



## Rastreamento da Polineuropatia Distal Simétrica em pacientes com obesidade

Screening for symmetrical distal polyneuropathy in patients with obesity

Detección de polineuropatía distal simétrica en pacientes con obesidad

Lara Cristina Ribeiro Pereira<sup>1</sup>, Flaviene Alves do Prado Romani<sup>1</sup>, Lara Benigno Porto Dantas<sup>1</sup>, Ana Rachel Teixeira Batista Carvalho<sup>1</sup>, Ana Raquel Souza de Azevedo Vieira<sup>1</sup> Hermelinda Cordeiro Pedrosa<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar a prevalência de PNDS (polineuropatia distal simétrica) e/ou dor neuropática entre indivíduos com obesidade e fatores metabólicos. **Métodos:** Estudo transversal, descritivo, observacional, realizado em hospital público do DF. Incluídos indivíduos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 18$  anos. Os testes para o diagnóstico de PNDS foram realizados por meio de aplicativo que verifica sintomas neuropáticos, testes clínicos para fibras nervosas finas e grossas e uso da escala visual analógica (EVA). **Resultados:** O estudo envolveu 31 participantes, idade média 44,19 ( $\pm 12,88$ ), 27 mulheres (87,1%), IMC 42,44 ( $\pm 5,89$ ), 22 (71%) com pré-DM ou DM. Observou-se correlação significativa com a presença de PNDS em indivíduos mais velhos ( $p < 0.001$ ), maior tempo de obesidade ( $p = 0.004$ ), presença de pré-DM ou DM2 ( $p = 0.045$ ), uso de estatina ( $p = 0.0001$ ) e valor mais elevado da EVA (8 versus 6,  $p = 0,046$ ). **Conclusão:** Foi encontrado associação de PNDS e obesidade em indivíduos mais velhos e mais longa duração da doença, pré-DM ou DM2, em tratamento para dislipidemia e com escore mais alto para dor neuropática. O estudo alerta, pela primeira vez em nosso meio, para a necessidade de rastreamento de PNDS em pessoas com obesidade mesmo sem alteração da glicemia.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus, Polineuropatia diabética, Obesidade.

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the prevalence of PNDS (symmetrical distal polyneuropathy) and/or neuropathic pain among individuals with obesity and metabolic factors. **Methods:** Cross-sectional, descriptive, observational study, carried out in a public hospital in the Federal District. Individuals with BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 18$  years old were included. Tests for the diagnosis of PNDS were performed using an application. **Results:** The pilot study involved 31 participants, mean age 44.19 ( $\pm 12.88$ ), 27 women (87.1%), BMI 42.44 ( $\pm 5.89$ ), 22 (71%) with pre-DM or DM. The presence of PNDS is significantly independent in older individuals, with longer obesity, presence of pre-DM or DM2, use of statins and with higher scores (8 versus 6) on the Visual Analog Scale (VAS) for ache. **Conclusion:** An association of PNDS and obesity was found in older individuals with

<sup>1</sup> Hospital Regional de Taguatinga (HRT), Taguatinga - DF.

longer disease duration, pre-DM or DM2, under treatment for dyslipidemia and with a higher score for neuropathic pain on the VAS. In addition, the study alerts, for the first time in our country, to the need for screening for PNDS in people with obesity, even without changes in blood glucose.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Diabetic polyneuropathy, Obesity.

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar la prevalencia de PNDS (polineuropatía distal simétrica) y/o dolor neuropático entre individuos con obesidad y factores metabólicos. **Métodos:** Estudio transversal, descriptivo, observacional, realizado en un hospital público del Distrito Federal. Se incluyeron individuos con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 18$  años. Las pruebas para el diagnóstico de PNDS se realizaron mediante una aplicación. **Resultados:** Participaron del estudio 31 participantes, edad media 44,19 ( $\pm 12,88$ ), 27 mujeres (87,1%), IMC 42,44 ( $\pm 5,89$ ), 22 (71%) con preDM o DM. La presencia de SDNP es significativamente independiente en individuos mayores, con obesidad de mayor tiempo, presencia de pre-DM o DM2, uso de estatinas y con puntajes más altos (8 versus 6) en la Escala Visual Analógica (EVA) para el dolor. **Conclusión:** Se encontró asociación de SDPN y obesidad en personas mayores con mayor tiempo de enfermedad, pre-DM o DM2, en tratamiento por dislipemia y con mayor puntuación de dolor neuropático en la EVA. Además, el estudio alerta, por primera vez en nuestro país, de la necesidad del cribado de PNDS en personas con obesidad, incluso sin cambios en la glucemia.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus, Polineuropatía diabética, Obesidad.

## INTRODUÇÃO

A prevalência global de sobrepeso e obesidade tem aumentado de forma progressiva, mais de 27% nos últimos 33 anos (CALLAGHAN BC, et al., 2018). No Brasil, também há um crescente aumento como demonstram os recentes dados da VIGITEL (Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico). Houve aumento da prevalência de obesidade no Brasil de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018 (BRASIL, 2021). O percentual de adultos ( $\geq 18$  anos) com excesso de peso, ou seja, índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> no Distrito Federal em 2021, foi de 56,4% e obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) de 22,6% (BRASIL, 2021).

Outro problema de saúde com grande relevância é o diabetes mellitus (DM) e suas complicações. Dentre as complicações microvasculares do DM, além de retinopatia e doença renal, a neuropatia diabética é uma das mais devastadoras e a polineuropatia distal simétrica (PNDS) a mais comum e mais estudada, por isso é também denominada de polineuropatia diabética (PND) ou neuropatia diabética periférica (POP-BUSUI R, et al., 2017).

A PNDS está presente em 75% das pessoas com diabetes e atinge 30% dos indivíduos nos EUA, com maior frequência em pessoas idosas associada a elevada morbidade e redução da qualidade de vida (POP-BUSUI R, et al., 2017; CALLAGHAN BC, et al., 2015; CALLAGHAN BC, et al., 2016; PEDROSA H, et al., 2013).

Déficits sensitivos e motores, por comprometimento de fibras grossas A beta e A alfa e das fibras finas tipo C e A delta, resultam em desequilíbrio, quedas frequentes, neurosteoartropatia de Charcot, dor neuropática e insensibilidade favorecendo úlceras e amputações que pioram a qualidade de vida e aumentam a mortalidade (ANDERSEN ST, et al., 2018; POP-BUSUI R, et al., 2017; POP-BUSUI R, et al., 2022; CALLAGHAN BC e FELDMAN EL, 2013).

No Reino Unido, dentre as internações por amputações maiores, 40% ocorrem em pessoas com diabetes. Uma única úlcera no pé, relacionada ao diabetes, pode levar mais de 240 dias para entrar em remissão (CARMICHAEL J, et al., 2021). A dor neuropática, por sua vez, afeta aproximadamente 30 a 40% dos

indivíduos com neuropatia diabética (JENSEN TS, et al., 2021). Um dos maiores estudos realizados na comunidade, com 15.694 sujeitos, mostrou que 26% apresentam PNDS dolorosa, um terço tem sintomas independentemente de déficit neurológico e houve maior frequência entre mulheres e pessoas asiáticas (ABBOTT CA, et al., 2011).

Até a última década, acreditava-se que a hiperglicemia era a única causa do desenvolvimento de PNDS, independentemente do tipo de DM (tipo 1 ou 2), uma vez que as estruturas que compõem os tecidos nervosos podem sofrer com a glicotoxicidade, no entanto, componentes da síndrome metabólica (SM) também são apontados em vários relatos como fatores que concorrem para lesões precoces em fibras nervosa, sobretudo as finas (GRISOLD A, et al., 2017; FELDMAN EL, et al., 2019).

Já existem evidências consolidadas de que a obesidade é a segunda maior causa de PNDS (CALLAGHAN BC e FELDMAN EL, 2013; GRISOLD A, et al., 2017). A obesidade está presente em sujeitos com PNDS em sete estudos de base populacional (cinco transversais e dois longitudinais) com 11.566 indivíduos de vários países, incluindo Estados Unidos, Dinamarca, Alemanha, Holanda, Índia e China que apontaram a associação com circunferência abdominal (CA) e DM; peso e DM; CA e hipertensão arterial sistêmica (HAS) sem DM; apenas obesidade; DM, peso, IMC, CA, HDL, LDL; CA, DM e triglicerídeos, respectivamente. Tais dados, referendam a associação de obesidade à PNDS de forma independente (CALLAGHAN BC, et al., 2020).

A obesidade constitui um desequilíbrio energético com excesso de nutrientes armazenados em diversos órgãos. O sistema nervoso periférico pode ser lesado devido a esse excesso e ocasionar disfunção celular, mitocondrial e estresse oxidativo, promovendo um ciclo vicioso inflamatório, perpetuando a lesão neural (CALLAGHAN BC e FELDMAN EL, 2013). Uma possível justificativa pode estar relacionada aos componentes da SM associada à obesidade, principalmente dislipidemia (GRISOLD A, et al., 2017).

A elevação de triglicerídeos podem desencadear cascatas de sinalização que levam ao estresse oxidativo exacerbando a lesão do nervo e o LDL pode favorecer a apoptose de neurônios (GRISOLD A, et al., 2017). Os componentes da SM, também induzem inflamação pelas adipocinas. Os aspectos da SM, independentes de DM, como a resistência insulínica (RI), dislipidemia, inflamação sistêmica e ativação do sistema renina-angiotensina alimentam o ciclo de estresse oxidativo, sinais inflamatórios e dano celular, que são suficientes para causar neuropatia (CALLAGHAN BC, et al., 2016).

Apenas o controle adequado da glicemia, com uma hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) na meta de 7,0%, não causaria uma redução completa da incidência de PNDS. Mesmo assim, indivíduos com obesidade e normoglicemia são ainda diagnosticados como apresentando PNDS idiopática (CALLAGHAN BC, et al., 2016; ANDERSEN ST, et al., 2018; CALLAGHAN BC, et al., 2016; CALLAGHAN BC e FELDMAN EL, 2013; FELDMAN EL, et al., 2019).

Devido à indisponibilidade de dados sobre PNDS associada à obesidade em nosso país e pela crescente evidência dessa associação, emerge a importância em rastrear e reconhecer essa condição. Portanto, o presente estudo piloto busca investigar a prevalência de PNDS e/ou dor neuropática entre indivíduos com obesidade, além de possíveis relações dessa condição com a dislipidemia, pré-DM ou DM tipo 2 (DM2), idade, tempo de obesidade, HAS, CA e uso de estatinas.

## MÉTODOS

O estudo piloto é transversal, descritivo, observacional. Aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 45280821.5.0000.5553, em 6 de outubro de 2021. Foi realizado no Polo de Pesquisa da Unidade de Endocrinologia do Hospital Regional de Taguatinga da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (POLO-UENDO-HRT-SES-DF), que é uma referência especializada em pesquisa e atendimentos ambulatoriais em endocrinologia geral, incluindo obesidade e diabetes.

Os critérios de inclusão foram: indivíduos com IMC igual ou acima de 30 kg/m<sup>2</sup>, maiores de 18 anos e que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). A alteração glicêmica crônica pode envolver

vários estágios como resistência à insulina, pré-DM e DM2 (RODAKI M, et al., 2022), no presente estudo foram selecionados participantes com pré-DM ou DM2.

Os critérios de exclusão foram: indivíduos com sequelas neurológicas de acidente vascular cerebral, doenças neurodegenerativas (como doença de Parkinson, demência, Alzheimer), internação hospitalar há menos de 30 dias (para prevenir inclusão eventual de neuropatia do doente crítico) e déficit cognitivo (não compreensão do estudo).

Os participantes foram recrutados durante os atendimentos rotineiros nos ambulatórios de endocrinologia, com realização do exame de rastreio para definição diagnóstica de PNDS durante consulta médica. A coleta dos dados clínicos e laboratoriais foi obtida de prontuário eletrônico (Trakcare®) realizado no período de fevereiro a abril de 2022 e incluíram: idade em anos, sexo (masculino e feminino), IMC, tempo de obesidade em anos, descrição da presença de DM2 ou pré-DM, HAS, registro de circunferência abdominal (CA) em centímetros (descrição em prontuário ou realização no dia do exame de rastreio), perfil lipídico (LDL, HDL, colesterol total, triglicerídeos) com resultado até 12 meses da realização do estudo, uso ou não de estatinas.

O diagnóstico de PNDS foi feito pela presença de três ou mais sinais neuropáticos (danos em fibras finas [teste de sensibilidade dolorosa com palito pontiagudo, e temperatura com cabo de diapasão 128 Hz]; e ou fibras grossas [vibração com diapasão 128 Hz]; dor neuropática com presença de cinco ou mais sintomas neuropáticos (queimação, dormência, formigamento, câimbras, fadiga, dor) segundo o *Neuropathy Disability Score* (NDS) validado no Brasil (MOREIRA RO, et al., 2005) e cuja modificação (ABBOTT CA, et al., 2011) é utilizada no POLO-UENDO-HRT-SES-DF (PEDROSA H, et al., 2013). Os testes foram realizados pelo mesmo examinador.

O instrumento de coleta foi o aplicativo (app) do Grupo Brasileiro de Neuropatias e Pé Diabético (BRANSPEDI, 2019), um sistema Web, desenvolvido em linguagem de programação PHP com banco de dados MySQL, elaborado com base nas fichas clínicas da POLO-UENDO-HRT-SES-DF (PEDROSA H, et al., 2013), o que facilitou em termos de tempo o registro dos dados ([www.sistemabranspedi.com.br](http://www.sistemabranspedi.com.br)).

O app BRANSPEDI inclui perguntas sobre as características dos sintomas neuropáticos e avaliação da intensidade pela escala visual analógica (EVA); inspeção e presença de deformidades dos pés; risco neuropático com o monofilamento 10g (perda de sensibilidade protetora); testes neurológicos para avaliação de fibras grossas (diapasão 128Hz); fibras finas (palito pontiagudo, cabo de diapasão 128 Hz); presença de úlcera prévia, ativa e amputação; avaliação de doença arterial periférica (DAP), com a palpação dos pulsos e realização do índice tornozelo-braquial (ITB); e finalmente a classificação de risco e seguimento do paciente.

A estatística descritiva foi usada para apresentar as variáveis clínicas e demográficas dos participantes. A frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão foram usados quando apropriados. A diferença na distribuição das variáveis categóricas foi realizada através do teste exato de Fisher. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para verificar a curva de normalidade nas variáveis contínuas. Variáveis contínuas paramétricas foram avaliadas com teste t e as variáveis não paramétricas com o teste de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

A amostra do estudo piloto envolveu 31 participantes. Na **Tabela 1**, são descritas as relações de prevalência de PNDS com as variáveis estudadas. Observamos que há correlação significativa com a presença de PNDS em indivíduos mais velhos ( $p < 0.001$ ), com maior tempo de obesidade ( $p = 0.004$ ), presença de pré-DM ou DM2 ( $p = 0.045$ ), uso de estatina ( $p = 0.0001$ ) e com valor mais elevado da EVA (8 versus 6,  $p = 0,046$ ).

Houve fraca correlação inversa entre HDL e EVA, sem associação com PNDS ( $\rho = -0,373$ ;  $p = 0,039$ ). Não houve correlação entre EVA e idade, IMC, CA, CT, LDL e TG. Não foi observada correlação com a variável PNDS com dor neuropática.

**Tabela 1-** Apresentação geral dos dados e comparação dos parâmetros clínicos quanto à presença de polineuropatia distal simétrica (PNDS).

Variável	Geral (n=31)	Com PNDS (n= 13)	Sem PNDS (n= 18)	p*
Idade <sup>a</sup>	44,19 (± 12,88)	54,46 (± 7,69)	36,78 (± 10,60)	< 0,001**
IMC <sup>a</sup>	42,44 (± 5,89)	43,17 (± 6,36)	41,91 (± 5,65)	0,567
Tempo de obesidade <sup>a</sup>	22,93 (± 11,01)	29,30 (± 10,68)	18,33 (± 8,94)	0,004**
Pré-DM ou DM2	22 (71,0)	12 (92,3)	10 (55,6)	0,045**
HAS <sup>b</sup>	11 (35,5)	7 (53,8)	4 (22,2)	0,128
CA <sup>a</sup>	124,74 (± 14,36)	127,69 (± 15,17)	122,61 (± 13,79)	0,340
CT <sup>a</sup>	172,09 (± 26,24)	175,15 (± 29,77)	169,88 (± 24,03)	0,590
LDL <sup>a</sup>	105,16 (± 22,95)	103,69 (± 23,57)	106,22 (± 23,13)	0,768
HDL <sup>a</sup>	45,41 (± 10,66)	45,84 (± 9,70)	45,11 (± 11,57)	0,854
TG <sup>a</sup>	110,00 (± 93,00)	171,00 (± 105,00)	105,00 (± 78,30)	0,078
Estatina <sup>b</sup>	9 (29,0)	8 (61,5)	1 (5,6)	0,001**
EVA <sup>a</sup>	6,00 (± 4,00)	8,00 (± 3,50)	6,00 (± 4,30)	0,046**
ITB <sup>b</sup>	7 (22,6)	4 (30,8)	3 (16,7)	0,413

**Fonte:** Pereira LCR, et al., 2023. <sup>a</sup>Valores expressos como média (± desvio padrão); <sup>b</sup>Valores expressos como proporção n (%); \*p os valores foram baseados no teste t de Student (variáveis contínuas), teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas assimétricas), ou teste de Fisher (variáveis categóricas); \*\* p < 0.05.

Na **Tabela 2**, pode-se observar 22 participantes com pré-DM ou DM2 (71%) e o restante com normoglicemia. Em relação ao sexo, 27 (87,1%) eram mulheres e quatro homens (12,9%) e não houve diferença estatística entre homens e mulheres quanto à presença de pré-DM ou DM2 e normoglicemia (p=0,560). Os demais dados de associação estão presentes de forma descritiva na **Tabela 2**.

**Tabela 2 -** Comparação dos parâmetros clínicos quanto à presença ou não de disglucemia.

Variável	Geral (n=31)	Pré-DM ou DM2 (n=22)	Normoglicemia (n=9)	p*
Idade <sup>a</sup>	44,19 (± 12,88)	47,23 (± 12,06)	36,78 (± 12,38)	0,038**
IMC <sup>a</sup>	42,44 (± 5,89)	43,07 (± 5,60)	40,89 (± 6,63)	0,359
Tempo de obesidade <sup>a</sup>	22,93 (± 11,01)	25,04 (± 10,67)	17,77 (± 10,67)	0,960
HAS <sup>b</sup>	11 (35,5)	10 (45,5)	1 (11,1)	0,560
CA <sup>a</sup>	124,74 (± 14,36)	127,36 (± 12,88)	118,33 (± 16,53)	0,114
CT <sup>a</sup>	172,09 (± 26,24)	169,81 (± 27,75)	177,66 (± 22,62)	0,459
LDL <sup>a</sup>	105,16 (± 22,95)	102,27 (± 23,95)	112,22 (± 19,79)	0,281
HDL <sup>a</sup>	45,41 (± 10,66)	45,54 (± 8,52)	45,11 (± 5,34)	0,938
TG <sup>a</sup>	110,00 (93,00)	138,50 (± 72,00)	84,00 (± 87,50)	0,057
Estatina <sup>b</sup>	9 (29)	8 (36,4)	1 (11,1)	0,220
PNDS <sup>b</sup>	13 (41,9)	12 (54,5)	1 (11,1)	0,045**
Dor neuropática <sup>b</sup>	17 (54,8)	12 (54,5)	5	1,000
ITB D anormal <sup>b</sup>	5 (16,1)	5 (22,3)	0	0,286
ITB E anormal <sup>b</sup>	6 (19,4)	5 (22,3)	1 (11,1)	0,642

**Fonte:** Pereira LCR, et al., 2023. <sup>a</sup>Valores expressos como média (± desvio padrão); <sup>b</sup>Valores expressos como proporção n (%); \*p com base no teste de Student (variáveis contínuas), teste de Mann-Whitney (variáveis contínuas assimétricas), ou teste de Fisher (variáveis categóricas); \*\* p < 0.05.

Na (**Tabela 2**), pode-se observar que indivíduos mais velhos apresentam mais pré-DM ou DM2 (idade média 47,2 anos, p=0,038). Houve tendência de mais diagnóstico de PNDS entre aqueles com pré-DM ou DM2 (54,5% versus 11,1%, p=0,045). Os demais parâmetros como IMC, tempo de obesidade, perfil lipídico, uso de estatina, dor neuropática, ITB não apresentaram significância estatística.

## DISCUSSÃO

A fisiopatologia da PNDS relacionada à obesidade ainda não está bem esclarecida, mas estudos apontam para um mecanismo multifatorial e intimamente relacionado aos componentes da SM (CALLAGHAN BC, et al., 2016). O presente estudo piloto apresentou uma associação estatisticamente significativa de prevalência de PNDS com pré-DM ou DM2, que já é bem estabelecida na literatura (ALBERS JW e POP-BUSUI R, 2014; GRISOLD A, et al., 2017; POP-BUSUI R, et al., 2017; CALLAGHAN BC, et al., 2016; FELDMAN EL, et al., 2019).

A hiperglicemia crônica por si só, independentemente de outros componentes da SM, está relacionada à patogênese da PNDS, já que todos os tecidos nervosos podem sofrer com glicotoxicidade crônica. A relação causal deve-se ao estresse oxidativo e inflamação, com ativação persistente da proteína C quinase, causando alterações nas neurotrofinas, edema endoneural, redução da saturação de oxigênio epineural e alterações estruturais dos vasos sanguíneos, culminando com danos celulares irreversíveis (PEDROSA H, et al., 2013; POP-BUSUI R, et al., 2017; POP-BUSUI R, et al., 2022).

As mitocôndrias desempenham um papel crucial na morte celular pela ativação de sinais específicos e do sistema de endonuclease. A entrada excessiva de glicose na célula gera um excesso de transporte de elétrons, levando à produção excessiva de oxidantes nas mitocôndrias, com a geração de radicais livres o que reduz os potenciais de ação mitocondriais, causando baixa síntese de energia (ATP) (PEDROSA H, et al., 2013; POP-BUSUI R, et al., 2017).

Essa produção excessiva de partículas reativas, durante o processo glicolítico, induz alterações intracelulares no retículo endoplasmático (RE) e no DNA, provocando alterações funcionais da célula nervosa, visto que o RE é fonte de radicais livres, o que resulta em apoptose e morte celular por autofagia. O suporte neurotrófico também é prejudicado por dano mitocondrial devido à baixa concentração de neurotrofina-3 (NT-3) e fator de crescimento nervoso (PEDROSA H, et al., 2013; CALLAGHAN BC, 2012; POP-BUSUI R, et al., 2017).

O controle glicêmico não está baseado apenas em valores de HbA1c e sim na redução da variabilidade glicêmica, que pode constituir um aditivo ou até mesmo um melhor preditor de complicações microvasculares, incluindo neuropatia periférica (CARMICHAEL J, et al., 2021; ZHOU Z, et al., 2020).

A obesidade, isoladamente ou juntamente com o DM ou pré-DM, perpetua um ciclo de estado pró inflamatório com desequilíbrio metabólico, hiperglicemia, dislipidemia levando à disfunção mitocondrial, subsequente estresse oxidativo e até a isquemia (CALLAGHAN BC e FELDMAN EL, 2013; SASAKI H, et al., 2020; POP-BUSUI R, et al., 2022).

Em estudos transversais de pessoas com e sem DM2 em populações dos EUA, China e da Holanda, observou-se que marcadores de obesidade (peso, CA e IMC) são fatores de risco potenciais para PNDS (ANDERSEN ST, et al., 2018). Quanto maior o tempo de exposição a esse ciclo inflamatório, maiores serão os danos (SASAKI H, et al., 2020). Essa correlação do tempo de obesidade com a prevalência de PNDS, foi verificada no presente estudo, com média de 29 anos de tempo de obesidade.

A dislipidemia também tem mostrado importante papel na fisiopatologia da PNDS associada à obesidade, principalmente naqueles sujeitos que já possuem pré-DM (ANDERSEN ST, et al., 2018; GRISOLD A, et al., 2017; CALLAGHAN BC e FELDMAN EL, 2013; PEDROSA H, et al., 2013).

Os ácidos graxos livres podem causar dano direto às células de Schwann e promover a liberação de citocinas inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos (PEDROSA H, et al., 2013). As partículas de LDL podem ser modificadas por oxidação ou glicação que levam a estresse oxidativo, lesão mitocondrial e apoptose de neurônios (CALLAGHAN BC, et al., 2020; CALLAGHAN BC e FELDMAN EL, 2013; PEDROSA H, et al., 2013).

Em um estudo coorte com duração de 52 semanas, com 427 sujeitos com DM e presença de neuropatia diabética leve a moderada, mostrou que valores elevados de triglicérides estavam relacionados com a perda da densidade das fibras mielinizadas do nervo sural, apoiando a hipótese que a hiperlipidemia é fundamental

na progressão da neuropatia diabética (WIGGIN TD, et al., 2009; GRISOLD A, et al., 2017). Entretanto, no presente estudo piloto não foi observada associação da dislipidemia com a prevalência de PNDS na obesidade, incluindo hipertrigliceridemia.

O presente estudo piloto sugeriu uma tendência de associação entre o uso de estatina e a prevalência de PNDS. Essa associação já foi relatada por Gaist D, et al. (2002) que realizaram estudo caso-controle em 166 participantes e observaram um risco de PNDS em usuários de estatinas. O risco aumentou consideravelmente com o uso por mais de dois anos.

Uma possível hipótese para essa associação é que o uso das estatinas reduziria as concentrações sanguíneas de colesterol, que é um importante componente das membranas celulares. Essa alteração da integridade da membrana poderia comprometer a função dos nervos periféricos (ANDERSON JL, et al., 2005; GAIST D, et al., 2002).

Entretanto, deve-se lembrar que usuários crônicos de estatina costumam ter diversas comorbidades, entre elas a dislipidemia, pré-DM ou DM2 e obesidade, que possuem relação com a lesão neural. Por isso, não há como estabelecer com absoluta certeza se há relação causal entre o uso de estatinas e o desenvolvimento de neuropatia periférica (GAIST D, et al., 2002).

Foi possível observar a associação de indivíduos mais velhos com maior prevalência de PNDS (idade média 54,5 versus 36,8 anos). Essa associação também foi vista em estudo nos EUA, realizado para avaliar a prevalência de PNDS e DAP relacionada à idade (GREGG EW, et al., 2004).

A prevalência de PNDS aumentou de 8,1% na faixa etária entre 40 a 49 anos para 34,7% na faixa etária  $\geq 80$  anos (GREGG EW, et al., 2004). Em outro grande estudo, com cerca de 1.172 participantes com DM, avaliados para PNDS, constatou-se que aqueles que desenvolveram neuropatia em aproximadamente dez anos de acompanhamento, eram em média mais velhos (CARMICHAEL J, et al., 2021; TEFAYE S, et al., 2005).

Entre as limitações encontradas em nosso estudo, a de maior relevância foi a amostra reduzida. O fato de os participantes serem avaliados durante as consultas de rotina, com alta demanda ambulatorial, concorreu para uma avaliação de apenas três pacientes em cada consulta.

O número de indivíduos incluídos com obesidade e sem DM2 ou pré-DM foi baixo e isso pode ser provavelmente decorrente de que o POLO-UENDO-HRT-SES-DF é uma referência histórica consolidada para pessoas com diabetes e o ambulatório de atendimento para obesidade isolada é de implementação recente. Dessa forma, ampliação da amostra se faz necessário, considerando-se que o rastreamento de PNDS em indivíduos com obesidade tem sido alvo de grande interesse na literatura e não há, ainda, dados acerca desta estratégia no nosso país.

A PNDS é uma causa de incapacidade significativa, com carga significativa de custos à saúde e elevada morbidade, principalmente devido à associação com a dor, maior risco de quedas e redução da qualidade de vida (ANDERSEN ST, et al., 2018; JENSEN TS, et al., 2021; CARMICHAEL J, et al., 2021).

## CONCLUSÃO

Já é bem estabelecida na literatura a íntima associação do DM com a PNDS e dados mais recentes têm focado e demonstrado a associação com a obesidade, considerada como a segunda causa metabólica de PNDS e também a dislipidemia. Contudo, a investigação ainda não é realizada de forma rotineira. Sendo que a progressão para PNDS pode ser retardada pelo controle intensivo dos componentes da síndrome metabólica, principalmente controle glicêmico e perfil lipídico. Neste estudo piloto, com base em avaliação clínica e uso de um app para PNDS, verificamos que o fenótipo clínico aponta para a associação de PNDS e obesidade em indivíduos mais velhos, com mais longa duração da doença, presença de pré-DM ou DM2, em tratamento para dislipidemia e com escore mais alto para dor neuropática pela EVA. No entanto, o perfil precisa ser consolidado em uma amostra maior. É relevante o alerta, pela primeira vez em nosso meio, para a necessidade de rastreamento de PNDS em pessoas com obesidade.

**REFERÊNCIAS**

1. ABBOTT CA, et al. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the UK. *Diabetes Care*, 2011; 34(10): 2220-2224.
2. ALBERS JW e POP-BUSUI R. Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments, and Subtypes. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2014; 14(8): 473.
3. ANDERSEN ST, et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*, 2018; 41(5): 1068-1075.
4. ANDERSON JL, et al. Do Statins Increase the Risk of Idiopathic Polyneuropathy? *The American Journal of Cardiology*, 2005; 95(9): 1097-1099.
5. CALLAGHAN BC, et al. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia*, 2020; 63(5): 891-897.
6. CALLAGHAN BC, et al. Distal Symmetric Polyneuropathy. *JAMA*, 2015; 314(20): 2172.
7. CALLAGHAN BC, et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care*, 2016; 39(5): 801-807.
8. CALLAGHAN BC, et al. Better diagnostic accuracy of neuropathy in obesity: A new challenge for neurologists. *Clinical Neurophysiology*, 2018; 129(3): 654-662.
9. CALLAGHAN BC e FELDMAN EL. The metabolic syndrome and neuropathy: Therapeutic challenges and opportunities. *Annals of Neurology*, 2013; 74(3): 397-403.
10. CARMICHAEL J, et al. Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12.
11. FELDMAN EL, et al. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019; 5(1): 41.
12. GAIST D, et al. Statins and risk of polyneuropathy: A case-control study. *Neurology*, 2002; 58(9): 1333-1337.
13. GREGG EW, et al. Prevalence of Lower-Extremity Disease in the U.S. Adult Population  $\geq 40$  Years of Age With and Without Diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27(7): 1591-1597.
14. GRISOLD A, et al. Mediators of diabetic neuropathy. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 2017; 24(2): 103-111.
15. BRANSPEDI, 2019. Sistema brasileiro para avaliação de risco de ulceração em pés diabéticos. Disponível em: <http://www.sistemabranspedi.com.br>. Acessado em: 10 de fevereiro de 2022.
16. JENSEN TS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*, 2021; 144(6): 1632-1645.
17. BRASIL. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico-VIGITEL. Ministério da Saúde. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/>. Acessado em: 20 de outubro de 2022.
18. 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*, 2005; 49(6): 944-950.
19. PEDROSA H, et al. Neuropatias e Pé Diabético. 2 ed. São Paulo: AC Farmacêutica – Grupo Editorial Nacional, 2013; 229-243p.
20. POP-BUSUI R, et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *ADA Clinical Compendia*, 2022; 2022(1): 1-32.
21. POP-BUSUI R, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017; 40(1): 136-154.
22. RODACKI M, et al. Classificação do diabetes. In *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas*, 2022.
23. SASAKI H, et al. Spectrum of diabetic neuropathies. *Diabetology International*, 2020; 11(2): 87-96.
24. TESFAYE S, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 2005; 352(4): 341-350.
25. WIGGIN TD, et al. Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy. *Diabetes*, 2009; 58(7): 1634-1640.
26. ZHOU Z, et al. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovascular Diabetology*, 2020; 19(1): 102.