



Aline Caspers dos Reis

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA DIAGNÓSTICO DE NEUROPATIA
DIABÉTICA NO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA**

Santa Maria, RS

2018

Aline Caspers dos Reis

PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA DIAGNÓSTICO DE NEUROPATIA DIABÉTICA
NO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho Final de Graduação (TFG)
apresentado ao Curso de Medicina, área de
Ciências da Saúde, da Universidade
Franciscana – UFN, como requisito parcial para
aprovação na disciplina TFG.

Orientador: Rafael Vaz Machry

Santa Maria, RS

2018

PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA DIAGNÓSTICO DE NEUROPATIA DIABÉTICA NO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA

RESUMO:

Introdução: a neuropatia diabética (ND) é a principal complicação do Diabetes mellitus (DM) e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. A fisiopatologia do ND é multifatorial e complexa, porém o diagnóstico é principalmente clínico, auxiliado por escores e exames confirmatórios.

Justificativa: devido a sua manifestação inicialmente assintomática, costuma ter o diagnóstico mais tardiamente, o que gera custos para o paciente e para os sistemas de saúde, além de aumentar riscos de ulcerações, amputações e óbitos. Métodos de baixo custo e com alta sensibilidade precisam auxiliar no diagnóstico precoce nos ambulatórios públicos.

Objetivos: desenvolver um protocolo assistencial para diagnóstico precoce de ND nos pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia da UFN, a fim de diminuir o número de complicações decorrentes da ND e possibilitar um manejo adequado e em uma fase inicial da doença.

Metodologia: revisão sistemática com busca nas plataformas Pubmed e Scielo de artigos que abordem o diagnóstico de ND. Seleção de artigos por dois pesquisadores independentes. Posteriormente desenvolvimento de narrativa sobre métodos clínicos para diagnóstico ND e elaboração e protocolo assistencial.

Resultados esperados: eleger ferramentas sem custos e efetivas no diagnóstico precoce da ND para empregar no Ambulatório de Endocrinologia da UFN.

Palavras-chave: neuropatia, diagnóstico, diabetes tipo 2.

ABSTRACT

Introduction: diabetic neuropathy (DN) is the main complication of diabetes mellitus (DM) and is associated with high rates of morbidity and mortality. The pathophysiology of DN is multifactorial and complex, but the diagnosis is mainly clinical, aided by scores and confirmatory tests.

Justification: due to its initially asymptomatic manifestation, DN usually has a later diagnosis, which generates costs for the patient and for the health systems, besides increasing risks of ulcerations, amputations and deaths. Low cost and high sensitivity methods need to aid in early diagnosis in public ambulatorys.

Objetives: to develop a care protocol for the early diagnosis of DN in patients treated at the Endocrinology ambulatory of UFN, in order to reduce the number of complications due to DN and to allow an adequate and early management of the disease.

Methodology: systematic review with search in Pubmed and Scielo platforms of articles that address the diagnosis of DN. Selection of articles were made by two independent researchers. Subsequent development of narrative on clinical methods for DN diagnosis and elaboration of an assistance protocol.

Expected results: to choose a costless and effective tools for the early diagnosis of DN to be used at the Endocrinology Ambulatory of the UFN.

Keywords: neuropathy, diabetes, type 2 diabetes.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
1.1 Justificativa.....	6
1.2 Objetivo geral.....	7
1.3 Objetivos específicos.....	7
2. METODOLOGIA.....	8
2.1 Busca e avaliação da literatura.....	8
2.2 Resultados das buscas.....	8
3. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)	9
4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	9
5. DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA DIABÉTICA.....	10
5.1 Detecção de neuropatia diabética por questionários e exame físico.....	10
5.2 Métodos diagnósticos de Neuropatia Sensitiva Periférica.....	11
5.3 Métodos diagnósticos para Neuropatia Autonômica.....	13
5.4 Discussão.....	13
6. DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL.....	14
7. FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO.....	15
8. CONCLUSÕES.....	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF), em 2017 foram estimadas mais de 425 milhões de pessoas com diabetes mellitus (DM) no mundo, estando esta doença fortemente associada à obesidade e ao estilo de vida (1, 2). O DM é a causa mais comum de neuropatia periférica, normalmente manifestada como simétrica e distal, com envolvimento predominantemente sensitivo e, em menor grau, motor (3).

A fisiopatologia do DM é complexa e multifatorial, resultando principalmente da hiperglicemia crônica associada a disfunções metabólicas e microvasculares (1). A disfunção de vias metabólicas tem o papel do estresse oxidativo, demonstrado por alguns estudos, como um desencadeante da glicosilação de proteínas pela hiperglicemia crônica. O acúmulo dos produtos finais da glicosilação nas células endoteliais e o estresse oxidativo produzem um dano vascular (hipóxia ou isquemia) (2). Essas alterações patológicas levam a neurotrofia, alterações de condução neuronal e apoptose neuronal, achados comumente encontrados na neuropatia diabética (ND) (2, 4, 5).

As fibras comumente lesadas no processo de neurotrofia são as A δ (mielinizadas) e C (não-mielinizadas), essas fibras são responsáveis por grande parte da inervação periférica, especialmente na mediação da temperatura e de funções autonômicas, assim como na modulação da dor (3). As anormalidades que acometem as fibras C costumam se manifestar como anidrose plantar, pela perda distal da termorregulação em decorrência da neuropatia axonal e, como dor crônica, devido a menor velocidade de condução e processamento das informações conduzidas pelas fibras não-mielinizadas. O processo final de destruição das fibras sensitivas cursa com hipoestesia ou anestesia de extremidades (3, 6).

O diagnóstico da ND é inicialmente clínico, baseado nos sinais e sintomas (queimação, diminuição da sensibilidade, anestesia), história médica do paciente e exame neurológico (7). O diagnóstico definitivo da ND é baseado em testes de estudo de condução nervosa, como a eletromiografia, que tem sua dificuldade no fato de ser invasiva e pouco acessível (7, 8).

1.1 Justificativa

A ND é a complicação mais comum do DM e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, especialmente pelo fato de ser inicialmente assintomática em muitos dos casos, progredindo drasticamente antes do diagnóstico firmado (2). Segundo VAS et al (3), estima-se

que mais de 50% dos pacientes com DM vai desenvolver ND, sendo a distal e simétrica a apresentação mais recorrente, perfazendo 80% dos casos.

Além da ND sensitiva, outra complicação da DM é a neuropatia autonômica diabética (NAD). O Sistema Nervoso Autonômico (SNA) é um dos principais reguladores de diversas funções fisiológicas no corpo humano, logo, lesões que ocorram nele podem causar alterações significantes em funções cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais e urogenitais (9). Os sintomas associados a NAD costumam ser inespecíficos e podem permanecer por muito tempo sem serem detectados, além disso, a maioria dos pacientes também apresenta nefropatia e retinopatia associadas (9).

Além da elevada morbimortalidade e dos custos, tanto para o paciente como para os sistemas de saúde, outras implicações da ND são a redução na qualidade de vida, diminuição da expectativa de vida e riscos de deformidades e infecções (1, 9). Conseqüentemente, podendo levar a ulceração, com riscos de amputação e morte (1, 3, 5).

Neste sentido, o diagnóstico precoce é essencial para evitar as complicações decorrentes da ND (3). A avaliação ambulatorial não traz custos ao paciente ou ao sistema de saúde, podendo ser incluída nas consultas médicas de rotina e com possibilidade de redução de danos aos pacientes.

1.2 Objetivo geral

Melhorar a assistência ambulatorial aos pacientes com DM no ambulatório de Endocrinologia da UFN.

1.3 Objetivos específicos

Elaborar uma revisão sistemática sobre ferramentas para o diagnóstico de ND.

Desenvolver um protocolo assistencial para diagnóstico precoce de ND nos pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia da UFN.

2. METODOLOGIA

2.1 Busca e avaliação da literatura

As buscas foram realizadas por duas pesquisadoras independentes (ACR e GAPC) na plataforma PubMed no mês de agosto de 2018, sendo usadas as palavras-chaves “neuropathy”, “diabetes”, “methods” e “diagnosis”, com MeSH (*Medical Subject Headings*). Todos os títulos e resumos foram revisados por ambas as pesquisadoras, que selecionaram aqueles que abordavam o tema em estudo. Destes, todos os artigos foram lidos na íntegra, sendo então selecionados apenas os estudos que abordavam métodos diagnósticos ou *screening* para ND, exceto eletroneuromiografia. Discordâncias, em todas as fases, foram resolvidas pelo terceiro pesquisador (RVM). Outros artigos, reconhecidos com relevância para o assunto, foram incluídos.

2.2 Resultado das buscas:

Foram encontrados 346 artigos. Foram excluídos 336, pois não abordavam métodos diagnósticos ou não eram sobre o diagnóstico da ND. Revisores independentes selecionaram 10. Após análise das divergências, foram incluídos 8 artigos para a revisão. Destes 8 artigos (12, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21), um estava no idioma romeno e não pode ser lido, o outro estava indisponível e não foi possível entrar em contato com o autor. As buscas estão sintetizadas na Figura 1. Artigos relacionados ao diagnóstico de ND (ferramentas, exames clínicos e complementares) foram incluídos, assim como aqueles redigidos em língua portuguesa ou inglesa. Foram excluídos os artigos que abordaram apenas a ND, sem citar formas de diagnóstico e artigos não relacionados ao assunto.

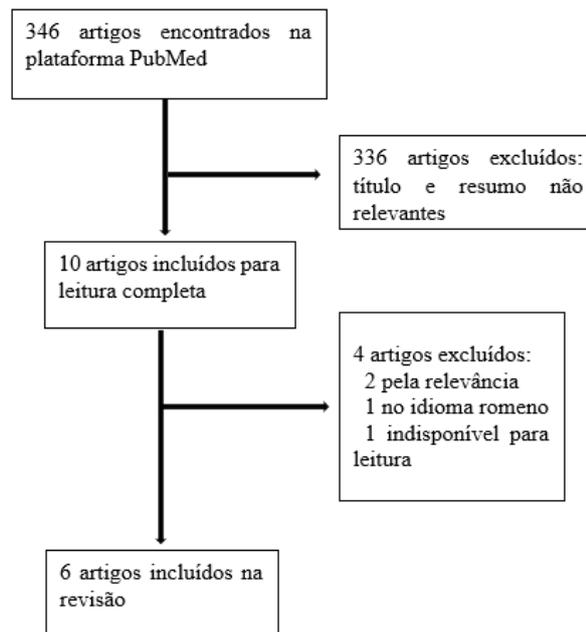


Figura 1 – Revisão sistemática

3. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

E14.0: diabetes mellitus não especificado.

G63.2: polineuropatia diabética.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

O protocolo assistencial será submetido a todos os pacientes com DM em atendimento no ambulatório de Endocrinologia da UFN. Pacientes com DM-1 serão avaliados somente com 5 anos de diagnóstico do DM, pacientes com DM-2 serão avaliados desde o diagnóstico ou acesso ao ambulatório.

Serão excluídos somente os pacientes que não aceitarem responder aos questionários para avaliação.

5. DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA DIABÉTICA (Revisão narrativa):

5.1 Detecção de neuropatia diabética por questionários e exame físico:

Em muitos casos, a eletroneuromiografia, considerada o padrão-ouro na forma tardia para o diagnóstico da ND, não está disponível, enquanto que os questionários e o exame físico são uma alternativa de baixo custo e que são aplicados rapidamente, permitindo diagnosticar e classificar a ND (22).

As formas de *screening* para ND utilizadas consistem principalmente em questionários e testes de sensibilidade com monofilamento (22). Os questionários ou escores se diferenciam pelos aspectos da ND abordados por cada um, sendo os mais comuns: *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (3, 22, 23), *Neurological Symptom Score* (NSS) (3, 22, 23), *Neuropathy Disability Score* (NDS) (3, 22, 23), *Neuropathy Impairment Score – Lower Limb* (3, 23), *Utah Early Neuropathy Scale* (3, 22, 23). As ferramentas de *screening* que avaliam sensações vibratórias, como o diapasão ou o toque, como os monofilamentos, também são de grande utilidade na prática clínica (23).

O NSS (11) analisa quantitativamente os sintomas neurológicos apresentados pelo paciente, sendo composto por 17 itens que avaliam sintomas associados a fraqueza muscular, sintomas autonômicos e distúrbios sensitivos. O NDS (11), avalia os sintomas neurológicos de forma sistematizada, como a força muscular, a sensibilidade e reflexos tendinosos, ele apresenta uma sensibilidade de 48% e especificidade de 91%. A utilização desses dois questionários juntos pode aumentar a sua sensibilidade diagnóstica. O NIS-LL (3) é uma adaptação do NDS que avalia sensibilidade, reflexos tendinosos e força dos grupos musculares nos membros inferiores. O UENS (3) visa uma detecção mais precoce da ND, dando uma maior importância a sensações de “alfinetadas” na pele e alodinia, ele possui uma sensibilidade de 92% e especificidade de 75%.

O único questionário validado para a língua portuguesa é o MNSI (9, 11, 12). Este é dividido em duas partes. Na primeira, o paciente é submetido a perguntas que abordam aspectos como dor, dormência, queimação ou câimbras nas pernas e/ou nos pés, sensibilidade da pele, a presença de feridas prévias ou amputações, e as respostas são pontuadas, sendo considerada anormal uma pontuação ≥ 7 .

Na segunda parte do questionário, é realizado exame físico dos membros inferiores, que inclui a avaliação da sensibilidade vibratória e do reflexo aquileu. Cada pé com alguma

alteração recebe 1 ponto, assim como se houver presença de úlcera. Se o reflexo aquileu estiver ausente, o paciente pontua 1, se ele for presente apenas com a manobra de Jendrassik (na qual o paciente entrelaça os dedos das mãos e traciona em sentidos opostos, ativando mecanismos facilitadores que tornam os reflexos mais visíveis) (13), a pontuação será de 0,5. Se a vibração sensorial está ausente ou se for sentida pelo examinador por um tempo igual ou superior a 10 segundos a mais do que pelo examinado, ele pontuará 1 ponto e 0,5, respectivamente. Uma pontuação $\geq 2,5$ é considerada anormal. O questionário apresenta uma sensibilidade de 43% e especificidade de 95% e pode ser visto na Figura 2.

Figura 2 – Michigan Neuropathy Screening Instrument.

Questionário	Resposta (sim ou não)
1. Você sente suas pernas e/ou pés dormentes?	()
2. Você sente alguma dor em queimação nas pernas e/ou nos pés?	()
3. Seus pés são sensíveis ao toque?	()
4. Você tem câimbras nas pernas e/ou nos pés?	()
5. Você tem sensação de formigamento nas pernas ou nos pés?	()
6. Você sente dor quando o lençol toca sua pele?	()
7. Quando você toma banho, consegue diferenciar a água quente da fria?	()
8. Você já teve uma ferida aberta nos pés?	()
9. Seu médico alguma vez lhe disse que você tem neuropatia diabética?	()
10. Você se sente fraco na maior parte do tempo?	()
11. Seus sintomas são piores à noite?	()
12. Suas pernas doem quando você caminha?	()
13. Você é capaz de sentir seus pés enquanto caminha?	()
14. A pele do seu pé é tão seca que racha sozinha?	()
15. Você já teve uma amputação?	()

Exame físico	Resposta
1. A aparência de um dos pés é anormal?	()
2. Há presença de úlcera em, pelo menos, um pé?	()
3. O reflexo aquileu está presente bilateralmente ou ausente em um dos pés?	()
4. A percepção vibratória está reduzida bilateralmente ou ausente em um dos pés?	()

Qualquer alteração ou presença de úlcera: 1 ponto; ausência de reflexo aquileu ou de vibração sensorial: 1 ponto; reflexo aquileu presente apenas com a manobra de Jendrassik ou vibração sensorial percebida pelo examinador por mais de 10 segundos: 0,5 pontos; cada pé é pontuado separadamente, assim como cada pergunta.

5.2 Métodos diagnósticos de Neuropatia Sensitiva Periférica

O Neuropad® (14, 15) foi um teste criado inicialmente para detecção de neuropatias somáticas e, com o tempo, passou a ser utilizado no diagnóstico das neuropatias autonômicas. O Neuropad® é um adesivo colocado sobre a pele para medir o nível de hidratação da pele, com base nas reações que ocorrem em contato com sais de cobalto. Quando há uma quantidade adequada de água, logo, de suor, sua cor muda de azul para rosa, o tempo necessário para que

essa mudança ocorra é inversamente relacionado a hidratação da pele. O examinador deve observar por um tempo de 10 minutos.

Clinicamente, como resultado da redução na produção de suor, a pele se torna seca, podendo sofrer rachaduras, o que leva a ulcerações. Portanto, o Neuropad® representa um indicador de funções sudomotoras, cujas alterações podem ser manifestações iniciais da neuropatia, fornecendo um dado para diagnóstico potencialmente precoce destas complicações. Ele apresenta uma sensibilidade de 95,2% e uma especificidade de 67,6%.

O Neurometer® (16) mede especificamente a função dos nervos periféricos, ele detecta e quantifica alterações nas fibras nervosas, incluindo três tipos diferentes de fibras (A δ e A β mielinizadas e C, não-mielinizada) através da medida do limite de percepção atual do paciente. As fibras são testadas com limiares de frequência 2000, 250 e 5 Hz, respectivamente, sendo um limiar abaixo desses valores definido como hiperestesia e, acima, como hipoestesia.

O teste com monofilamento de Semmes-Weinstein (5) é uma ferramenta eficiente e prática na avaliação da ND e de úlceras diabéticas. O teste é utilizado para diagnosticar a ausência de sensibilidade proprioceptiva e indica a presença de lesões em nervos distais do paciente. O examinador aplica uma força de 10G com um monofilamento em 3 locais plantares de cada pé (Figura 3), excluindo áreas com anormalidades estruturais. A pontuação é de 1 ponto para cada local que o paciente percebe a força sendo aplicada (em até 3 tentativas) e 0 quando ele não percebe a força. O teste é considerado anormal quando a soma da pontuação de ambos os pés varia de 0 a 4 pontos.



Figura 3 – Monofilamento de Semmes-Weinstein.

O SUDOSCAN (6) é um aparelho que fornece uma avaliação rápida, não-invasiva e de forma quantitativa das funções sudomotoras. O mecanismo de avaliação se dá com base em

uma reação eletroquímica entre eletrodos e íons de cloro, após a estimulação das glândulas sudoríparas com uma corrente de baixa voltagem. Ele tem uma sensibilidade de 87,5% e uma especificidade de 76,2%.

5.3 Métodos diagnósticos para Neuropatia Autonômica

Os testes de Ewing (10, 17) são um método de baixo custo e de fácil aplicabilidade para o diagnóstico da Neuropatia Autonômica. Sua acurácia é aumentada quando levado em consideração fatores como comorbidades, uso de fármacos (antidepressivos, anti-histamínicos, aspirina e diuréticos), estilo de vida e idade.

Os testes de Ewing são 5, onde são avaliadas a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial sistólica (PAS). A FC é avaliada conforme sua resposta à manobra de Valsalva, durante um ciclo de 6 expirações profundas e durante a movimentação de uma posição sentada para o ortostatismo. A PAS é avaliada durante um aperto de mão sustentado e durante a movimentação de uma posição sentada para o ortostatismo. As manobras são pontuadas na Figura 4.

Figura 4 – Testes de Ewing.

Avaliação da FC	
1. Conforme resposta à manobra de Valsava.	Avalia-se a FC durante a expiração ($\geq 1,21$ x FC prévia).
2. Durante um ciclo de 6 expirações profundas.	Registra-se a diferença entre a variação máxima e a mínima da FC, sendo considerado normal um valor ≥ 15 bpm.
3. Durante a mudança de decúbito.	Em um indivíduo saudável, há um rápido aumento da FC ($\geq 1,04$ x FC) com a ortostase.

Avaliação da PA	
1. Durante um aperto de mão sustentado.	Deve ocorrer aumento da PAS (≥ 16 mmHg) durante uma contração muscular sustentada.
2. Durante a mudança de decúbito.	Em um indivíduo saudável, há elevação da PAS (< 10 mmHg) com a ortostase.

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica.

Como citado anteriormente, o Neuropad® (18) foi desenvolvido para a detecção de alterações sudomotoras como um marcador da NAD em membros inferiores. O Neuropad® não necessita da colaboração do paciente e é capaz de diferenciar pacientes com riscos variados, baseado na presença de complicações crônicas micro ou macrovasculares.

5.4 Discussão

A realidade de muitos clínicos consiste na falta de recursos para métodos diagnósticos como o padrão-ouro (eletroneuromiografia), situações nas quais, o questionário consegue ser efetivo

e de baixo de custo. O MNSI, único questionário validado no Brasil para o diagnóstico de ND, apesar de pouco sensível, possui uma alta especificidade (11, 12).

Além de uma avaliação clínica e semiológica adequada dos pacientes com DM, especialmente aqueles com diagnóstico de DM tipo 1 (DM-1) há mais de 5 anos ou DM tipo 2 (DM-2), são necessários métodos precisos e que superem as limitações daqueles utilizados atualmente para um diagnóstico da ND em fases iniciais, a fim de prevenir suas complicações e sequelas (6, 10, 19).

O monofilamento de Semmes-Weinstein (5) é um teste de fácil aplicabilidade ambulatorial e que, além de auxiliar no diagnóstico de ND, pode indicar o risco para úlceras e amputações, de acordo com a sensibilidade apresentada pelo paciente. O Neuropad® (14, 15) apresenta uma boa sensibilidade e pode ser empregado tanto no diagnóstico da neuropatia sensitiva quanto da autonômica, porém, ainda não está disponível no Brasil, assim como o Neurometer® (16) e o SUDOSCAN (6).

Em relação a NAD, os testes de Ewing (10, 17) são um método prático e de baixo custo, que podem ser realizados ambulatorialmente, necessitando apenas de instrumentos básicos da prática médica (estetoscópio, esfigmomanômetro e um oxímetro).

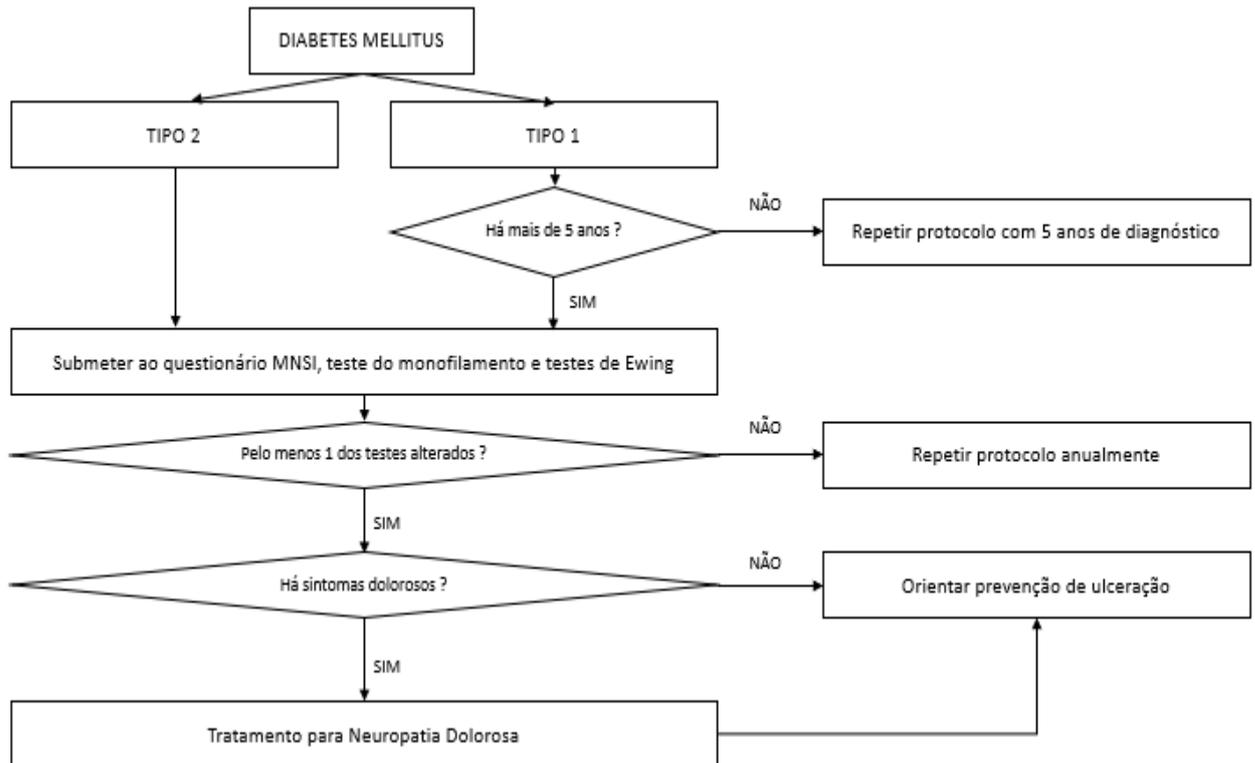
O objetivo deste trabalho é avaliar formas de diagnosticar precocemente e com baixo custo a ND (3). A avaliação ambulatorial não traz custos ao paciente ou ao sistema de saúde, podendo ser incluída nas consultas médicas de rotina e com possibilidade de redução de danos aos pacientes.

6. DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO ASSISTENCIAL

Com base na revisão bibliográfica, os autores elegeram ferramentas sem custos e efetivas para empregar no Ambulatório de Endocrinologia da UFN. Foram selecionados o questionário MNSI, teste do monofilamento e teste de Ewing em função do baixo custo e por existir validação em língua portuguesa.

Foi elaborado um fluxograma de avaliação para ND.

7. FLUXOGRAMA DE DIAGNÓSTICO



8. CONCLUSÕES

Em conclusão, o diagnóstico precoce da ND, visando um tratamento precoce, com diminuição das complicações e sequelas, pode ser realizado ambulatorialmente por meio do questionário MNSI, associado ao teste de monofilamento e aos testes de Ewing (NAD). Pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) com DM-1 que possuem diagnóstico há mais de 5 anos ou com DM-2 no momento do diagnóstico devem ser triados para ND e orientados quanto à prevenção de ulcerações. As demais formas de diagnóstico ainda não se encontram disponíveis pelo SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xie F, Chan JCN, Ma RCW. Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. **Journal Of Diabetes Investigation**, [s.l.], p.1-18, 25 abr. 2018. Wiley.

2. Chevtchouk L, da Silva MHS, do Nascimento OJM. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 75, n. 8, p.533-538, ago. 2017. FapUNIFESP (SciELO).
3. Vas PRJ, Sharma S, Rayman G. Sensorimotor Neuropathy: Improvements in Diagnosis. **The Review Of Diabetic Studies**, [s.l.], v. 12, n. 1-2, p.29-47, 2015. Society for Biomedical Diabetes Research (SBDR).
4. Filla LA, Edwards, JL. Metabolomics in diabetic complications. **Molecular Biosystems**, [s.l.], v. 12, n. 4, p.1090-1105, 2016. Royal Society of Chemistry (RSC).
5. Martinez-Hervás S et al. Altered Semmes–Weinstein monofilament test results are associated with oxidative stress markers in type 2 diabetic subjects. **Journal Of Translational Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-8, 6 set. 2017. Springer Nature.
6. Selvarajah D et al. SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 10, p.1-11, 12 out. 2015. Public Library of Science (PLoS).
7. Foss-Freitas MC, Marques Junior W, Foss MC. Neuropatia autonômica: uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 52, n. 2, p.398-406, mar. 2008. FapUNIFESP (SciELO).
8. Moreira RO et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 49, n. 6, p.944-950, dez. 2005. FapUNIFESP (SciELO).

9. Oliveria FB et al. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 74, n. 8, p.653-661, ago. 2016. FapUNIFESP (SciELO).
10. Herman WH et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. **Diabetic Medicine**, [s.l.], v. 29, n. 7, p.937-944, 19 jun. 2012. Wiley.
11. Roe SM, Johnson CD, Tansey EA. Investigation of physiological properties of nerves and muscles using electromyography. **Advances In Physiology Education**, [s.l.], v. 38, n. 4, p.348-354, dez. 2014. American Physiological Society.
12. Papanas N et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. **Diabetic Medicine**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.525-534, 15 abr. 2013. Wiley.
13. Papanas N et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. **Journal Of Diabetes And Its Complications**, [s.l.], v. 21, n. 6, p.353-358, nov. 2007. Elsevier BV.
14. Matsutomo R, Takebayashi K. Assessment of Peripheral Neuropathy Using Measurement of the Current Perception Threshold with the Neurometer® in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal Of International Medical Research**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.442-453, jul. 2005. SAGE Publications.
15. Straineri A et al. An approach for Ewing test selection to support the clinical assessment of cardiac autonomic neuropathy. **Artificial Intelligence In Medicine**, [s.l.], v. 58, n. 3, p.185-193, jul. 2013. Elsevier BV.

16. Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Diagnosis of Diabetic Neuropathy Using Simple Somatic and a New Autonomic (Neuropad®) Tests in the Clinical Practice. **Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes**, [s.l.], v. 118, n. 04, p.226-233, 3 mar. 2010. Georg Thieme Verlag KG.
17. Gómes-Banoy N et al. Screening tests for distal symmetrical polyneuropathy in Latin American patients with type 2 diabetes mellitus. **Archives Of Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 61, n. 5, p.470-475, 13 jul. 2017. Archives of Endocrinology and Metabolism.
18. Abraham A et al. Laser Doppler Flare Imaging and Quantitative Thermal Thresholds Testing Performance in Small and Mixed Fiber Neuropathies. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 11, p.1-10, 8 nov. 2016. Public Library of Science (PLoS).
19. Lunetta M, Moli LR, Grasso G, Sangiorgio L. A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s.l.], v. 39, n. 03, p.166-172, jan. 1998. Elsevier BV.
20. Sosenko JM et al. Neurofunctional Testing for the Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy. **Archives of Internal Medicine**, [s.l.], v. 147, p. 1741-1744, out. 1987.
21. Olaleye D, Perkins B, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [s.l.], v. 54, n. 2, p.115-128, nov. 2001. Elsevier BV.
22. Cabré J et al. Feasibility and effectiveness of electrochemical dermal conductance measurement for the screening of diabetic neuropathy in primary care. DECODING Study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy). Rationale and design. **Medicine**, [s.l.], v. 97, n. 20, p.1-5, maio 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

23. Mao, F et al. Sudoscan is an effective screening method for asymptomatic diabetic neuropathy in Chinese type 2 diabetes mellitus patients. **Journal Of Diabetes Investigation**, [s.l.], v. 8, n. 3, p.363-368, 5 out. 2016. Wiley.