in patients with diabetes: a description of 600 consecutive patients in Turkey. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 2011;50:146-52.
6. Apelqvist JE, T.; Larsson, J.; Londahl, M.; Nyberg, P.; Thorne, J. . Factors related to outcome of neuroischemic/ischemic foot ulcer in diabetic patients. *Vascular Surgery*. 2011;53(6):1582-8.
7. Tsapas A, Liakos A, Paschos P, Karagiannis T, Bekiari E, Tentolouris N, et al. A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2014 Apr;63(4):584-92.
8. Rubio JA, Aragon-Sanchez J, Jimenez S, Guadalix G, Albarracin A, Salido C, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds*. 2014 Mar;13(1):22-6.
9. Katims JJ, Naviasky EH, Ng LK, Rendell M, Bleecker ML. New screening device for assessment of peripheral neuropathy. *J Occup Med*. 1986 Dec;28(12):1219-21.
10. Katims JJ. Neuroselective current perception threshold quantitative sensory test. *Muscle Nerve*. 1997 Nov;20(11):1468-9.
11. Kang EK, Lim JY, Shin HI, Gong HS, Oh JH, Paik NJ. Comparison between nerve conduction studies and current perception threshold test in carpal tunnel syndrome. *Neurophysiol Clin*. 2008 Apr;38(2):127-31.
12. Pimentel JM, Petrillo R, Vieira MM, Giuliano LM, Tierra-Criollo CJ, Braga NI, et al. Perceptions and electric senoidal current stimulation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006 Mar;64(1):10-3.

13. Koga K, Furue H, Rashid MH, Takaki A, Katafuchi T, Yoshimura M. Selective activation of primary afferent fibers evaluated by sine-wave electrical stimulation. *Mol Pain*. 2005;1:13.
14. Nather A, Neo SH, Chionh SB, Liew SC, Sim EY, Chew JL. Assessment of sensory neuropathy in diabetic patients without diabetic foot problems. *J Diabetes Complications*. 2008 Mar-Apr;22(2):126-31.
15. Zheng W, He Y, Chen L. Correlation of current perception threshold and somatosensory evoked potential in diabetes. *Neurophysiol Clin*. 2012 Jun;42(4):241-7.
16. Telli O, Cavlak U. Measuring the pain threshold and tolerance using electrical stimulation in patients with Type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2006 Sep-Oct;20(5):308-16.
17. Matsutomo RT, K.; Aso, Y. . Assessment of peripheral neuropathy using measurement of the current perception threshold with the Neurometer® in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of International Medical Research*. 2005;33:442-53.
18. Takekuma KA, F.; Nino, N.; Shimokata, H. Prevalence of hyperesthesia detected by current perception threshold test in subjects with glucose metabolic impairments in a community. *Internal Medicine*. 2002;41(12):1124-9.
19. Oishi MM, Y.; Suzuki, Y.; OGAWA, K.; Naganuma, T.; Nishijo, Y.; Mizutani T. . Current Perception Threshold and Sympathetic Skin Response in Diabetic and Alcoholic Polyneuropathies. *Internal Medicine*. 2002;41(10):819-22.
20. Masson EAV, A.; Fernando, D.; Boulton, A.J.M. Current Perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of neuropathy in diabetes mellitus *Diabetologia*. 1989;32:724-8.
21. Ionescu-Tirgoviste CP, S.; Bajenaru, O.; Cheta, D.; Mincu, I. . The perception threshold to an electric stimulus deeply applied in the lower limbs in normal and diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1987;33:249-56.
22. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Jul;108(5):477-81.
23. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012 Jul;29(7):937-44.
24. Bear MFC, B.W.; Paradiso, M.A. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. Porto Alegre: Artmed. 2008;3 ed.
25. Lundy-Ekman L. *Neurociência: Fundamentos para a Reabilitação*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000.

26. Lent R. Cem bilhões de neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência. São Paulo: Atheneu. 2010;2 ed.
27. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956-62.
28. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig*. 2011 Jan 24;2(1):18-32.
29. Goss CM. *Gray Anatomia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1988;29 ed.
30. Maia CASC, C.A.H. Diabetes Mellitus como causa de perda auditiva. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71(2):208-14.
31. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am*. 2004 Jul;88(4):947-99, xi.
32. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93.
33. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):521-34.
34. Malik RA. Which Test for Diagnosing Early Human Diabetic Neuropathy? *Diabetes*. 2014;63:2206-8.
35. Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Arch Med Sci*. 2014;10(2):345-54.
36. Dyck PJ, Herrmann DN, Staff NP. Assessing decreased sensation and increased sensory phenomena in diabetic polyneuropathies. *Diabetes*. 2013 Nov;62(11):3677-86.
37. Mete T, Aydin Y, Saka M, Cinar Yavuz H, Bilen S, Yalcin Y, et al. Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer, and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:821745.
38. Statement C. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988;11:592-7.
39. Robinson AM. *Eletrofisiologia Clínica: eletroterapia e teste eletrofisiológico*. Porto Alegre: Artmed. 2001.
40. Nelson RMH, K.W.; Currier, D.P. *Eletroterapia Clínica*. São Paulo: Manole. 2003;3 ed.
41. Low JRA. *Eletroterapia Explicada - Princípios e Prática*. 2001;3 ed.

42. Kitchen SB, S. Eletroterapia de Clayton. 1998(10 edição):São Paulo: Manole.
43. Ferreira AS. Lesões Nervosas Periféricas Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Santos. 1999.
44. Bolfe VJR, S.I.; Montebelo, M.I.L.; Guirro, R.R.J. Comportamento da impedância elétrica do tecidos biológicos durante estimulação elétrica transcutânea. Rev Bras Fisioter. 2007;11(2):153-9.
45. Galvão MLSM, G.M.; Braga, N.I.O.; Nóbrega, J.A.M. . Determinação do limiar de percepção de corrente elétrica em uma amostra de voluntaries normais. . Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2-A):289-3.
46. Technology review: the Neurometer Current Perception Threshold (CPT). AAEM Equipment and Computer Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve. 1999 Apr;22(4):523-31.
47. Rendell MSK, J.J.; Richter, R.; Rowland, R. . A comparison of nerve conduction velocities and current perception threshold as correlates of clinical severity of diabetic sensory neuropathy. . J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989;52:502-11.
48. Donaghuea VMG, J.M.; Rosenbluma, B.I.; Weissmanb, P.N.; Veves, A. Variability in function measurements of three sensory foot nerves in neuropathic diabetic patients. Diabetes Research and Clinical Practice. 1995;29:37-42.
49. Koo BK, Ohn JH, Kwak SH, Moon MK. Assessment of diabetic polyneuropathy and autonomic neuropathy using current perception threshold in korean patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab J. 2014 Aug;38(4):285-93.
50. Lv SL, Fang C, Hu J, Huang Y, Yang B, Zou R, et al. Assessment of Peripheral Neuropathy Using Measurement of the Current Perception Threshold with the Neurometer(R) in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Jul;109(1):130-4.
51. Ukimura O, Ushijima S, Honjo H, Iwata T, Suzuki K, Hirahara N, et al. Neuroselective current perception threshold evaluation of bladder mucosal sensory function. Eur Urol. 2004 Jan;45(1):70-6.
52. Lee WC, Wu HP, Tai TY, Yu HJ, Chiang PH. Investigation of urodynamic characteristics and bladder sensory function in the early stages of diabetic bladder dysfunction in women with type 2 diabetes. J Urol. 2009 Jan;181(1):198-203.
53. Nawfar SA, Yacob NB. Effects of monochromatic infrared energy therapy on diabetic feet with peripheral sensory neuropathy: a randomised controlled trial. Singapore Med J. 2011 Sep;52(9):669-72.
54. Martins HR, Zanetti R, Santos CC, Manzano GM, Tierra-Criollo CJ. Current perception threshold and reaction time in the assessment of sensory peripheral nerve fibers through sinusoidal electrical stimulation at different frequencies. Brazilian Journal of Biomedical Engineering. 2013;29(3):278-85.

55. Oliveira FBF-M, E. ; Couto-Paz, C. C. S. ; Martins, H. R. ; Tierra-Criollo, C. J. ; Azevedo-Coste, C. Current perception threshold through sinusoidal electrical stimulation at different frequencies in a comparative assessment for subjects affected and non-affected by diabetes mellitus. Conference Proceedings (IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conf). 2015;1:1-4.
56. Gaudreault F, Drolet P, Fallaha M, Varin F. The reliability of the current perception threshold in volunteers and its applicability in a clinical setting. *Anesth Analg*. 2015 Mar;120(3):678-83.
57. Ionescu-Tirgoviste C, Pruna S, Bajenaru O, Cheta D, Mincu I. The perception threshold to an electric stimulus deeply applied in the lower limbs in normal and diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 1987 Sep-Oct;3(5):249-56.
58. Pruna SI-T, C.; Popa I. E.; Mincu, I. Measurement of perception threshold to an electric stimulus using a phase-sensitive technique in normal and diabetic subjects. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 1989;27:111-6.
59. Martins HR. Sistema para estudo do limiar de percepção de corrente elétrica com forma de onda arbitrária [Dissertation]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.
60. INC. N. Neurometer CPT/C – Operation Manual. 2002:2.1-2.1.
61. Han DH, M. The usefulness of Current Perception Threshold test in both lower extremities with diabetic patients. *J Phys Ther Sci*. 2011 23:13-5.
62. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994 Nov;17(11):1281-9.
63. Lunetta M, Le Moli R, Grasso G, Sangiorgio L. A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 Mar;39(3):165-72.
64. Baba M, Foley L, Davis WA, Davis TM. Self-awareness of foot health status in patients with Type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Diabet Med*. 2014 Nov;31(11):1439-45.
65. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3186-91.
66. Nozabiel AJL. Avaliação da distribuição da pressão plantar e equilíbrio de diabéticos neuropatas. Dissertação apresentada à faculdade de Ciências e Tecnologia - FCT/UNESP Mestrado em Fisioterapia. 2010.
67. Sartor CD. Influência da intervenção cinesioterapêutica em tornozelo e pé na biomecânica da marcha de diabéticos neuropatas: um ensaio clínico randomizado. Tese

(doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Ciências da Reabilitação. 2013.

68. Rolim LCS, J.R.; Chacra, A.R.; Dib, S.A. Clinical heterogeneity and coexistence of diabetic neuropathies: difference and similarities between types 1 and 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(7):818-24.

69. Tres GSL, H.R.K.; Syllos, R.; Canani, L.H.; Gross, J.L. Prevalence and Characteristics of Diabetic Polyneuropathy in Passo Fundo, South of Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(6):987-92.

70. Nery Ferreira BES, I.N.; Oliveira, J.T. High prevalence of diabetic polyneuropathy in a group of Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(11):1087-94.

71. Cardoso CRLS, G.F. Predictors of development and progression of microvascular complications in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2008;22:164-70.

72. Bjorner JB, Thunedborg K, Kristensen TS, Modvig J, Bech P. The Danish SF-36 Health Survey: translation and preliminary validity studies. *J Clin Epidemiol.* 1998 Nov;51(11):991-9.

73. Vascellari A, Schiavetti S, Rebuzzi E, Coletti N. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the Italian version of the Nottingham Clavicle Score (NCS). *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015 Aug 9.

74. Hasani FN, MacDermid JC, Tang A, Kho ME. Cross-cultural adaptation and psychometric testing of the Arabic version of the Patient-Rated Wrist Hand Evaluation (PRWHE-A) in Saudi Arabia. *J Hand Ther.* 2015 May 28.

75. Silva FT, Araujo Junior E, Santana EF, Lima JW, Cecchino GN, Silva Costa FD. Translation and cross-cultural adaptation of the Pregnancy Physical Activity Questionnaire (PPAQ) to the Brazilian population. *Ceska Gynecol.* 2015 Summer;80(4):290-8.

76. Rodrigues GR, Oliveira DS, Foss MP, Takayanagui OM. Cross-cultural adaptation and validation of the episodic autobiographic memory interview for Brazilian Portuguese. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Aug;73(8):676-80.

77. Weir JP. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res.* 2005;19(1):231-40.

78. Slater RA, Koren S, Ramot Y, Buchs A, Rapoport MJ. Interpreting the results of the Semmes-Weinstein monofilament test: accounting for false-positive answers in the international consensus on the diabetic foot protocol by a new model. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Jan;30(1):77-80.

79. 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 Jan-Feb;19(1):47-53.

80. Nather A, Keng Lin W, Aziz Z, Hj Ong C, Mc Feng B, C BL. Assessment of sensory neuropathy in patients with diabetic foot problems. *Diabet Foot Ankle*. 2011;2.
81. Tan LS. The clinical use of the 10g monofilament and its limitations: a review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Oct;90(1):1-7.
82. Collins S, Visscher P, De Vet HC, Zuurmond WW, Perez RS. Reliability of the Semmes Weinstein Monofilaments to measure coetaneous sensibility in the feet of healthy subjects. *Disabil Rehabil*. 2010;32(24):2019-27.
83. Gomes FG. Avaliação da neuropatia na hanseníase por estesiometria eletrônica. Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Interunidades Bioengenharia USP Mestrado em Bioengenharia. 2007.
84. Kim ES, Lee SW, Mo EY, Moon SD, Han JH. Inverse association between serum total bilirubin levels and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2015 Apr 7.
85. Thomson MP, Potter J, Finch PM, Paisey RB. Threshold for detection of diabetic peripheral sensory neuropathy using a range of research grade monofilaments in persons with Type 2 diabetes mellitus. *J Foot Ankle Res*. 2008;1(1):9.
86. Feng Y, Schlosser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg*. 2011 Jan;53(1):220-6 e1-5.
87. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41.
88. Malta MC, L.E.; Magnanini, M.M.F.; Silva, C.M.F.P. . Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):559-65.
89. Folstein MF, Folstein SE, Fanjiang G, Psychological Assessment Resources Inc. Mini-mental state examination : clinical guide. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 2001.
90. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994 Mar;52(1):1-7.
91. Santos CCM, H.R.; Tierra-Criollo, C.J. Novo dispositivo para avaliação do limiar de percepção sensorial a corrente elétrica em diferentes frequências. . In: III Simpósio de Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFMG, Belo Horizonte. 2010.
92. Maetzler W, Klenk J, Becker C, Zscheile J, Gabor KS, Lindemann U. Longitudinal changes of nerve conduction velocity, distal motor latency, compound motor action potential duration, and skin temperature during prolonged exposure to cold in a climate chamber. *Int J Neurosci*. 2012 Sep;122(9):528-31.

93. Todnem K, Knudsen G, Riise T, Nyland H, Aarli JA. The non-linear relationship between nerve conduction velocity and skin temperature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Apr;52(4):497-501.
94. Folstein M. Mini-mental and son. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13(5):290-4.
95. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(5):477-81. Epub 2005 Sep 16.
96. BAURU S-. Estesiômetro (Semmes-Weinstein Monofilaments) - Manual do usuário. 2014.
97. Nather AL, W.K.; Aziz, Z.; Ong, C.H.J.; Feng, B.M.C.; Lin, C.B. . Assessment of sensory neuropathy in patients with diabetic foot problems. *Diabetic Foot & Ankle*. 2011;2:63-7.
98. Matsutomo R, Takebayashi K, Aso Y. Assessment of peripheral neuropathy using measurement of the current perception threshold with the neurometer in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2005 Jul-Aug;33(4):442-53.
99. Oishi M, Mochizuki Y, Suzuki Y, Ogawa K, Naganuma T, Nishijo Y, et al. Current perception threshold and sympathetic skin response in diabetic and alcoholic polyneuropathies. *Intern Med*. 2002 Oct;41(10):819-22.
100. Takekuma K, Ando F, Niino N, Shimokata H. Prevalence of hyperesthesia detected by current perception threshold test in subjects with glucose metabolic impairments in a community. *Intern Med*. 2002 Dec;41(12):1124-9.
101. Lee Y, Robinson M, Wong N, Chan E, Charles MA. The effect of pentoxifylline on current perception thresholds in patients with diabetic sensory neuropathy. *J Diabetes Complications*. 1997 Sep-Oct;11(5):274-8.
102. Donaghue VM, Giurini JM, Rosenblum BI, Weissman PN, Veves A. Variability in function measurements of three sensory foot nerves in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995 Jul;29(1):37-42.
103. Souza V. Retratos da nação: os 'tipos antropológicos' do Brasil nos estudos de Edgard Roquette-Pinto, 1910-1920. *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi*. 2012(7):645-69.
104. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1047-55.
105. Felix EP, Giuliano LM, Tierra-Criollo CJ, Gronich G, Braga NI, Peres CA, et al. Sensations and reaction times evoked by electrical sinusoidal stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2009 Dec;39(6):283-90.
106. Krueger-Beck ES, E.M.; Nogueira-Neto, G.N.; Button, V.L.S.N., Neves, E.B.; Nohama, P. Action potential: from excitation to neural adaptation. *Fisioter Mov*. 2011;24(3):535-47.

107. Koester JS, S.A. Local signaling passive electrical properties of the neuron. Principles of neural sciences. 2000;ed New York: McGraw-Hill:140-9.
108. Cheng W JY, Chuang L, Huang C, Heng L, Wu H, et al. Quantitative sensory testing and risk factors of diabetic sensory neuropathy. *J Neurol.* 1999;246:394-8.
109. Nishimura A, Ogura T, Hase H, Makinodan A, Hojo T, Katsumi Y, et al. A correlative electrophysiologic study of nerve fiber involvement in carpal tunnel syndrome using current perception thresholds. *Clin Neurophysiol.* 2004 Aug;115(8):1921-4.
110. Fujihara A, Ukimura O, Iwata T, Miki T. Neuroselective measure of the current perception threshold of A-delta and C-fiber afferents in the lower urinary tract. *Int J Urol.* 2011 May;18(5):341-9.
111. Johnson KO, Yoshioka T, Vega-Bermudez F. Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand. *J Clin Neurophysiol.* 2000 Nov;17(6):539-58.
112. Tan U. Cerebral somatosensory potentials evoked by posterior tibial nerve stimulation: lateralization and relation to handedness in left-handed normal subjects. *Int J Neurosci.* 1989 Dec;49(3-4):303-17.
113. Hohne A, Ali S, Stark C, Bruggemann GP. Reduced plantar cutaneous sensation modifies gait dynamics, lower-limb kinematics and muscle activity during walking. *Eur J Appl Physiol.* 2012 Nov;112(11):3829-38.
114. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2009 Jan 13;72(2):185-92.
115. Anish L, Nagappa M, Mahadevan A, Taly AB. Neuropathy in elderly: lessons learnt from nerve biopsy. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):312-7.
116. Kararizou E, Davaki P, Karandreas N, Davou R, Vassilopoulos D. Polyneuropathies in the elderly: a clinico pathological study of 74 cases. *Int J Neurosci.* 2006 May;116(5):629-38.
117. da Cunha RA, Costa LO, Hespanhol Junior LC, Pires RS, Kujala UM, Lopes AD. Translation, cross-cultural adaptation, and clinimetric testing of instruments used to assess patients with patellofemoral pain syndrome in the Brazilian population. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013 May;43(5):332-9.
118. George DM, P. SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference. 11.0 update. 4 th ed Boston: Allyn & Bacon. 2003.
119. Boyd LA, Vidoni ED, Wessel BD. Motor learning after stroke: is skill acquisition a prerequisite for contralesional neuroplastic change? *Neurosci Lett.* 2010;482(1):21-5. doi: 10.1016/j.neulet.2010.06.082. Epub Jul 6.

120. Zhang Y, Ting RZ, Lam MH, Lam SP, Yeung RO, Nan H, et al. Measuring depression with CES-D in Chinese patients with type 2 diabetes: the validity and its comparison to PHQ-9. *BMC Psychiatry*. 2015;15:198.(doi):10.1186/s12888-015-0580-0.
121. Lubana SS, Singh N, Sanelli-Russo S, Abrudescu A. Non-Systemic Vasculitic Neuropathy: An Enigmatic Clinical Entity. *Am J Case Rep*. 2015;16:449-53.
122. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments. *Diabetes Care*. 2000 Jul;23(7):984-8.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Ficha de avaliação utilizada na coleta de dados.

UnB – Universidade de Brasília	
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde	
FICHA DE DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS	
Data Avaliação: ___/___/___	
Nome: _____	

Data de nascimento: ___/___/___	Idade: ___ anos
Gênero: () Masculino () Feminino	
Etnia: () Leucodermo () Melanodermo () Faiodermo	
Estado Civil: () Casado/Amasiado () Solteiro () Separado/Desquitado () Viúvo	
Dominância (auto-relato): () Destro () Sinistro	
Endereço: _____	

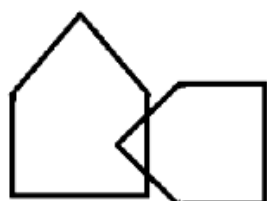
Telefone: () _____ - _____ () _____ - _____	
Profissão:	
Tempo de exercício profissional:	
EXAME FÍSICO	
Peso: _____ Kg	
Estatura: _____ m	
IMC: _____ K/m ²	
Tipo Diabetes:	
Tempo de diagnóstico:	
Medicamentos e Horário de uso:	
Prática atividade física:	
Complicações	
diagnosticadas: _____	

Glicemia (dia e horário avaliação):	

Mini-Exame do Estado Mental

Data de avaliação:

<u>Orientação Temporal:</u> Hora: Dia: Dia da semana: Mês: Ano.	(5)
<u>Orientação Espacial</u> Em que tipo de lugar: Em que andar: Em que rua: Em que cidade: Em que estado.	(5)
<u>Registro:</u> Repetir as três palavras: gelo: leão: planta.	(3)
<u>Atenção e Cálculo</u> 100-7: 93-7: 86-7: 79-7: 72-7 = 65	(5)
<u>Memória recente:</u> Você se lembra das três palavras que lhe pedi para repetir a pouco tempo atrás?	(3)
<u>Linguagem:</u> Nomear dois objetos: caneta, relógio. Repetir: Paralelepípedo	(3)
<u>Compreensão:</u> comando em três estágios. "Apanhe uma folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão".	(3)
<u>Leitura:</u> Ler e executar a frase abaixo: "Feche os olhos".	(1)
<u>Escrita:</u> Escreva uma frase completa.	(1)
<u>Visuoespacial:</u> Copiar o diagrama	(1)
ESCORE TOTAL	(30)



MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT (MNSI)**Versão do paciente****Instrumento de Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSI)****A. História** (a ser completado pela pessoa com diabetes)

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

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

Total: _____

Versão de pontuação

Instrumento de Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSI)

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

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

1. Você sente que suas pernas e/ou pés estão dormentes? () 1 Sim () 0 Não
2. Você já sentiu alguma dor em queimação em suas pernas e/ou pés? () 1 Sim () 0 Não
3. Os seus pés estão muito sensíveis ao toque? () 1 Sim () 0 Não
4. Você tem câimbras nos músculos de suas pernas e/ou pés? () 0 Sim () 0 Não
5. Você já teve sensações de formigamento em suas pernas e/ou pés? () 1 Sim () 0 Não
6. Suas pernas e/ou pés doem quando o cobertor toca sua pele? () 1 Sim () 0 Não
7. Quando você entra na banheira ou no chuveiro, você é capaz de dizer se a água está quente ou fria? () 1 Sim () 1 Não
8. Você já teve uma ferida aberta em seu pé? () 1 Sim () 0 Não
9. Seu médico já te disse que você tem neuropatia diabética? () 1 Sim () 0 Não
10. Você se sente fraco a maior parte do tempo? () 0 Sim () 0 Não
11. Seus sintomas pioram durante a noite? () 1 Sim () 0 Não
12. Suas pernas doem quando você caminha? () 1 Sim () 0 Não
13. Você é capaz de sentir seus pés enquanto caminha? () 0 Sim () 1 Não
14. A pele de seu pé fica seca que chega a rachar-se? () 1 Sim () 0 Não
15. Você já fez uma amputação? () 1 Sim () 0 Não

Total: _____

(máximo de 13)

B. AVALIAÇÃO FÍSICA (preenchida pelo profissional da saúde)

1. Aparência do pé

Direito

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

Esquerdo

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

Direito

2. Ulceração Ausente () 0 Presente () 1
 3. Reflexos do tornozelo Ausente () 0
 Presente/Reforço () 0.5 Presente () 1
 4. Percepção de vibração no hálux Presente () 0
 Diminuída () 0.5 Ausente () 0
 5. Monofilamentos Normal () 0 Reduzido ()
 0.5 Ausente () 1

Esquerdo

2. Ulceração Ausente () 0 Presente () 1
 3. Reflexos do tornozelo Ausente () 0
 Presente/Reforço () 0.5 Presente () 1
 4. Percepção de vibração no hálux Presente () 0
 Diminuída () 0.5 Ausente () 0
 5. Monofilamentos Normal () 0 Reduzido ()
 0.5 Ausente ()

CPT (NeuroStim)**Temperatura superficial (Dorso Hálux Direito):****Teste da Rampa (MID)**

Frequência (Hz)	LS (μ A)	Amplitude: 1/2	Passo: 1/3	Descrição percepção
1				
5				
250				
2000				
3000				

Temperatura superficial (Dorso Hálux Esquerdo):**Teste da Rampa (MIE)**

Frequência (Hz)	LS (μ A)	Amplitude: 1/2	Passo: 1/3	Descrição percepção
1				
5				
250				
2000				
3000				

Teste do Limiar de Sensibilidade (MID)

Frequência (Hz)	LS (μ A)	Latência (s)	Desvio (s)	Descrição percepção
1				
5				
250				
2000				
3000				

Teste do Limiar de Sensibilidade (MIE)

Frequência (Hz)	LS (μ A)	Latência (s)	Desvio (s)	Descrição percepção
1				
5				
250				
2000				
3000				

APÊNDICE 2. Autorização do *Michigan Diabetes Research and Training Center*, da Universidade de Michigan (EUA), para adaptação transcultural do *Michigan Neuropathy Screening Instrument*.

The screenshot shows an email client interface with a search bar at the top and a sidebar on the left. The main content area displays an email with the following text:

Permission cross-cultural adaptation MNSI - Brazil (5)

Yes, you may make that adaption. The only requirement we have is that you cite the MCDTR as follows:
Pam Campbell

Remember to cite the Michigan Center for Diabetes Translational Research(MCDTR) in publications:

"The project described was supported by Grant Numbe (MCDTR) from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases."

Thank you,

Pam

From: Franassis Barbosa de Oliveira [mailto:franassis_oliveira@yahoo.com.br]
Sent: Tuesday, May 21, 2013 5:57 PM
To: skhardy@umich.br; Campbell, Pam; efmartins@unb.br; clarissacardoso@yahoo.com.br
Subject: Permission cross-cultural adaptation MNSI - Brazil

Dear Sandra Hardy and Pamela Campbell,


my name is Franassis Oliveira and I'm a PhD student in Health Sciences and Technologies at University of Brasília (Brazil). Our research group study neurological dysfunction and we would like to translate and make the cross-cultural adaptation of The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) to the Brazilian population. As the MNSI is an instrument developed by the Michigan Diabetes Research and Training Center, we would like to have the permission to translate and make the cross-cultural adaptation. We

ANEXOS

ANEXO 1. Artigo publicado na Conference Proceedings - IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.

7TH INTERNATIONAL IEEE/EMBS CONFERENCE ON
NEURAL ENGINEERING

EMBS IEEE Engineering in
Medicine & Biology Society


Search Papers by Topic, Title or Author 

Download ALL Papers

Fachin-Martins, Emerson [Back to Home](#)

Current Perception Threshold through Sinusoidal Electrical Stimulation at Different Frequencies in a Comparative Assessment for Subjects Affected and Non-Affected by Diabetes Mellitus

Oliveira, Franassis Barbosa ; Fachin-Martins, Emerson ; Couto-Paz, Clarissa Cardoso dos Santos ; Martins, Henrique Resende ; Tierra-Criollo, Carlos Julio ; Azevedo-Coste, Christine

 Neurological disorders - Diagnostic and evaluation techniques . Clinical neurophysiology . Neural interfaces - Neural stimulation

Evidence of Current Perception Threshold (CPT) to assess neural fiber function in healthy subjects suggests greater discrimination for...

[Read More](#) [Download this Paper](#)

Driven by Citengine | [Terms & Conditions & Privacy Policy](#) | [Contact Us](#)

© Copyright 2015 D2 Creative, A business of AppliedInfo Partners, Inc.
All Rights Reserved.

Current perception threshold through sinusoidal electrical stimulation at different frequencies in a comparative assessment for subjects affected and non-affected by diabetes mellitus

Franassis B. Oliveira, Emerson Fachin-Martins, Clarissa C.S. Couto-Paz, Henrique R. Martins, *Member, IEEE*, Carlos Julio Tierra-Criollo and Christine Azevedo Coste, *Member, IEEE*

Abstract— Evidence of Current Perception Threshold (CPT) to assess neural fiber function in healthy subjects suggests greater discrimination for stimuli at 1, 250 and 3000 Hz than at 5, 250 and 2000 Hz. Similar data are not yet described for subjects affected by diabetes mellitus. This study proposes to provide a comparative database of parameters obtained with sinusoidal electrical stimulation applied at 1, 5, 250, 2000 and 3000 Hz in subjects affected and non-affected by the diabetes. Ninety subjects were recruited to compose the control (n=45) and diabetic (n=45) groups. The CPT intensities and the reaction times obtained for left and right feet stimulation show responses characterized by weaker intensities (533 to 1671 μA) and longer delays (1.24 to 1.42 s) at low frequencies (1 and 5 Hz) than the intensities (3965 to 5685 μA) and delays (0.96 to 1.12 s) obtained at high frequencies (2000 and 3000 Hz). Moreover, the low frequency stimulation trials evoked up to 73% of the self-reports corresponding to C-fiber sensations while high frequencies evoked up to 60% of the self-reports related to A β -fiber sensations. Moreover, the subjects affected by diabetes needed a stronger intensity of stimulation current in order to perceive consistently the sensations evoked by A β -fibers (hypoesthesia). In addition, the findings reinforce the suggestion that the discrimination between sensations related to different neural fibers is increased for stimuli at 1, 250 and 3000 Hz for both groups.

I. INTRODUCTION

Neural fibers can be classified by their size into large or small fibers according to different functions. Large fibers (6 to 12 μm) mediate myotatic reflexes, touch, pressure, vibration and proprioception. Small fibers (0.2 to 5 μm) mediate sensation of temperature and pain, as well

*Research supported by FAPEG-CAPEs and MCTL

E. Fachin-Martins is with the NTAAl – Núcleo de Tecnologia Assistiva, Acessibilidade e Inovação, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil; and with DEMAR team, LIRMM-INRIA, Centre de Recherche Sophia Antipolis Méditerranée, Montpellier, France (corresponding author, phone: 00 55 61 33760252; fax: 00 55 61 33760252; e-mail: efmartins@unb.br).

F. B. Oliveira, is with Universidade Estadual de Goiás, Goiás; and with Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil (e-mail: franassis_oliveira@yahoo.com.br).

C. C. S. Couto-Paz, is with UnB – Universidade de Brasília, Brasília, Brazil (e-mail: clarissacardoso@yahoo.com.br).

H. S. Martins, is with Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (e-mail: henriquerm@gmail.com).

C. J. Tierra-Criollo, is with UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil (e-mail: carjullo@peb.ufrj.br).

C. A. Coste, is with DEMAR team, LIRMM-INRIA, Centre de Recherche Sophia Antipolis Méditerranée, Montpellier, France. (e-mail: christine.azevedo@inria.fr).

autonomic function [1, 2]. Nerve conduction analyses are breaking new ground by diagnosing and assessing neuropathies and, in particular, the Current Perception Threshold (CPT) – the weakest current intensity capable of evoking a perception – has been reported and suggested as a screening tool to evaluate the damage of the nerve fibers in the peripheral nervous system [3, 4]. In this context, sinusoidal electrical currents can be used at different frequencies to test different fibers and sensations [3, 5]. Martins et al. [5] presented findings obtained from healthy individuals that show better discrimination for stimuli at 1, 250 and 3000 Hz than normally applied at 5, 250 and 2000 Hz. Given that the same findings were not present from subjects affected by diabetes mellitus, the primary aim of this study was to provide a comparative database of parameters obtained from sinusoidal electrical stimulation at different frequencies for subjects affected or non-affected (controls) by diabetes mellitus type 2, allowing a choice of frequencies that would promote better clinical discrimination.

II. METHODS

A. Subjects

Forty-five subjects affected by diabetes mellitus type 2, ages between 56 and 85 years, were recruited to form the diabetic group (table 1). A convenience sampling procedure was performed using subjects who attended a public recruitment forum. Inclusion criteria included: (1) the diagnosis of diabetes mellitus type 2 and (2) a minimal cognition of 19 points evaluated by a modified version of the Mini-mental state examination [6]. All participants presenting other types of disabilities were excluded. Another 45 subjects non-affected by diabetes mellitus were recruited to compose a control group (table 1). All participants (n=90) signed a consent form approved by the Research Ethics Committee issued by the Foundation of Education and Research in the Health Sciences, Distrito Federal, protocol number 160.752.

B. Procedures

The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) [7] was applied to identify diabetic peripheral neuropathy. In this clinical scoring system, the subject has to reach a score equal or superior to 8 to be diagnosed as diabetic peripheral neuropathy. A NeuroStim System [8] was used to deliver electrical stimulation following the procedures developed by Martins et al. [5]. A sinusoidal current stimulation was applied at frequencies of 1, 5, 250, 2000 and 3000 Hz to the

skin over the hallux of the left and right feet for control and diabetic groups. The subjects pressed a button in their dominant hand whenever they felt any somatosensory perception. Such information was used to determine the Current Perception Threshold (CPT) and the Reaction Times (RT).

Just after stimulation sequences, the subjects were asked to describe their perceived sensations in their own words (self-report). Those sensations were classified as small C-fiber sensations (reported by terms like prick, pang, twinge, burn or other similar terms); large A β -fiber sensations (reported by terms like squeeze, pressure, movement, vibration or other similar terms) or combined sensations. Few subjects had no words to describe their perceptions and were classified as "Not reported" (table 2). In theory, the self-report perceived after a low frequency stimulation (1 and 5 Hz) should be associated to C-fiber sensations, whereas that one perceived after a high frequency stimulation (2000 and 3000 Hz) should be associated to A β -fiber sensations. Given that, each self-report presenting the expected association was defined as "consistent perception". The perceptions evoked after 250 Hz stimulations are mainly related to A δ -fibers and their self-reported terms can be confused with those describing C-fiber and A β -fiber sensations. For this reason, A δ -fiber sensations were not considered in this analysis.

The statistical inferences and the graphs were generated by GraphPad Prism 5 and differences were considered when the statistical test resulted in $p < 0.05$. D'Agostino-Pearson test expressed a non-Gaussian distribution for the majority of the variables used in this work. Consequently, we applied a non-parametric test for all analyses.

III. RESULTS

A majority, 97.77% ($n=44$), in the control group and 95.55% ($n=43$) in the diabetic group were composed of women. Both groups included overweight senior participants ($25.00 < \text{BMI} < 29.99$) with preserved cognition ($\text{MMS} > 19$ points) as observed in table 1. The diabetic group did not present any subject diagnosed as diabetic peripheral neuropathy, including MNSI scores ranging from 0 to 6 points ($\text{MNSI} < 8$).

TABLE I. CHARACTERISTICS OF THE NON-AFFECTED (CONTROL) AND AFFECTED (DIABETIC) GROUPS

Characteristics	Control	Diabetic		
Age (years)	65.89 ± 5.65	68.51 ± 6.82		
BMI (kg/m ²)	25.89 ± 3.79	26.27 ± 6.72		
MMS (points)	26.84 ± 3.01	25.87 ± 3.39		
MNSI (points)	Not Applied	4.27 ± 4.04		
CPT (µA)	left	right	left	right
1 Hz	533.00 ± 272.60	571.00 ± 332.50	631.50 ± 256.30	678.10 ± 426.20
5 Hz	1127.00 ± 610.80	1248.00 ± 737.90	1671.00 ± 1213.00	1218.00 ± 476.20
250 Hz	2964.00 ± 994.10	1882.00 ± 881.80	2058.00 ± 1092.00	2516.00 ± 1520.00
2000 Hz	3965.00 ± 1273.00	4444.00 ± 1534.00	4397.00 ± 987.40	4830.00 ± 1902.00
3000 Hz	4822.00 ± 1270.00	4894.00 ± 1522.00	5194.00 ± 1002.00	5885.00 ± 1152.00
RT (s)	left	right	left	right
1 Hz	1.31 ± 0.43	1.42 ± 0.42	1.24 ± 0.32	1.38 ± 0.44
5 Hz	1.36 ± 0.39	1.38 ± 0.42	1.41 ± 0.43	1.40 ± 0.34
250 Hz	1.03 ± 0.39	1.14 ± 0.48	1.35 ± 0.41	1.15 ± 0.38
2000 Hz	0.99 ± 0.29	1.12 ± 0.47	0.88 ± 0.28	1.04 ± 0.28
3000 Hz	1.00 ± 0.30	1.02 ± 0.32	0.96 ± 0.29	0.96 ± 0.19

Values are presented by mean ± the Standard Deviation (SD). Wilcoxon Matched-Pairs Signed Rank Test did not detect significant differences ($p > 0.05$) between controls and diabetic groups. The comparisons were made between the control and diabetic groups for all frequencies (1, 5, 250, 2000 and 3000 Hz) and sides (left and right): BMI – Body Mass Index; MMS – Mini-Mental Score; MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument; CPT – Current Perception Threshold and RT – Reaction Time.

A. Perceptions self-reported

In table 2, we observe a larger contingent of consistent perceptions for 1 than 5 Hz stimulations in the left feet from the control group. For the diabetic group, the contingent of consistent perceptions obtained from 1 Hz was 9% less than that obtained from 5 Hz stimulation just in the left feet. Comparing the contingent of consistent perceptions observed in high frequency stimulations, we found a higher contingent of consistent perceptions from 3000 than 2000 Hz in the right feet for both groups.

TABLE II. PROPORTIONS OF SELF-REPORTED PERCEPTIONS BY GROUPS

Perceptions	Side	Frequencies				
		1 Hz	5 Hz	250 Hz	2000 Hz	3000 Hz
C-fiber	left	↑ 73%	58%	60%	53%	49%
	right	73%	71%	78%	56%	42%
A β -fiber	left	22%	42%	38%	47%	51%
	right	27%	27%	22%	42%	↑ 56%
Combined	left	4%	0%	2%	0%	0%
	right	0%	2%	0%	0%	2%
Not reported	left	0%	0%	0%	0%	0%
	right	0%	0%	0%	2%	0%
C-fiber	left	↓ 62%	71%	49%	51%	56%
	right	67%	75%	60%	60%	56%
A β -fiber	left	33%	27%	49%	47%	40%
	right	33%	24%	40%	38%	↑ 60%
Combined	left	2%	0%	0%	0%	0%
	right	0%	2%	0%	2%	0%
Not reported	left	2%	2%	2%	2%	4%
	right	0%	0%	0%	0%	4%

Values are presented for each group by percentages of the sample separated in columns by frequencies (1, 5, 250, 2000 and 3000 Hz). The images of the feet differentiate the control (drawn in dark lines) from the diabetic (drawn in light lines) group. Kinds of sensations were divided by their relationship with C or A β fibers from the left and right foot (lines). The significant increases (↑) or decreases (↓) of the self-reported contingents indicating a consistent perception were indicated by arrows. The significant discrepancies ($p < 0.05$) were detected between the proportions observed from stimulations at 1 and 2000 Hz when, respectively, compared to the proportions expected from stimulations at 5 and 3000 Hz by the Chi-Square Test.

B. Sinusoidal electrical stimulation at different frequencies

As observed in figure 1, the CPT intensities at low frequency stimulations (1 and 5 Hz) generally demanded weaker intensities than those at higher frequencies (2000 Hz and 3000 Hz). The intensities of the stimulations applied at 1 Hz were significantly different from the intensities observed at 250, 2000 and 3000 Hz in all experimental conditions. Furthermore, from the right foot of the diabetic group, the

intensity of the CPT at 1 Hz was also different from the intensity observed at 5 Hz (figure 1).

The same did not occur for intensities observed from the 5 Hz stimulations. As observed in figure 1, there were significant differences from intensities at 2000 and 3000 Hz, but they were not different from those observed at 250 Hz. In addition, for all experimental conditions, we did not find differences among the pairs of intensities obtained between 2000 Hz and 3000 Hz.

Despite the fact that the statistical test for matched-pairs did not find significant differences between control and diabetic groups (table 1) for CPT intensities, a significant variance of means was detected between the control and diabetic groups for CPT applied at 2000 and 3000 Hz and the multiple comparison post-test identified significant increase between the left foot of the control group and the right foot of the neuropathic group, as indicated by the arrows in figure 1.

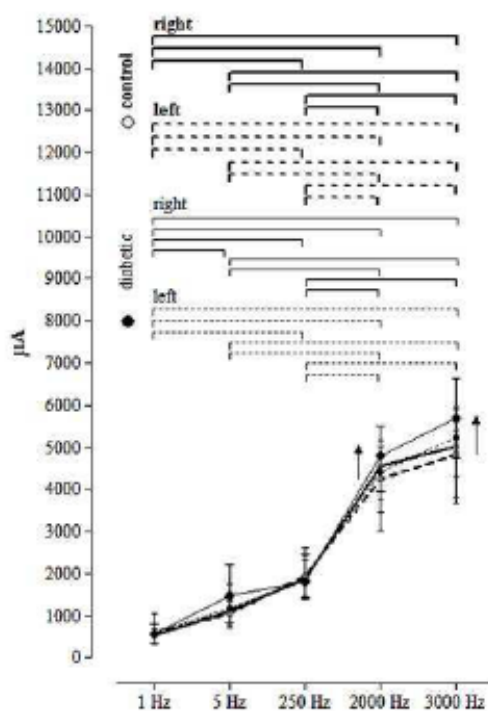


Figure 1. Connecting-lines graph indicating median and interquartile range for the intensities of Current Perception Threshold (CPT) analyzed at different frequencies (1, 5, 250, 2000 and 3000 Hz). The CPT intensities were grouped from non-affected (control \circ - thick lines) and affected (diabetic \bullet - fine lines) subjects considering right (continuous lines) and left (discontinuous lines) body sides. The significant differences - detected from Kruskal-Wallis Test followed for Dunn's Multiple Comparison Post-Test and considering $p < 0.05$ - are presented together with the legend (upper graph area) by indicative lines linking pairs of frequencies. The significant increases observed for the diabetic groups - detected by the same statistical test - were indicated by arrows (†).

As observed in figure 2, in general, the RT at low frequency stimulations (1 and 5 Hz) were longer than those at higher frequencies (2000 and 3000 Hz). The delay to perceive the stimulations applied at 1 Hz were significantly different from those observed at 2000 and 3000 Hz in all experimental conditions. Furthermore, from both feet of the control group (right and left sides), the delay of the RT at 1 Hz was also different from the delay observed at 250 Hz. However, none difference of delay was observed between 1 and 5 Hz (figure 2).

The same occurs to the delays observed from 5 Hz stimulations, including a significant difference observed between 5 and 250 Hz for the right foot from the diabetic group. The delays at 2000 and 3000 Hz were significantly different from those observed at 1 and 5 Hz, but were not different from those observed at 250 Hz in all experimental conditions (figure 2).

In addition, for all experimental conditions (figure 2), we did not find differences among the pairs of delays obtained between 2000 Hz and 3000 Hz.

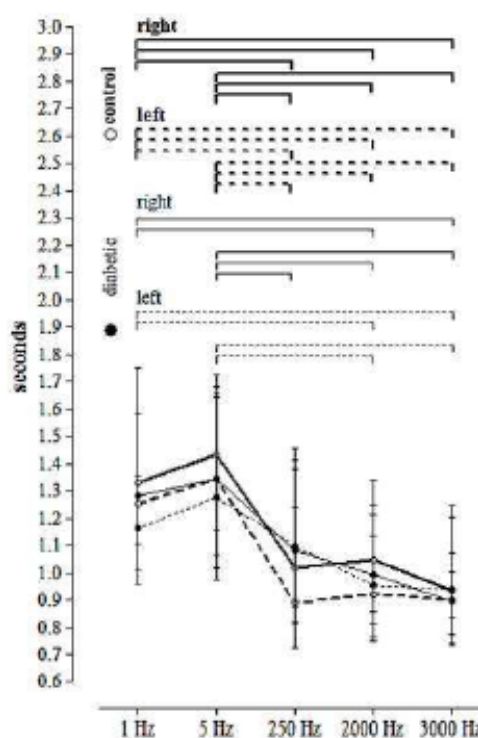


Figure 2. Connecting-lines graph indicating median and interquartile range for the reaction time (RT) delays analyzed in different frequencies (1, 5, 250, 2000 and 3000 Hz). The RT delays were grouped from non-affected (control \circ - thick lines) and affected (diabetic \bullet - fine lines) subjects considering right (continuous lines) and left (discontinuous lines) body sides. The significant differences - detected from Kruskal-Wallis Test followed for Dunn's Multiple Comparison Post-Test and considering $p < 0.05$ - were also presented together with the legend (upper graph area) by indicative lines linking pairs of delays.

IV. DISCUSSION

As previously observed by Martins et al. [5, 8], this study showed the same pattern of stimulation characterized by weaker CPT intensities and longer RT delays at low frequencies (1 and 5 Hz) than the intensities and delays at high frequencies (2000 and 3000 Hz). Moreover, the stimulation at 250 Hz presented intermediate intensities and delays. Koester and Siegelbaum [9] explain that the small fibers have a more increased capacitance than the large fibers, then the low frequency stimulations promote depolarization of the small fibers whereas the high frequency stimulation do the same for large fibers. The middle frequency stimulations should have an intermediate behavior.

For the control group, more numerous contingents of consistent perceptions were found for 1 and 3000 Hz than 5 and 2000 Hz stimulations, reinforcing that a better discrimination is found at these frequencies as previously suggested [5, 8]. As the non-affected group, the group affected by diabetes presented almost the same proportions of self-reports, apart from a consistent perception reduced to 9% in the left foot during 1 Hz stimulations (table 2). In addition, a kind of left-right-footedness was observed in the self-reports.

As concluded by Tan [10], an asymmetric organization interhemispheric of the somatosensory potentials evoked by stimulations of the left and right sides could contribute to a consistent perception more lateralized due to stronger sensory feedback correlated with a hand preference. However, we did not conducted tests to identify hand and foot preferences for further discussion, a limitation of this study.

Although the subjects affected by the diabetes had similar age, gender proportion, body composition, stimulation parameters, and delay of perception than the non-affected subjects (table 1), an increased intensity of current was applied to evoke sensations at 2000 and 3000 Hz (figure 1) for the diabetic group, identifying an hypoesthesia [11] in the A β -fibers which was not clinically detected by the MNSI [7] (4.27 ± 4.04). This result supports a possible advantage to early diagnosis of the diabetic peripheral neuropathy commonly developed in this population.

V. CONCLUSION

The comparative data in this study showed that the subjects affected by the diabetes mellitus needed a higher intensity of stimulation to perceive the sensations evoked by A β -fibers (hypoesthesia). In addition, the findings suggest greater dissimilarities obtained for stimuli at 1, 250 and 3000 Hz than 5, 250 and 2000 Hz, reinforcing their use for both groups.

ACKNOWLEDGMENT

We thank A. R. Bezerra, D. I. Oliveira-Azevedo and K.K.P. Botelho – the undergraduates in physical therapy of the University of Brasilia and State University of Goias – for their support during the experimental procedures to collect the data. We also thank A. P. Murray for the English review.

REFERENCES

- [1] N. Papanas and D. Ziegler, "New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy," *J Diabetes Complications*, vol. 25, pp. 44-51. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.09.006. Epub 2009 Nov 6, 2011.
- [2] G. Said, "Diabetic neuropathy," *Handb Clin Neurol*, vol. 115:579-89, pp. 10.1016/B978-0-444-52902-2.00033-3, 2013.
- [3] A. Nather, et al., "Assessment of sensory neuropathy in patients with diabetic foot problems," *Diabet Foot Ankle*, vol. 2, p. 10.3402/dfa.v2i0.6367. Epub 2011 Jun 16, 2011.
- [4] W. Zheng, et al., "Correlation of current perception threshold and somatosensory evoked potential in diabetes," *Neurophysiol Clin*, vol. 42, pp. 241-7. doi: 10.1016/j.neucli.2012.02.136. Epub 2012 Mar 17, 2012.
- [5] H. R. Martins, et al., "Current perception threshold and reaction time in the assessment of sensory peripheral nerve fibers through sinusoidal electrical stimulation at different frequencies," *Brazilian Journal of Biomedical Engineering*, vol. 29, pp. 278-285, 2013.
- [6] M. Folstein, "Mini-mental and son," *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 13, pp. 290-4, 1998.
- [7] A. Moghtaden, et al., "Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy," *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 108, pp. 477-81. Epub 2005 Sep 16, 2006.
- [8] H. R. Martins, "Sistema para estudo do limiar de percepção de corrente elétrica com forma de onda arbitrária." Master Dissertation, Engineering Biomedical, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.
- [9] J. Koester and S. A. Siegelbaum, "Local signaling passive electrical properties of the neuron," in *Principles of neural science*, E. R. Kandel, et al., Eds., ed New York: McGraw-Hill, 2000, pp. 140-149.
- [10] U. Tan, "Cerebral somatosensory potentials evoked by posterior tibial nerve stimulation: lateralization and relation to handedness in left-handed normal subjects," *Int J Neurosci*, vol. 49, pp. 303-17, 1989.
- [11] A. Hohne, et al., "Reduced plantar cutaneous sensation modifies gait dynamics, lower-limb kinematics and muscle activity during walking," *Eur J Appl Physiol*, vol. 112, pp. 3829-38. doi: 10.1007/s00421-012-2364-2. Epub 2012 Mar 6, 2012.

ANEXO 2. Manuscrito submetido à Revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria.

Arquivos de Neuro-Psiquiatria

ARQUIVOS DE
NEURO-PSIQUIATRIACROSS-CULTURAL ADAPTATION TO BRAZILIAN
PORTUGUESE OF THE MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING
INSTRUMENT: MNSI-BRAZIL

Journal:	<i>Arquivos de Neuro-Psiquiatria</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Clinical Scales, Criteria and Tools
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	de Oliveira, Franassis Botelho, Kárenn Bezerra, Arthur Azevedo, Diego Cardoso Santos Couto Paz, Clarissa; Universidade Federal de Brasília, Fisioterapia Fachin-Martins, Emerson
Keyword:	Michigan Neuropathy Screening Instrument, diabetic neuropathies, reliability, translate

SCHOLARONE™
Manuscripts

Only

1
2
3 **CROSS-CULTURAL ADAPTATION TO BRAZILIAN PORTUGUESE OF THE**
4 **MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT: MNSI-BRAZIL**
5

6
7
8 **ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL PARA O PORTUGUÊS BRASILEIRO DO**
9 **MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT: MNSI-BRASIL**
10

11
12
13 **Abstract**

14 Since 2006, the University of Michigan Diabetes Research and Training Center
15 proposed an instrument to classify neuropathies not yet adapted to use in Brazil. Then,
16 this study aimed to adapt cross-culturally the Michigan Neuropathy Screening
17 Instrument (MNSI) into Brazilian Portuguese, verifying its reliability. Thirty diabetic
18 patients were evaluated with the adapted version after completed the essential steps to
19 accomplish the cross-cultural adaptation. The procedures used to acquire the measured
20 scores were repeated after day 1 (trial 0). The repeated measurements were tested at
21 days 2 or 3 (trial 1) by another rater (inter-rater reliability) and retested at day 20 (trial
22 2) by one of the attended raters during test time (inter-test reliability). There were not
23 great semantics, linguistics or cultural differences between two versions and excellent
24 reliability was confirmed by ICC above 0.840. It was concluded that MNSI in the
25 Brazilian version is reliable and it is ready to use.
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

36 Key-words: Michigan Neuropathy Screening Instrument; diabetic neuropathies;
37 reliability; translate.
38
39
40

41 **Resumo**

42 Desde 2006, o Centro de Treinamento e Pesquisa em Diabetes da Universidade de
43 Michigan propôs um instrumento para classificação das neuropatias não ainda adaptado
44 para uso no Brasil. Assim, este estudo objetivou adaptar transculturalmente o *Michigan*
45 *Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) para o Português brasileiro, verificando sua
46 confiabilidade. Trinta pacientes com diabetes foram avaliados pela versão adaptada
47 depois de completada os passos essenciais para finalizar a adaptação transcultural. Os
48 procedimentos usados para adquirir os escores medidos foram repetidos depois do dia 1
49 (ensaio 0). As medidas repetidas foram testadas nos dias 2 ou 3 (ensaio 1) por outro
50 examinador (confiabilidade interexaminador) e retestadas no dia 20 (ensaio 2) por um
51 dos examinadores participantes do período de teste (confiabilidade interteste). Não
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 existiam importantes diferenças semânticas, linguísticas ou culturais entre as duas
4 versões e excelente confiabilidade foi confirmada pelo CCI acima de 0,840. Conclui-se
5 que o MNSI na versão brasileira é confiável e está pronto para uso.
6
7

8
9
10 Palavras-chave: Michigan Neuropathy Screening Instrument; neuropatias diabéticas;
11 confiabilidade, tradução.
12

13 14 15 **Introduction and purpose**

16 Diabetic sensorimotor polyneuropathy (DSPN) affects approximately 10% of the
17 subjects newly diagnosed [1-3] as type 2 diabetes and this percentage can increase by
18 duration, lack of glycemic and cardiovascular complications [3-5]. When appropriately
19 treated by restoration of glycemic control [3], the progression of the DSPN can be
20 delayed and the diabetic ulcers and amputations reduced [3, 6]. However, the
21 neuropathy is still the major cause of diabetic foot presenting damaged nerve fibers and
22 this secondary complication affects more than 50% among the subjects diagnosed from
23 long time, despite could be appreciated that DSPN does not surpass the 10% hallmark
24 [7].
25
26

27
28 Different guidelines recommend annual evaluation for DSPN and clinical
29 examination of the lower extremities and feet in subjects with diabetes, representing a
30 significant burden for basic care services whereas primary prevention [1, 2, 8].
31

32
33 Regularly, the gold standard methods to diagnose DSPN, e.g.
34 electricalneuromyography, do not are always easily available due the expenditure and
35 cost, especially in Brazil [7]. Given that, the Michigan Neuropathy Screening
36 Instrument (MNSI) has been described as an alternative low cost method by fast
37 application which allows to score, classify and diagnose the DSPN [9].
38
39

40
41 Developed at Michigan Diabetes Research and Training Center in the United
42 States, the MNSI aims to screen the symmetric diabetic neuropathy from individuals
43 with diabetes mellitus and its reliability and accuracy were discussed in previous studies
44 [9-11], but not for Brazilian population.
45

46
47 Given the circumstances and once authorized by the MNSI creators, this study
48 aimed to adapt cross-culturally the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)
49 into Brazilian Portuguese, verifying its reliability.
50
51

52 53 54 55 56 57 **Methods**

1
2
3 In order to ensure the quality of the adapted tool, we carried out a cross-
4 sectional study to translate and adapt transculturally the MNSI, called by us MNSI-
5 Brazil. The essential steps to accomplish our aim was guided by the process to adapt
6 transculturally self-report measures published by Beaton and collaborators [12] in five
7 sequential stages: (I) translation, (II) synthesis, (III) back translation, (IV) expert
8 committee review and (V) pretesting, accompanied paralelly by the transversal stage of
9 (VI) submission and appraisal of all written reports by developers.

10
11 This guideline refers to international rules established to secure the equivalence
12 maintenance between the original questionnaire version and the destiny, in this case: the
13 Brazilian population. Once finished, the MNSI-Brazil was submitted to psychometric
14 testing to verify the inter-rater and inter-test reabilities.

15
16 This study was approved by XXXXXXXXXXXXXXXX Ethics Committee, D.C.
17 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX and all the participants signed a term of free and
18 enlighthened acceptance and they were informed about the procedures of all the stages in
19 the study.

20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 **The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)**

31 The original version of MNSI was created in the Michigan Center for Diabetes
32 Translational Research (MCDTR) and the authorization to performe the cross-cultural
33 adaptation was given by Pamela A. Campell as requested by e-mail sent May 21, 2013
34 and answered May 22, 2013.

35
36 The instrument is composed by an introduction (Figure 1) which gives guidance
37 on how to use MNSI, followed by two application forms where one of them is self-
38 administered by the patient. The first one, the self-administred (Figure 2), has been
39 prepared to score the clinical history (history questionnaire) and the second one to score
40 physical assessment (Figura 3). Afterward, the individual scores are added up to give a
41 total value. Total value larger than 8 suggests a symmetrical peripheral neuropathy.

42
43
44
45
46
47
48
49
50 Figure 1

51
52
53 Figure 2

54
55
56
57
58
59
60 Figure 3

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Translation

The original MNSI was translated into Brazilian Portuguese by two native Brazilian Portuguese speakers who worked independently. They were fluent in English language and have different profiles and academic education areas (physical therapy and engineering). One of them was the “ingenuous” translator, because he did not have experience in the health science. The used “ingenuous” strategy obtains a translation which reflects the linguistic norms practiced by population without be influenced by schoolar formality.

Synthesis

In order to prepare the first Brazilian Portuguese version, the authors compared and synthesized the two translations by consensus. The different words chosen by each translator from the Brazilian Portuguese lexicon and the followed consensual decisions made by the authors were recorded (Tables 1).

Table 1

Back translation

The first Brazilian Portuguese version was back translated into English by two professional bilingual translators who were fluent in Portuguese and English. They did not participate in the previous stage and did not know the MNSI.

Following, the two back translated versions were compared with the original MNSI to validate the consistence in the translated version which reflected the same original meaning. The different words chosen by each back translator from the English lexicon and the comparison with original MNSI were recorded (Table 2).

Table 2

Expert committee review

A committee composed by 3 rehabilitation and health specialists, bilingual, was assisted by the first author to achieve cross-cultural equivalence and consolidate all the versions of the questionnaire and develop what was considered the prefinal version for field testing.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Committee's meetings were regularly performed to seek the linguistic equivalence necessary to make the prefinal version [12]. The words judged do not be equivalent by one of the members and text adaptations were reviewed and discussed to reach agreement on the preliminary version applied to Brazilian population.

Prestesting

The prefinal version (Figures 1, 2 and 3) of the MNSI-Brazil was applied in 30 subjects with diabetes mellitus and tested to assure cross-cultural equivalence. During the pretesting, we did not find words of which Brazilian attendee could not understand. So the MNSI-Brazil final version did not change from de prefinal version.

The 30 subjects presenting clinical diagnosis of type 2 Diabetes Mellitus were evaluated by MNSI-Brazil. The sample was formed by convenience from two health services: (1) an assistential program called *Universidade Aberta à Terceira Idade* (UNATI) linked to the *Universidade Estadual de Goiás* (UEG) located in Goiânia, Goiás, Brazil and (2) a Center Health Service (CHS) called CHS number 3, located in the Ceilândia Administrative Area, Distrito Federal, Brazil.

Participants presenting peripheral or central neurological-related illness do not associated with diabetes and those ones with cognitive problems identified by Mini-mental state examination (Mini-mental) were excluded. Depending the scholar level, we consider different scores as Mini-mental cut-off point as recommended. The 13, 18 and 26 scores respectively for those not able to read and write, for those attending at least 7 years of schooling and those schooling 8 years or more [13, 14].

The MNSI-Brazil was applied in an acclimatized room where the volunteers were comfortably accommodated to answer the questions put by the raters who filled out the instrument.

They spented the time required and the raters were oriented to take notes from dubious words or unclear answer. The time performed to apply the MNSI-Brazil was timed by each rater and all participators. At the end, the participants were questioned about their difficulties. The pretesting was conducted from August 2014 to May 2015.

Inter-rater and inter-test reliability tests

A group composed by 22 volunteers among the initial sample (n=30) agreed to take part in the reliability tests. The tests were performed in three times (trial 0, 1 and 2), during four different days (day 1, days 2 or 3 and day 20), by two different raters:

1
2
3 rater 1 and 2 (figure 4). The 30 initial volunteers completed the first MNSI-Brazil
4 application oriented by the rater 1. In the day 2 or 3, 22 among them repeat the test
5 applied by other rater to test the inter-rater reliability. Twenty days after the test, the
6 rater 1 retested the 22 volunteers.
7
8
9

10
11 Figure 4
12
13

14 The inter-rater reliability was verified during the test phase comparing the
15 MNSI-Brazil scores took in the trial 0 (day 1) and trial 1 (days 2 or 3). The trials 0 and 1
16 was performed by different raters (they performed blind-independent assessments). In
17 turn to verify inter-test reliability, the scores obtained in the trial 0 (day 1) were
18 compared to those same scores took during trial 2 (day 20) by the rater 1. After 20 days
19 is few probable to find peripheral nerve degeneration with visible clinical evaluation
20 and it is a good period to confirme inter-test repeatability [15].
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 Data processing and statistical analysis

31 The Shapiro Wilk normality test was used to verify whether the variables
32 demonstrated the Gaussian distribution and it determined the need for parametric tests
33 in the analysis. The significance level for all analyses was established at alfa equal 0.05.
34 We use descriptive statistic to characterize the sample used to reliability tests by mean
35 of average, standart deviation (SD) and frequency distribution (absolut and relative).
36
37
38

39 The Intra-class Correlation Coefficient (ICC) and the Limits of Agreement
40 (LOA) were used to define the respective quality and magnitude of inter-rater and test-
41 retest reliability, which were plotted with a 95% confidence interval (CI) using the
42 Bland Altman method. ICC values above 0.75, between 0.40 and 0.75 and below 0.40
43 represented excellent, moderate and poor reliabilities respectively [16].
44
45
46
47
48

49 Results

50 Translation and cross-cultural adaptation

51 We identify few semantic, linguistic or cultural diferences during the process of
52 Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) translation and none serious
53 discrepancies (Table 1) about the vocabulary. Those few divergent words and
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

adaptation in the text were elucidated and eliminated by the expert committee review. The same occurred in the back translation stage (Table 2). During the pretesting, all questions were appropriately answered and comprehended for the totality of the participants.

During the translation stage, between the versions made by the two translators, we do not found divergencies, but rather synonym words. Then, this point was solved choosing the more common synonymous used by Brazilian people (Table 1).

In the same way, the back translation presented few divergencies between the two versions made by each English language native translators and the choice was done by the terms used in the original version (Table 2).

Reliability tests

The measurement conditions were defined by the raters who tested (rater 1 and 2) the volunteers and by the moment when the measurements were obtained (test and retest), establishing two measurement conditions to test inter-rater and inter-test reliability (Figure 4).

The participants were 69.05 ± 7.59 years old (mean \pm standard deviation), within the overweight range defined by adult Body Mass Index (BMI) classification (28.56 ± 4.05) and presenting adequated cognitive status scored in 26.55 ± 3.17 . The sample retested was predominantly female (95%) and composed by leucoderm, faioderm and melanoderm people as established by Edgard Roquette Pinto who proposed a system to classify the three main categories based in the skin color and present in the Brazilian population (Table 3) [17]. The time spent to apply the MNSI-Brazil was around three minutes.

The average measured by the MNSI-Brazil in the 3 measurement conditions (rater 1, rater 2 and retest) was 4.21 ± 2.09 , ranging from 0 to 8 total scores. Just two subjects were scored 8 or more defining a diagnosis suggestion of DSPN. In the first measurement condition (rater 1) one subject had been scored 8 (DSPN diagnosis suggestion), however the dignosis was not suggested by the rater 2 and in the retest. Otherwise, the other subject who was scored 7 by the rater 1 was scored 8 by the rater 2 and retested confirming the diagnosis suggestion of DSPN.

Table 3

The analysis of the inter-rater and inter-test reliability (Figure 5) obtained by the difference (Bland Altman method) and ICC values calculated from measurements taken by each rater (ICC=0.840) and in each test (0.864) respectively indicated excellent repeatability [16]. The Bland Altman plots detected mean differences between raters and tests showing small or no significant deviations from zero for most of the subjects. In general, the 95% LOA that was obtained between the different measures ranged from -2 to 2 points (upper and lower graphs in the figure 5).

Figure 5

Discussion

To date, none cross-cultural adaptation had been done to the MNSI. Then, aside from the newness to introduce a Portuguese version of this clinical tool, this study tested the reliability of the measurements obtained from this diagnosis method in the Brazilian population with Diabetes Mellitus. The cross-cultural adaptation avoids multinational and multicultural diversity to uniformize the concepts and evaluation aspects desired with losing the principles of the diagnosis method.

In order to make available the instruments created around the world, the cross-cultural adaptation of the measurement instruments related to human health is essential to use it in other countries beyond the country where it was developed in a safe and equivalent way to original questionnaire [12].

Nowadays, the DSPN is diagnosed by mean of clinic signals and information obtained from many complementary exams demanding time and procedures to conclude the diagnosis. Then, a unique instrument fast and easy-to-apply would be helpful in the everyday clinical work. The MNSI-Brazil can suggest DSPN diagnosis by a set of clear points in the questionnaire and simple physical examination to compose a score system by which we can define objectively if the patient may have or not DSPN.

The Portuguese language is spoken by approximately 240 million of people around the world and the number of published articles by Brazilian researchers and Brazilian researcher's citations has been progressively increased [18].

The MNSI-Brazil version did not need specific transcultural changes in the application forms; however few adaptations in the text from the introduction (how to

1
2
3 use) had to be made to improve the Brazilian Portuguese comprehension. The activities
4 demanding in the questionnaire are quite similar between English and Portuguese as
5 native language people. The Brazilian raters affirmed that the MNSI is a simple, fast
6 and easy-to-apply test performing it in around three minutes. The Brazilian experience
7 confirm the point of view from the specialists who used the original version of the
8 MNSI [9, 19, 20].
9

10
11
12
13 Studies recording electrical activity in the peripheral nerve are considered the
14 gold-standard method to detect and diagnose the DSPN, even regarding their technical
15 characteristics to evaluate the nervous fibers function in an accurate and precise way,
16 the gold-standard method does not exclude the clinical approach, by which the MNSI-
17 Brazil can provide additional information to the therapeutical decision-taking.
18

19
20
21 The MNSI-Brazil reveals that our sample presented few signals to conclude a
22 neuropathy diagnosis as observed in our results showing just two subjects scored near
23 from the minimum to be considered a suggestion of DSPN. Although the reliability had
24 demonstrated excellent repeatability, we had a sample without patients presenting
25 several suggestion of DSPN, once we had recruited them from healthy services which
26 were giving care to prevent DSPN.
27

28
29
30
31 The ICC values showed high inter-rater (ICC=0.840) and test-retest (ICC=0.864)
32 reliabilities which were considered excellent [21], showing an agreement between
33 measures and supporting the use of the MNSI-Brazil for the evaluation of patients with
34 diabetes mellitus (figure 5).
35

36
37
38 The Bland-altman plots (figure 5) allows us to observe a magnitude of error
39 absent (zero), very close to zero or no more than 2 points for inter-rater and test-retest
40 analysis. Psychometrical studies pointing to be understandable to find a small error
41 caused by sources issued by performance, concentration, learning, distraction and others
42 [21, 22].
43

44
45
46 At the end, the results showed evidence to support the use of the MNSI-Brazil
47 with repeated measures acceptable to suggest this instrument among the health
48 professionals dealing with the DSPN in Brazil.
49

50 51 52 53 **Conclusion**

54
55 The Brazilian version of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI-
56 Brazil) did not show great semantics, linguistics or cultural discrepancies or differences
57 which could suggest any restraints for Brazilian people with diabetes mellitus. The
58
59
60

1
2
3 translation and cross-cultural adaptation process to Portuguese language obtained
4 success following the methodological norms suggested and internationally accepted.
5 Excellent reliability and internal consistency were found, making the MNSI-Brazil a
6 useful instrument to evaluate the peripheral neuropathy signs and symptoms in Brazilians
7 with diabetes mellitus.
8
9

10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60

References

1. Boulton, A.J.M., et al., *Diabetic Somatic Neuropathies*. Diabetes Care, 2004. **27**(6): p. 1458-1486.
2. Boulton, A.J.M., et al., *Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2005. **28**(4): p. 956-962.
3. Tsapas, A., et al., *A simple plaster for screening for diabetic neuropathy: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis*. Metabolism, 2014. **63**(4): p. 584-92. doi: 10.1016/j.metabol.2013.11.019. Epub 2013 Dec 7.
4. Dyck, P.J., et al., *Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1479-1486.
5. Tesfaye, S., et al., *Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(4): p. 341-350.
6. Rubio, J.A., et al., *Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot*. Int J Low Extrem Wounds, 2014. **13**(1): p. 22-6. doi: 10.1177/1534734614521234.
7. Kasznicki, J., *Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy*. Arch Med Sci, 2014. **10**(2): p. 345-54.
8. *Standards of medical care in diabetes--2012*. Diabetes Care, 2012. **35**(Suppl 1): p. S11-63. doi: 10.2337/dc12-s011.
9. Moghtaderi, A., A. Bakhshipour, and H. Rashidi, *Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy*. Clin Neurol Neurosurg, 2006. **108**(5): p. 477-81.
10. Feldman, E.L., et al., *A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy*. Diabetes Care, 1994. **17**(11): p. 1281-9.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

11. Lunetta, M., et al., *A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy*. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998. **39**(3): p. 165-72.
12. Beaton, D.E., et al., *Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000. **25**(24): p. 3186-91.
13. Folstein, M.F., et al., *Mini-mental state examination : clinical guide*. 2001, Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. vi, 73 p.
14. Bertolucci, P.H., et al., *[The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]*. *Arq Neuropsiquiatr*, 1994. **52**(1): p. 1-7.
15. Callaghan, B.C., et al., *Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments*. *Lancet Neurol*, 2012. **11**(6): p. 521-34.
16. Weir, J.P., *Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM*. *J Strength Cond Res.*, 2005. **19**(1): p. 231-240.
17. Souza, V.S.d., *Retratos da nação: os 'tipos antropológicos' do Brasil nos estudos de Edgard Roquette-Pinto, 1910-1920*. *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas*, 2012. **7**: p. 645-669.
18. da Cunha, R.A., et al., *Translation, cross-cultural adaptation, and clinimetric testing of instruments used to assess patients with patellofemoral pain syndrome in the Brazilian population*. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2013. **43**(5): p. 332-9.
19. Mete, T., et al., *Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer, and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy*. *Int J Endocrinol*, 2013. **2013**: p. 821745.
20. Herman, W.H., et al., *Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*. *Diabet Med*, 2012. **29**(7): p. 937-44.
21. Boyd, L.A., E.D. Vidoni, and B.D. Wessel, *Motor learning after stroke: is skill acquisition a prerequisite for contralesional neuroplastic change?* *Neurosci Lett.*, 2010. **482**(1): p. 21-5. doi: 10.1016/j.neulet.2010.06.082. Epub 2010 Jul 6.
22. Zhang, Y., et al., *Measuring depression with CES-D in Chinese patients with type 2 diabetes: the validity and its comparison to PHQ-9*. *BMC Psychiatry.*, 2015. **15**:198.(doi): p. 10.1186/s12888-015-0580-0.

Table 1. Discordant words in the synthesis stage.

Different words and consensual decision in the synthesis		
Translator 1	Translator 2	Decision
<i>classificação</i>	<i>triagem</i>	<i>classificação</i>
<i>perguntas sobre a sensibilidade de suas pernas e pés</i>	<i>questões sobre o que você sente nas suas pernas e pés</i>	<i>perguntas sobre a sensibilidade de suas pernas e pés</i>
<i>hálux</i>	<i>dedo grande do pé</i>	<i>hálux</i>

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 2. Discordant words in the back-translation stage.

Different words between interpreters after back translation into English		
Back translator 1	Back translator 2	Original
Michigan Neuropathy screening instrument	Michigan Neuropathy Classification Instrument	Michigan Neuropathy screening instrument
numb	asleep	numb

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 3. Characteristics of the group submitted to reliability tests.

	Variables	average or n	SD or %
Quantitative	Age (years old)	69.05	± 7.59
	BMI	28.56	± 4.05
	Mini-mental (score)	26.55	± 3.17
	MNSI-Brazil (rater 1)	4.36	± 2.15
	MNSI-Brazil (rater 2)	4.22	± 2.24
	MNSI-Brazil (retest)	4.04	± 1.96
Qualitative	Men	1	5%
	Women	21	95%
	Faioderm	11	50%
	Leucoderm	6	27%
	Melanoderm	5	23%
	Group from the total sample (n=30)	22	100%

Quantitative variables are presented in mean \pm standard deviation (SD) and qualitative variables are in absolute (n) and relative (%) frequency distribution. BMI – Body Mass Index; MNSI – Michigan Neuropathy Screening Instrument.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Como usar o Instrumento de Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSI-Brasil)

História

O questionário sobre a história é administrado pelo próprio paciente. As respostas são somadas para se obter uma pontuação total. Respostas "sim" nos itens 1-3, 5-8, 8-9, 11-12, 14-15 são contadas com um ponto cada. Uma resposta "não" nos itens 7 e 13 contam 1 ponto. O item #4 é uma medida de déficit circulatório e o item #10 é uma medida de astenia geral e não são incluídas na pontuação. Para reduzir potenciais vieses, todas as informações sobre pontuação foram eliminadas na versão do paciente.

Avaliação Física

Para todas as avaliações, o pé deverá estar aquecido ($>30^{\circ}\text{C}$).

Inspeção do pé: Os pés serão inspecionados para evidenciar o excesso de secura na pele, formação de calosidades, fissuras, úlceras abertas ou deformidades. As deformidades incluem pés planos, dedos em martelo, dedos sobrepostos, hálux valgo, subluxação articular, cabeças metatarsais proeminentes, convexidade medial (pé de Charcot) e amputação.

Sensibilidade vibratória: A sensibilidade vibratória deverá ser realizada com o hálux livre de apoios. A sensibilidade vibratória será testada bilateralmente utilizando um diapásio de 128 Hz colocado sobre o dorso do hálux na proeminência óssea da articulação interfalangeana. Os pacientes, os quais estão com os olhos fechados, serão solicitados a indicar quando eles sentirem a vibração vinda do diapásio acabar.

Para testar a intensidade de vibração ideal, em geral, o examinador deve ser capaz de sentir a vibração da mão que segura o diapásio, na região distal de seu dedo indicador, cerca de 5 segundos depois que um sujeito normal poderia senti-la em seu hálux (isto é, a articulação interfalangeana distal do primeiro dedo do examinador contra o hálux do sujeito). Assim, se o examinador sentir a vibração depois de 10 ou mais segundos em seu dedo indicador, significa que a vibração é insuficiente para teste. Além disso, antes de pontuar a medida, uma tentativa deve ser tomada quando o diapásio não está vibrando para se certificar de que o paciente estará respondendo à vibração e não à pressão ou a outro estímulo. A vibração é pontuada como 1) presente, se depois que o paciente relatar o término da vibração o examinador ainda a sente em seu dedo por um período < 10 segundos, 2) reduzida, se sentir por período ≥ 10 segundos ou 3) ausente (se o paciente não detecta a vibração).

Reflexo de estiramento muscular: Os reflexos do tornozelo serão testados utilizando um martelo de reflexos apropriado (isto é, um martelo neurológico). Os reflexos do tornozelo devem ser evocados na posição sentada, com o pé suspenso e o paciente relaxado. No momento do reflexo, o pé deve ser passivamente posicionado e levemente dorsifletido para se obter o alongamento ótimo do músculo. O tendão de Aquiles deve ser percutido diretamente. Se o reflexo for obtido, será graduado como presente. Se o reflexo estiver ausente, o paciente será orientado a realizar a manobra de Jendrassik (isto é, entrelaçar os dedos das mãos e tracioná-los em sentidos opostos). Reflexos evocados somente por meio da manobra de Jendrassik serão definidos como "presente com reforço". Se o reflexo estiver ausente mesmo com a execução da manobra de Jendrassik, o reflexo será considerado ausente.

Teste com monofilamentos: Para esta avaliação, é importante que o pé do paciente esteja apoiado (isto é, permitir que a planta do pé repouse sobre uma superfície plana e aquecida). O filamento deve ser inicialmente pressionado no examinador para teste (4-6 aplicações perpendiculares ao dorso do indicador do examinador). Em seguida, o filamento será aplicado no dorso do hálux, no ponto médio entre o vinco da unha e a articulação interfalangeana. Não segurar diretamente o hálux. O filamento será aplicado breve e perpendicularmente (< 1 segundo) com uma pressão uniforme. Quando o filamento se curvar, uma força de 10 gramas terá sido aplicada. É solicitado ao paciente, cujos olhos permanecerão fechados, para responder sim, caso ele sinta o filamento. O conjunto de oito respostas corretas em 10 aplicações será considerado normal; o conjunto de uma a sete respostas corretas indicará sensibilidade reduzida e nenhuma resposta correta será compreendida como ausência de sensibilidade.

Figure 1. Portuguese version of the "how to use" from the Michigan Neuropathy Screening Instrument-Brazil (MNSI-Brasil).

130x187mm (150 x 147 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Versão do Paciente

**INSTRUMENTO DE CLASSIFICAÇÃO DE NEUROPATIA DE MICHIGAN
(MNSI-Brasil)**

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

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

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

Total: _____

Figure 2. Portuguese version of the "Part A - History" from the Michigan Neuropathy Screening Instrument-Brazil (MNSI-Brazil).
147x175mm (150 x 150 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

**INSTRUMENTO DE CLASSIFICAÇÃO DE NEUROPATIA DE MICHIGAN
(MNSI-Brasil)**

B. Avaliação física (preenchida pelo profissional da saúde)

1. Aparência dos pés

Direito		Esquerdo	
a. Normal	<input type="checkbox"/> 0 Sim <input type="checkbox"/> 1 Não	a. Normal	<input type="checkbox"/> 0 Sim <input type="checkbox"/> 1 Não
b. Se não, assinale todas que se aplicam:		b. Se não, assinale todas que se aplicam:	
Deformidades	<input type="checkbox"/>	Deformidades	<input type="checkbox"/>
Pele seca, calosidades	<input type="checkbox"/>	Pele seca, calosidades	<input type="checkbox"/>
Infecção	<input type="checkbox"/>	Infecção	<input type="checkbox"/>
Fissuras	<input type="checkbox"/>	Fissuras	<input type="checkbox"/>
Outras	<input type="checkbox"/>	Outras	<input type="checkbox"/>
Especifique: _____		Especifique: _____	

	Direito			Esquerdo		
	Ausente	Presente/ Reforço	Presente	Ausente	Presente/ Reforço	Presente
2. Ulceração	<input type="checkbox"/> 0		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0		<input type="checkbox"/> 1
	Presente		Ausente	Presente		Ausente
3. Reflexos do tornozelo	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1
	Presente	Diminuída	Ausente	Presente	Diminuída	Ausente
4. Percepção de vibração no hálux	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1
	Normal	Reduzido	Ausente	Normal	Reduzido	Ausente
5. Monofilamentos	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.5	<input type="checkbox"/> 1

Assinatura: _____ Pontuação Total _____ /10 Pontos

Figure 3. Portuguese version of the "Part B – Physical Assessment" from the Michigan Neuropathy Screening Instrument-Brazil (MNSI-Brazil).
178x185mm (150 x 148 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

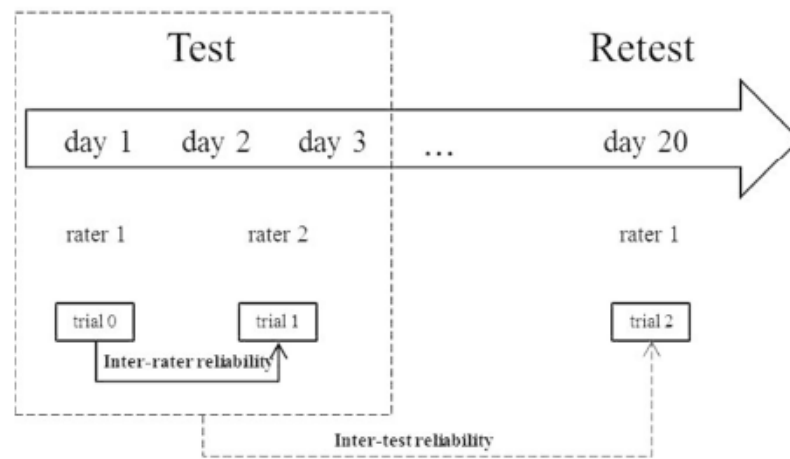


Figure 4. Illustrative scheme of the measurements repetitions used to evaluate the inter-rater and inter-test reliability.
120x69mm (150 x 150 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

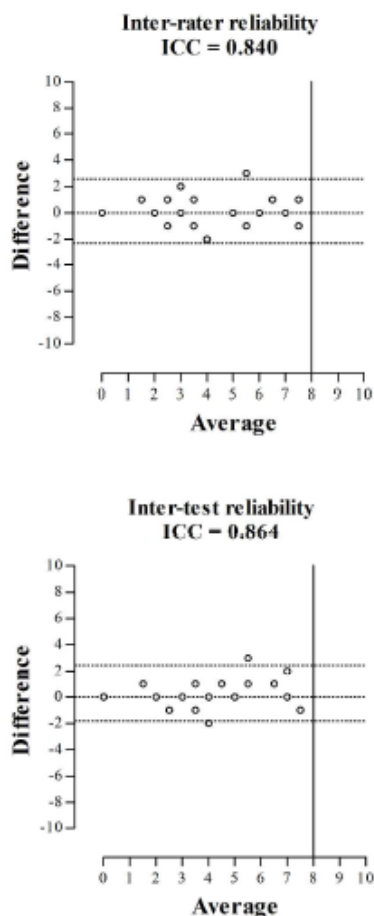
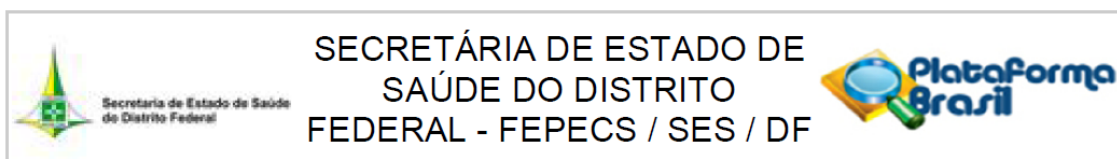


Figure 5. Bland-Altman plot of raters (superior) and test/retest (inferior) comparisons between repeated measures using values that were obtained during trials 0 or 1 (test) and trial 2 (retest). Upper and lower discontinuous traces show the bounds of a 95% range of the limit of agreement (LOA), and the discontinuous trace in the middle indicates zero values for each graph. The intra-class correlation coefficient (ICC) between repeated measures were indicated for each graph. The vertical line indicates the minimum value to be requested diabetic sensorimotor polyneuropathy diagnosis.
127x270mm (300 x 300 DPI)

ANEXO 3. Aprovação em comitê de ética em pesquisa.**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: LIMIAR DE PERCEÇÃO À CORRENTE ELÉTRICA (CPT) NA IDENTIFICAÇÃO DO DANO SELETIVO DE FIBRAS AFERENTES SENSORIAIS E ASSOCIAÇÃO COM TIPOS DE DISTRIBUIÇÃO NO SUPORTE DE PESO DURANTE A POSTURA ORTOSTÁTICA EM INDIVÍDUOS COM DIABETES DO TIPO 2

Pesquisador: FRANASSIS BARBOSA DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 09734412.0.0000.5553

Instituição Proponente: Hospital Regional de Ceilândia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 160.752

Data da Relatoria: 03/12/2012

Apresentação do Projeto:

A técnica Current Perception Threshold (CPT) determina o limiar de sensibilidade (LS) à corrente senoidal, que corresponde ao menor valor de corrente elétrica capaz de evocar uma percepção e frequências de 2000 Hz, 250 Hz e 5 Hz ativam de forma seletivas fibras aferentes $A\beta$, $A\delta$ e C, respectivamente. A CPT tem sido empregada para detectar e quantificar desordens da função de nervos periféricos em várias situações clínicas,

inclusive como método para diagnosticar o desenvolvimento de neuropatia e sua evolução em diabéticos. Em sujeitos sem comprometimentos sensoriais ou motores, a postura em pé preferencialmente utiliza uma distribuição simétrica no suporte de peso e mesmo em sujeitos usados como controles em vários estudos, não foi observada predominância de simetria total, mas sim uma pequena assimetria em direção ao lado não predominantemente usado. O objetivo do estudo é avaliar se existe associação entre o dano de fibras nervosas sensoriais de diferentes diâmetros e tipos de distribuição no suporte de peso durante a postura ortostática de pacientes com diabetes mellitus do tipo 2. O estudo é do tipo transversal. Serão avaliados pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 dentre os pacientes cadastrados e em tratamento clínico no Hospital Regional de Ceilândia sendo as avaliações realizadas no Laboratório de Análise do Movimento da Universidade de Brasília, Campus Ceilândia. Outros sujeitos, sem história de Diabetes Mellitus serão pareados por idade, gênero e Índice de Massa Corporal (IMC) para comporem o grupo

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

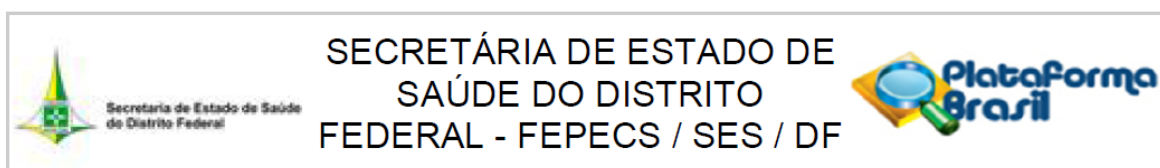
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: cepesedf@saude.df.gov.br



controle. As medidas serão tomadas em sessão única e as características sócio-demográficas e relativas ao Diabetes Mellitus também serão registradas, juntamente com a aplicação do Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). Após a entrevista e o registro das variáveis independentes, os sujeitos com diabetes serão separados em subgrupos com e sem neuropatia periférica e então submetidos aos procedimentos para medir as variáveis dependentes, ou seja, a avaliação do Limiar de Sensibilidade por meio do CPT e avaliação da distribuição do suporte de peso durante o ortostatismo com uso de 2 plataformas de força sincronizadas pelo sistema Qualisys, sendo estabelecida a razão de simetria, que refere-se ao valor adimensional.

da razão de simetria calculada pela divisão do valor do suporte de peso no lado predominantemente usado sobre o lado não predominantemente

usado. Os mesmos procedimentos serão realizados para o grupo de controle que não será subdividido. A análise dos dados será feita por meio de

software específico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 13.0, sendo que serão realizadas as seguintes análises estatísticas:

análises descritivas, estimação de médias, desvio-padrão e erro padrão da média, testes de hipóteses e análises de correlações

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar se existe associação entre o dano de fibras nervosas sensoriais de diferentes diâmetros e tipos de distribuição no suporte de peso durante a postura ortostática de pacientes com diabetes mellitus do tipo 2.

Objetivo Secundário:

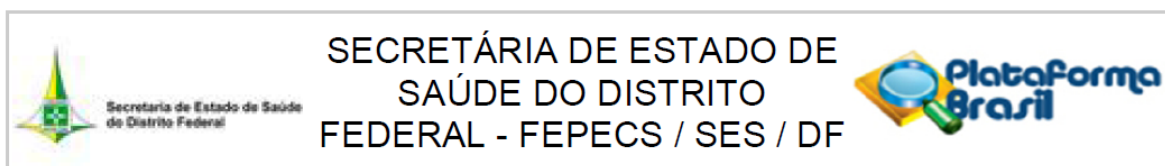
Identificar os tipos de fibras sensoriais acometidas pela neuropatia diabética; Identificar os tipos de distribuição de peso na postura ortostática em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2; Comparar latência e velocidade de condução em indivíduos com diabetes mellitus e controles pareados por idade, gênero e índice de massa corporal; Comparar padrões de suporte de peso em indivíduos com diabetes mellitus e controles pareados por idade, gênero e índice de massa corporal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com a literatura (KATIMS et al, 1986 b; EQUIPAMENTOS MÉDICO-HOSPITALARES E O GERENCIAMENTO DA MANUTENÇÃO, 2002; NEUROTRON, 2002), a estimulação elétrica senoidal controlada nos valores estabelecidos para esse protocolo (máximo 10 mA), não gera riscos físicos ou psicológicos aos indivíduos. Durante a coleta de dados referentes ao limiar de sensibilidade, os indivíduos estarão deitados e serão instruídos a interromper a coleta quando for

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** cepesdf@saude.df.gov.br



necessário, não oferecendo risco ao participante por se tratar de uma técnica não invasiva.

Benefícios:

Os indivíduos serão beneficiados com os resultados da avaliação sensorial e postural que poderá orientar condutas terapêuticas, além de permitir se avaliar a existência de associação entre possíveis danos em fibras nervosas sensoriais de diferentes diâmetros e tipos de distribuição no suporte de peso durante a postura ortostática, dessa forma favorecendo o diagnóstico precoce, as estratégias de prevenção e novos meios de tratamento por meio da estimulação elétrica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para serem incluídos no estudo os sujeitos deverão: possuir diagnóstico de diabetes mellitus do tipo 2; ter idade igual ou superior a 60 anos; ser capaz de permanecer em pé, sem auxílio, pelo período suficiente para realização dos procedimentos; estar sob tratamento clínico; cognitivo preservado, avaliado por meio do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), considerando os pontos de corte de 13 para analfabetos, 18 para indivíduos com escolaridade entre 1 e 7 anos e 26 para aqueles com escolaridade igual ou superior a 08 anos (BERTOLUCCI et al, 1994; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975) e concordar em participar do estudo.

Serão excluídos indivíduos com presença de úlceras ou amputações totais ou parciais; que apresentarem artropatia de Charcot (ou qualquer deformidade estrutural no pé confirmada por radiografia); presença de doença neurológica periférica ou central não provocadas pelo diabetes; incapacidade de manter postura ortostática; inabilidade de caminhar sem auxílio e que se recusarem a participar do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou os Termos considerados obrigatórios, respondeu as Pendências.

Recomendações:

O pesquisador deverá apresentar relatório final ao término do projeto, via Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

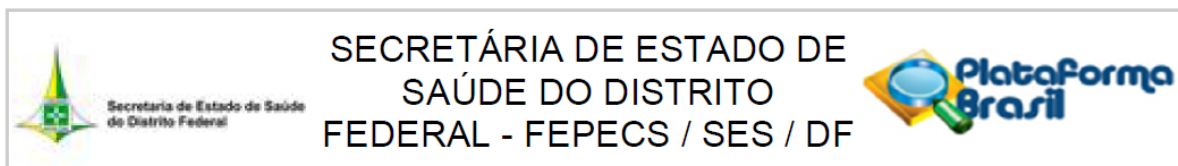
UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: cepesdf@saude.df.gov.br



BRASILIA, 03 de Dezembro de 2012

Assinador por:
Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: cepsesdf@saude.df.gov.br