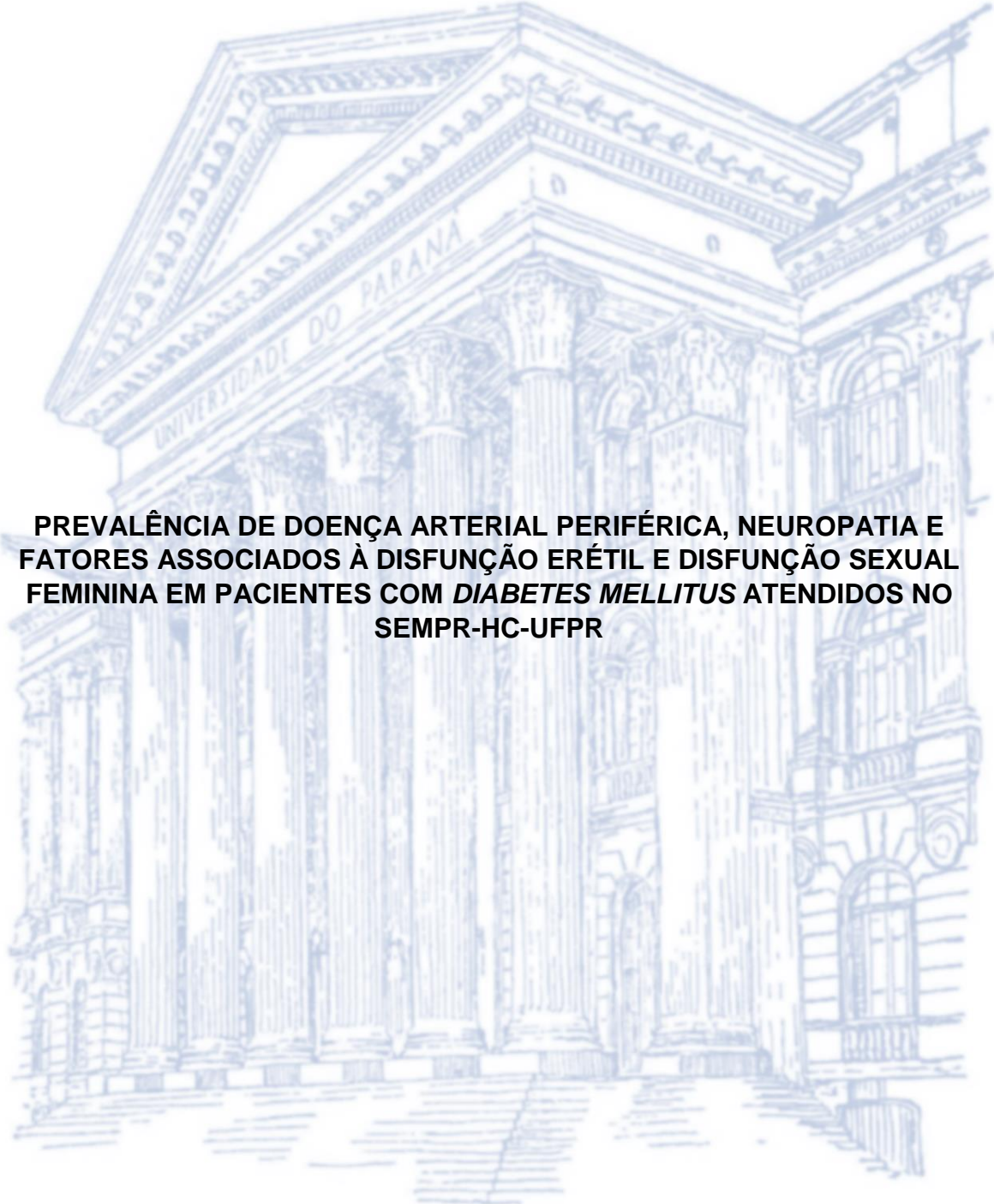


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GISLAINE BONETE DA CRUZ



PREVALÊNCIA DE DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, NEUROPATIA E FATORES ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO ERÉTIL E DISFUNÇÃO SEXUAL FEMININA EM PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS* ATENDIDOS NO SEMPR-HC-UFPR

CURITIBA

2017

GISLAINE BONETE DA CRUZ

PREVALÊNCIA DE DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, NEUROPATIA E FATORES ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO ERÉTIL E DISFUNÇÃO SEXUAL FEMININA EM PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS*

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Fisiologia no Curso de Pós-Graduação em Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Lavezzo Dias

CURITIBA

2017

Universidade Federal do Paraná
Sistema de Bibliotecas

Cruz, Gislaine Bonete da

Prevalência de doença arterial periférica, neuropatia e fatores associados à disfunção erétil e disfunção sexual feminina em pacientes com *Diabetes Mellitus* atendidos no SEMPRA-HC-UFPR. / Gislaine Bonete da Cruz. – Curitiba, 2017.

102 f.: il. ; 30cm.

Orientador: Fernando Augusto Lavezzo Dias

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

1. Diabetes 2. Doença arterial periférica 3. Neuropatia 4. Disfunção sexual fisiológica I. Título II. Dias, Fernando Augusto Lavezzo III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

CDD (20. ed.) 616.462



Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Setor de Ciências Biológicas
Departamento de Fisiologia
Programa de Pós-Graduação em Fisiologia



PARECER

Os abaixo-assinados, membros da Banca Examinadora da Defesa de Dissertação de Mestrado, a qual se submeteu **GISLAINE BONETE DA CRUZ** para fins de obter o título de Mestre em Fisiologia pela Universidade Federal do Paraná, são de parecer unânime à APROVADA da acadêmica.

A obtenção do título está condicionada à implementação das correções sugeridas pelos membros da banca examinadora e ao cumprimento integral das exigências estabelecidas no Regimento interno deste Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 06 de novembro de dois mil e dezessete.

Parecer (Aprovada/Reprovada)	Nome	Assinatura
<i>APROVADA</i>	Professora Doutora Rubneide Barreto Silva Gallo UFPR- Membro Titular	<i>Rubneide Gallo</i>
<i>APROVADA</i>	Professor Doutor Anderson Joel Martino Andrade UFPR - Membro Titular	<i>Anderson Martino</i>
<i>APROVADA</i>	Professor Doutor Fernando Augusto Lavezzo Dias UFPR - Orientador e Presidente da Banca Examinadora	<i>Fernando Lavezzo</i>

AGRADECIMENTOS

É realmente muito difícil agradecer em tão poucas linhas todas as pessoas que já passaram pela minha vida e que de alguma forma me ajudaram a ser quem sou e a chegar onde cheguei, se fosse listar aqui todos os nomes, provavelmente o espaço não seria suficiente, por isso, agradeço a todos que não tiveram seus nomes aqui citados.

Primeiramente, quero agradecer aos meus pais por todo o apoio que sempre depositaram em minha vida acadêmica e profissional, por acreditarem em mim e fazerem o que esteve ao alcance para me proporcionar oportunidades que eles mesmos não tiveram na vida.

Agradeço à CAPES pelo apoio financeiro e ao PPG FISILOGIA, assim como todos os professores e funcionários do programa.

Gostaria de agradecer, de modo especial, ao Prof. Dr. Fernando A. Lavezzo Dias, por ter me orientado neste trabalho e pela oportunidade de poder estudar a fisiologia de uma forma integrada. Fico grata pela sua dedicação e confiança em mim, acreditando sempre no meu sucesso. Agradeço, também, à todos os meus amigos do Lab Cardio, e de outros Laboratórios do PPG, pela companhia de todos os dias, pelos conhecimentos e experiências compartilhadas, pelas festas e pela amizade.

Agradeço, também, à coordenação do SEMPR-HC-UFPR, pelo apoio e colaboração com o projeto. Agradeço ao Rodrigo, secretário do serviço, por sempre estar disponível para ajudar-nos no que fosse necessário, e aos médicos responsáveis pelo serviço, Rosângela Réa e Vicente Andrade, que nos apoiaram desde a fase de idealização até a execução deste projeto.

Muito do que sou hoje foi devido à formação pessoal e profissional que o Programa Bom Aluno me proporcionou. Por isso, agradeço a todos os profissionais que me acompanharam durante várias etapas em minha vida, me aconselhando e me preparando para ser uma profissional que realmente possa fazer a diferença, mesmo que pequena, em nosso mundo.

Por fim, gostaria de agradecer a meu namorado, Cristian, pela paciência e companheirismo, por acreditar e incentivar cada fase de minha vida acadêmica e profissional, por me apoiar nos momentos difíceis, e estar comigo nos momentos mais especiais.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”

Cora Coralina

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

O mau controle glicêmico em pacientes com *Diabetes Mellitus* (DM) está associado ao desenvolvimento de comorbidades como a Doença Arterial Periférica (DAP), Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC), Neuropatia Periférica (NP), Disfunção Erétil (DE) e Sexual Feminina (DSF). Essas comorbidades compartilham princípios fisiopatológicos comuns, como o dano endotelial e neural causado, principalmente, pelo stress oxidativo como consequência da hiperglicemia. Contudo, a associação entre essas patologias e os fatores clínicos que as influenciam, assim como a sua relação com a disfunção do controle autonômico ainda não é clara. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de DAP, NAC, NP, DE e DSF e os fatores clínicos associados à DE e DSF em pacientes diabéticos do tipo II (DM2) atendidos em um hospital de referência em diabetes do Paraná (SEMPR-UFPR), que atende a população de Curitiba e região metropolitana. Para as avaliações clínicas foram utilizados os seguintes testes: índice Tornozelo-braquial (ITB); sensibilidade tátil com monofilamento de 10g; análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC); Testes de Ewing (Respiração Profunda, Razão 30/15, Valsalva e Hipotensão Ortostática). Para avaliação da claudicação foi utilizado o questionário de Edimburgo, para disfunção erétil o Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) e para disfunção sexual feminina o Índice de Função Sexual Feminina (IFSF). A prevalência de DAP foi de 13,4% (destes apenas 22% apresentaram claudicação); de NAC precoce 12,6% e NAC definitiva 6,3%; de DE 55,2% e DSF 61,1%. Houve alta prevalência combinada de DSF com DAP (80%) e NAC (60%). Pacientes com DAP possuíam maior idade ($p < 0,001$) e piores índices de respostas autonômicas durante o teste de respiração profunda ($p = 0,025$). Além disso, menores valores de ITB se correlacionaram com maior idade ($\rho = -0,21$; $p = 0,01$), maior IMC ($r = -0,21$; $p = 0,01$) e menor resposta nos testes de respiração profunda ($\rho = 0,185$; $p = 0,04$) e valsalva ($r = 0,40$; $p = 0,002$). Pacientes com NAC apresentaram maiores índices de IMC ($p = 0,011$) e HbA1c ($p = 0,046$). A função erétil se correlacionou com rMSSD ($\rho = 0,698$; $p = 0,006$), LF ($\rho = 0,539$; $p = 0,047$), HF ($\rho = 0,691$; $p = 0,006$) e SD1 ($\rho = 0,698$; $p = 0,006$) e esses índices também foram menores em homens que apresentaram DE ($p = 0,018$; 0,036; 0,026; 0,018; respectivamente). Com isso, pôde-se observar que o controle autonômico parece estar prejudicado em pacientes com DAP e principalmente em homens com DE. A ereção peniana é dependente do ramo parassimpático do sistema nervoso, e a DM parece influenciar de modo principal esse ramo no homem com DE. Parece haver, ainda, uma correlação, mesmo que fraca, entre a modulação simpato-vagal e presença de DAP. Em conclusão, houve considerável prevalência de DAP e NAC assintomática em DM2, o que demonstra a importância da avaliação destas doenças, mesmo antes do desenvolvimento de sintomas. Além disso, pacientes com DE apresentaram prejuízo no controle autonômico, o que demonstra a importância de avaliação de DE em pacientes com disfunção autonômica, e vice-versa.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus* tipo 2, Doença Arterial Periférica, Neuropatia Diabética, Disfunção Erétil, Disfunção Sexual Fisiológica

ABSTRACT

The poor glycemic control presents in some diabetic patients is associated with the development of comorbidities such as Peripheral Arterial Disease (PAD), Cardiac Autonomic Neuropathy (CAN), Peripheral Neuropathy (PN), Erectile Dysfunction (ED) and Female Sexual Dysfunction (FSD). These comorbidities share common pathophysiological pathways, such as endothelial and neural damage, mainly due to oxidative stress caused by hyperglycemia. Nevertheless, the association between these conditions and the etiological factors influencing them, as well as their relation to autonomic control dysfunction is still unclear. The aim of this study was to determine the prevalence of PAD, CAN, PN, ED and FSD, and the clinical factors associated to ED and FSD, in type II diabetic subjects (DM2), treated at a diabetes referral center in Paraná (SEMPR-UFPR), which serves de population of Curitiba and metropolitan area. For the clinical evaluations the following tests were used: Ankle-brachial index (ABI); tactile sensitivity using 10g monofilament; Heart Rate Variability (HRV) analysis; Ewing tests (Deep Breathing, 30:15 ratio, Valsalva maneuver and Orthostatic Hypotension). For the evaluation of claudication the Edimburgh Claudication Questionnaire was used, for ED and FSD the International Erectile Function Index (IIFE) and the Female Sexual Function Index (IFSF) were used; respectively. Prevalence of PAD was 13.4% (only 22% of those presented claudication; prevalence of early CAN was 12.6% and definite CAN 6.3%; prevalence of DE and DSF were 55.2% and 61.1%; respectively. Combined prevalence was high for DSF and PAD (80%) and DSF and CAN (60%). Patients with PAD had older age ($p = <0.001$) and worst indexes of autonomic responses during the deep breath test ($p = 0.025$). Additionally, lower values of ABI correlated with higher age ($\rho = -0.21$, $p = 0.01$), higher BMI ($r = -0.21$, $p = 0.01$) and lower response in deep breathing test ($r = 0.185$, $p = 0.04$) and Valsalva maneuver ($r = 0.40$, $p = 0.002$). Patients with CAN had higher BMI ($p = 0.011$) and HbA1c ($p = 0.046$). Erectile function correlated with rMSSD ($\rho = 0.698$, $p = 0.006$), LF ($\rho = 0.539$, $p = 0.047$), HF ($\rho = 0.691$, $p = 0.006$) and SD1 ($\rho = 0.698$, $p = 0.006$), and these indexes were also lower in men who presented ED ($p = 0.018$, 0.036 , 0.026 , 0.018 , respectively). Therefore, it can be observed that the autonomic control seems to be impaired in patients with PAD and especially in men with ED. Penile erection is dependent on the parasympathetic branch of nervous system and DM seems to mainly influence this branch in man with ED. In addition, there seems to be an association, although weak, between sympathovagal modulation and the presence of DAP. In conclusion, this study demonstrated considerable prevalence of asymptomatic PAD and CAN in DM2 patients, which bring awareness in screening this diseases before the development of symptoms. In addition, patients with ED had poor autonomic control, which demonstrate the necessity of screening ED in DM2 patients with autonomic dysfunction, and vice-versa.

Key Words: Diabetes Mellitus type 2, Peripheral Artery Disease, Diabetic Neuropathy, Erectile Dysfunction, Physiologic Sexual Dysfunction

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FISIOPATOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES DO DIABETES	24
FIGURA 2 - SEQUÊNCIA PADRONIZADA DE APLICAÇÃO DOS TESTES E QUESTIONÁRIOS	39
FIGURA 3 – RISCO RELATIVO PARA COMORBIDADES ASSOCIADAS AO <i>DIABETES MELLITUS</i> EM PACIENTS COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	63
FIGURA 4 - RISCO RELATIVO PARA COMORBIDADES ASSOCIADAS AO <i>DIABETES MELLITUS</i> EM PACIENTS COM NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDÍACA ATENDIDOS NO SEMPR-UFPR.....	63

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1– PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS AO <i>DIABETES MELLITUS</i> NA AMOSTRA GERAL E EM SUBGRUPOS DIVIDIDOS POR SEXO AVALIADOS EM PACIENTES ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR.....	54
GRÁFICO 2 – PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS AVALIADAS EM PACIENTES DIABÉTICOS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR.....	55

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA CLASSIFICAÇÃO DOS TESTES DE EWING E HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA.....	44
TABELA 2 – ESCORES DOS DOMÍNIOS DO ÍNDICE DE FUNÇÃO SEXUAL FEMININA.....	49
TABELA 3 - DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS DE PACIENTES DIABÉTICOS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR.....	52
TABELA 4 - COMORBIDADES E MEDICAMENTOS EM USO POR PACIENTES DIABÉTICOS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR.....	52
TABELA 5 - ANÁLISE DOS DADOS DOS DOMÍNIOS DO QUESTIONÁRIO IIFE AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICOS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR.....	54
TABELA 6 – ANÁLISE DOS DADOS DOS DOMÍNIOS DO QUESTIONÁRIO IFSF AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICAS ATENDIDAS PELO SEMPR-UFPR.....	55
TABELA 7 - ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA AMOSTRA GERAL EM NO SUBGRUPO DE SUJEITOS QUE NÃO FAZEM USO DE β -BLOQUEADORES E/OU BLOQUEADORES DE CANAIS DE Ca^{2+}	56
TABELA 8 - ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO DM E DADOS CLÍNICOS E ANTROPOMÉTRICOS.....	57
TABELA 9 - ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO DM E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	58
TABELA 10 – COMPARAÇÃO ENTRE PREVALÊNCIA DAS COMORBIDADES ASSOCIADAS AO DM AVALIADAS EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR.....	58
TABELA 11 – COMPARAÇÃO ENTRE DADOS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	

AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICOS COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA ATENDIDOS PELO SEMPR UFPR.....	59
TABELA 12 - COMPARAÇÃO ENTRE DADOS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICOS COM NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDÍACA ATENDIDOS PELO SEMPR UFPR.....	60
TABELA 13 - COMPARAÇÃO ENTRE DADOS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICOS COM DISFUNÇÃO ERÉTIL ATENDIDOS PELO SEMPR UFPR.....	61
TABELA 14 - COMPARAÇÃO ENTRE DADOS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICAS COM DISFUNÇÃO SEXUAL FEMININA ATENDIDAS PELO SEMPR UFPR.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	-Associação Americana de Diabetes
ABESO	-Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
AGEs	-Produtos Finais da Glicação Avançada (<i>Advanced glycation end products</i>)
AHA	-Associação Americana do Coração (<i>American Heart Association</i>)
DAG	-Diacilglicerol
DAP	-Doença Arterial Periférica
DE	-Disfunção Erétil
DM	- <i>Diabetes Mellitus</i>
DM2	- <i>Diabetes Mellitus</i> do tipo 2
DSF	-Disfunção Sexual Feminina
ECG	-Eletrocardiograma
eNOS	-Óxido Nítrico Sintase Endotelial (<i>endothelial nitric oxide synthase</i>)
ET-1	-Endotelina-1
GAPDH	-Gliceroldeído-3-fosfato-dehidrogenase
HbA1c	-Hemoglobina Glicada
HDL	-Lipoproteína de alta densidade (<i>High density lipoprotein</i>)
HF	-High Frequency
IIFE	-Índice Internacional de Função Erétil
IFSF	-Índice de Função Sexual Feminina
IMC	-Índice de Massa Corporal
ITB	-Índice Tornozelo-braquial
LDL	-Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low density lipoprotein</i>)
LF	-Low Frequency
NADPH	-Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NAC	-Neuropatia Autonômica Cardíaca
ND	-Neuropatia Diabética
nNOS	-Óxido Nítrico Sintase Neuronal (<i>neuronal nitric oxide synthase</i>)

NOS	-Óxido Nítrico Sintase (<i>nitric oxide synthase</i>)
NN50	-Número de intervalos RR com duração maior de 50ms
NP	-Neuropatia Periférica
O-GlcNac	-Reação de O-glicoNAcilação
OMS	-Organização Mundial da Saúde
ON	-Óxido Nítrico
OR	-Odds-Ratio
PA	-Pressão Arterial
PCR	-Proteína C Reativa
PKC	-Proteína quinase C
pNN50	-Porcentagem de intervalos com duração maior que 50 ms
RAGEs	-Receptores de produtos finais da glicação avançada (<i>Receptors for Advanced glycation end products</i>)
ROS	-Espécies Reativas de Oxigênio (<i>Reactive oxygen species</i>)
rMSSD	-Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R normais adjacentes
SBD	-Sociedade Brasileira de Diabetes
SDNN	-Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo
TSH	-Hormônio estimulante da Tireóide (<i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
VFC	-Variabilidade da Frequência Cardíaca

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 DIABETES MELLITUS E SUAS COMPLICAÇÕES	19
2.1.1 Fisiopatologia das complicações do Diabetes Mellitus	21
2.2 COMPLICAÇÕES DO DIABETES	24
2.2.1 Neuropatia Diabética	24
2.2.1.1 Neuropatia Periférica	25
2.2.1.2 Neuropatia Autonômica Cardíaca	27
2.2.2 Disfunção Erétil	29
2.2.3 Disfunção Sexual Feminina	31
2.2.4 Doença Arterial Periférica	32
2.3 JUSTIFICATIVA	34
2.4 OBJETIVOS	35
2.4.1 Objetivo Geral	35
2.4.2 Objetivos Específicos	35
3. MATERIAIS E MÉTODOS	37
3.1 SUJEITOS	37
3.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DADOS CLÍNICOS	37
3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	38
3.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	39
3.4.1 Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC)	39
3.4.1.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e Eletrocardiograma (ECG)	40
3.4.1.2 Testes de Ewing	42
3.4.2 Sinais de Neuropatia Periférica (NP)	45
3.4.2.1 Monofilamento de 10g	45
3.4.3 Doença Arterial Periférica (DAP)	45
3.4.3.1 Índice Tornozelo-Braquial (ITB)	46
3.4.3.2 Questionário de Claudicação de Edimburgo	46
3.4.4 Função Sexual Masculina e Feminina	47
3.4.4.1 Índice Internacional da Função Erétil (IIFE)	47
3.4.4.2 Índice de Função Sexual Feminina (IFSF)	48

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
4. RESULTADOS.....	51
5. DISCUSSÃO	64
REFERÊNCIAS.....	72
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.....	85
APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO	88
ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO DE CLAUDICAÇÃO DE EMDIMBURGO	89
ANEXO 2 - ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL (IIFE).....	90
ANEXO 3 – ÍNDICE DE FUNÇÃO SEXUAL FEMININA (IFSF)	93
ANEXO 4 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	97

1 INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma das doenças que mais atinge a população brasileira. Além de causar diminuição da qualidade de vida, essa patologia causa consequências prejudiciais ao sistema cardiovascular (Doença Arterial Periférica), sistema nervoso autônomo (Neuropatia Autonômica Cardíaca) e sensitivo (Neuropatia Periférica), e sistema genito-urinário (Disfunção Erétil e Sexual Feminina). Essas comorbidades compartilham da mesma fisiopatologia, causada, principalmente, pelo dano endotelial e neural encontrado no paciente diabético, devido ao stress oxidativo gerado pela hiperglicemia (SHAH et al, 2016).

O paciente com DM tem uma maior predisposição à formação de aterosclerose, o que pode causar a Doença Arterial Periférica (DAP), cujo principal teste indicado para diagnóstico é o Índice Tornozelo-Braquial (ITB), sendo que valores $\leq 0,9$ são indicativos de DAP (ACC/AHA, 2006). Há poucos estudos de prevalência no Brasil, porém há indícios de que a maioria dos casos é assintomática. Há relação entre presença de aterosclerose e Disfunção Erétil (DE), porém a associação entre essa disfunção e ITB abaixo de 0,9 ainda é controversa. Em mulheres não há estudos correlacionando presença de disfunção sexual e DAP através do ITB, apenas via auto-relato, demonstrando pior função sexual em indivíduos com DAP (MCCALL-HOSENFIELD et.al., 2008).

A Neuropatia Periférica (NP) também é muito comum em pacientes diabéticos, sendo o principal fator no desenvolvimento de úlceras (VINIK et al, 1992; BOULTON et al, 2015). A sua avaliação anual é indicada, assim como a avaliação da Neuropatia Autonômica Cardíaca, especialmente na presença de DM. O Balanço entre o sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático pode ser avaliado pela Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), técnica que capta a oscilação da frequência cardíaca através do Eletrocardiograma e transforma em índices que medem a atividade desses dois sistemas, avaliando a habilidade de resposta do coração frente ao repouso e perturbações do meio interno e externo (BOULTON et al, 2005). Pacientes com DM apresentam diminuição de VFC, inclusive com associação significativa à DAP, demonstrando que pacientes diabéticos com DAP apresentam VFC menor, comparado aos pacientes diabéticos sem DAP (CANANI et al, 2013).

O sistema nervoso autônomo parassimpático parece ter papel estimulante na excitação sexual, enquanto o simpático inibe essa fase, tanto em homens quanto em mulheres (HATZIMURADIS et al, 2014). Alguns estudos demonstraram alteração na VFC, inferindo que pacientes com DE (LEE et al, 2011) e Disfunção Sexual Feminina (DSF) (STANTON et al, 2015) sem DM apresentaram diminuição da atividade parassimpática. Contudo, os resultados são inconclusivos, uma vez que não dá estudo que tenha realizado essa associação somente em pacientes diabéticos.

Portanto, a DAP em pacientes diabéticos foi pouco investigada e não há um consenso em relação a sua prevalência e riscos associados no Brasil, assim como a Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC) e NP. Há, ainda, uma escassez de estudos brasileiros com pacientes diabéticos que avaliem a associação entre DE e DAP, NAC e NP e fatores de risco para essas doenças, assim como pouca abordagem com a população diabética feminina com disfunção sexual. Uma associação entre essas patologias tornaria o diagnóstico e encaminhamento para o tratamento mais precoce, o que preveniria o agravamento dessas complicações do DM. Por isso, o presente estudo tem por objetivo avaliar a prevalência de DAP, NAC, NP e fatores de associação com DE e DSF na população diabética atendida no Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Paraná (SEMPR-HC-UFPR).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DIABETES MELLITUS E SUAS COMPLICAÇÕES

O *Diabetes Mellitus* (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas. Há vários tipos de DM, sendo que a classificação é realizada de acordo com a sua etiologia e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) segue a recomendação da Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), as quais classificam o DM em Tipo 1, Tipo 2 (DM2), Gestacional e Pré-Diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2016; American Diabetes Association ,2015).

O Diabetes do tipo 1 é caracterizado por destruição das células beta pancreáticas, que levam a uma deficiência de insulina. Essa destruição pode ser imunomediada, presente em 5 a 10% dos casos de DM, ou idiopática, na qual não há uma etiologia conhecida, o que torna difícil estimar a prevalência (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016)

O Diabetes Gestacional é uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se iniciou durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes mellitus franco. O DMG se associa tanto a resistência à insulina quanto a deficiência nas células beta, e está presente em cerca de 7% das gestações no Brasil. Já a categoria Pré-diabetes corresponde aqueles indivíduos que possuem valores de glicose em jejum aumentados e tolerância à glicose diminuída, porém não alcança o mínimo estipulado para o diagnóstico de DM2 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

O DM2 é a forma mais frequente, presente em 90 a 95% dos casos de DM, segundo a SBD. Nessa classificação de DM há um defeito na ação e secreção de insulina e na regulação hepática de produção de glicose. Na fase pré-clínica já é possível verificar resistência à insulina e alteração nas células beta do pâncreas. Pode ser causada por fatores genéticos e ambientais, como sedentarismo e envelhecimento, assim como dieta rica em gordura, que pode levar a síndrome metabólica e conseqüentemente ao desenvolvimento de DM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

O DM2 é diagnosticado de acordo com exames laboratoriais, sendo os critérios: glicemia em jejum ≥ 126 ou tolerância à glicose (glicemia após 2h de ingestão de 75g de glicose) ≥ 200 . Também é considerado diagnóstico de DM2 o exame de Glicemia Casual (aferida a qualquer momento do dia) ≥ 200 associada a sintomas como poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). Além disso, a Hemoglobina Glicada (HbA1c) também é um critério de diagnóstico, uma vez que reflete uma média de exposição glicêmica por semanas, ao contrário da glicemia de jejum, que reflete a glicemia transitória (NATHAN et al, 2008; THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 2003). A SBD, assim como a ADA, considera diabético indivíduos com valores acima de 6,5% de HbA1c (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016; ADA, 2015).

Segundo a OMS, o Diabetes é uma das doenças que mais aumentou a prevalência, comparando o período de 1980 até 2014. Na região do Mediterrâneo, a prevalência passou de 5,9 para 13,7%, e na região das Américas, de 5 para 8,3% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O DM2 é uma das Doenças Crônicas Não-Transmissível mais comum entre os brasileiros, atingindo cerca de 6% da população, em um estudo realizado em todas as capitais do Brasil (MALTA et al., 2015). Dessa amostra (n=60.202), 7% dos indivíduos com DM declararam um grau de limitação intenso ou muito intenso nas atividades de vida diária. Além disso, as mulheres referiram maior presença de DM (7%) do que os homens (5,4%) (MALTA et.al., 2015).

Segundo o relatório da OMS (2016), complicações causadas pela glicemia acima do nível considerado ótimo, mesmo que não tenha atingido o nível para diagnóstico de diabetes, foram responsáveis por cerca de 2,2 milhões de mortes.

Há várias comorbidades associadas ao DM, como deficiência na filtração glomerular, hipertensão, doença cerebrovascular, como o acidente vascular encefálico, doença cardiovascular, como o Infarto e doença vascular periférica (PANTALONE et al., 2015) lesões nervosas, falência renal e perda de visão (OMS, 2016). Adultos com diabetes tem 2 ou 3 vezes mais risco de desenvolver doenças cardiovasculares, comparado à adultos sem DM (SAWAR, 2010).

2.1.1 Fisiopatologia das complicações do *Diabetes Mellitus*

Uma das principais características do DM2 é a hiperglicemia e a resistência à insulina. Alguns tecidos são menos capazes de aumentar a taxa de captação de glicose em uma situação de hiperglicemia, como por exemplo os tecidos endoteliais, enquanto que células que não são susceptíveis às disfunções hiperglicêmicas aumentaram essa taxa, diminuindo, assim, a glicemia no sangue (KAISER et al., 1993).

Um aumento da glicemia pode levar a alterações em mecanismos celulares, na mitocôndria, por exemplo, aumentando a oxidação do piruvato, intensificando o fluxo de elétrons na cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria, o que eleva o gradiente de voltagem até um limiar. Nesse limiar, há o bloqueio de troca em um dos complexos (III), o que impede a progressão dos elétrons para os outros complexos. Assim, os elétrons retornam para a coenzima Q, a qual doa cada elétron para uma molécula de oxigênio, formando o superóxido. Esse superóxido irá, posteriormente, formar outras moléculas, chamadas de espécies reativas de oxigênio (ROS) (TRUMPOWER et al, 1990; SHAH E BROWNLEE, 2016).

O aumento da produção de ROS inibe a atividade da enzima Gliceroldeído-3-fosfato-dehidrogenase (GAPDH), responsável pela catalização de uma das fases da glicólise, em que o gliceraldeído-3-fosfato é convertido em 1,3-difosfoglicerato, o que leva ao acúmulo das substâncias formadas nas etapas anteriores da glicólise, o gliceroldeído-3-fosfato, a frutose-6-fosfato e a própria glicose (INOBUCHI et al., 1992; SHAH E BROWNLEE, 2016).

Cada uma dessas moléculas é desviada da cadeia da glicólise e formam as vias supracitadas que são as principais causas das complicações encontradas no diabetes.

O aumento da glicose na cadeia da glicólise leva a um desvio pela via do Polioliol. Algumas enzimas, como a aldose reductase, estão presentes no tecido de nervos, vasos, retina e glomérulos. Elas são responsáveis por reduzir substratos em álcool (polioliol) através do cofator nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Por exemplo, a glicose é convertida em sorbitol pela enzima aldose reductase, e o sorbitol oxidado em frutose pela enzima sorbitol dehidrogenase. O aumento da glicemia leva ao aumento dessas reações de redução-oxidação, gerando estresse devido ao consumo aumentado de NADPH (RAMASAMY et al, 2010).

A inibição do GAPDH devido ao aumento da produção de ROS leva ao aumento de gliceroldeído-3-fosfato, que forma o metilglioal e o glioal em uma de suas vias, derivados tanto da glicose quanto do aumento da oxidação de ácidos graxos, principalmente no endotélio arterial e no coração. A interação não enzimática entre esses compostos e a glicose levam a produção dos produtos finais da glicação (AGEs). Em diabéticos é encontrado um aumento na produção dos AGEs (STITT et al., 1998). Os AGE's são capazes de alterar funções proteicas e interações de componentes da matriz extracelular. Essas proteínas modificadas pelos AGEs se ligam a receptores de AGE (RAGE) e induzem a produção de ROS, o que altera fatores de transcrição e fatores nucleares, levando à alterações na expressão gênica (GOLDIN et al., 2006). No endotélio, por exemplo, a ligação dos AGEs em seu receptor altera a expressão da trombosmodulina e da célula vascular de adesão molecular-1 (VCAM-1) (SCHMIDT et al., 1995; YAO et al, 2010) , o que leva ao favorecimento da coagulação, aumentando a adesão de células inflamatórias no endotélio. Esse processo também pode estar relacionado à maior tendência de adesão de placas ateroscleróticas em pacientes diabéticos (SORO-PAAVONEN et al., 2008).

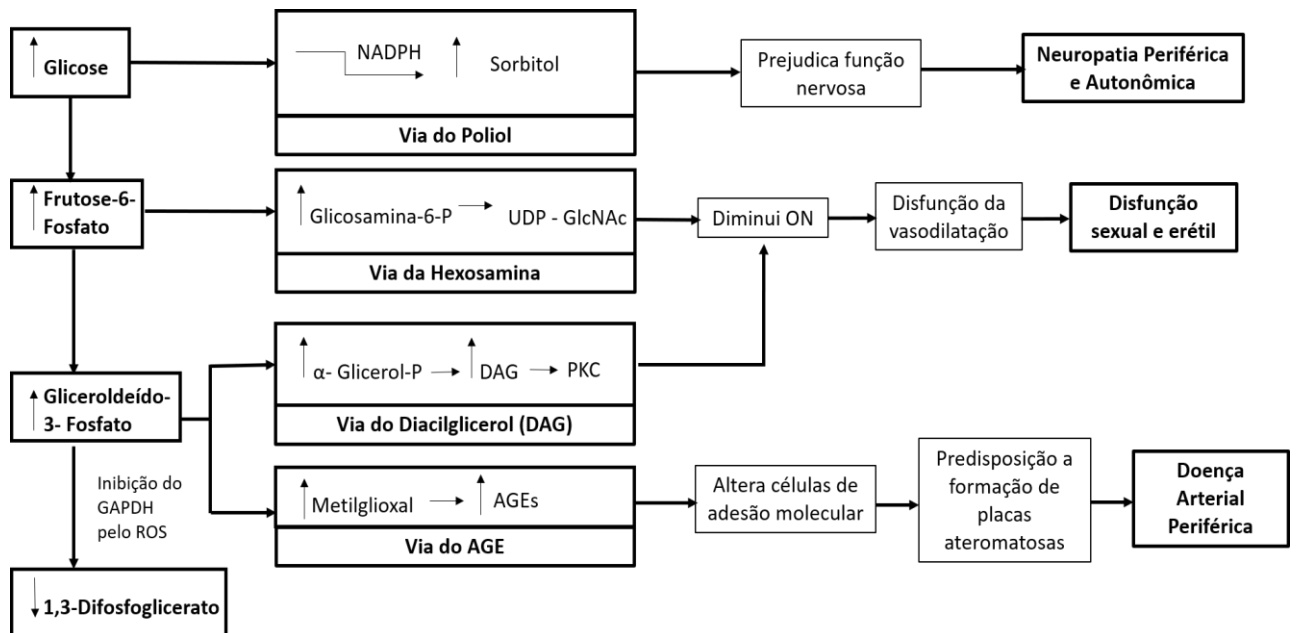
O mesmo aumento de gliceroldeído-3-fosfato que leva a formação dos AGEs, eleva o diacilglicerol em outra via, e este, por sua vez, leva a ativação da Proteína quinase C (PKC) (INOUCHI et al., 1992; SHAH E BROWNLEE, 2016). O aumento da PKC parece alterar a permeabilidade e o fluxo sanguíneo. Essa elevação da PKC pode diminuir a produção de Óxido Nítrico (ON) em células do músculo liso e inibir a expressão da Óxido Nítrico Sintase Endotelial (eNOS), estimulada pela insulina, nas células endoteliais, o que altera a função de dilatação dos vasos (GANZ et al., 2000 ; TARVAINEN et al. 2014; KUBOKI et al. 2000). A ativação da PKC pode levar também ao aumento da expressão do fator de crescimento TGF- β 1, que leva ao aumento da fibronectina e colágeno do tipo IV, o que favorece a oclusão capilar (PUGLIESE et al.,1994). Essa mesma via de ativação da PKC na reação de oxidação de ácidos graxos em células endoteliais de artérias e no coração pode ter um papel importante na fisiopatologia da aterosclerose e da cardiomiopatia diabética (GANZ et al, 2000).

A hiperglicemia leva, também, ao desvio da frutose da glicólise para a via da Hexosamina, onde ocorre a conversão de frutose-6-fosfato em glucosamina-6 fosfato, que será convertida em Uridina-5-Difosfato-N-Acetilglucosamina (UDP-

GlcNAc), por meio de uma reação de glicação no grupo hidroxila da UDP, chamada de reação de O-gliconação (O-GlcNAc). A O-GlcNAc leva a uma modificação proteica após a sua tradução, alterando os resíduos de serina ou treonina de proteínas citoplasmáticas e nucleares. Por exemplo, em células endoteliais arteriais, há uma O-GlcNAc na proteína eNOS, no sítio de ativação da Akt, inibindo a sua ativação, e diminuindo, assim a produção de óxido nítrico endotelial (DU et al. 2001; FEDERICI et al. 2002; MUSICKI et al. 2005). Outra O-GlcNAcilação ocorre no núcleo dos cardiomiócitos, reduzindo a atividade de expressão do RNAm da SERCA2a, e conseqüentemente a tradução de sua proteína, o que altera a recaptação do cálcio na célula, e dessa forma, pode alterar a contração muscular cardíaca (CLARK et al. 2003). A administração de antioxidantes em diabéticos, como o superóxido dismutase de manganês (MsSOD), que atuam diretamente na degradação de ROS, previne a inibição da atividade da eNOS (DU, 2001) e normaliza a contração muscular da célula cardíaca (SHEN et al., 2006; HURT et al., 2002; NI et al. 2016) (Figura 1).

A partir dessas alterações, associados a outros fatores, o DM causa diversas complicações, podendo atingir vários sistemas do organismo e levar a disfunções que comprometem a qualidade de vida dos indivíduos.

FIGURA 1 – FISIOPATOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES DO DIABETES



FONTE: Adaptado de HAMMES et al, 2003

2.2 COMPLICAÇÕES DO DIABETES

2.2.1 Neuropatia Diabética

Neuropatia Diabética (ND) ou Polineuropatia Diabética é um conjunto de síndromes neuropáticas, as quais são definidas de acordo com a fibra nervosa que atinge, levando a diversos sinais e sintomas clínicos e/ou subclínicos. Esses sintomas se sobrepõem, na maioria dos casos, o que torna difícil a classificação individual de cada dano nervoso, uma vez que a ND pode atingir tanto as fibras do sistema nervoso autônomo, atingindo o sistema cardiovascular, gastrointestinal e urogenital, por exemplo, quanto do sistema nervoso periférico (VINIK. et al. 1992). Por isso, recentemente, foi proposta por TESFAYE et al. (2010) uma classificação geral da ND em dois tipos: a típica e a atípica.

A ND Típica é caracterizada por uma síndrome crônica, simétrica, dependente de comprimento e atinge tanto o sistema sensorial quanto o motor. Geralmente, se desenvolve após longos períodos de exposição à hiperglicemia e distúrbios

metabólicos, como, por exemplo, aumento do fluxo de polioliol, acúmulo de produtos finais de glicação avançada, stress oxidativo e alterações lipídicas e, ainda, parece estar associada à fatores de risco cardiovasculares e disfunções endoteliais de microvasos. Além disso, a ND típica está relacionada significativamente com a presença de retino e nefropatia, e neuropatias autonômicas (TESFAYE et al, 2010).

Já a ND Atípica foi pouco estudada e necessita de melhor caracterização, contudo, sabe-se que pode aparecer em qualquer período de exposição ao diabetes, apresentando sintomas agudos, subagudos e crônicos, sendo que dor e distúrbios autonômicos são comuns, assim como alteração no sistema imune (TESFAYE et al, 2010).

Uma das teorias aceitas para a explicação das alterações neurais encontradas no paciente diabético, é a teoria do fluxo metabólico, na qual preconiza o desvio da glicólise para a via do polioliol, e conseqüente alteração da Na/K ATPase e acúmulo de ROS, como o principal gerador de alterações na fisiologia e funcionamento dos nervos (FELDMAN et al.,2017).

Além disso, o acúmulo de Diacilglicerol (DAG) no tecido nervoso leva a ativação da via da PKC, o que também altera a Na/K ATPase. E, por fim, o acúmulo de AGEs e sua ligação com os respectivos receptores (RAGEs), leva a reações intra-celulares, provocando perda de suporte neurotrófico, vasoconstrição e inflamação no tecido nervoso (FELDMAN et al, 2017). Foi encontrado acúmulo de RAGEs em tecido nervoso periférico de pacientes com diabetes do tipo 2 e com neuropatia periférica (MISUR et al. 2004).

2.2.1.1 Neuropatia Periférica

A neuropatia periférica (NP) possui prevalência estimada em 8% da população geral, sendo que, esse número aumenta para 15% em indivíduos acima de 40 anos (FELDMAN et al., 2017; GREGG et al., 2004) e pode chegar até próximo de 45% em indivíduos diabéticos (KUMAR et al, 1994; YOUNG et al., 1993) dependendo do tipo de avaliação adotado e da população.

O principal fator de risco para o desenvolvimento da NP no paciente diabético é a hiperglicemia, sendo que a progressão da neuropatia está diretamente relacionado ao controle glicêmico, tanto no Diabetes do tipo 1 quanto no 2 (DUBY et

al.,2004). Além disso, um aumento de 1% no nível de Hemoglobina Glicada, aumenta cerca de 15% o risco de desenvolver NP (ADLER et al.,1997). Adicionalmente, o tempo de duração do diabetes, uso de cigarro e álcool, hipertensão e aumento dos níveis de colesterol sanguíneos são fatores de risco independentes para a NP nos indivíduos diabéticos (ADLER et al, 1997; DUBY et al, 2004)

Os neurônios sensoriais estão localizados na região dorsal da medula, na qual não há a proteção da barreira hematoencefálica. Já os neurônios motores estão localizados na região ventral da medula e são protegidos de substâncias neurotóxicas pela barreira hematoencefálica. A NP afeta, de forma principal, neurônios sensoriais, uma vez que estes neurônios se encontram mais vulneráveis às alterações metabólicas sanguíneas. Alterações motoras também podem surgir, porém, de maneira geral, acometem o paciente que possui diabetes por um período muito longo. (FELDMAN et al, 2017). A NP afeta fibras nervosas aferentes de grande e pequeno calibre, resultando em sintomas de origem sensitiva. Fibras nervosas de grande calibre são responsáveis pela propriocepção, percepção de frio e vibração. Já as fibras nervosas de pequeno calibre (Fibras do tipo C e A-delta) transmitem estímulos nociceptivos, sensação de toque e percepção do calor (VINIK et al, 1992; FELDMAN et al, 2017). As primeiras fibras atingidas são as do tipo C, não mielinizadas, podendo ser encontrado degeneração desses neurônios até mesmo em pacientes com pré-diabetes. Com a progressão da doença, as fibras mielinizadas A-delta começam a ser atingidas (FELDMAN et al, 2017).

Na forma mais comum (ND Típica), os sintomas são simétricos e de início distal (dedos das mãos e pés), com uma distribuição chamada de “luva e meia”, coincidindo com o sentido da degeneração dos neurônios. Os pacientes podem relatar, além do sintoma clássico de parestesia, sensação de queimação ou frio, dor ao toque normal (alodínia) e dor em pontada. A dor é encontrada em menor frequência nos pacientes diabéticos (11-32%) e parece não haver correlação com baixa velocidade de condução nervosa (DUBY et al, 2004).

Além disso, devido à dificuldade de sensação ao toque e discriminação da presença de frio, calor e dor, associado à atrofia muscular, como consequência da perda progressiva de inervação, principalmente de músculos podais, o risco de aparecimento de úlceras no paciente diabético com neuropatia é alto. A inervação autonômica pode estar alterada também, diminuindo a transpiração e consequente

hidratação da pele, o que aumenta o risco de rachaduras ou fissuras, contribuindo, também, com formação de úlceras. Por isso, a neuropatia sensório-motora é o fator de risco primário para o desenvolvimento de úlceras nos pés, sendo estas responsáveis por 85% das amputações no paciente diabético (VINIK et al, 1992; BOULTON et al, 2015).

A Associação Americana de Diabetes (ADA) indica a realização dos testes para neuropatia sensório motora no momento do diagnóstico do DM2 e 5 após o diagnóstico de DM1, assim como a repetição dos testes pelo menos uma vez ao ano. Além disso, um ou mais testes são preconizados para diagnóstico de NP: percepção de toque por agulha ou pressão, utilizando o monofilamento de 10g, temperatura e vibração. Além da inspeção dos pés à procura de úlceras, calos, deformidades e orientações acerca de utilização dos sapatos adequados.

2.2.1.2 Neuropatia Autonômica Cardíaca

A Neuropatia autonômica é uma das principais patologias encontradas no paciente diabético e pode atingir diversos órgãos. As manifestações mais comuns da neuropatia autonômica são: taquicardia ao repouso, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática, constipação, gastroparesia, disfunção erétil, disfunção sexual feminina e disfunção neurovascular.

Uma das complicações mais graves em pacientes com DM é a Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC), consequência do acometimento neural autonômico que controlam a funcionalidade do coração (KUDAT et al, 2006). A prevalência de NAC no paciente com DM2 varia conforme a população estudada, devido à idade e tempo de diagnóstico de diabetes, por exemplo e também de acordo com os testes e classificação utilizados. Uma revisão sistemática recente inferiu que essa prevalência em diabéticos do tipo 2 varia de 20 a 73% (DIMITROPOULOUS et al.,2014). Uma outra revisão relatou cerca de 34% (ROLIM et al., 2008), um estudo realizado com 266 sujeitos encontrou 40,9% (TAHRANI et al. 2017) e outro estudo em pacientes com alto risco para úlcera, encontrou 66,2% de indivíduos com NAC (TARVAINEN et al. 2014;MENON et al, 2017).

É caracterizada por taquicardia em repouso (frequência cardíaca maior que 100 bpm), hipotensão ortostática (queda na pressão arterial sistólica após

ortostatismo maior que 20mmHg) e baixa variabilidade da frequência cardíaca, demonstrando uma alteração na capacidade de adaptação do sistema cardiovascular em situações de stress, exercício, sono (VINIK et al, 2007; BOULTON et al,2005).

O sistema parassimpático parece ser acometido logo nos estágios iniciais do desenvolvimento da NAC, mostrando uma redução em sua atividade, ao passo que o há uma elevação da atividade do simpático (MONTANO et al., 1994). Por isso, é encontrado anormalidade nos dados de domínios de tempo e frequência da variabilidade da frequência cardíaca, assim como no teste de barorreflexo. Esse estágio é chamado de subclínico, no qual há essas disfunções, porém não há manifestação de sintomas (KUEHL et al, 2012; VINIK et al, 2007).

Com a progressão da denervação das fibras parassimpáticas (Estágio inicial de NAC) o sistema simpático fica sobrecarregado e os sintomas começam a aparecer, como taquicardia em repouso e má adaptação em situação de stress, como o exercício. Por fim, no estágio avançado da NAC, o paciente já apresenta hipotensão ortostática, devido a denervação das fibras simpáticas (KUEHL et al, 2012), podendo ocorrer, ainda, tontura, visão turva, desmaio e sensação de fraqueza após ficar em pé (VINIK et al, 2007).

Essa hipotensão ortostática é definida como uma disfunção da regulação hemodinâmica da pressão arterial após o ortostatismo (FUKUI et al.,2011; KOBAYASHI et al 2016). Pode ser causada pela ineficiência de resposta do sistema simpático secundário à mudança de postura, juntamente com a falha de ação da norepinefrina e disfunção de sensibilidade nos barorreceptores, o que leva à adaptação inadequada da frequência cardíaca e da vasoconstrição periférica (LOW et al., 2004).

Essa disfunção pode ser diagnosticada clinicamente através da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), a qual avalia as oscilações dos intervalos R-R do eletrocardiograma ao repouso e frente a estímulos externos, como resultado do balanço entre as ações do sistema autônomo simpático e parassimpático.

A VFC e as mudanças nos seus padrões são parâmetros sensíveis e antecipados para identificação dos comprometimentos em saúde. Uma baixa VFC é indicativo de uma adaptação insuficiente e, portanto, anormal, do SNA, requerendo a investigação adicional para o diagnóstico específico, em contrapartida, uma VFC alta é indicativo de mecanismos autonômicos eficientes (PUMPRLA et al., 2002). Em

indivíduos com diabetes, inúmeros estudos observaram uma disfunção autonômica progressiva com a consequente redução da VFC (KUDAT et al., 2006; MASER et al., 2005; MEYER et al., 2004)

Concomitantemente à VFC em repouso, o padrão ouro para o diagnóstico de NAC atualmente é a bateria de Testes de Ewing, que são testes preconizados para avaliar a resposta do SNA aos reflexos cardiovasculares. Atualmente, são recomendados pela Associação Americana de Diabetes e Academia Americana de Neurologia três Testes de Ewing para o diagnóstico de NAC: respiração profunda, ortostatismo e manobra de valsalva (BOULTON et al, 2005). Esses três testes apresentam boa reprodutibilidade, especificidade acima de 91% e sensibilidade de 93% (respiração profunda e ortostático) a 98% (Valsalva) (MAKDISSE et al., 2008; ROLIM et al., 2008).

Vários estudos demonstraram aumento da mortalidade em pacientes diabéticos com NAC (ROLIM et al, 2008), sendo que uma meta-análise inferiu uma forte associação entre o grau de disfunção autonômica e o risco de morte. Nessa metanálise, foram revisados quinze trabalhos envolvendo um total de 2.900 pacientes diabéticos com e sem NAC. Durante o período de follow-up que variou de 0,5 a 16 anos, a mortalidade foi consistentemente maior nos portadores de NAC (30%) do que nos pacientes sem NAC (13%) (MASER et al., 2003).

Essa patologia é relacionada, também, à morte súbita e isquemia silenciosa do miocárdio em pacientes com diabetes (BOULTON et al, 2005) e como fator de risco isolado para doença cardiovascular recorrente (CHA et al., 2016).

2.2.2 Disfunção Erétil

A Disfunção Erétil (DE) é definida pela incapacidade consistente ou recorrente de atingir ou manter uma ereção peniana suficiente para realizar uma atividade sexual (NIH, 1993). Devido a uma diversidade de métodos aplicados para sua avaliação, a prevalência de DE em indivíduos com DM é estimada entre 35 a 90% (TESFAYE et al, 2010). O risco relativo de desenvolver DE aumenta em pacientes que apresentam comorbidades associadas, como doença cardiovascular, nefropatia, retinopatia e pé diabético, devido à NP (GROVER et al., 2006). Além

disso, a neuropatia e a HbA1c parecem ser preditores independentes de DE (ROMEO et al., 2000).

O diagnóstico de DE é realizado basicamente por meio de questionários, como o Índice Internacional de Função Erétil. Outras ferramentas podem ser utilizadas, como avaliação da condução nervosa sensorial dorsal do pênis, Doppler peniano, tumescência peniana noturna, reflexo bulbo-cavernoso, amplitude e latência da resposta simpática através de estímulo da pele no pênis e avaliação do potencial de ação a partir de estímulos somatossensoriais no nervo podendo (TESFAYE et al, 2010).

A DE está associada a doenças cardiovasculares como hipertensão, doença coronariana e angina pectoris (GAZZARUSO et al.,2004; JACKSON et al., 2010) e foi demonstrada como precursora de doenças cardiovasculares, uma vez que foi diagnosticada de 2 a 3 anos antes de doenças cardiovasculares em um estudo com follow-up de 5 anos (THOMPSON et.al., 2005). Além disso, compartilha fatores de risco associados também às doenças cardiovasculares, por exemplo, idade, fumo, índice de massa corporal, colesterol total e HDL (CHAUDHARY et al., 2016).

Essa disfunção sexual no homem diabético possui causas multifatoriais, como a neuropatia, disfunções endoteliais, alterações estruturais e funcionais na musculatura lisa cavernosa e alterações hormonais (HATZIMOURATIDIS et al, 2014).

Durante a excitação sexual no homem, o ON é liberado de fibras não-colinérgicas, não-adrenérgicas e inicia a tumescência peniana, causando o relaxamento vascular dessa região (VLACHOPOULOS et al., 2008). Após essa liberação, a ereção é mantida pela cascata de fosforilação composta de fofastidilinositol-3-kinase, Akt e eNOS, o que resulta na liberação de ON endotelial, levando ao relaxamento contínuo dos músculos lisos cavernosos (HURT et al., 2002).

Como citado, há indícios de que o DM esteja associado à disfunção neuronal, o que diminui a síntese da atividade enzimática da óxido-nítrico- sintase neuronal (nNOS), responsável pela síntese de ON (CARTLEDGE et al., 2001; HATZIMOURATIDIS, 2014). A hiperglicemia leva a formação de AGEs, o que resulta em rigidez vascular, diminuição da elasticidade, aterosclerose e prejuízo no relaxamento vascular dos músculos lisos cavernosos mediado pelo ON. Além disso,

níveis aumentados de Endotelina-1 (ET-1) no corpo cavernoso contribui para a vasoconstrição (HATZIMOURATIDIS et.al., 2014).

Em experimentos de indução diabética em animais, parece haver diminuição da atividade da Óxido Nítrico Sintase (NOS), enzima responsável pela síntese de ON, e da disponibilidade de ON, o que pode ser a causa da incapacidade de manter o relaxamento completo dos músculos cavernosos, também observada em animais diabéticos (ESCRIG et al., 2002; BIVALACQUA et al., 2004).

Há a hipótese de que essa diminuição da disponibilidade de ON devido à diminuição da atividade da eNOS seja causada por uma reação de glicosilação (O-GlcNAc), especificamente na Ser-1177. Em um estudo com pênis de ratos, 5 semanas após a indução de diabetes, houve aumento de reações de O-GlcNAc e, também diminuição da fosforilação de eNOS na Serina (Ser-1177), comparado com os ratos controles não diabéticos. (MUSICKI et al., 2005).

2.2.3 Disfunção Sexual Feminina

Disfunção sexual feminina (DSF) é definida como uma alteração da sensação e/ou função normal experimentada pela mulher durante o ato sexual. A definição inclui também presença de dispareunia, que é a dor recorrente durante a penetração vaginal ou uma tentativa de penetração, e seus tipos, como a dispareunia profunda e superficial. Além disso, é considerado disfunção sexual uma obstrução que impeça a penetração, ou excesso de flacidez vaginal (HAYLEN et al, 2010). A prevalência de DSF em mulheres diabéticas varia entre 42 e 60% (ESPOSITO et al., 2010; ABDO et al., 2004; LI et al., 2016).

Apesar de ter sido pouco abordada, assim como na DE, a DSF também é associada à presença de DM e doenças cardiovasculares como insuficiência cardíaca (SCHWARZ et al., 2008) e doença coronariana (KAYA et al., 2007). Além disso, quanto maior o tempo de duração do DM, maior a idade, maior o Índice de Massa Corporal, presença de doença cardiovascular e complicações do DM, pior é a função sexual (ALI et al., 2008). Entretanto, não há evidências de que a DSF seja precursora de eventos cardiovasculares subsequentes (MINER et al., 2012).

As principais queixas encontradas em pacientes diabéticas com DSF são: lubrificação ineficaz, diminuição do desejo sexual e da excitação, disfunção

orgásmica e diminuição do prazer (ELYASI et al., 2015). A excitação feminina é, de modo principal, a resposta à excitação periférica externa. É iniciada por uma estimulação sensorial e ativação do sistema nervoso central, o qual estimula o aumento do fluxo sanguíneo para os tecidos genitais (clítoris, pequenos lábios, uretra e vagina) através da Artéria Pudenda Interna (MINER et al, 2012). A substância que causa a vasodilatação necessária nesta região é o ON, da mesma forma como ocorre nos tecidos penianos (MAIORINO et.al., 2014).

Assim, complicações vasculares e neuropáticas do DM podem diminuir a estimulação nervosa e interferir no ingurgitamento clitoriano e lubrificação vaginal, podendo levar a diminuição da excitação e dispareunia (MAIORINO et.al., 2014; ESPOSITO et al, 2010). Além disso, alterações endoteliais com aumento de ET-1 em ratas diabéticas, leva à uma deficiência na vasodilatação e aumento da vasoconstrição, com uma predisposição de atingir a artéria pudenda interna, o que também irá prejudicar o fluxo sanguíneo para região (ALLAHDADI et al, 2011).

2.2.4 Doença Arterial Periférica

A Doença Arterial Periférica (DAP) é uma das principais complicações associadas ao DM (NORGREN et al. 2007; SALES et al, 2015), com prevalência estimada entre 13,7 e 20% (BEKS et al., 1995) na população com DM. No Brasil há escassez de estudos, tanto em diabéticos quanto na população geral, a fim de demonstrar a sua prevalência e fatores de risco associados ao DM. Um estudo brasileiro multicêntrico realizado por Makdisse et al. (2008) determinou prevalência de 10% de DAP na população geral, sendo que apenas 9% dos indivíduos sintomáticos para claudicação intermitente (MAKDISSE et.al., 2008). Outro estudo, apenas com população diabética (DM2) da região metropolitana de Natal encontrou prevalência de 13,7% de DAP (SALES et.al.,2015).

O DM é um fator de risco para DAP, com uma razão de chances ou razão de probabilidades (*Odds-Ratio*) (OR), analisado em uma meta análise, de 1,88. Além disso, o aumento de 1% na Hemoglobina Glicada, aumenta em 28% o risco de DAP (SELVIN et al. 2004). O fumo, hipercolesterolemia e hipertensão também são fatores de risco para DAP, com OR de 2,72, 1,19 e 1,55; respectivamente (FOWKES et al., 2013).

As células endoteliais são responsáveis, dentre outros fatores, pelo balanço entre a formação de trombose e fibrinólise e pela liberação de fatores de relaxamento muscular dos vasos, o ON. Além do relaxamento, o ON também inibe a ativação plaquetária e proliferação e/ou migração de células do músculo liso vascular.

No indivíduo diabético, a associação de hiperglicemia, resistência à insulina e ácidos graxos livres diminuem a disponibilidade de ON, devido, por exemplo, à produção de espécies reativas de oxigênio no tecido endotelial e ativação da via da PKC, o que prejudica a função da eNOS (GANZ et al, 2000; KUBOKI et al, 2000). Em conjunto com essas alterações de disponibilidade de ON, a formação de AGEs e sua interação com os RAGEs promove produção de fatores de transcrição, como (NF)- $\kappa\beta$, o qual eleva a transcrição de moléculas de adesão celular, levando ao aumento da agregação de plaquetas, leucócitos, monócitos, macrófagos no endotélio (SCHMIDT et al. 1995; YAO et al, 2010), os quais podem se tornar células esponjosas (foam cells) que possuem a habilidade de se carregar de lipídios modificados, os quais parecem estar envolvidos no processo de formação de placas ateromatosas (LEY et al, 2011) . Além disso, a inflamação parece ser um fator de risco e um marcador de risco para doenças aterotrombóticas, como a DAP. Níveis altos de Proteína C Reativa (PCR) foram encontrados em pacientes diabéticos e estão associados com o desenvolvimento de DAP (RIDKER et al., 1998).

Assim, com a associação entre todas essas alterações, há maior predisposição à formação de placas ateromatosas, ao passo que a capacidade de vasodilatação e inibição de agregação plaquetária está prejudicada (THIRUVOIPATI et al, 2015). Por isso, este processo também pode estar relacionado a maior tendência de adesão de placas ateroscleróticas em pacientes diabéticos (SORO-PAAVONEN et al., 2008).

Quando essa placa aterosclerótica se forma em vasos dos membros inferiores, pode levar a uma obstrução neste vaso, o que interrompe o fluxo sanguíneo e desenvolve, por consequência, isquemia tecidual progressiva (FLETCHER et al, 2006; SALES et al., 2012).

O sintoma principal de DAP é a claudicação intermitente, caracterizada por dor na panturrilha, coxas ou glúteos, que aparece durante a caminhada e melhora com o repouso (ADA, 2003). As manifestações mais severas de DAP são conhecidas como isquemia de membro crítica, incluindo dor ao repouso, perda de

tecido ou gangrena (ADA, 2003). Contudo, a maioria dos portadores de DAP é assintomática, postergando o diagnóstico, o que dificulta o tratamento (NORGREN et.al., 2007; SALES et.al., 2015).

O Índice Tornozelo-braquial (ITB) é o teste preconizado para o diagnóstico de DAP, por ser um meio não invasivo e eficaz na detecção de DAP, mesmo em indivíduos assintomáticos. De acordo com The American College of Cardiology Foundation e The American Heart Association, valores menores que 0,9 de ITB demonstram a existência de DAP (HIRSCH et al., 2006).

A DAP é um marcador para doença vascular sistêmica, incluindo doença coronariana, cerebral e renal, e é associada à risco aumentado de Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral e morte, sendo que valores baixos de ITB parecem prever morte por problemas cardiovasculares em pacientes diabéticos (LI et al., 2007; ADA 2003). Além disso, o risco de morte por doenças cardiovasculares aumenta em 2.52 na presença de ITB menor que 0,9 (RESNICK et al., 2004).

2.3 JUSTIFICATIVA

A Doença Arterial Periférica e a Neuropatia Autonômica Cardíaca estão associadas com maior índice de mortalidade em pacientes diabéticos, principalmente por doenças cardiovasculares. Ainda existem poucos estudos que visam analisar a prevalência dessas doenças em pacientes diabéticos e a sua associação com fatores de risco, principalmente em amostras de população brasileira. Há poucos estudos que pesquisaram a prevalência de Doença Arterial Periférica no Brasil, e apenas um utilizou especificamente a população diabética.

Outra disfunção neuropática encontrada concomitantemente ao Diabetes é a Neuropatia Periférica, a qual é um dos preditores de amputações devido ao risco aumentado que induz ao paciente em desenvolver úlceras. Assim, o acompanhamento ambulatorial dessas doenças é uma das indicações para a prevenção do agravamento e desenvolvimento de patologias que podem causar risco de morte ao paciente.

Além dessas doenças, outras disfunções podem ocorrer com certa frequência em pacientes diabéticos, como a Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina; uma vez que tanto a fisiopatologia do desenvolvimento das doenças citadas acima,

quanto das disfunções sexuais masculinas e femininas, envolve distúrbios vasculares e neuronais. Há poucos estudos que avaliam a associação entre essas disfunções e presença de Doença Arterial Periférica e/ou Neuropatia Autonômica utilizando os métodos de diagnóstico clínico cientificamente comprovados. Em mulheres com diabetes do tipo 2, por exemplo, não há estudo que avalie a associação entre Disfunção Sexual Feminina e Neuropatia Periférica e/ou Doença Arterial Periférica. Além disso, os fatores preditores da Disfunção Sexual Feminina e Disfunção Erétil ainda não são totalmente conhecidos na população diabética.

Por isso, visto que há associação fisiopatológica entre DM e DE, DSF, DAP, NAC e NP e que o diagnóstico dessas patologias consequentes ao DM nem sempre é realizado ou é realizado tardiamente, pretende-se analisar a correlação entre essas variáveis, a prevalência concomitante destas patologias e os fatores de risco associados. O esclarecimento de uma possível associação entre essas disfunções seria interessante, para melhor compreensão de mecanismos fisiopatológicos e para que o profissional da saúde possa diagnosticar e encaminhar o paciente para avaliação e tratamento das complicações do DM de forma precoce.

2.4 OBJETIVOS

2.4.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência de Neuropatia Periférica e Autonômica Cardíaca, Doença Arterial Periférica e fatores associados com a Disfunção Sexual e Erétil em pacientes diabéticos atendidos em um Hospital Universitário de referência (SEMPR-HC) que atende a população da região metropolitana de Curitiba.

2.4.2 Objetivos Específicos

- a) Estimar a prevalência individual e combinada de doença arterial periférica, neuropatia autonômica cardíaca, neuropatia periférica, disfunção erétil e disfunção sexual feminina e a sua associação em pacientes diabéticos em Curitiba e Região

metropolitana, atendidos no Serviço de Endocrinologia do Paraná (SEMPR-UFPR);

- b) Correlacionar e comparar dados clínicos, antropométricos e de controle autonômico cardíaco, entre pacientes diabéticos com e sem DAP, NAC, DE e DSF atendidos no SEMPR-UFPR;
- c) Avaliar o risco relativo para desenvolvimento de NAC, DE, DSF e NP em pacientes diabéticos com DAP, e o risco relativo para DAP, DE, DSF e NP em pacientes diabéticos com NAC atendidos no SEMPR-UFPR.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 SUJEITOS

Os voluntários deste estudo foram pacientes do sexo masculino e feminino, com diagnóstico de DM do tipo 2 que estavam em acompanhamento no SEMPR-UFPR, com idade acima de 30 anos, no período de outubro de 2016 à setembro de 2017. Os pacientes foram convidados à participar do estudo no dia da consulta médica no SEMPR. Os sujeitos que se voluntariaram para realização da pesquisa foram informados sobre os objetivos e testes realizados, sendo incluídos no estudo após assinarem o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE.), (APÊNDICE A) conforme estabelecido pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFPR. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Paraná, sob parecer nº 1.759.971 (ANEXO 4).

Foram incluídos indivíduos independente do tempo de diagnóstico inicial e que não apresentavam: amputação; úlcera ativa em região de tornozelo e pé ou qualquer outra afecção que impossibilite a aferição da Pressão Arterial, como fístula, linfedema ou revascularização em membro inferior ou superior. O critério de exclusão foi o requerimento de saída do estudo pelo voluntário, o que não ocorreu neste estudo.

3.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMETRICA E DADOS CLÍNICOS

Os dados pessoais, antropométricos e valores de pressão arterial foram coletados a partir do exame de triagem feito no serviço no mesmo dia da consulta (Ficha de Avaliação em APÊNDICE B). O Índice de Massa Corporal (IMC) foi classificado e medido de acordo com as recomendações da OMS e da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) (ABESO, 2009). O IMC foi medido pela razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m²) e classificado de acordo com o resultado (representado por kg/m²) em: abaixo do peso (<18,5) normal (18,5-24,99), sobrepeso ou pré-obesidade (25-29,99), obesidade grau I (30-34,99), obesidade grau II (35-39,99), obesidade grau III (≥ 40).

Foram coletados os dados do último exame realizado de Glicemia em jejum, Hemoglobina Glicada, Colesterol Total, HDL, LDL, Creatinina e marcadores de função hormonal, como TSH, T4 livre, disponíveis no prontuário do paciente nos últimos 2 anos. Além disso, foram coletados os antecedentes patológicos registrados, como ocorrência de Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral e Insuficiência Cardíaca.

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

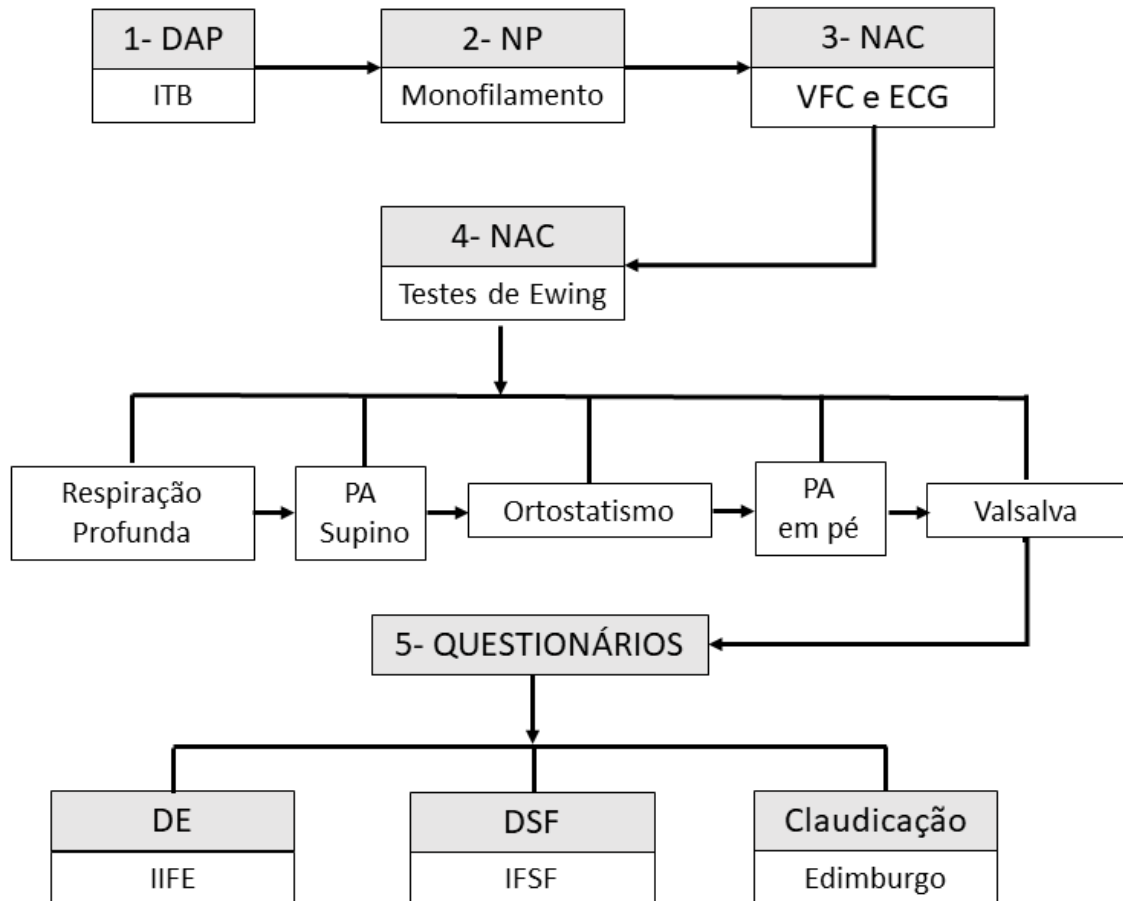
O paciente era abordado na sala de espera das consultas, e era solicitado que repousasse na posição supina enquanto era coletado os dados pessoais e do prontuário. As avaliações foram padronizadas entre o período das 13h às 17h, levando em consideração a influência do ritmo circadiano no controle autonômico cardíaco e, conseqüentemente, na VFC (WALTERS, et al., 2003; ROCHA, et al., 2005).

Após esse período inicial de 5 minutos de repouso, era iniciado o teste do ITB e logo após o Teste com o monofilamento de 10g, iniciando pelo lado direito do paciente. Após, os eletrodos eram posicionados no paciente, e iniciava-se o exame de Eletrocardiograma (ECG) basal com 12 derivações e a coleta da VFC, durante 11 minutos.

Então, iniciava-se os testes de Ewing e a avaliação da Hipotensão Ortostática. Primeiramente era realizado o teste de Respiração Profunda, após era medido a Pressão Arterial (PA) em supino. Posteriormente, realizava-se o teste do Ortostatismo, e logo após media-se a PA na posição em pé. O paciente retornava para a posição supina, e era realizado o Teste de Valsalva. Por fim, era entregue os questionários para os pacientes, e caso houvesse necessidade, um dos avaliadores realizava as perguntas e anotava as respostas.

A figura 1 ilustra a sequência padronizada dos testes, que foi seguida em todas as avaliações. O ITB, teste do monofilamento, aferição da PA e testes de Ewing foram realizados pelo mesmo avaliador, e o tempo utilizado para a realização de todos os testes foi de aproximadamente 40 minutos.

FIGURA 2 – SEQUÊNCIA PADRONIZADA DE APLICAÇÃO DOS TESTES E QUESTIONÁRIOS



NOTA: DAP- Doença arterial periférica; ITB- Índice Tornozelo-braquial; NP- Neuropatia Periférica; NAC- Neuropatia Autonômica Cardíaca; VFC- Variabilidade da Frequência Cardíaca; ECG – Eletrocardiograma; PA- Pressão Arterial; DE – Disfunção Erétil; IIFE – Índice Internacional de Função Erétil; DSF – Disfunção Sexual Feminina; IFSF – Índice de Função Sexual Feminina

3.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

3.4.1 Neuropatia Autonômica Cardíaca (NAC)

Para a avaliação da NAC foi utilizado a análise da VFC, a qual avalia a oscilação da frequência cardíaca em repouso, demonstrando a influência do sistema

nervoso autônomo simpático e parassimpático. Além disso, foi realizado os testes de Ewing, descritos a seguir, e o teste de Hipotensão Ortostática, os quais analisam a atuação do sistema nervoso autônomo sobre a frequência cardíaca frente a estímulos externos, como respiração controlada, ortostatismo e manobra de Valsalva.

3.4.1.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e Eletrocardiograma (ECG)

A análise da VFC tem sido utilizada para a investigação de várias doenças, visto que um grande número de patologias implica em alterações do controle autonômico cardíaco. A análise da VFC é o instrumento mais indicado para o estudo das funções do sistema nervoso autônomo, uma vez que é uma técnica acessível, não-invasiva e de fácil compreensão dos dados (XHYHERI et al., 2012).

A VFC trata do registro das oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), bem como das oscilações entre frequências cardíacas instantâneas consecutivas, que estão relacionadas às influências do SNA sobre o nódulo sinusal (VANDERLEI et al., 2009). Esse registro permite uma avaliação indireta do controle autonômico sobre o sistema cardiovascular, obtendo um papel clínico importante para o diagnóstico das disfunções autonômicas em indivíduos diabéticos, saudáveis, e com outras patologias (HOWORKA et al., 2010).

A VFC foi analisada a partir dos dados de um frequencímetro portátil (HRV3D, Mega electronics, Kupio, Finlândia), com frequência de aquisição adotada de 1000Hz, a partir da derivação D2, com eletrodos posicionados no quinto espaço intercostal esquerdo e próximo à região subclavicular direita, como instruídos pelo fabricante do aparelho.

A fim de excluir qualquer patologia que impedisse a correta interpretação dos dados de VFC, foi realizado o exame de ECG, através do aparelho portátil TEB, com o software ECGPC, em 12 derivações (D1, D2, D3, aVF, aVR, aVL, V1, V2, V3, V4, V5, V6) durante o repouso. Antes do início do exame de ECG, da coleta dos dados de VFC em repouso e dos Testes de Ewing, o paciente permanecia em repouso durante 5 minutos, e em seguida a VFC era coletada durante 11 minutos.

Após a coleta com o frequencímetro, os dados eram transferidos para posterior análise no software Kubius HRV (versão 2.0 MATLAB, MathWorks Inc., Kuopio, Finland), no qual foi selecionado um período 10 minutos e realizada a análise da VFC nos domínios de tempo e frequência.

Para o domínio tempo, assim denominado por expressar os resultados em unidade de tempo (milissegundos - ms), foram calculados: a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R normais adjacentes (RMSSD), o que demonstra a atuação do sistema nervoso parassimpático e o desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo (SDNN), o que demonstra a variabilidade global da frequência cardíaca (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Para a análise no domínio da frequência, foi utilizada a transformada rápida de Fourier. Neste domínio, foram utilizadas as bandas de alta frequência (High Frequency - HF), com intervalo de 0,15 a 0,4 Hz, e baixa frequência (Low Frequency - LF), correspondendo frequência de 0,04 a 0,15 Hz, assim como a razão LF/HF. Foi utilizados os dados de LF e HF representados em ms^2 e nas unidades normalizadas (nu) (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Além disso, foi utilizado dados geométricos, sendo eles: SD1, o qual representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento, representando de forma principal o ramo parassimpático e o SD2, que representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração (VANDERLEI et al, 2009).

O HF é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração, representando a modulação da frequência cardíaca durante a respiração. O HF é representado no domínio de tempo pelo rMSSD, o qual também avalia de modo principal a atuação do sistema nervoso parassimpático. Já para o LF não há uma especificidade para sua representação, pois demonstra a ação de ambos os componentes simpático e vagal, porém parece haver um predomínio de demonstração da atuação simpática, sobre o coração. Com isso, a razão LF/HF demonstra o balanço simpato-vagal sobre o controle cardíaco, através das

alterações relativas e absolutas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996)

3.4.1.2 Testes de Ewing

Para complementar o diagnóstico de NAC foram utilizados também três testes de Ewing: Respiração Profunda, Ortostatismo e Valsalva. Além destes, foi avaliada a Hipotensão Ortostática também. Primeiramente, na posição supina, era realizado o teste de respiração profunda e logo após mensurada a PA. Após, o paciente realizava o teste de ortostatismo, e a PA era mensura na posição ortostática. O paciente retornava para a posição supina, e era realizado, por fim, o teste de Valsalva.

Os dados dos testes foram previamente coletados com o frequencímetro (HRV3D, Mega electronics, Kupio, Finlândia) e com o aparelho de ECG (ECGPC) e após, a análise dos dados foi realizada pelo software Kubius HRV (versão 2.0 MATLAB, MathWorks Inc., Kuopio, Finland).

Para o teste de Respiração Profunda, o paciente permanecia em supino e durante um minuto realizava 6 respirações profundas, com duração de 5 segundos em cada inspiração e cada expiração. O avaliador controlava o tempo de cada ciclo respiratório com o auxílio de um cronômetro, realizando comando verbal durante os 5 segundos de inspiração, com a frase “puxa o ar”, e durante os 5 segundos de expiração com a frase “solta o ar”. Durante esse teste, normalmente há um aumento da frequência cardíaca durante a inspiração e uma diminuição durante a expiração (EWING et al,1985).

No software eram verificados o maior e o menor intervalo durante todo o teste, analisando assim a razão E:I, a qual é a razão entre o intervalo R-R mais longo e o mais curto. Esse índice possui valores de normalidade conforme a idade, variando de 1,17, para indivíduos com idade entre 20 e 24, e 1,02 para sujeitos de 70 a 75 anos. Os valores normais estão listados na tabela 1, iniciando a partir de 30 anos, devido ao limite mínimo de idade estipulado para o estudo.

Para o teste de Ortostatismo, o paciente era solicitado a mudar da posição de decúbito dorsal para o ortostatismo, permanecendo nesta posição por um minuto. O tempo era controlado pelo avaliador e no momento em que o paciente realizava a mudança de posição, era feita uma marcação no exame de ECG.

O frequencímetro utilizado possuía também um acelerômetro. Assim, para a análise dos dados no software, sabia-se exatamente o momento em que o paciente realizou a mudança de decúbito. Normalmente, há um súbito aumento da frequência cardíaca, seguida de diminuição. Para a obtenção do índice 30:15, era verificado o menor intervalo, que ocorre no 15º batimento, e o maior, que ocorre no 30º batimento. Assim, o índice 30:15 foi expresso pela razão do maior intervalo pelo menor (30:15), sendo que é considerado normal valores acima de 1,03 (Tabela 1).

Há uma restrição para a realização da manobra de Valsalva em pacientes com retinopatia. Por isso, era verificado no prontuário se havia o diagnóstico desta comorbidade e, caso não houvesse essa informação, era confirmado com o paciente a ausência desta disfunção antes da explicação do teste.

Para o teste de Valsalva, o paciente assoprava em um bocal conectado à um sistema fechado e com a presença de um manômetro, até atingir a pressão de 40 mmHg, mantendo essa pressão durante 15 segundos. Logo após, era solicitado para que o voluntário soltasse a pressão e mantivesse respiração normal por 45 segundos. O tempo era controlado pelo avaliador por um cronômetro.

Durante a manobra, normalmente há aumento da frequência cardíaca, e após há diminuição (EWING e CLARKE, 1982). No software, o início da manobra era possível ser analisado pelo acelerômetro e no momento em que o paciente iniciava a manobra era realizado uma marcação no exame de ECG. Quantificou-se então a razão do intervalo R-R mais longo, logo após a manobra até o fim de um minuto, e o intervalo R-R mais curto, durante os 15 segundos da manobra. O índice de Valsalva é considerado normal para valores acima de 1,2 (Tabela 1).

A PA foi mensurada concomitantemente a realização do teste de Ortostatismo. Primeiramente, na posição supina e após o 2º minuto de ortostatismo (BOULTON et al., 2005). Foi utilizado o esfigmomanômetro (Welch Allyn) e estetoscópio (Premium) tendo como referência a artéria braquial do membro superior esquerdo. Foi calculada a diferença das duas medidas de PA, estabelecendo-se, assim, a variação da PA com a mudança de postura (EWING et.al., 1982). Foi

considerado um teste anormal, caso houvesse queda da PA sistólica maior que 30mmHg; um teste limítrofe, caso a queda da PA sistólica permanecesse entre 11 e 29 mmHg; e um teste normal, para quedas menores que 10 mmHg (Tabela 1).

TABELA 1 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA CLASSIFICAÇÃO DOS TESTES DE EWING E HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

Teste	Valor de Referência
FC Repouso	Até 100 bpm
Relação 30:15	Normal: >1.03
Razão de Valsalva	Normal: ≥ 1.2
Razão E:I (Respiração Profunda)	Menor valor normal 30 a 34 anos – 1.13 35 a 39 anos – 1.12 40 a 44 anos – 1.10 45 a 49 anos – 1.08 50 a 54 anos – 1.07 55 a 59 anos – 1.06 60 a 64 anos – 1.04 65 a 69 anos – 1.03 70 a 75 anos – 1.02
Hipotensão Ortostática (Queda na PA)	Normal: < 10 mmHg Limítrofe: 10 – 29 mmHg Anormal: > 30 mmHg

FONTE: Adaptado de EWING et.al., 1985 e BOULTON et al, 2005

De acordo com os resultados dos testes, a NAC foi classificada de acordo com o proposto por Ewing et al (1985): ausência de NAC, onde todos os testes são normais; envolvimento precoce de NAC, onde um teste é anormal; envolvimento definitivo de NAC, onde dois ou mais testes são anormais e; envolvimento severo de NAC, onde dois ou mais testes são anormais e o teste de hipotensão ortostática é anormal (EWING et.al.,1985).

3.4.2 Sinais de Neuropatia Periférica (NP)

Foi utilizado apenas a avaliação da sensibilidade tátil com o Monofilamento de 10 g. De acordo com o preconizado pela ADA, o diagnóstico de NP envolve alteração de dois ou mais testes para neuropatia, como sensibilidade tátil, vibração, temperatura e dor. Por isso, o uso isolado do teste de sensibilidade não é suficiente para diagnóstico de Neuropatia Periférica, mas a sua alteração demonstra um possível sinal de NP.

3.4.2.1 Monofilamento de 10g

O teste de sensibilidade foi realizado com o paciente em decúbito dorsal e em repouso. O paciente foi instruído sobre os procedimentos antes de o teste ser aplicado nos pés, sendo demonstrado em regiões proximais de perna e coxa e em membros superiores para que a sensação a ser reportada seja identificada. Durante os testes, o paciente permaneceu com os olhos fechados, para garantir a confiabilidade da resposta do indivíduo. O avaliador aplicou efetivamente o instrumento naquele ponto ou não (para avaliar possíveis respostas falso-positivas).

Foi investigada a sensibilidade tátil através do monofilamento de 10 gramas (Medical Monofilament Plymouth, MA, USA) na área da pele de primeiro, terceiro e quinto dedos e cabeças distais de metatarsos, região plantar medial e lateral, região do calcâneo e região dorsal (Ficha de avaliação em Apêndice B). Foi exercida uma pressão perpendicular à pele com força suficiente para causar o encurvamento do monofilamento por um período de 1 segundo. A resposta foi categorizada como anormal quando em qualquer topografia houve referência de insensibilidade ou imprecisão na resposta do paciente mediante três repetições do estímulo (BOULTON et.al., 2007).

3.4.3 Doença Arterial Periférica (DAP)

Para avaliação da DAP foi utilizado o Índice Tornozelo-braquial, o qual demonstra a relação entre a pressão sistólica do membro inferior e superior, sendo

diagnosticado com DAP sujeitos com $ITB \leq 0,9$. Para complementar o diagnóstico de DAP, foi aplicado o questionário de claudicação de Edimburgo, a fim de rastrear a presença de claudicação, que é o principal sintoma da DAP.

3.4.3.1 Índice Tornozelo-Braquial (ITB)

O método utilizado para a medida do ITB é o preconizado pela ACC/AHA (ROOKE et al., 2011). Após repouso de 10 minutos a pressão arterial foi aferida duas vezes na posição supina, em membro superior e em tornozelo, utilizando esfigmomanômetro da marca WelchAllyn/Tycos®, modelo Durashock DS44, produzido na Alemanha com manguito adequado, com auxílio de Doppler portátil da marca Microem®, modelo DV-10, de 10MHz.

Foi considerado para critério de cálculo a maior medida de pressão sistólica entre as duas medidas obtidas no segmento. Caso houvesse diferença maior que 10% entre as duas medidas, uma terceira aferição seria realizada. Foram utilizadas como referência as artérias braquiais nos membros superiores e tibial posterior e pediosa, em membros inferiores. Em membros inferiores, foi escolhido o maior valor de pressão obtido, independente da artéria (NORGREN et.al., 2007; ROOKE et.al., 2011).

O ITB foi calculado através da divisão entre medida da maior pressão sistólica aferida no tornozelo e a maior pressão sistólica aferida no membro superior. (NORGREN et.al., 2007; ROOKE et.al., 2011). De acordo com AHA/ACC (2016), valores de ITB abaixo de 0,9 são compatíveis com o diagnóstico de DAP; valores entre 1 e 1,4 são considerados normais; contudo, valores entre 0,91 e 0,99 são atualmente considerados limítrofes; e valores acima de 1,4 indicam artéria não-compressível, requerendo avaliações adicionais por outras técnicas para identificação ou exclusão de DAP.

3.4.3.2 Questionário de Claudicação de Edimburgo

O Questionário de Edimburgo é destinado para a classificação de presença ou não de claudicação, e foi validado na versão em português (Anexo 1) (MAKDISSE et

al., 2008). A claudicação intermitente é o sintoma clássico da DAP e resulta da redução do aporte de fluxo sanguíneo para o tecido muscular esquelético dos membros inferiores durante o exercício. A claudicação se caracteriza por dor ou desconforto em panturrilha, coxa ou região glútea, que ocorre durante a caminhada e que desaparece em menos de 10 minutos de repouso (MAKDISSE et.al.,2008).

O ITB é o método padrão de referência para o rastreamento da DAP, uma vez que detecta tanto casos sintomáticos como assintomáticos da doença. A utilização de questionários de claudicação, no entanto, pode auxiliar no rastreamento da DAP tanto em pesquisas epidemiológicas como na prática clínica (HIRSCH et al. 2006).

O questionário é composto de 6 questões, sendo que a presença de claudicação é dada como positiva caso as respostas às perguntas tenham sido 1 = “sim”, 2 = “não”, 3 = “sim”, 5 = “geralmente desaparece em 10 minutos ou menos” e 6 = “panturrilha” e/ou “coxa” e/ou “região glútea” (independentemente de terem sido assinalados outros lugares) ou negativa se assinalada qualquer combinação diferente da descrita acima. A questão 4 não é utilizada para definir a presença e sim a gravidade da claudicação: “Não” = Grau 1 (menor gravidade); e “Sim” = Grau 2 (maior gravidade) (MAKDISSE et.al.,2007).

3.4.4 Função Sexual Masculina e Feminina

Para avaliação da Disfunção Erétil foi utilizado o Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) (Anexo 2) e para Disfunção Sexual Feminina o Índice de Função Sexual Feminina (IFSF) (Anexo 3). Ambos foram os questionários mais utilizados nos estudos encontrados, tendo versão validada para o Português (GONZÁLEZ et.al., 2013; PACAGNELLA et al., 2009; THIEL et al., 2008).

3.4.4.1 Índice Internacional da Função Erétil (IIFE)

O IIFE é um questionário composto de 15 questões agrupadas em cinco domínios: função erétil, orgasmo, desejo sexual, satisfação sexual e satisfação geral. Cada questão tem valor que varia de 1 a 5, e a soma das respostas gera

escore final para cada domínio, com valores baixos indicando qualidade da vida sexual ruim (GONZÁLEZ et.al., 2013). Os intervalos da pontuação permitem classificar a gravidade da DE em cinco grupos: Sem DE (26-30), DE leve (22-25), DE leve a moderada (17-21), DE moderada (11-16) e DE grave (6-10) (GRAÇA et al, 2008).

3.4.4.2 Índice de Função Sexual Feminina (IFSF)

O IFSF é composto por 19 questões, que informam sobre cinco domínios da resposta sexual: desejo e estímulo subjetivo, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor ou desconforto (WIEGEL et al., 2005). Pontuações individuais são obtidas pela soma dos itens que compreendem cada domínio (escore simples), que são multiplicadas pelo fator desse domínio e fornecem o escore ponderado. A pontuação final (escore total: mínimo de 2 e máximo de 36) é obtida pela soma dos escores ponderados de cada domínio (Tabela 2) (THIEL et.al., 2008; HENTSCHEL et al., 2007). Quanto menor a pontuação, pior é a função sexual, sendo que a presença de disfunção sexual é feita para valores abaixo de 26,5 pontos, e acima deste ponto de corte, a função sexual está normal (WIEGEL et. al., 2013).

TABELA 2 – ESCORES DOS DOMÍNIOS DO ÍNDICE DE FUNÇÃO SEXUAL FEMININA

Domínio	Questões	Variação do Escore	Fator de Multiplicação	Escore Mínimo	Escore Máximo
Desejo	1,2	1-5	0,6	1,2	6
Excitação	3,4,5,6	0-5	0,3	0	6
Lubrificação	7,8,9,10	0-5	0,3	0	6
Orgasmo	11,12,13	0-5	0,4	0	6
Satisfação	14,15,16	0 (1) -5*	0,4	0,8	6
Dor	17,18,19	0-5	0,4	0	6

FONTE: HENTSCHEL et.al., 2007. *Questão 14 varia de 0 a 5. Questões 15 e 16 variam de 1 a 5.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo do tamanho amostral foi baseado nos estudos anteriores sobre prevalência de DAP (SALES et.al., 2015; BECKS e.al., 1995), calculados para uma prevalência estimada de 17%, com precisão absoluta de 4% e nível de significância de 5%. A partir desta análise, a amostra foi composta por 380 sujeitos. Este estudo foi programado para coleta a longo prazo, por isso, para a dissertação, foram utilizados os dados parciais. Até o momento, foram avaliados 135 voluntários.

Os dados finais serão foram tabulados e foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para comparação de médias, a amostra foi dividida em subgrupos de acordo com o sexo, para comparação de dados clínicos, antropométricos e presença de comorbidades e de acordo com a patologia em com DAP/sem DAP, com NAC/sem NAC, com DE/sem DE e com DSF/sem DSF para comparação de dados clínicos, antropométricos e de análise da VFC. Foi utilizado Teste-T para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos. Para comparação de dados expressos em porcentagem foi utilizado o teste qui-quadrado, ou quando os valores da coluna eram inferiores a 5, foi utilizado o Teste Exato de Fisher.

Para correlação entre as patologias e dados clínicos, antropométricos e de análise da VFC foi utilizado testes de correlação de Pearson, para variáveis paramétricas e Spearman, para variáveis não paramétricas. Para comparação entre

as patologias expressa em porcentagem, foi utilizado o teste qui-quadrado, ou quando os valores da coluna eram inferior a 5, foi utilizado o Teste Exato de Fisher.

Foi analisado também, o risco relativo para DAP, DE, DSF e NP em indivíduos com NAC, e o risco relativo para NAC, DE, DSF e NP em indivíduos com DAP.

Foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Foram analisados 135 pacientes com diagnóstico de DM do tipo 2, sendo 77% são do sexo feminino (n=104) e 23% do sexo masculino (n=31). Os dados antropométricos e de exames laboratoriais coletados no prontuário estão listados na tabela 3.

A amostra foi homogênea em relação à idade, tempo de diagnóstico de diabetes e valores de HbA1c e pôde ser classificada, de maneira geral, como indivíduos diabéticos, com sobrepeso, hipertensos e com dislipidemia. As mulheres apresentaram pior perfil lipídico, em comparação aos homens, com maior média de IMC, Colesterol Total, HDL e LDL e, além disso, piores valores de ITB.

Com relação à classificação de acordo com o IMC: 34,1% estavam com sobrepeso, sendo 33,7% mulheres e 35,5% homens; 32,6% foram classificados com obesidade grau I, destes, 33,7% mulheres e 29% homens; 14,8% foram classificados com obesidade grau II, sendo 15,4% mulheres e 12,9% homens e 5,9% foram classificados com obesidade grau III, todas mulheres. Apenas 12,6% da amostra apresentou IMC normal, sendo 9,6% mulheres e 22,6% homens.

A amostra foi homogênea, também, em relação ao uso de medicamentos, sendo que, de um modo geral, a maior parte é dependente de insulina (71,4%), faz uso de medicamento para o controle glicêmico (89,5%) e anti-hipertensivos (85,7%), e apenas 3 mulheres fazem uso de anticoncepcional (2%). A maioria apresenta hipertensão (85,7%) e dislipidemia (77,4%) (Tabela 4).

A maioria das comorbidades associadas parece afetar ambos os sexos de forma homogênea, com exceção da Nefropatia e de DAC, que afetou mais homens, 22,5% e 29%; respectivamente. A Dislipidemia (80,7%), a Hipertensão Arterial (73,3%) e a Retinopatia (20,3%) foram as comorbidades mais prevalentes na amostra geral (Tabela 4).

TABELA 3- DADOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS EM PACIENTES DIABÉTICOS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR

Dados	n	Todos	n	Masculino	Feminino	P	
Idade	135	64 (56-65)	31	62 (58-68)	104	60 (56-64)	0,108
IMC	135	30,93± 5,34	31	29,18 ± 4,58	104	31,45 ± 5,45	0,025
Tempo de Diagnóstico	131	14 (10-20)	31	17 (10-21)	100	13,5 (10-20)	0,737
Hemoglobina Glicada	129	8,1 (7-9,3)	31	7,6 (6,7-8,9)	99	8,4 (7,1-10)	0,069
Colesterol Total	122	168 (144-200)	27	131 (122-165)	96	177 (148,2-201)	<0,001
HDL	126	44 (36-52)	29	36 (31-44)	98	45(38-53)	0,002*
Triglicerídeos	123	130,5 (88-182)	29	113 (85,5-154)	95	137 (88-189)	0,170
LDL	124	95 (74-118)	28	73 (65,25-93,5)	97	98 (80-121,5)	<0,001
TSH	83	2,06 (1,22-3,68)	14	2,68 (1,64-4,02)	70	1,89 (1,18-3,55)	0,225
Creatinina	99	0,9 (0,8-1,17)	25	1,2 (0,95-1,03)	75	0,8 (0,8-1)	<0,001

NOTA: Dados apresentados como Média±Desvio Padrão para distribuição paramétricas e como mediana (IQR), para distribuição não-paramétricas. IMC – índice de Massa Corporal. Para comparação entre dados paramétricos foi utilizado Teste-T; para comparação entre proporções foi utilizado chi-quadrado. *Teste utilizado: Mann-Whitney.

TABELA 4- COMORBIDADES E MEDICAMENTOS EM USO POR PACIENTES DIABÉTICOS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR

Comorbidade	n	Todos	n	Masculino	n	Feminino	p
Insulina	95	71,40%	24	77%	72	69%	0,377
Hipoglicemiante	119	89,50%	28	90,30%	93	89,40%	1 [#]
Antihipertensivo	114	85,70%	26	83,80%	89	85,50%	0,779 [#]
Hipolipemiante	103	77,40%	24	77,40%	81	77,80%	0,956
Antidepressivo	29	21,80%	5	16,10%	24	23%	0,467 [#]
HAS	99	73,30%	21	67,70%	78	75%	0,423
Dislipidemia	109	80,70%	23	74,10%	86	82,60%	0,292
Hipotireoidismo	27	20%	3	9,60%	24	23%	0,102
DAC	17	12,60%	9	29%	8	7,60%	0,004[#]
Nefropatia	15	11,10%	7	22,50%	8	7,60%	0,044[#]
Retinopatia	39	20,60%	9	29%	30	29,70%	0,984
Tabagismo	60	44,40%	12	38,70%	48	46,10%	0,464
ITB Direito	131	1,07 (0,98-1,14)	29	1,14 (1,05-1,19)	102	1,06 (0,98-1,13)	0,02
ITB Esquerdo	129	1,08 (1,01-1,16)	30	1,16 (1,06-1,23)	99	1,07 (1-1,15)	0,014
Menor ITB	134	1,03 (0,97-1,12)	31	1,12 (1,01-1,16)	103	1,02 (0,97-1,1)	0,004

NOTA: Dados apresentados como mediana (IQR). ITB – Índice Tornozelo-braquial; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DAC – Doença Arterial Coronariana. Para comparação entre dados paramétricos foi utilizado Teste-T; para comparação entre proporções foi utilizado chi-quadrado. *Teste utilizado: Mann-Whitney; # Teste utilizado: Exato de Fisher.

Os resultados da análise de prevalência das disfunções estão demonstrados no gráfico 1. A prevalência de DAP foi avaliada em 134 indivíduos, apenas uma pessoa se recusou a fazer a avaliação, devido ao horário de retorno de ambulância do hospital para sua cidade. A prevalência de DAP foi de 13,4% (n=18). Quando avaliado por sexo, mulheres com DAP somaram 13,4% e homens 12,5%. Para

valores limítrofes, a prevalência foi de 18,7% (n= 25), correspondendo a 22,1% das mulheres e 6,3% dos homens. Apenas 4 sujeitos foram classificados com artéria não compressiva (3%). Apenas 4 sujeitos diagnosticados com DAP e 6 com ITB classificado como limítrofe apresentaram claudicação, 22,2% e 24%, respectivamente.

A prevalência de sinais de NP foi avaliada em 134 indivíduos, apenas uma pessoa se recusou a fazer a avaliação, devido ao horário de retorno de ambulância do hospital para sua cidade. A prevalência de sinais de NP foi de 41% (n=55), sendo 45,2% em homens e 39,8% em mulheres.

A Prevalência de NAC foi avaliada em 124 indivíduos, devido a exclusões de voluntários por problemas de captação de sinal no momento da análise, por alterações do ECG basal (como extra-sístoles) ou pela presença de ruídos e artefatos que impediram a filtragem do sinal. Destes indivíduos, 47,2% possuíam NAC, correspondendo à 51% e das mulheres e 33,3% dos homens. Quando analisado segundo a classificação proposta por Ewing (1985), 34,6% da amostra geral possui NAC precoce e 12,6% NAC definitiva, sendo que não houve casos de NAC severa.

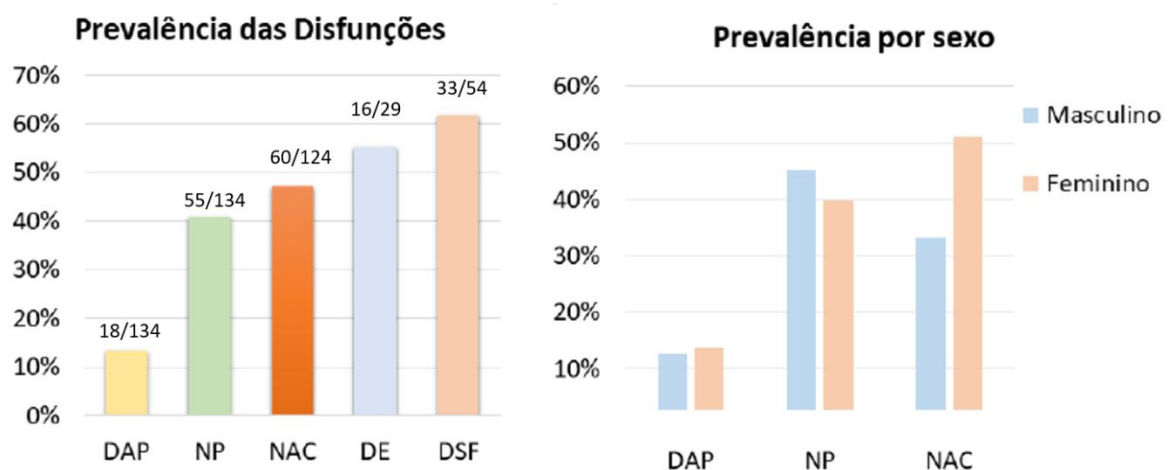
Quando analisado apenas os sujeitos sem alterações no exame de ECG e/ou uso de β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio (n=64), que podem alterar a influência do sistema nervoso autônomo sobre o funcionamento cardíaco, a prevalência de NAC permaneceu similar, correspondendo a 48,4% na população geral, 50% nas mulheres e 43,8% nos homens. Segundo a classificação de Ewing, 42,2% apresentaram NAC precoce e 6,3% NAC definitiva.

A DE afetou mais da metade dos homens, estando presente em 55,2% (n=16) desta amostra. Segundo a classificação do IIFE, 37,5% apresentaram DE leve para moderada, 31,2% DE grave, 25% DE moderada e 6% DE leve. Apenas dois pacientes masculinos relataram não manter relação sexual frequente sendo estes excluídos da análise de DE. Homens com DE apresentaram alterações em todos os domínios analisados pelo IIFE, principalmente a função erétil, satisfação sexual e satisfação geral. Os dados relativos a cada domínio do IIFE estão listados na tabela 5.

A prevalência de DSF foi avaliada em 102 mulheres, sendo que duas escolheram não responder o questionário devido ao horário de retorno de ambulância do hospital para sua cidade. Na amostra geral de mulheres, a

prevalência de DSF correspondeu a 32,3% (n=33). Contudo, 47,1% destas mulheres relataram não manter relação sexual no último mês. Como indicado na aplicação do questionário, essas mulheres foram incluídas apenas da análise dos domínios de Desejo e Satisfação e não foram incluídas na análise de prevalência de DSF. Assim, considerando apenas as mulheres que mantiveram relação sexual no último mês (n=54), a DSF teve prevalência igual a 61,1% (n=33). As mulheres com DSF apresentaram scores diminuídos em todos os domínios avaliados pelo IFSF. Os dados relativos a cada domínio do FSFI estão listados na tabela 6.

GRÁFICO 1– PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS AO *DIABETES MELLITUS* NA AMOSTRA GERAL E EM SUBGRUPOS DIVIDIDOS POR SEXO AVALIADOS EM PACIENTES ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR



NOTA: DAP – Doença Arterial Periférica, NP – Sinal de Neuropatia Periférica (avaliado pela sensibilidade tátil), NAC- Neuropatia Autonômica Cardíaca, DE- Disfunção Erétil, DSF – Disfunção Sexual Feminina.

TABELA 5 – ANÁLISE DOS DADOS DOS DOMÍNIOS DO QUESTIONÁRIO IIFE AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICOS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR

Domínios	N	Dados da amostra	Com Disfunção (n=16)	Sem Disfunção (n=13)	p
Função Erétil	29	20 (13-28,5)	14 (7-18)	29 (27-29,5)	<0,001
Satisfação Sexual	29	9,5 (6,25-12)	7 (3-9)	12 (11-14)	<0,001
Orgasmo	29	10 (6,5-10)	8 (4-10)	10 (10-10)	0,022
Desejo	29	8 (5,75-8,25)	6 (4-8)	8 (8-9)	0,007
Satisfação Geral	29	8 (5-10)	5 (4-8)	10 (8,5-10)	<0,001

NOTA: . Dados apresentados como mediana (interquartil). IIFE – Índice Internacional de Função Erétil

TABELA 6 – ANÁLISE DOS DADOS DOS DOMÍNIOS DO QUESTIONÁRIO IFSF AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICAS ATENDIDAS PELO SEMPR-UFPR

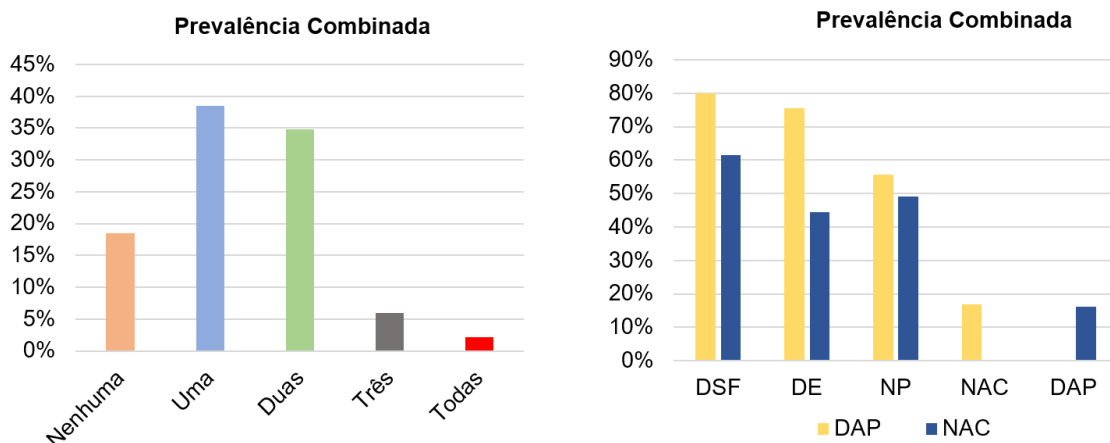
Domínios IFSF	N	Dados da amostra	Com Disfunção (n=33)	Sem Disfunção (n=21)	p
Desejo	102	2,4 (1,2-12)	2,4 (1,2-3)	3,6 (3,6-4,8)	<0,001
Excitação	54	3,38 (1,12)	2,7 (2,1-3,6)	4,2 (3,9-4,8)	<0,001
Lubrificação	54	3,9 (1,5 - 6)	3,3 (2,85-3,9)	5,7 (4,5-6)	<0,001
Orgasmo	54	4 (1,2-6)	3,4 (2,8-4)	5,6 (5-6)	<0,001
Satisfação	102	3,2 (0,4-6)	4 (3,1-4,8)	5,5 (5-6)	<0,001
Dor	53	4,8 (1,2 -6)	4 (3-5,2)	6 (4,4-6)	0,001

NOTA: Dados apresentados como mediana (interquartil). IFSF- Índice de função sexual feminina.

Como observado no gráfico 2, a maioria dos pacientes possui uma patologia isolada (38,5%) ou a associação entre duas patologias (34,8%). No caso de associação entre duas patologias, avaliamos as patologias associadas com DAP e NAC, devido aos testes utilizados serem clinicamente preconizados para diagnóstico por diversas sociedades e apresentarem alta sensibilidade e especificidade. Nessa análise, a DAP e a NAC tiveram maior associação com a presença de DSF, 80% e 61,5%, respectivamente, e a associação de DAP com NAC correspondeu a 16,9% (Figura 4).

Somente 8 pacientes apresentaram a associação entre 3 patologias, sendo que 3 possuíam NAC, sinais de NP e DSF; 2 apresentavam DAP, NAC e sinais de NP; 2 possuíam DAP, NP e DE e apenas 1 apresentou sinais de NP, NAC e DE, concomitantemente. Apenas duas mulheres apresentaram as 4 disfunções associadas.

GRÁFICO 2 – PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS AVALIADAS EM PACIENTES DIABÉTICAS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR



NOTA: DAP – Doença Arterial Periférica; NAC – Neuropatia Autonômica Cardíaca; DSF – Disfunção Sexual Feminina; DE – Disfunção Erétil; NP- Neuropatia Periférica

Foi possível analisar a VFC em 124 sujeitos, sendo que: 3 foram excluídos por uso de marcapasso; 4 devido a alterações no ECG que impossibilitariam a correta aferição pelo frequencímetro como, por exemplo, a presença de extrasístoles frequentes; 3 por apresentarem artefatos maior do que 10% do total de intervalos R-R e; em 1 caso onde não foi possível coletar os dados por problema no instrumento de coleta. Os resultados para as variáveis do domínio tempo e frequência estão apresentados na tabela 7.

TABELA 7 – ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA AMOSTRA GERAL EM NO SUBGRUPO DE SUJEITOS QUE NÃO FAZEM USO DE β -BLOQUEADORES E/OU BLOQUEADORES DE CANAIS DE Ca^{2+}

VFC	Geral (n=124)	Sem bloqueadores (n= 64)
SDNN	22,301 (16,84- 30,01)	20,09 (16,75-29,40)
rMSSD	13,44 (8,08- 22,21)	11,66 (7,10-17,59)
LFms	79,13 (36,46-211,26)	72,09 (37,25-185,95)
LFnu	57,6 (41,90-74,62)	66,85 (51,31-79,03)
HFms	57,35 (22,54-160,84)	43,63 (13,13-126,03)
HFnu	42,01 (25,24-57,43)	33,03 (20,78-48,45)
LF/HF	1,37 (0,73–2,95)	2,02 (1,05-3,80)
SD1	9,51 (5,76-15,69)	8,07 (5,01-12,46)
SD2	29,19 (22,69-40,38)	27,64 (22,32-39,17)

NOTA: Dados apresentados em Mediana (Interquartil)

Os dados de correlação de Pearson e Spearman entre as patologias e dados clínicos e antropométricos estão descritos na tabela 8. Os valores de ITB se correlacionaram significativamente com a Idade ($\rho = -0,211$), IMC ($\rho = -0,212$), demonstrando que quanto maior o IMC, menor são os valores de ITB. Os valores de ITB se correlacionaram, também, com o teste de respiração profunda ($\rho = 0,185$) e valsalva ($r = 0,408$), demonstrando que a resposta autonômica cardíaca é maior quanto maior são os valores de ITB. O Índice E:I também se correlacionou de forma inversa com o tempo de diagnóstico de DM ($\rho = -0,185$) e HbA1c ($\rho = -0,261$), demonstrando que este teste apresenta maiores valores quanto mais recente for o diagnóstico e quanto melhor o controle glicêmico do indivíduo. Por fim, tanto o teste de ortostatismo quanto o de valsalva apresentaram correlação com IMC.

Todos os dados envolvendo a análise da VFC, seja para cálculo da correlação ou comparação entre grupos, foram realizados incluindo apenas os pacientes que não faziam uso de β -bloqueadores e bloqueadores de canais de Ca^{2+} . Os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman entre as patologias e a análise da VFC estão demonstrados na tabela 9. Valores do domínio Função Erétil do IIFE obtiveram correlação positiva e significativa com rMSSD, LF (ms^2), HF (ms^2) e SD1, demonstrando que a disfunção erétil se correlaciona com piores índices relacionados ao controle autonômico; principalmente, do sistema nervoso autônomo parassimpático.

TABELA 8 - ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO DM E DADOS CLÍNICOS E ANTROPOMÉTRICOS

	Menor ITB		FE		FSF		Índice E:I		Índice 30:15		Índice Valsalva	
	r/ ρ	p	r/ ρ	P	r/ ρ	P	r/ ρ	P	r/ ρ	P	r/ ρ	P
Idade	-0,211	0,015	-0,252	0,187	-0,222	0,103	-0,158	0,081	-0,022	0,811	-0,146	0,273
IMC	-0,212	0,015	0,318	0,093	-0,067	0,625	-0,138	0,128	-0,293	0,001	-0,306	0,020
Tempo DM	-0,165	0,064	-0,241	0,209	-0,240	0,084	-0,185	0,044	-0,033	0,725	0,076	0,576
HbA1c	-0,086	0,337	-0,176	0,361	-0,083	0,555	-0,261	0,004	-0,089	0,336	-0,041	0,768
CT	0,067	0,466	-0,009	0,964	-0,082	0,566	-0,106	0,262	-0,026	0,784	-0,189	0,176
HDL*	-0,131	0,149	-0,101	0,609	-0,123	0,379	-0,082	0,377	0,080	0,394	0,114	0,401
TG	-0,017	0,856	0,037	0,851	-0,079	0,587	-0,119	0,203	-0,062	0,510	-0,376	0,004
LDL	-0,015	0,868	-0,052	0,796	-0,000	1,000	-0,102	0,276	-0,042	0,115	0,102	0,458
Menor ITB	-	-	-0,100	0,628	-0,06	0,666	0,185	0,044	0,160	0,082	0,408	0,002
FE*	-0,100	0,628	-	-	-	-	0,170	0,427	0,170	0,437	0,414	0,235
FSF*	0,060	0,666	-	-	-	-	0,083	0,564	0,110	0,441	-0,094	0,640

NOTA: ITB- Índice Tornozelo-braquial. FE- Função Erétil, FSF – Função Sexual Feminina, TG – Triglicerídeos; Índice E:I – Teste de respiração profunda; Índice 30:15- Teste de ortostatismo; Índice de Valsalva – Teste de Valsalva. Foi calculado o Coeficiente de Pearson para dados paramétricos e o Coeficiente de Spearman para dados não paramétricos. Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão e mediana (Interquartil).

TABELA 9 - ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO DM E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

	Menor ITB		Função Erétil		FSF	
	P	P	ρ	P	R	P
SDNN	0,011	0,934	0,267	0,356	-0,053	0,721
rMSSD	0,047	0,716	0,698	0,006	-0,203	0,167
LF (ms²)	-0,028	0,828	0,539	0,047	-0,109	0,461
LF (nu)	-0,001	0,996	-0,316	0,272	0,14	0,342
HF (ms²)	-0,004	0,973	0,691	0,006	-0,188	0,200
HF (nu)	-0,020	0,990	0,316	0,272	0,054	0,782
LF/HF	0,002	0,989	-0,316	0,272	-0,054	0,782
SD1	0,045	0,729	0,698	0,006	0,052	0,788
SD2	0,014	0,917	0,159	0,587	-0,023	0,907

NOTA: Foi calculado o Coeficiente de Pearson (r) para dados paramétricos e o Coeficiente de Spearman (ρ) para dados não paramétricos. ITB – Índice Tornozelo-braquial; FSF- Função Sexual Feminina. Os dados estão apresentados como mediana (Interquartil).

Foi também analisada a associação entre as patologias associadas ao DM apresentadas pela população investigada utilizando o Teste Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher, quando uma das células apresentou valor menor 5. A tabela apresenta os valores para o teste e como observado não houve valores significativos (Tabela 10).

TABELA 10 – COMPARAÇÃO ENTRE PREVALÊNCIA DAS COMORBIDADES ASSOCIADAS AO DM AVALIADAS EM INDIVÍDUOS DIABÉTICOS ATENDIDOS PELO SEMPR-UFPR

	DAP		NAC		NP	
	x ² (n)	p	x ² (n)	p	x ² (n)	p
DAP	-	-	1,393	0,238	1,974	0,16
NAC	1,393	0,238	-	-	2,762	0,097
DE	-	0,598*	-	1*	0,221	0,638
DSF	-	0,638*	0,053	0,817	0,697	0,404

DAP – Doença Arterial Periférica, NAC- Neuropatia Autonômica Cardíaca, DE- Disfunção Erétil, DSF – Disfunção Sexual Feminina, NP- Neuropatia Periférica. *Teste Exato de Fisher

Adicionalmente, para análise complementar dos dados, os sujeitos foram separados em grupos, de acordo com a presença ou não das patologias: DAP, NAC, DE e DSF. Não foram separados pela presença ou não de NP devido à classificação ser baseada em um único teste, não necessário para diagnóstico definitivo, mesmo sendo este sensível para identificação de alteração sensorial. Foi realizado a

comparação de médias pelo Teste-t, para dados paramétricos e o Teste Mann-Whitney para dados não paramétricos.

Entre os pacientes com e sem DAP, foi possível verificar que os pacientes com DAP possuíam maior idade ($p < 0,001$), maiores valores para Creatinina ($p = 0,005$) e menor valor no teste de respiração profunda ($p = 0,025$) (Tabela 11).

TABELA 11 – COMPARAÇÃO ENTRE DADOS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICOS COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA ATENDIDOS PELO SEMPR UFPR

	Com DAP (n=18)	Sem DAP (n=113)	P
Idade	62 (47-69)	57 (33-66)	<0,001
IMC	35,78± 6,58	30,11± 4,14	0,127
Tempo de DM	11 (3-30)	12 (2-34)	0,132
Hemoglobina Glicada	7,9 (7-13,1)	8,6 (5,7-11,6)	0,722
Colesterol Total	147 (111-201)	176 (103-328)	0,564
HDL	43 (28-55)	45 (24-75)	0,272
Triglicerídeos	174 (136-175)	128 (25-578)	0,980
LDL	82 (56-125)	98,5 (44-233)	0,352
TSH	1,79 (1,1-3,76)	2,03 (0,15-6,96)	0,680
Creatinina	0,90 (0,8-1,2)	0,8 (0,6-4,1)	0,005
Função Erétil	12,5 (6-28)	23,5 (5-30)	0,197
Função Sexual Feminina	20,5 (12,80-25)	24,02±5,94	0,120
Menor ITB	0,87 (0,84-0,90)	1,03 (0,92-1,24)	<0,001
SDNN	16,96 (14,05-39,31)	20,09 (16,67-29,10)	0,853
rMSSD	8,92 (7,72-14,46)	12,06 (6,85-17,65)	0,702
LF (ms²)	55,48 (27,25-156,71)	72,09 (39-185,63)	0,544
LF (nu)	67,93 (51,25-76,83)	66,85 (51,74-7930)	0,990
HF (ms²)	27,25 (10,74-142,09)	44,24 (13,01-125,01)	0,578
HF (nu)	32,04 (23,09-48,68)	33,03 (20,52-48,14)	0,971
LF/HF	2,12 (1,06-3,41)	2,02 (1,07-3,86)	0,971
SD1	6,31 (5,46-10,23)	8,43 (4,77-12,52)	0,725
SD2	23,04 (18,65-54,59)	27,64 (21,93-38,39)	0,841
Índice E:I	1,15 (1,06-1,54)	1,21 (1,02-2,06)	0,025
Índice 30:15	0,95 (0,95-1,11)	1,09 (0,8-2,48)	0,056
Índice de Valsalva	1,08 *	1,30±0,14	0,130

NOTA: Dados apresentados em média±desvio padrão para dados paramétricos e em mediana (Interquartil) para dados não paramétricos. IMC – Índice de Massa Corporal, FSF- Função Sexual Feminina, Tempo de DM - Tempo de diagnóstico de diabetes mellitus; Índice E:I – Teste de respiração profunda; Índice 30:15- Teste de ortostatismo; Índice de Valsalva – Teste de Valsalva * Apenas 1 sujeito realizou este teste. Valores abaixo de 26 pontos para o domínio de função erétil são considerados presença de disfunção erétil. Valores abaixo de 26,5 na avaliação de função sexual feminina demonstra presença de disfunção sexual feminina.

Já pacientes com NAC apresentaram maior IMC ($p=0,011$), além de maior HbA1c ($p=0,046$), maior LDL ($p=0,032$), e menor ativação do ramo parassimpático representado pelo rMSSD ($p= 0,006$), HF (ms^2) ($p=0,009$), HF (nu) ($p=0,042$) e SD1 ($p=0,039$), e maior ativação principalmente do ramo simpático, representado pelo LF (nu) ($p=0,04$), o que leva à um maior valor de LF/HF ($p=0,04$). Além de menores valores para os testes de Ewing, uma vez que foram os testes utilizados para diagnóstico de NAC (Tabela 12).

TABELA 12 - COMPARAÇÃO ENTRE DADOS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICOS COM NEUROPATIA AUTÔNOMICA CARDÍACA ATENDIDOS PELO SEMPR UFPR

	Com NAC (n=60)	Sem NAC (n=64)	P
Idade	61 (56,25-65)	60 (57-64)	0,636
IMC	32,28±5,96	29,74±4,70	0,011
Tempo de Diagnóstico	13 (10-20)	14 (6,5-20)	0,644
Hemoglobina Glicada	8,5 (7,2-10,22)	7,85 (6,85-9,1)	0,046
Colesterol Total	171 (147,25-202,75)	165 (131-190)	0,125
HDL	44 (37-51)	44 (36-53)	0,921
Triglicerídeos	136,5 (97,5-183)	118 (80,25 – 171,75)	0,231
LDL	102 (78-125,5)	88,5 (71-10175)	0,032
TSH	1,92 (1,2-3,84)	2,06 (1,21-3,25)	0,802
Creatinina	0,90 (0,80-1,1)	0,90 (0,8 – 1,02)	0,253
Função Erétil	27 (15 – 29,5)	24 (10-29)	0,558
Função Sexual Feminina	22,73±5,71	24,50±6,15	0,481
Menor ITB	1,01 (0,94-1,11)	1,05 (0,98-1,12)	0,173
SDNN	19,47 (13,43-25,81)	24,97 (18,10-31)	0,118
rMSSD	8,76 (5,76-16,81)	13,96 (8,44-22,12)	0,036
LF (ms^2)	67,48 (23,43-155,35)	75,17 (43,5-239,55)	0,072
LF (nu)	73,50 (54,38-84,31)	61,31 (44,66-76,13)	0,040
HF (ms^2)	28,18 (9,01-69,36)	73,07 (23,98-147,45)	0,018
HF (nu)	26,25 (15,55-45,55)	38,64 (23,82-55,23)	0,042
LF/HF	2,80 (1,19-5,42)	1,58 (0,81-3,21)	0,040
SD1	6,19 (4,07-11,89)	9,88 (5,82-15,70)	0,039
SD2	25,66 (18,79-35,78)	33,77 (24,73-43,29)	0,117
Índice E:I	1,19 (1,11-1,31)	1,27 (1,17-1,38)	0,031
Índice 30:15	0,98 (0,95-1,01)	1,15 (1,09-1,26)	<0,001
Índice de Valsalva	1,23±0,18	1,37±0,12	0,003

NOTA: IMC – Índice de Massa Corporal, FSF- Função Sexual Feminina, Tempo de DM - Tempo de diagnóstico de diabetes mellitus. Valores demonstrados como mediana (interquartil). Valores abaixo de 26 pontos para o domínio de função erétil são considerados presença de disfunção erétil. Valores abaixo de 26,5 na avaliação de função sexual feminina demonstra presença de disfunção sexual feminina.

Homens com DE demonstraram menores valores para LF ms^2 ($p= 0,036$), para rMSSD LF (ms^2) ($p= 0,018$), HF ms^2 ($p= 0,026$) e SD1 ($p=0,018$), demonstrando comprometimento mais severo do ramo parassimpático, uma vez que rMSSD, HF e SD1 são mais sensíveis à alterações parassimpáticas; além da redução de LF, onde também há contribuição do ramo parassimpático somada ao simpático (Tabela 13). Já para as mulheres com e sem DSF não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 14).

TABELA 13 - COMPARAÇÃO ENTRE DADOS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICOS COM DISFUNÇÃO ERÉTIL ATENDIDOS PELO SEMPR UFPR

	Com DE (n=16)	Sem DE (n=13)	P
Idade	63,5 (59,25-67,5)	58 (56,5-65)	0,184
IMC	28,25±4,46	30,22±5,03	0,282
Tempo de DM	17,5 (10,25-21)	12 (8-18,5)	0,132
Hemoglobina Glicada	7,5 (6,65-9,1)	7,5 (6,5-8,4)	0,531
Colesterol Total	133,5 (122,75-175)	131,5 (122,75-161,25)	0,940
HDL	40 (31-47)	36 (33-43,5)	0,683
Triglicerídeos	119 (74-135)	111 (86-178)	0,717
LDL	74 (64-105)	72 (61-84,75)	0,548
TSH	2,62 (1,62-4,8)	3,2 (1,33-3,77)	0,902
Creatinina	1,2 (0,97-1,3)	1,15 (0,9-1,3)	0,585
Função Erétil	14 (7-18)	29 (27-29,5)	<0,001
Menor ITB	1,14 (0,98-1,17)	1,12 (1,05-1,20)	0,940
SDNN	19,17 (15,13-27,08)	23,9 (16,77-33,2)	0,607
rMSSD	5,42 (4,73-10,32)	13,96 (11,14-17,39)	0,018
LF (ms^2)	46,72 (26,83-72,18)	185,47 (56,7-303,6)	0,036
LF (nu)	81,22 (60,97-85,60)	62,05 (46,57-83)	0,388
HF (ms^2)	10,22 (5,67-44,52)	58,75 (40-100)	0,026
HF (nu)	18,67 (14,37-38,92)	37,5 (16,97-53,27)	0,388
LF/HF	4,51 (1,79-6,04)	1,65 (0,88-4,96)	0,388
SD1	3,84 (3,34-7,30)	9,88 (7,88-12,3)	0,018
SD2	26,67 (21,15-36,53)	32,72 (22,29-45,33)	0,864
Índice E:I	1,19 (1,09-1,50)	1,33 (1,25-1,41)	0,347
Índice 30:15	1,05 (1-1,15)	1,14 (0,94-1,29)	0,608
Índice Valsalva	1,40±0,18	1,30±0,15	0,525

NOTA: IMC – Índice de Massa Corporal, FSF- Função Sexual Feminina, Tempo de DM - Tempo de diagnóstico de diabetes mellitus. Os dados estão representados como mediana (Interquartil). Valores abaixo de 26 pontos para o domínio de função erétil são considerados presença de disfunção erétil.

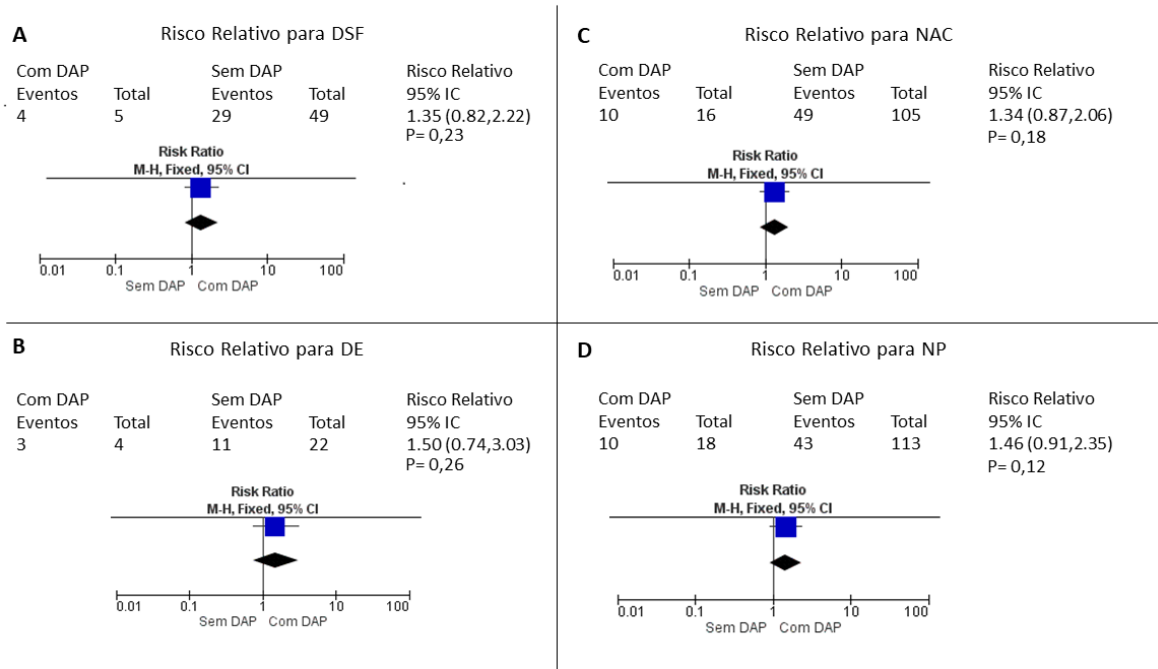
TABELA 14 - COMPARAÇÃO ENTRE DADOS ANTROPOMÉTRICOS, CLÍNICOS E VARIÁVEIS DA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA AVALIADOS EM PACIENTES DIABÉTICAS COM DISFUNÇÃO SEXUAL FEMININA ATENDIDAS PELO SEMPR UFPR

	Com DSF (n=33)	Sem DSF (n=21)	P
Idade	58 (54-62)	57 (51-61)	0,370
IMC	30,67±4,96	30,59±4,22	0,948
Tempo de Diagnóstico	13 (9,25-20)	12 (7-17,75)	0,456
Hemoglobina Glicada	8,6 (7,15-10,4)	8,5 (7,5-9,9)	0,739
Colesterol Total	176 (146,5-201,25)	161 (136,5-194,75)	0,440
HDL	47,5 (37,5-53)	43,5 (37,25-46,75)	0,232
Triglicerídeos	134,5 (81-174,25)	133 (87-171)	0,902
LDL	98 (80-123)	97 (77,75-124)	0,855
TSH	1,63 (1,20-3,20)	2,04 (1,55-3,61)	0,602
Creatinina	0,9 (0,8-1)	0,8 (0,7-0,95)	0,274
Função Sexual Feminina	19,62±3,55	29,86±2,66	<0,001
Menor ITB	1,03 (0,97-1,10)	1,01 (0,93-1,12)	0,631
SDNN	19,62 (14,19-29,22)	26,18 (16,19-37,32)	0,532
rMSSD	8,84 (6,64-16,31)	12,21 (6,96-12,2)	0,417
LF (ms ²)	64,42 (43-159,34)	77,09 (38,97-244,55)	0,66
LF (nu)	73,21 (54,75-79,72)	66,83 (52,78-79,19)	0,959
HF (ms ²)	31,77 (13,27-72,37)	31,24 (14,77-206,93)	0,799
HF (nu)	26,77 (20,17-45,19)	33,02 (20,75-47,16)	0,953
LF/HF	2,74 (1,21-3,95)	2,02 (1,14-3,82)	0,871
SD1	6,25 (4,71-11,54)	8,64 (4,93-14,29)	0,417
SD2	27,10 (19,67-38,75)	36,28 (22,34-51,79)	0,472
Índice E:I	1,20 (1,16-1,38)	1,21 (1,16-1,48)	0,631
Índice 30:15	1,03 (0,95-1,17)	1,05 (0,95-1,21)	0,774
Índice Valsalva	1,30±0,16	1,28±0,12	0,751

NOTA: IMC – Índice de Massa Corporal, FSF- Função Sexual Feminina, Tempo de DM - Tempo de diagnóstico de diabetes mellitus. Os dados estão apresentados como mediana (Interquartil). Valores abaixo de 26,5 na avaliação de função sexual feminina demonstra presença de disfunção sexual feminina.

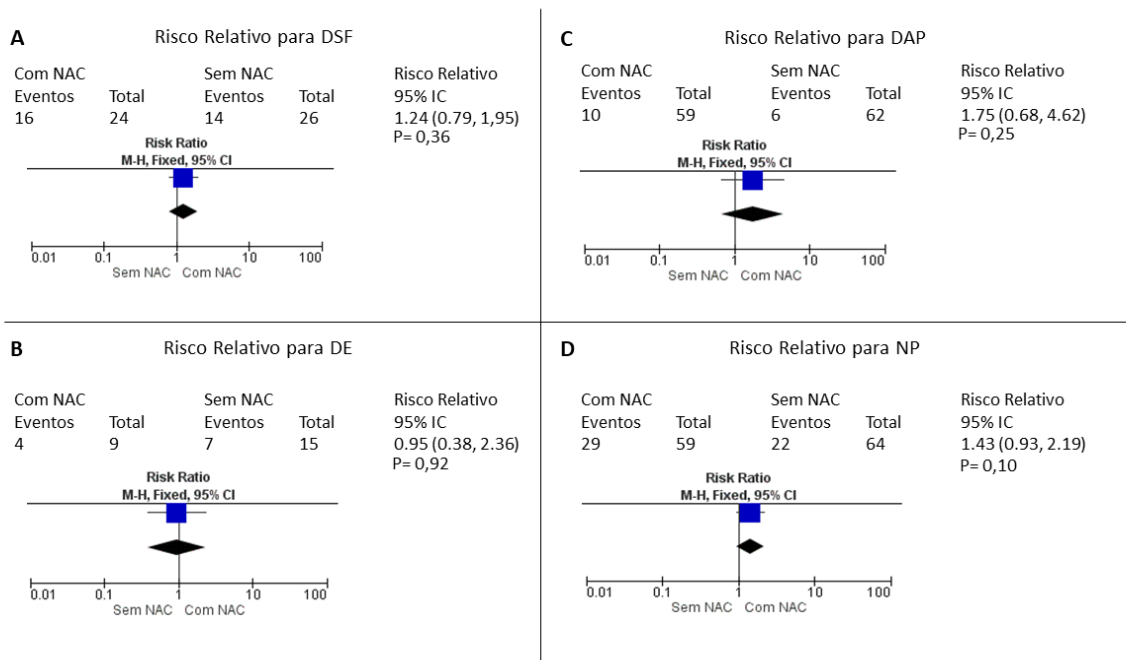
Por fim, foi calculado o Risco Relativo para DSF, DE, NP e NAC entre os sujeitos que apresentam DAP (Figura 3); e para DSF, DE, NP e DAP, entre os sujeitos que apresentam NAC (Figura 4). Não houve resultado estatisticamente significativo.

FIGURA 3 – RISCO RELATIVO PARA COMORBIDADES ASSOCIADAS AO *DIABETES MELLITUS* EM PACIENTS COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA ATENDIDOS NO SEMPR-UFR



NOTA: Risco Relativo para: A- Disfunção Sexual Feminina; B- Disfunção Erétil; C- Neuropatia Autonômica Cardíaca; D- Sinais Neuropatia Periférica

FIGURA 4 – RISCO RELATIVO PARA COMORBIDADES ASSOCIADAS AO *DIABETES MELLITUS* EM PACIENTS COM NEUROPATIA AUTÔNOMICA CARDÍACA ATENDIDOS NO SEMPR-UFR



NOTA: Risco Relativo para: A- Disfunção Sexual Feminina; B- Disfunção Erétil; C-Doença Arterial Periférica; D- Sinais Neuropatia Periférica

5. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou, em uma amostra recrutada em ambulatório especializado em atendimento de pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo II da região metropolitana de Curitiba (SEMPR-HC-UFPR), que a NAC foi a patologia mais prevalente (47,2%), quando considerado um ou dois testes de Ewing alterados. A prevalência de DAP foi de 13,4%, de sinais de NP 39,8%, de DE 55,2% e DSF 61,1%.

A maioria dos pacientes apresentou uma ou duas patologias associadas, sendo que tanto a DAP quanto a NAC apresentaram maior associação com a DSF. Menores valores de ITB se correlacionaram com testes de Ewing, principalmente o teste de valsalva, demonstrando uma possível alteração da modulação autonômica em associação com DAP. Além disso, pacientes com DE apresentaram piores valores para as variáveis de análise da VFC, demonstrando associação da disfunção com alterações do controle autonômico, sobretudo parassimpático.

Há poucos estudos avaliando a prevalência de DAP no Brasil, tanto considerando a população geral quanto a diabética. No presente estudo, a prevalência de DAP foi de 13,4%, resultado similar a outro estudo realizado no Brasil anteriormente, também com pacientes diabéticos, o qual obteve prevalência de 13,7% (SALES et al, 2015). Parece que a prevalência desta patologia na população diabética é maior comparado com a população geral, uma vez que estudo realizado com amostra aleatória da população em todas as regiões do Brasil demonstrou prevalência de DAP de 10,5% (MAKDISSE et al 2008).

O presente estudo encontrou, também, prevalência combinada entre DAP e DE em sujeitos diabéticos (75%), porém não houve resultado significativo no teste de associação e comparação da função erétil entre pacientes com e sem DAP. A investigação entre a presença de DE e DAP na população diabética ainda é escassa. Em estudo anterior, realizado com a população geral, 32% dos homens com DE apresentaram DAP e a maior prevalência de DAP foi encontrado em homens que tinham DE e DM2 associado (41%) (POLONSKY et al., 2009). Nesse mesmo estudo, os autores inferiram que a DE pode ser um preditor de DAP.

Essa associação pode ser explicada pela relação existente tanto de DAP quanto de DE e a presença de aterosclerose (LAHOZ et al, 2016; MELLER et al. , 2013) e dislipidemia (CHAUDARY et.al. 2016). O Diabetes exacerba esse ambiente

aterogênico devido às diversas alterações que a hiperglicemia leva, principalmente, ao tecido neural e endotelial. A presença de placas ateromatosas é encontrada em vários sítios arteriais, em membro inferiores, podendo causar DAP, e em artérias do corpo cavernoso peniano, como por exemplo, a artéria cavernosa, artéria bulbar, artéria pudenda interna, artéria circunflexa ou artéria dorsal, levando à diminuição do fluxo sanguíneo peniano e consequente DE (MELLER et al, 2013).

Com relação à DSF e presença de DAP, não há até o momento estudos que relacionem essas patologias, mas no presente estudo, a DSF foi a comorbidade que obteve maior prevalência combinada à DAP (80%). A DSF, assim como a DE, também parece estar relacionada com a presença de aterosclerose e dislipidemia (ESPOSITO et al 2010; BALDASSARE et al, 2016). Caso haja uma obstrução no vaso, no caso da DSF, de modo principal na artéria pudenda interna, irá ocorrer diminuição do fluxo sanguíneo para a vagina e clítoris, diminuindo assim a excitação e prejudicando o orgasmo. Porém, como não houve nenhum resultado significativo entre as correlações do FSFI e presença de DAP ou valores de menor ITB, essa associação permanece inconclusiva.

O presente estudo demonstrou que a sensação tátil de pacientes com diabetes está alterada em 41% dos casos avaliados. Estudos anteriores corroboram com esse achado, uma vez que demonstraram que a prevalência de NP entre indivíduos diabéticos, definida por presença de sintomas como parestesia e alteração na sensação de vibração varia de 10-45% (KUMAR et al, 1994; YOUNG et al, 1993; GREEG et al, 2004; TAHRANI et al, 2016). Em um estudo realizado na população geral, cerca de 284 indivíduos que se auto relataram diabéticos, e a partir deste subgrupo, os autores avaliaram a presença de NP, usando o monofilamento de 10g, em 28,5% da amostra (GREEG et al, 2004).

Contudo, é difícil realizar comparação entre os estudos, uma vez que a definição e metodologias indicadas para mensuração de NP variam. A recomendação da ADA indica a associação de alguns testes clínicos, como avaliação de reflexo do tornozelo, sensação de vibração e tátil, sensação de calor e frio. Segundo a ADA, um teste clínico alterado é um bom preditor para úlcera nos pés, principalmente a perda da percepção tátil avaliada pelo monofilamento e redução da sensação de vibração (ABBOTT et al., 2002; BOULTON et al 2005).

Outra neuropatia comum encontrada no paciente diabético atinge o trato genital. No presente estudo, próximo de 50% dos sujeitos apresentaram DE.

Estudos anteriores corroboram com esse achado, foi estimado a prevalência de DE entre 35 a 90% (TESFAYE et al, 2010; GROVER et al., 2006). Uma meta-análise recente verificou prevalência de 66,3% desta disfunção em diabéticos do tipo 2, dos quais, 90% utilizaram o IIFE-5, uma versão curta do IIFE, como forma de avaliação (KOUIDRAT et al., 2017).

Em relação a DSF, o presente estudo encontrou prevalência 61,8% desta disfunção em mulheres sexualmente ativas. Estudos anteriores corroboram com esta prevalência, demonstrando variação entre 42 e 60% (ESPOSITO et.al., 2010; ABDO et.al., 2004; LI et.al., 2015).

A prevalência de NAC do presente estudo foi de 47,2% se considerarmos um ou dois testes de Ewing anormais, mas se considerarmos apenas 2 testes anormais, a prevalência foi de 12,6%. Rolim et al (2008) realizaram uma revisão que relatou cerca de 34% de prevalência de NAC em diabéticos. Contudo, a comparação entre os estudos é difícil de se realizar, uma vez que há diferentes populações estudadas e formas de classificação. Considerando, por exemplo, a definição de NAC como dois ou mais testes alterados, como usado por Tahrani et al (2017), a prevalência do presente estudo fica inferior a um estudo com a população diabética, o qual correspondeu à 40,9% .

A comorbidade que mais se associou com NAC foi a DSF (61,5%). Não há estudos comparando essas patologias ou associando-as com DM2, apenas um estudo fez essa associação em uma amostra de pacientes com DM1 e encontrou 41% das pacientes com DSF e NAC, sendo que mulheres com DSF apresentaram menores valores nos testes de respiração profunda e valsalva (HOTALING et al, 2016).

No presente estudo, não foi encontrado correlação significativa entre HbA1c, Colesterol Total, HDL, LDL, Triglicerídeos, TSH e Creatinina e as patologias estudadas. Altos índices de IMC foram correlacionados com baixos valores no teste de ITB ($\rho = -0,21$), e nos testes de ortostatismo ($\rho = -0,293$) e Valsalva ($r = -0,306$). Além disso, pacientes com NAC apresentaram maiores índices de HbA1c, IMC e LDL, comparados com pacientes sem NAC e pacientes com DAP apresentaram maiores índices de creatinina.

No grupo com DAP foi encontrado maiores médias de Idade e creatinina. Isso pode demonstrar que, apesar de não apresentarem maiores valores para HbA1c (uma vez que esta pode estar controlada no momento pelo ajuste terapêutico), estes

indivíduos apresentam o DM em um estágio mais avançado e/ou de maior gravidade, havendo comprometimento de outros órgãos, como o rim, comparado com os que não possuem DAP.

Menores valores de ITB se correlacionaram fracamente com maior IMC ($r = -0,21$), e maior idade ($\rho = -0,21$). Estudos anteriores também encontraram estes fatores associados em pacientes com DAP (SALES et al, 2015; MAKDISSE et al 2008; NOVO et al, 2002; LI et al, 2007).

Outro fator de risco já conhecido para DAP é a dislipidemia, e parece que pacientes que possuem DAP possuem maior porcentagem de gordura corporal, porém não há correlação com pior perfil lipídico (SALES et al, 2015), como encontrado anteriormente por Li et al (2007). Sales et al (2015) corrobora com o presente estudo, pois apesar de menores valores de ITB terem se correlacionado com maior IMC, não houve correlação com o perfil lipídico (o que também pode ser justificado pelo recente controle desta alteração metabólica, visto que a grande maioria dos pacientes faz uso de estatinas).

Valores de ITB se correlacionaram, ainda, com o teste de respiração profunda ($\rho = 0,18$) e valsalva ($r = 0,40$), e demonstrou uma tendência para correlação com o teste de ortostatismo ($\rho = 0,16$, $p = 0,08$), além disso, pacientes com DAP apresentaram menores valores para o índice E:I ($p = 0,025$) e tendência a menor valor também para o índice 30:15 ($p = 0,056$), demonstrando que menores valores de ITB parecem se associar a piores respostas do sistema nervoso autônomo, tanto simpático quanto parassimpático, frente a estímulos externos.

Um estudo de Canani et al. (2013) inferiu que parece haver associação entre DAP e alteração na regulação autonômica, uma vez que pacientes com DAP apresentaram menores valores para VFC global e para HF e LF, demonstrando menor modulação de ambos os ramos, simpático e parassimpático. Porém, neste estudo não foi realizada a comparação e correlação com os testes de Ewing. No presente estudo, pacientes com NAC demonstraram, assim como pacientes com DAP, maiores valores de IMC, mas somente houve diferença entre pacientes com e sem NAC em relação ao LDL, o que não nos permite inferir que essa relação acontece devido à alteração no perfil lipídico e maior tendência à formação de placas ateromatosas, que está associado tanto à DAP (LI et al, 2007), quanto à disfunção autonômica cardiovascular (LIAO et al., 2002). Por isso, parece que a modulação autonômica se associa de forma direta com presença de DAP. Além

disso, houve tendência à significância estatística para o risco aumentado em cerca de 1,75 de desenvolvimento de DAP em pacientes com diagnóstico de NAC, o que poderá ser melhor elucidado com um maior número amostral.

Já pacientes com NAC demonstraram pior controle glicêmico, com maiores valores de HbA1c ($p= 0,046$), e maiores valores de LDL ($p=0,032$) e IMC ($p=0,011$). Estudos anteriores demonstraram influência do perfil lipídico e maior valor de IMC (TESFAYE et al, 2005) e pior controle glicêmico (EWING et al., 1980; ROLIM et al 2008) em pacientes com NAC.

Além disso, pacientes com NAC apresentaram menores valores de rMSSD, HF (ms), HF (nu), e maiores valores para LF (nu) e LF/H, demonstrando disfunção autonômica com grande redução do estímulo parassimpático, resultando em um predomínio simpático ao repouso (como visto pela razão LF/HF, comparado aos pacientes sem NAC). Esses dados se justificam pela maior prevalência entre os pacientes com NAC ser de envolvimento precoce de NAC, uma vez que essa fase inicial é caracterizada por disfunção parassimpática (KUEHL M, 2012. VINIK et al, 2007) e elevação da atividade do simpático (MONTANO, 1994).

Os testes de Ewing foram correlacionados com os dados clínicos, demonstrando correlação fraca, mas significativa, entre o teste de respiração profunda e tempo de DM ($\rho= -0,18$) e HbA1c ($\rho= -0,26$), entre o teste de ortostatismo e IMC ($r= -0,293$), e entre o teste de valsalva e IMC ($r= - 0,306$) e triglicerídeos ($\rho= -0,37$). As correlações entre os testes de ortostatismo e valsalva e IMC podem ser explicadas devido às exigências musculares e de condicionamento cardiorrespiratório exigidas, que em pacientes com sobrepeso ou obesos podem influenciar na resposta autonômica dos testes. Além disso, parece que maior tempo de diabetes, maior valor de HbA1c e de triglicerídeos se correlacionam com piores resultados nos testes de respiração profunda e Valsava, possivelmente por demonstrar uma evolução das alterações que o diabetes causa, sendo que maior tempo de diabetes e pior controle glicêmico são fatores de risco para o desenvolvendo de disfunção autonômica (ROLIM et al, 2008).

Com relação a análise da VFC, de maneira geral, o padrão encontrado foi de baixa VFC global, demonstrado pelo SDNN, predomínio simpático, com valores de LF maiores que HF, o que se manteve após a retirada dos sujeitos que faziam uso de beta-bloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio, o que já foi

demonstrado anteriormente em pacientes diabéticos (KUDAT et al., 2006; SINGH et al. 2000; TARVAINEN et al. 2014; SCHROEDER et al, 2005;).

Um dos achados inéditos e de relevância do estudo foi a determinação de altos valores de prevalência para DE em diabéticos e além disso, o fato de que pacientes com DE apresentaram menores valores de rMSSD, LF (ms), HF (ms), SD1 demonstrando disfunção autonômica, sobretudo do controle parassimpático. Adicionalmente, foi observado que a função erétil apresentou correlação moderada com essas mesmas variáveis, demonstrando associação entre essa disfunção e a alteração na modulação de ambos os ramos do SNA, principalmente do parassimpático. Sabe-se que a ereção é controlada pelo SNA, e o ramo parassimpático é o responsável pela liberação de ON e consequente tumescência peniana (DEAN et al, 2005). Portanto, a identificação clínica de disfunção autonômica, deve chamar a atenção do clínico da possível existência de DE (e vice-versa), uma vez que esta nem sempre é investigada ou relatada pelo paciente, que se sente inibido em referir o problema ao médico ou outros profissionais da saúde.

Não há estudos que compararam a função autonômica e a disfunção erétil especificamente na população diabética. Porém estudos fizeram essa comparação com pacientes que possuíam DE de causas diversas e pacientes sem DE e sem DM. Lee et al. (2011) demonstraram maior índice LF/HF em pacientes com DE de causa não vascular; Lavie et al. (1999) encontraram baixos índices de HF e altos índices de LF e LF/HF em dois períodos de sono, em homens com queixa de DE, demonstrando alteração do controle autônomo sobre a ereção noturna; Dogru et al (2010) inferiram que pacientes com DE e hiperlipidemia possuem baixa ativação parassimpática e alta ativação simpática, principalmente a noite. Além disso, Harte (2014) inferiu que pacientes com maior valor de HF e menor valor de LF/HF foi associado com maior tumescência peniana, mas não houve correlação com o domínio de função erétil do IIFE. Assim, parece que a DE pode estar relacionada com uma deficiência da modulação autonômica da ereção, contudo essa influência na população diabética ainda é inconclusiva.

Entre os subgrupos de mulheres com e sem DSF não houve correlação significativa com os dados clínicos analisados, bem como diferença entre as comparações das médias. Isso pode ser justificado devido existência de outros fatores relacionados à DSF na paciente diabética, como um estado de estresse e

depressão devido à aceitação do diabetes, uma vez que 58,7% de mulheres diabéticas com ansiedade e 96,7% com depressão apresentaram a DSF associada (ELYASE et al, 2015).

O presente estudo estimou a prevalência de 61% de DSF entre mulheres diabéticas e com média de IMC de $31,45 \pm 5,45$, demonstrando sobrepeso ou obesidade. Um estudo realizado com 103 mulheres com síndrome metabólica demonstrou maior prevalência de DSF comparada a mulheres saudáveis (MARTELLI et al, 2012). No presente estudo, a média de idade entre as mulheres foi de 60 anos, ou seja, a maior parte delas estão no período pós-menopausa. Esta população tem maior prevalência de DSF, com achados de 70,3% (DOMBEK et al, 2016) e 67,9% (JONUSIENE et al, 2013).

A presente amostra demonstrou diferença significativa entre todos os domínios do IFSF, corroborando com Martelli et al (2012). A DSF na mulher em geral é de causa multifatorial. Os maiores preditores de DSF, principalmente a diminuição do desejo e satisfação sexual, são o bem-estar emocional geral e o sentimento de proximidade com o parceiro durante a relação (BANCROFT et al, 2003). Contudo, um estudo recente demonstrou que há mecanismos angiogênicos compensatórios em amostra de tecido vaginal de mulheres diabéticas, assim como diminuição da expressão gênica e proteica de nNOS e eNOS, ao passo que não encontraram alteração nos níveis hormonais de estrogênio (BALDASSARE et al, 2015), demonstrando que a disfunção na mulher na pós-menopausa e com diabetes parece ser vascular, o que altera o ingurgitamento clitoriano e lubrificação vaginal, levando à consequente dor e diminuição do orgasmo.

O presente estudo apresentou algumas limitações, por exemplo, o tamanho amostral relativamente pequeno, principalmente em relação aos homens com DE, o que dificultou a análise, pois este subgrupo de pacientes é reduzido. Além disso, houve um expressivo número de mulheres que não mantinham relação sexual, o que prejudicou a análise sobre disfunção sexual feminina.

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados, pode-se concluir que a prevalência de NAC precoce foi elevada nessa amostra assim como de DAP assintomática, o que demonstra a importância da avaliação para a prevenção destas patologias no paciente diabético, antes de apresentarem sintomatologia clínica, uma vez que tanto a presença de DAP quanto a de NAC aumenta a mortalidade dessa população.

Além disso, a prevalência de DE e DSF é grande na população diabética, sendo a DSF a comorbidade mais associada tanto a DAP quanto a NAC, possivelmente pela quantidade de mulheres ter sido maior que os homens. Contudo não houve correlação entre essa disfunção e dados clínicos analisados, provavelmente devido à causa da DSF ser multifatorial.

Outro achado importante do estudo foi em relação à associação entre disfunção autonômica e a diminuição da Função Erétil no paciente diabético. Portanto, a identificação clínica de disfunção autonômica, deve chamar a atenção do clínico da possível existência de DE (e vice-versa), uma vez que esta nem sempre é investigada ou relatada pelo paciente, que se sente inibido em referir o problema ao médico ou outros profissionais da saúde. Além disso, o tratamento dessa disfunção deve ser melhor investigado, e talvez não abranger apenas a reabilitação vascular, mas sim uma associação com a reabilitação neural.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, C. A.; CARRINGTON, A. L.; ASHE, H.; et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. **Diabet Med**, v. 19, p. 377–384, 2002.
- ABDO, C.; OLIVEIRA JR, W.; MOREIRA JR, E.; FITTIPALDI, J. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women—results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). **International Journal of Impotence Research**, v. 16, p. 160–166, 2004.
- ADLER, A.; BOYKO, E.; AHRONI, J.; et al. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. **Diabetes Care**, v. 20, n. 7, p. 1162–1167, 1997.
- AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**. 2016 DOI: 10.1161/CIR.0000000000000470
- ALLAHDADI, K.J; HANNAN, J.L.; ERGUL, A. ET AL. Internal Pudendal Artery from Type 2 Diabetic Female Rats Demonstrate Elevated Endothelin-1-Mediated Constriction. **J Sex Med.**, v. 8, n.9, p. 2472-2483, 2011;
- ALI, R. M. A.; HAJERI, R. M. AL; KHADER, Y. S.; SHEGEM, N. S.; AJLOUNI, K. M. Sexual dysfunction in jordanian diabetic women. **Diabetes Care**, v. 31, n. 8, p. 1580–1581, 2008.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n.suppl1, p. S8–S16, 2015.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Peripheral Artery Disease in people with Diabetes. **Diabetes Care**, v.26, n.12. p. 3333-41, 2003
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009-2010**. 2009.
- BALDASSARRE, M.; ALVISI, S.; MACINI, I.; MOSCATIELLO, S. ET AL. Impaired Lipid Profile is a Risk Factor for the Development of Sexual Dysfunction in Women. **J Sex Med**, v. 13, p, 45-54, 2016
- BALDASSARRE, M.; ALVISI, S; BERRA, M. et al Changes in vaginal physiology of menopausal women with type 2 diabetes **J Sex Med**, v. 12, p. 1346–1355, 2015

BANCROFT, J.; LOFTUS, J.; LONG, S. Distress about sex : A national survey of women in heterosexual relationships. **Archives of Sexual Behavior**, v. 32, n. 3, p. 193–208, 2003

BEKS, P. J.; MACKAAY, A. J. C.; DE NEELING, J. N. D.; et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. **Diabetologia: Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism**, v. 38, n. 1, p. 86–96, 1995.

BIVALACQUA, T. J.; CHAMPION, H. C.; USTA, M. F.; et al. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: A mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 24, p. 9121–9126, 2004. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0400520101>>.

BOULTON, ANDREW J M, VINIK AI, A. J. ET AL. Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956–962, 2005.

BOULTON, A. J. M. The diabetic foot. **Medicine**, v. 43, n. 1, p. 33–37, 2015. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303914002965>>.

CANANI, L. H.; COPSTEIN, E.; PECIS, M.; et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral artery disease. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 5, n. 1, p. 1–9, 2013.

CARTLEDGE, J. J.; EARDLEY, I.; MORRISON, J. F. B. Nitric oxide-mediated corpus cavernosal smooth muscle relaxation is impaired in ageing and diabetes. **BJU International**, v. 87, n. 4, p. 394–401, 2001.

CHA, S.-A.; YUN, J.-S.; LIM, T.-S.; et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. **Plos One**, v. 11, n. 10, p. e0164807, 2016. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0164807>>.

CHAUDHARY, R. K.; SHAMSI, B. H.; TAN, T.; CHEN, H.-M.; XING, J.-P. Study of the relationship between male erectile dysfunction and type 2 diabetes mellitus/metabolic syndrome and its components. **Journal of International Medical Research**, v. 44, n. 3, p. 735–741, 2016. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060515623122>>.

CLARK, R. J.; MCDONOUGH, P. M.; SWANSON, E.; et al. Diabetes and the Accompanying Hyperglycemia Impairs Cardiomyocyte Calcium Cycling through Increased Nuclear O-GlcNAcylation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 45, p. 44230–44237, 2003.

ROLIM, L.C.; PEREIRA, D. S.; SÁ, J. R. DE; CHACRA, A. R.; DIB, S. A. Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética : Fatores de Risco , Impacto Clínico e Diagnóstico Precoce. *Arq Bras Cardiol.* v.90, n. 4, p. 24-32, 2008

DEAN, R. C.; LUE, T. F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. **Urologic Clinics of North America**, v. 32, n. 4, p. 379–395, 2005.

DIMITROPOULOS, G.; TAHRANI, A. A; STEVENS, M. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 5, n. 1, p. 17–39, 2014. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3932425&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

DOMBEK, K.; CAPISTRANO, E.J.M.; COSTA, A.C.C.; MARINHEIRO, L.P.F. Risk Factors Associated with sexual dysfunction in Brazilian postmenopausal women. **International Journal of Impotence Research**. p. 1-6, 2016

DU, X. L.; EDELSTEIN, D.; DIMMELER, S.; et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site.[comment]. **Journal of Clinical Investigation**, v. 108, n. 9, p. 1341–1348, 2001.

DUBY, J. J.; CAMPBELL, R. K.; SETTER, S. M.; WHITE, J. R.; RASMUSSEN, K. A. Diabetic neuropathy: An intensive review. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 61, n. 2, p. 160–176, 2004.

ELYASI, F.; KASHI, Z.; BENTOLHODA, T.; ADELE, B.; MOHAMMAD, K. Sexual Dysfunction in Women with Type 2 Diabetes Mellitus. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v. 40, n. 3, p. 206–213, 2015.

ESCRIG, A.; MARIN, R.; ABREU, P.; GONZALEZ-MORA, J. L.; MAS, M. Changes in mating behavior, erectile function, and nitric oxide levels in penile corpora cavernosa in streptozotocin-diabetic rats. **Biology of reproduction**, v. 66, n. 1, p. 185–9, 2002.

ESPOSITO, K.; MAIORINO, M. I.; BELLASTELLA, G.; et al. Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes. **Int J Impot Res**, v. 22, n. 3, p. 179–184, 2010. Nature Publishing Group. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20376056>>.

EWING, D. J.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. **Q.J Med.**, v. 49, n. 0033–5622 (Print), p. 95–108, 1980.

EWING, D. J.; CLARKE, B. F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. **British medical journal (Clinical research ed.)**, v. 285, n. 6346, p. 916–8, 1982. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1500018&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

EWING, D.J.; MARTYN, C.N.; YOUNG, R.J. et al The Value of Cardiovascular Autonomic. **Diabetes Care**, v. 8, n. 5, p. 491–498, 1985.

FEDERICI, M.; MENGHINI, R.; MAURIELLO, A.; et al. Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. **Circulation**, v. 106, n. 4, p.

466–472, 2002.

FELDMAN, E. L.; NAVE, K. A.; JENSEN, T. S.; BENNETT, D. L. H. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. **Neuron**, v. 93, n. 6, p. 1296–1313, 2017.

FLETCHER, L. Management of patients with intermittent claudication. **Nursing Standard**, v.20, n.31, p. 59-65, 2006

FOWKES, F. G. R.; RUDAN, D.; RUDAN, I.; et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. **The Lancet**, v. 382, n. 9901, p. 1329–1340, 2013. Elsevier Ltd. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)>.

FUKUI, M.; TANAKA, M.; OKADA, H.; et al. Five-item version of the international index of erectile function correlated with albuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 18, n. 11, p. 991–997, 2011.

GANZ, M. B.; SEFTEL, A. Glucose-induced changes in protein kinase C and nitric oxide are prevented by vitamin E. **Am J Physiol Endocrinol.Metab**, v. 278, n. 1, p. E146–E152, 2000.

GAZZARUSO, C.; GIORDANETTI, S.; DE AMICI, E.; et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. **Circulation**, v. 110, n. 1, p. 22–26, 2004.

GOLDIN, A.; BECKMAN, J. A.; SCHMIDT, A. M.; CREAGER, M. A. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. **Circulation**, v. 114, n. 6, p. 597–605, 2006.

GONZÁLEZ, A.I.; STIES, S.W.; WITTKOPF, P.G.; MARA, L.S.; ULBRICH, A.Z.; CARDOSO, F.L.; CARVALHO, T. Validação do Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) para Uso no Brasil. **Arq Bras Cardiol**, v. 101, n. 2, p. 176-182, 2013

GRAÇA, B. Índice Internacional da Função Erétil , Protagonista na Disfunção Erétil. **acta Urológica**, v. 25, p. 45–47, 2008.

GREGG, E. W.; SORLIE, P.; PAULOSE-RAM, R.; et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. **Diabetes Care**, v. 27, n. 7, p. 1591–1597, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220233>> .

GROVER, S. A.; LOWENSTEYN, I.; KAOUACHE, M.; et al. The Prevalence of Erectile Dysfunction in the Primary Care Setting. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 2, p. 213–219, 2006.

HARTE, C. B. Concurrent relations among cigarette smoking status, resting heart rate variability, and erectile response. **Journal of Sexual Medicine**, v. 11, n. 5, p.

1230–1239, 2014.

HATZIMOURATIDIS, K.; HATZICHRISTOU, D. How to Treat Erectile Dysfunction in Men with Diabetes: from Pathophysiology to Treatment. **Current Diabetes Reports**, v. 14, n. 11, 2014.

HAYLEN, B.T. ;RIDDER, D.; FREEMAN, R.M.; SWIFT, S.E. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. **Int Urogynecol J**, v.21, p.5-26, 2010

HENTSCHEL, H.; ALBERTON, D. L.; CAPP, E.; GOLDIN, J. R.; PASSOS, E. P. Validação do Female Sexual Function Index (FSFI) para o Uso em Língua Portuguesa. **Rev HCPA**, v. 27, n. 1, p. 10–14, 2007.

HIRSCH, A. T.; HASKAL, Z. J.; HERTZER, N. R.; et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). **Circulation**, v. 113, n. 11, p. e463–e465, 2006. Disponível em:
<<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>>.

HOWORKA, K.; PUMPRLA, J.; JIRKOVSKA, A.; LACIGOVA, S.; NOLAN, J. Modified orthostatic load for spectral analysis of short-term heart rate variability improves the sensitivity of autonomic dysfunction assessment. **Journal of Diabetes and its Complications**, v.24, n 1, p.48-54, 2010

HOTALING, J.M.; SARMA, V.; PATEL, D.P.; BRAFFETT, B.H. et al Cardiovascular Autonomic Neuropathy, Sexual Dysfunction and Urinary Incontinence in Woman with type 1 Diabetes. **Diabetes Care**. 2016

HURT, K. J.; MUSICKI, B.; PALESE, M. A.; et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 6, p. 4061–6, 2002. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=122648&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

KUBOKI, K.; JIANG, Z.Y.; TAKAHARA, N. et al. Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and In Vivo. **Circulation**, v.101, p.676-681, 2000.

INOGUCHI, T.; BATTAN, R.; HANDLER, E.; et al. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 89, n. 22, p. 11059–11063, 1992. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=50483&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

JACKSON, G.; BOON, N.; EARDLEY, I.; et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: Evidence-based guidance and consensus. **International**

Journal of Clinical Practice, v. 64, n. 7, p. 848–857, 2010.

JONISIENE, G.; ZILAITIENE, B.; ADOMAITIENE, V.; ANIULIENE, R.; BANCROFT, J. Sexual Function, mood and menopause symptoms in Lithuanian postmenopausal women. **Climateric**. v.16, p. 185-193, 2016

KAISER, N.; SASSON, S.; FEENER, E. P.; et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. **Diabetes**, v. 42, n. 1, p. 80–89, 1993. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.42.1.80>>.

KAYA, C.; YILMAZ, G.; NURKALEM, Z.; ILKTAC, A; KARAMAN, M. I. Sexual function in women with coronary artery disease: a preliminary study. **International journal of impotence research**, v. 19, n. 3, p. 326–329, 2007.

KOBAYASHI, Y.; KOBAYASHI, F.T; SUMIDA, K. et al Relationship between arterial stiffness and blood pressure drop during the sit-to-stand test in patients with Diabetes Mellitus. **J. Atheroscl. Thromb.** v. 23, 2016

KOUIDRAT, Y.; PIZZOL, D.; COSCO, T.; et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 9, p. 1185–1192, 2017.

KUDAT, H.; AKKAYA, V.; SOZEN, A.; et al. Heart Rate Variability in Diabetes Patients. **Journal of International Medical Research**, v. 34, n. 3, p. 291–296, 2006. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/147323000603400308>>.

KUEHL, M.; STEVENS, M. J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 7, p. 405–416, 2012. Nature Publishing Group. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrendo.2012.21>>.

KUMAR, S.; ASHE, H.A.; PARNE, L.N.; ET AL The Prevalence of Foot Ulceration and its Correlates in Type 2 Diabetic Patients: a Population-based Study. **Diabetic Medicine.**, v. 11, p. 480-484, 1994

LAHOZ, C.; MOSTAZA, J.M.; SALINERO-FORT, M.A et al. Peripheral Atherosclerosis in Patients With Erectile Dysfunction: A Population-Based Study. **J Sex Med**, v. 13, p. 63-69, 2016

LAVIE, P.; SHLITNER, A; NAVE, R. Cardiac autonomic function during sleep in psychogenic and organic erectile dysfunction. **Journal of sleep research**, v. 8, n. 2, p. 135–42, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10389095>>.

LEE, J. Y.; JOO, K.-J.; KIM, J. T.; et al. Heart Rate Variability in Men with Erectile dysfunction. **International neurourology journal**, v. 15, n. 2, p. 87–91, 2011. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3138849&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

LEY, K.; MILLER, Y.I.; HEDRICK, C.C. Monocyte and Macrophage Dynamics during Atherogenesis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 31, n. 7, p. 1506-1516, 2011

LI, F.; WANG, Y.; XIAO, L.; LOU, Q.; FISH, A. F. Frequency, severity, and risk factors related to sexual dysfunction in Chinese women with T2D. **Journal of Diabetes**, v. 8, n. 4, p. 544–551, 2016.

LI, J.; LUO, Y.; XU, Y.; et al. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle - brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 71, n. 3, p. 377–381, 2007.

LIAO, D.; CARNETHON, M.; EVANS, G. W.; CASCIO, W. E.; HEISS, G. Lower Heart Rate Variability Is Associated With the Development of Coronary Heart Disease in Individuals With Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Diabetes**, v. 51, n. 12, p. 3524–3531, 2002. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.51.12.3524>>. .

LOW, P. A.; BENRUD-LARSON, L. M.; SLETTEN, D. M.; et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: A population-based study. **Diabetes Care**, v. 27, n. 12, p. 2942–2947, 2004.

MAIORINO, M.I.; BELLASTELLA, G.; ESPOSITO, K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 7, p. 95–105, 2014

MAKDISSE, M.; BORGES, J. L.; LINS, G. L.; et al. Prevalência e fatores de risco associados à Doença Arterial Periférica no Projeto Corações do Brasil. **Arq Bras Cardiol**, v. 91, n. 6, p. 402-4014, 2008;

MALTA, D. C.; STOPA, S. R.; SZWARCOWALD, C. L.; et al. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. suppl 2, p. 3–16, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000600003&lng=pt&tlng=pt>.

MARTELLI, V.; VALISELLA, S.; MOSCATIELL, S. et al Prevalence of sexual dysfunction among postmenopausal women with and without metabolic syndrome. **J. Sex. Med.**, v. 9, p. 434-441, 2012

MASER, R.; MITCHELL, B.; VINIK, A.; FREEMAN, R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1895–901, 2003.

MASER, R; LENHARD, M.J. Cardiovascular Autonomic Neutopathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical manifestations, Consequences, and Treatment. The Endocrine Society. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.90, n.10, p.5896-903, 2005.

MCCALL-HOSENFIELD, J. S.; FREUND, K. M.; LEGAULT, C.; et al. Sexual Satisfaction and Cardiovascular Disease: The Women's Health Initiative. **American Journal of Medicine**, v. 121, n. 4, p. 295–301, 2008

MELLER, S. M.; STILP, E.; WALKER, C. N.; MENA-HURTADO, C. The link between vasculogenic erectile dysfunction, coronary artery disease and peripheral artery disease: role of metabolic factors and endovascular therapy. **J Invasive Cardiol.**, v. 25, n. 6, p.313-319, 2013

MENON, A.S.; DIXIT, A; GARG, M.K.; GIRISH, R. Cardiac autonomic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus at high risk for foot ulcers. **Indian J Endocr Metab.**, v. 21, p. 285-285, 2017

MEYER, C.; MILLAT, F.; MCGRATH, B.P.; CAMERON, J.; KTSOPOULOUS, D.; TEEDE, H.J. Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in type 2 diabetes. **Diabet Med**, v. 21, n.7, p. 746 – 751, 2004.

MINER, M.; ESPOSITO, K.; GUAY, A.; MONTORSI, P.; GOLDSTEIN, I. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. **The journal of sexual medicine**, v. 9, n. 3, p. 641–51; quiz 652, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372651>>.

MISUR, I.; ZARKOVIĆ, K.; BARADA, A.; et al. Advanced glycation endproducts in peripheral nerve in type 2 diabetes with neuropathy. **Acta diabetologica**, v. 41, n. 4, p. 158–166, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660198>>.

MONTANO, N.; RUSCONE, T. G.; PORTA, A.; et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**, v. 90, n. 4, p. 1826–1831, 1994.

MUSICKI, B.; KRAMER, M. F.; BECKER, R. E.; BURNETT, A. L. Inactivation of phosphorylated endothelial nitric oxide synthase (Ser-1177) by O-GlcNAc in diabetes-associated erectile dysfunction. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 33, p. 11870–5, 2005.

Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/7673944_Musicki_B_Kramer_M_F_Becker_R_E_Burnett_A_L_Inactivation_of_phosphorylated_endothelial_nitric_oxide_synthase_Ser-1177_by_O-GlcNAc_in_diabetes-associated_erecile_dysfunction_Proc_Natl_Acad_Sci_USA_102>. .

NI, R.; CAO, T.; XIONG, S.; et al. Therapeutic inhibition of mitochondrial reactive oxygen species with mito-TEMPO reduces diabetic cardiomyopathy **Free Radic Biol Med.**, v. 90 p. 12–23, 2016.

NIH Consensus Development Panel on Impotence. **JAMA**, v. 270, n.1, 9,83-90, 1993

NORGREN, L.; HIATT, W. R.; DORMANDY, J. A.; et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). **International Angiology**, v. 26, n. 2, p. 82–157, 2007.

NOVO, S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 4 Suppl 2, p. S1-6, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180352>>. .

PACAGNELLA, R. DE C.; MARTINEZ, E. Z.; VIEIRA, E. M. [Construct validity of a Portuguese version of the Female Sexual Function Index]. **Cadernos de saúde pública**, v. 25, n. 11, p. 2333–44, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19936472>>. .

PANTALONE, K. M.; HOBBS, T. M.; WELLS, B. J.; et al. Clinical characteristics, complications, comorbidities and treatment patterns among patients with type 2 diabetes mellitus in a large integrated health system. **BMJ open diabetes research & care**, v. 3, n. 1, p. e000093, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26217493>%5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4513350>>. .

POLONSKY, T. S.; TAILLON, L. A.; SHETH, H.; et al. The association between erectile dysfunction and peripheral arterial disease as determined by screening ankle-brachial index testing. **Atherosclerosis**, v. 207, n. 2, p. 440–444, 2009.

PUGLIESE, G.; PRICCI, F.; PUGLIESE, F.; et al. Mechanisms of glucose-enhanced extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells. **Diabetes**, v. 43, n. 3, p. 478–490, 1994.

PUMPRLA, J.; HOWORKA, K.; GROVES, D.; CHESTER, M.; NOLAN, J. Functional assessment of heart rate variability: Physiological basis and practical applications. **Int J Cardiol**, v. 84, n.1, p. 1-14, 2002

RAMASAMY, R.; GOLDBERG, I. J. Aldose reductase and cardiovascular diseases, creating human-like diabetic complications in an experimental model. **Circulation Research**, v. 106, n. 9, p. 1449–1458, 2010.

RESNICK, H. E.; LINDSAY, R. S.; MCDERMOTT, M. M.; et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. **Circulation**, v. 109, n. 6, p. 733–739, 2004.

RIDKER, P. M.; CUSHMAN, M.; STAMPFER, M. J.; TRACY, R. P.; HENNEKENS, C. H. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. **Circulation**, v. 97, n. 5, p. 425–428, 1998. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/97/5/425>%5Cn<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9490235>>. .

ROCHA, R. M.; ALBUQUERQUE, D.C.; FILHO, F.M.A. Variabilidade da Frequência Cardíaca e Ritmo Circadiano em Pacientes com Angina Estável. **Rev. Bras. Cardiol.** 2005

ROMEO, J. H.; SEFTEL, A. D.; MADHUN, Z. T.; ARON, D. C. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. **The Journal of urology**, v. 163, n. 3, p. 788–791, 2000. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&A>>

N=10687978>. .

ROOKE, T. W.; HIRSCH, A. T.; MISRA, S.; et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. **Circulation**, v. 124, n. 18, p. 2020–2045, 2011. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIR.0b013e31822e80c3>>. .

SALES, A. N. A. T.; RIBEIRO, C. D.; DIAS, F. L. Extremity Peripheral Artery Disease: Implications for Physiotherapy, **Journal of Respiratory and CardioVascular Physical Therapy**, v. 1, n. 1, p. 23–33, 2012.

SALES, A. T.; FREITAS, G. A.; SILVA, A. G.; et al. Identification of Peripheral Arterial Disease in Diabetic Patients and its Association with Quality of Life , Physical Activity and Body Composition. **J Vasc Brasil**, v. 14, n. 1, p. 46–54, 2015.

SAWAR, N.; GAO, P.; SESHASAI, S.R.; GOBIN, R.; KAPTOGE, S.; DI ANGELANTONIO DI, E. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. **Lancet.**, v. 375, n. 9733, p.2215-2222, 2010.

SCHMIDT, A M.; HORI, O.; CHEN, J. X.; et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. **The Journal of clinical investigation**, v. 96, n. September, p. 1395–1403, 1995.

SCHROEDER, E.B; CHAMBLESS, L.E.; LIAO,D.; PRINEAS, R.J; EVANS, G.W.; ROSAMOND, W.D.; HEISS, G. Diabetes, Glucose, Insulin, and Heart Rate Variability. **Diabetes Care**, v. 28, p.668-674, 2005

SCHWARZ, E. R.; KAPUR, V.; BIONAT, S.; et al. The prevalence and clinical relevance of sexual dysfunction in women and men with chronic heart failure. **International Journal of Impotence Research**, v. 20, n. 1, p. 85–91, 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.ijir.3901613>>. .

SELVIN, E.; MARINOPOULOUS, S.; BERKENBLIT, G.; et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. **Ann Intern Med**, v. 141, p. 421–431, 2004.

SHAH, M. S.; BROWNLEE, M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. **Circulation Research**, v. 118, n. 11, p. 1808–1829, 2016

SHEN, X.; ZHENG, S.; METREVELI, N. S.; EPSTEIN, P. N. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. **Diabetes**, v. 55, n. 3, p. 798–805, 2006.

SINGH, J. P.; LARSON, M. G.; O'DONNELL, C. J.; et al. Association of

hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). **American Journal of Cardiology**, v. 86, n. 3, p. 309–312, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes SBD 2015-2016**. 2016.

SORO-PAAVONEN, A.; WATSON, A.; LI, J.; et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes. **Diabetes**, v. 57, n. 9, p. 2461–9, 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2518498&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

STANTON, A. M.; LORENZ, T. A.; PULVERMAN, C. S.; MESTON, C. M. Heart Rate Variability: A Risk Factor for Female Sexual Dysfunction. **Applied psychophysiology and Biofeedback**, v. 40, n. 3, p. 229–237, 2015. Springer US. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10484-015-9286-9>>.

STITT, A. W.; MOORE, J. E.; SHARKEY, J. A.; et al. Advanced glycation end products in vitreous: Structural and functional implications for diabetic vitreopathy. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 39, n. 13, p. 2517–23, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9856760%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9856760>. .

TAHRANI, A. A.; ALTAF, Q. A.; PIYA, M. K.; BARNETT, A. H. Peripheral and Autonomic Neuropathy in South Asians and White Caucasians with Type 2 Diabetes Mellitus: Possible Explanations for Epidemiological Differences. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, 2017. Hindawi.

TARVAINEN, M. P.; LAITINEN, T. P.; LIPPONEN, J. A.; CORNFORTH, D. J.; JELINEK, H. F. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes - effect of hyperglycemia and disease duration. **Frontiers in Endocrinology**, v. 5, n. AUG, p. 1–9, 2014.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, p.354–381, 1996

TESFAYE, S.; BOULTON, A. J. M.; DYCK, P. J.; et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. **Diabetes Care**, v. 33, n. 10, p. 2285–2293, 2010.

THIEL, R. DO R. C.; DAMBROS, M.; PALMA, P. C. R.; et al. Tradução para português, adaptação cultural e validação do Female Sexual Function Index. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 10, p. 504–510, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008001000005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. .

THIRUVOIPATI, T. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 7, p. 961, 2015.

Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i7/961.htm>>. .

THOMPSON, I.M.; TANGEN, C.M.; GOODMAN, P.J.; PROBSTFIELD, J.L.; MOINPOUR, C.M.; COLTMAN, C.A. Erectile Dysfunction and Subsequent Cardiovascular Disease. **JAMA**. v. 294, p. 2996-3002, 2005

DOGRU, T. M.; MURAD BASAR, M. Comparison of the differences in circadian autonomic function in hyperlipidemic men with and without erectile dysfunction. **International Urology and Nephrology**, v. 42, n. 3, p. 589–596, 2010.

TRUMPOWER, B. The protonmotive Q cycle. **Journal of Biological Chemistry**, v. 265, n. 20, p. 11409–11412, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591529>>.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODOY, M.F. Noções Básicas de Variabilidade da Frequência Cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v.24, n.2, p. 205-217, 2009.

VINIK, A. I.; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, v. 115, n. 3, p. 387–397, 2007.

VINIK, A.I.; HOLLAND, M.T.; LE BEAU, J.M.; et al. Diabetic neuropathies. **Diabetes Care**, v. 15, n. 12, p. 1926–1974, 1992. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L22359429%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=01495992&id=doi:&title=Diabetic+neuropathies&stitle=DIABETES+CARE&title=Diabetes+Care&volume=15&issue=12&spage=1926&epag>>

VLACHOPOULOS, C.; IOAKEIMIDIS, N.; TEREANTES-PRINTZIOS, D. The Triad : Erectile Dysfunction - Endothelial Dysfunction - Cardiovascular Disease. , p. 3700–3714, 2008.

WALTERS, J. F.; SKENE, D.J.; HAMPTON, S.M.; FERNS, G.A.A. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. **Med Sci Monit**, v. 9, n.1 2003

WIEGEL, M.; MESTON, C.; ROSEN, R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-validation and development of clinical cutoff scores. **Journal of Sex and Marital Therapy**, v. 31, n. 1, p. 1–20, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Report on Diabetes. v. 978, p. 88, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/about/licensing/%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf>. .

XHYHERI, B.; MANFRINI, O.; MAZZOLINI, M.; PIZZI, C.; BUGIARDINI, R. Heart Rate Variability Today. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 55, n. 3, p. 321–331, 2012. Elsevier Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2012.09.001>>. .

YAO, D.; BROWNLEE, M. Hyperglycemia-Induced Reactive Oxygen Species Increase Expression of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and RAGE Ligands. **Diabetes Research**, 2010.

YOUNG, M. J.; BOULTON, A. J.; MACLEOD, A. F.; WILLIAMS, D. R.; SONKSEN, P. H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, v. 36, n. 2, p. 150–4, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8458529>>.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Fernando Augusto Lavezzo Dias, professor da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Gislaine Bonete da Cruz, Cibele Teresinha Dias Ribeiro, Carlos Henrique Pereira, alunos de pós-graduação da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Rosângela Roginski Réa e Vicente Florentino Castaldo Andrade, médicos do Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR-UFPR), estamos convidando o(a) Senhor(a), paciente do SEMPR-UFPR, a participar de um estudo intitulado “Prevalência de Doença Arterial Periférica, Neuropatia e fatores de risco associados à Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina em pacientes com *Diabetes Mellitus*”.

Este estudo é importante para analisarmos o quanto o paciente diabético sofre por doenças que afetam o coração, os vasos sanguíneos e a sensibilidade. Há muitos pacientes que sofrem com alterações da ereção, no homem, e da sexualidade, na mulher, por isso iremos avaliar esses fatores também. Além disso, buscamos analisar se há uma relação entre essas doenças, para que os profissionais da saúde possam identificar e encaminhar os pacientes o quanto antes para o tratamento necessário, para evitar que se agravem, pois a maioria delas está relacionada com doenças cardiovasculares, como o infarto e o AVC (derrame), que são os principais fatores que levam o paciente diabético à morte.

- a) O objetivo desta pesquisa é avaliar a prevalência, ou seja, a quantidade de pessoas que possuem Doença Arterial Periférica (diminuição do fluxo de sangue na região das pernas), Neuropatia Periférica (diminuição da sensibilidade nos pés) e Neuropatia Autonômica Cardíaca (alteração na frequência dos batimentos cardíacos), assim como fatores de risco associados com a Disfunção Sexual e Disfunção Erétil em pacientes diabéticos atendidos no SEMPR-UFPR.
- b) Caso você participe da pesquisa, será necessário realizar um exame para verificar presença ou não de doença vascular em membro inferior, que será feito medindo-se a pressão arterial do braço e das pernas e depois calculado o índice tornozelo-braquial (ITB). Também iremos realizar um eletrocardiograma rápido, com um aparelho portátil, para verificarmos a frequência cardíaca e a sua variação durante a respiração, após levantar da maca e enquanto assopra um aparelho modificado para esse teste. Durante o eletrocardiograma será medida a pressão arterial duas vezes, enquanto estiver deitado e após se levantar. Precisar ser realizado exame de sensibilidade nos pés, para que verifiquemos o quanto de sensação ao toque o(a) senhor(a) sente. Para isso, iremos encostar um fio de nylon (como se fosse um fio de pesca) nos pés, que tem uma pressão específica, podendo assim dizer-nos se há sensibilidade ou não. Além disso, será necessário o preenchimento do questionário de claudicação (dor que aparece durante a caminhada e melhora ao repouso) e sobre disfunção sexual em mulheres e disfunção erétil em homens. É um questionário auto-aplicável, com perguntas e algumas opções de resposta para cada pergunta. O(A) senhor(a) responderá esses questionários em uma sala isolada, com total privacidade, de forma anônima, ou seja, o nome do (a) senhor (a) não aparecerá em lugar algum, sendo a identificação feita apenas por um código numérico.

Caso seja necessário ajuda, estará disponível um pesquisador do mesmo sexo que o senhor(a) para auxiliá-lo na leitura do questionário.

- c) Para tanto você deverá comparecer no SEMPR-UFPR, Avenida Agostinho Leão Junior, 285 - Alto da Glória. CEP 80030-110, Curitiba-PR, para a consulta médica já agendada, e após o seu atendimento responderá os questionários e realizará os testes propostos para o estudo o que levará aproximadamente 40 minutos.
- d) É possível que você experimente algum constrangimento, principalmente relacionado aos questionários sobre disfunção sexual em mulheres e disfunção erétil em homens, porém os outros testes realizados (ITB, sensibilidade e eletrocardiograma) apresentam baixo risco de desconforto e não são invasivos.
- e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser o constrangimento ao responder o questionário sobre disfunção sexual feminina e disfunção erétil.
- f) Os benefícios esperados com essa pesquisa são relacionar algumas doenças que atingem o paciente diabético, devido às alterações nos vasos sanguíneos e nos nervos, para que o profissional da saúde possa encaminhar o mais rápido possível para o tratamento e evitar que a doença se agrave e que se desenvolvam doenças com risco de morte, como o AVC (derrame) e o infarto. Além disso, pouco se sabe sobre a prevalência dessas doenças, ou seja, a quantidade de pessoas que possuem essas doenças, principalmente no Brasil. Com esse estudo pretende-se avaliar o número de pessoas que possuem essas doenças no SEMPR-UFPR, que é um serviço de referência em Curitiba. Nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.
- g) Os pesquisadores Gislaine Bonete da Cruz, Fernando Augusto Lavezzo Dias, Cibele Dias e Carlos Henrique Pereira, responsáveis por este estudo poderão ser localizados na Universidade Federal do Paraná, Centro Politécnico (Av. Cel. Francisco H. dos Santos, 210 - Jardim das Américas, Curitiba – PR, CEP 81531-970, Bloco de Ciências Biológicas, Departamento de Fisiologia, Laboratório de Fisiologia e Fisiopatologia Cardiovascular, Sala 119), pelo Telefone (41) 33611714 (Secretaria do Departamento de Fisiologia) ou pelo e-mail gislaine.fisiosm@gmail.com, ou ainda pelo telefone (41) 96953974 (Gislaine) no horário das 8:00 as 17:00h para esclarecer eventuais dúvidas que o(a) senhor(a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo. Além disso, Rosângela Roginski Réa e Vicente Florentino Castaldo Andrade, médicos e também responsáveis pela pesquisa poderão ser localizados no SEMPR-UFPR (Avenida Agostinho Leão Junior, 285 - Alto da Glória. CEP 80030-110, Curitiba-PR), no horário das 8:00 às 17:00h ou pelo e-mail rosangelarea@uol.com.br, ou pelo telefone (41) 2141-1730.
- h) A sua participação neste estudo é voluntária e se o (a) Senhor (a) não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento ou poderá não realizar todos os testes, caso seja de sua vontade, e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

- i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas, como o professor orientador da pesquisa e o médico que realiza o acompanhamento do senhor (a). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade**
- j) O material obtido, como questionários, dados do prontuário (exames laboratoriais, como Glicemia em jejum, Hemoglobina Glicada, Colesterol Total, HDL, LDL, Creatinina, Uréia, marcadores de função hormonal, como TSH e T4 Livre, outros marcadores da função endócrina disponíveis, ocorrência de infarto, AVC (derrame), Insuficiência Cardíaca e outras doenças e ocorrências registradas e, por fim ,medicamentos que estão em uso pelo paciente) e ficha de avaliação será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído/descartado após término do estudo, dentro de 5 anos.
- k) As despesas necessárias para a realização da pesquisa, como os aparelhos para realização dos testes e impressão de fichas de avaliação e questionários não são de sua responsabilidade e o senhor (a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação
- l) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código numérico.
- m) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, ____ de _____ de _____

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal]

[Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO DE CLAUDICAÇÃO DE EMDIMBURGO

1- Você tem dor ou desconforto na(s) perna(s) quando anda?

- Sim
- Não
- Eu sou incapaz de andar

2- Essa dor alguma vez começa quando você está em pé parado ou sentado?

- Sim
- Não

3- Você tem essa dor ao subir uma ladeira ou quando anda rápido?

- Sim
- Não

4- Você tem essa dor quando anda no seu ritmo normal, no plano?

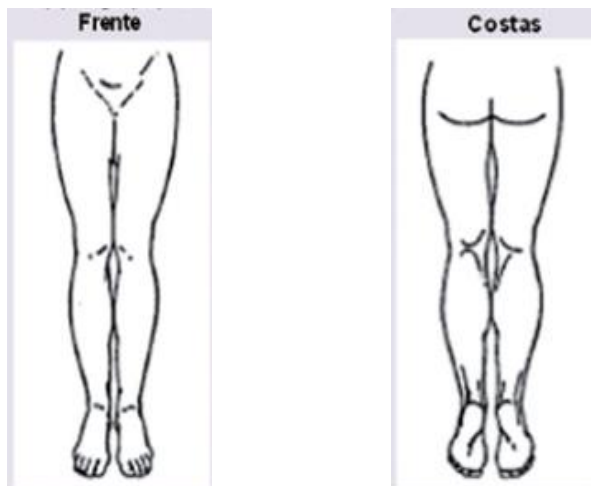
- Sim
- Não

5- O que acontece com a dor quando você pára?

- Geralmente continua por mais que 10 min
- Geralmente desaparece em 10 min ou menos

6- Onde você sente essa dor ou desconforto?

Marque com X o(s) lugar(es) no diagrama abaixo



ANEXO 2 - ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL (IIFE)

1. Com que frequência você consegue obter uma ereção durante a atividade sexual?
 - (0) Nenhuma atividade sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

2. Quando você tem ereções após o estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para a penetração?
 - (0) Nenhuma atividade sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

3. Quando você tenta ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar a sua companheira?
 - (0) Não tentei ter relação sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

4. Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira?
 - (0) Não tentei ter relação sexual
 - (1) Quase nunca / nunca
 - (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
 - (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
 - (4) A maior parte das vezes (muito mais que a metade das vezes)
 - (5) Quase sempre / sempre

5. Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual?
 - (0) Não tentei ter relação sexual
 - (1) Extremamente difícil
 - (2) Muito difícil
 - (3) Difícil
 - (4) Um pouco difícil
 - (5) Não é difícil

6. Quantas vezes você tentou ter relações sexuais?
 - (0) Não tentei
 - (1) Uma a duas tentativas
 - (2) Três a quatro tentativas
 - (3) Cinco a seis tentativas

- (4) Sete a dez tentativas
- (5) Onze ou mais tentativas

7. Quando você tentou ter relações sexuais, com que frequência foi satisfatório para você?

- (0) Não tentei ter relação sexual
- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

8. Qual seu grau de prazer na relação sexual?

- (0) Nenhuma relação sexual
- (1) Nenhum prazer
- (2) Não muito prazerosa
- (3) Razoavelmente prazerosa
- (4) Muito prazerosa
- (5) Extremamente prazerosa

9. Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência ejaculou?

- (0) Sem estimulação sexual ou relação sexual
- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

10. Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência teve uma sensação de orgasmo ou clímax?

- (0) Sem estimulação sexual ou relação sexual
- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

11. Com que frequência você sentiu desejo sexual?

- (1) Quase nunca / nunca
- (2) Poucas vezes (muito menos da metade das vezes)
- (3) Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- (4) Várias vezes (muito mais que a metade das vezes)
- (5) Quase sempre / sempre

12. Como você classificaria seu nível de desejo sexual?

- (1) Muito baixo / nenhum
- (2) Baixo
- (3) Moderado
- (4) Alto

(5) Muito alto

13. Qual seu grau de satisfação com sua vida sexual de maneira geral?

- (1) Muito insatisfeito
- (2) Moderadamente insatisfeito
- (3) Nem satisfeito, nem insatisfeito
- (4) Moderadamente satisfeito
- (5) Muito satisfeito

14. Qual seu grau de satisfação com o relacionamento sexual com a sua companheira?

- (1) Muito insatisfeito
- (2) Moderadamente insatisfeito
- (3) Nem satisfeito, nem insatisfeito
- (4) Moderadamente satisfeito
- (5) Muito satisfeito

15. Qual seu grau de confiança de que você pode conseguir manter uma ereção?

- (1) Muito baixo
- (2) Baixo
- (3) Moderado
- (4) Alto
- (5) Muito alto

ANEXO 3 – ÍNDICE DE FUNÇÃO SEXUAL FEMININA (IFSF)

Este questionário pergunta sobre sua vida sexual *durante as últimas 4 semanas*. Por favor, responda às questões de forma mais honesta e clara possível. Suas respostas serão mantidas em absoluto sigilo.

Assinale *apenas* uma alternativa por pergunta.

Para responder às questões use as seguintes definições:

- *atividade sexual* pode incluir afagos, carícias preliminares, masturbação (“punheta”/“siririca”) e ato sexual;
- *ato sexual* é definido quando há penetração (entrada) do pênis na vagina;
- *estímulo sexual* inclui situações como carícias preliminares com um parceiro, auto-estimulação (masturbação) ou fantasia sexual (pensamentos);
- *desejo sexual* ou *interesse sexual* é um sentimento que inclui querer ter atividade sexual, sentir-se receptiva a uma iniciativa sexual de um parceiro(a) e pensar ou fantasiar sobre sexo;
- *excitação sexual* é uma sensação que inclui aspectos físicos e mentais (pode incluir sensações como calor ou inchaço dos genitais, lubrificação – sentir-se molhada/“vagina molhada”/“tesão vaginal” –, ou contrações musculares).

1- Nas últimas 4 semanas com que freqüência (quantas vezes) você sentiu desejo ou interesse sexual?

- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

2- Nas últimas 4 semanas como você avalia o seu grau de desejo ou interesse sexual?

- 5 = Muito alto
- 4 = Alto
- 3 = Moderado
- 2 = Baixo
- 1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum

3- Nas últimas 4 semanas, com que freqüência (quantas vezes) você se sentiu sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

4- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de excitação sexual durante a atividade ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Muito alto
- 4 = Alto

- 3 = Moderado
- 2 = Baixo
- 1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum

5- Nas últimas 4 semanas, como você avalia o seu grau de segurança para ficar sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Segurança muito alta
- 4 = Segurança alta
- 3 = Segurança moderada
- 2 = Segurança baixa
- 1 = Segurança muito baixa ou Sem segurança

6- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você ficou satisfeita com sua excitação sexual durante a atividade sexual ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

7- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você teve lubrificação vaginal (ficou com a “vagina molhada”) durante a atividade sexual ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

8- Nas últimas 4 semanas, como você avalia sua dificuldade em ter lubrificação vaginal (ficar com a “vagina molhada”) durante o ato sexual ou atividades sexuais?

- 0 = Sem atividade sexual
- 1 = Extremamente difícil ou impossível
- 2 = Muito difícil
- 3 = Difícil
- 4 = Ligeiramente difícil
- 5 = Nada difícil

9- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você manteve a lubrificação vaginal (ficou com a “vagina molhada”) até o final da atividade ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

10- Nas últimas 4 semanas, qual foi sua dificuldade em manter a lubrificação vaginal (“vagina molhada”) até o final da atividade ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 1 = Extremamente difícil ou impossível
- 2 = Muito difícil
- 3 = Difícil
- 4 = Ligeiramente difícil
- 5 = Nada difícil

11- Nas últimas 4 semanas, quando teve estímulo sexual ou ato sexual, com que frequência (quantas vezes) você atingiu o orgasmo (“gozou”)?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

12 - Nas últimas 4 semanas, quando você teve estímulo sexual ou ato sexual, qual foi sua dificuldade em você atingir o orgasmo (“clímax/gozou”)?

- 0 = Sem atividade sexual
- 1 = Extremamente difícil ou impossível
- 2 = Muito difícil
- 3 = Difícil
- 4 = Ligeiramente difícil
- 5 = Nada difícil

13- Nas últimas 4 semanas, o quanto você ficou satisfeita com sua capacidade de atingir o orgasmo (“gozar”) durante atividade ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

14- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com a proximidade emocional entre você e seu parceiro(a) durante a atividade sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

15- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com o relacionamento sexual entre você e seu parceiro(a)?

- 5 = Muito satisfeita

- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

16- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com sua vida sexual de um modo geral?

- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

17- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor durante a penetração vaginal?

- 0 = Não tentei ter relação
- 1 = Quase sempre ou sempre
- 2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 5 = Quase nunca ou nunca

18- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor após a penetração vaginal?

- 0 = Não tentei ter relação
- 1 = Quase sempre ou sempre
- 2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 5 = Quase nunca ou nunca

19- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?

- 0 = Não tentei ter relação
- 1 = Muito alto
- 2 = Alto
- 3 = Moderado
- 4 = Baixo
- 5 = Muito baixo ou absolutamente nenhum

ANEXO 4 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de Doença Arterial Periférica, Neuropatia e fatores de risco associados à Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina em pacientes com Diabetes Mellitus

Pesquisador: Fernando Augusto Lavezzo Dias

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59003716.6.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Fisiologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.759.971

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa proveniente do Programa de Pós-Graduação em Fisiologia, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Fernando Augusto Lavezzo Dias, com a colaboração de Gislaine Bonete da Cruz, Cibele Teresinha Dias Ribeiro e Carlos Henrique Pereira. Participam ainda Profa. Dra. Rosângela Roginski Réa e Dr. Vicente Florentino Castaldo Andrade, médicos do Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a prevalência de Doença Arterial Periférica, Neuropatia Periférica e Autonômica Cardíaca, e fatores de risco associados com a Disfunção Sexual Feminina e Disfunção Erétil em pacientes diabéticos atendidos no Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR-UFPR).

Objetivo Secundário:

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.759.971

- Estimar a prevalência de doença arterial obstrutiva periférica em pacientes diabéticos em Curitiba e Região Metropolitana, atendidos em um hospital universitário de referência (SEMPR-UFPR);
- Estimar a prevalência de disfunção autonômica e sensitiva periférica em pacientes diabéticos em Curitiba e Região Metropolitana, atendidos em um hospital universitário de referência (SEMPR-UFPR);
- Estimar a Prevalência de Disfunção sexual em pacientes diabéticos homens e mulheres em Curitiba e Região Metropolitana, atendidos em um hospital universitário de referência (SEMPR-UFPR);
- Determinar os fatores de risco e o risco relativo para o desenvolvimento de Disfunção Erétil, Disfunção Sexual Feminina, Doença Arterial Periférica, Neuropatia Periférica e Neuropatia Autonômica Cardíaca na população diabética atendida em um hospital universitário de referência (SEMPR-UFPR).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores o "estudo pode gerar desconforto no paciente no que tange aos questionários sobre Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina, uma vez que o paciente poderá se sentir constrangido ao responder as perguntas. Para minimizar esse risco, o questionário é auto-aplicável. Porém, devido à dificuldades visuais como consequência da retinopatia, que é comum em paciente diabético, estará presente um avaliador para auxílio. Para minimizar risco de constrangimento por parte do participante, estará presente um pesquisador homem para auxiliar participantes homens e uma pesquisadora mulher, para participantes mulheres. Os participantes serão identificados com códigos numéricos, em ordem crescente, de acordo com a sua posição de participação no estudo. O questionário será respondido em uma sala isolada, com a presença apenas do participante e do(a) pesquisador. Será esclarecido que o participante será citado como código e os dados pessoais não serão revelados, e que, caso não seja da vontade do participante responder os questionários, ele terá o direito de não fazê-lo, assim como os outros testes descritos na metodologia do projeto. Os outros testes, como o Índice Tornozelo-braquial, Eletrocardiograma, Teste de sensibilidade e aferição da pressão arterial apresentam baixo risco de desconforto, visto que são testes rápidos e não invasivos, não exigindo a realização de qualquer corte ou perfuração de tecido do participante."

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3380-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.759.971

Como benefícios, ainda de acordo com os autores, "há a necessidade de estudo sobre prevalência de Doença Arterial Periférica e Neuropatias, visto a escassez de estudos especificamente em pacientes diabéticos. Com isso, os resultados do estudo permitirão a obtenção de dados epidemiológicos que facilitarão o planejamento e implementação de políticas públicas para o tratamento do diabetes mellitus. Além disso, essas alterações podem estar associadas à outras doenças, como as doenças cardiovasculares, que são as maiores causas de morte no paciente diabético. A Disfunção Sexual Feminina e Disfunção Erétil, muitas vezes, não são avaliadas em pacientes com fatores de risco para o seu desenvolvimento. O estudo tem por objetivo associar essas disfunções à outras doenças relacionadas ao Diabetes, para que, uma vez que esteja presente tais doenças, os profissionais de saúde avaliem também as Disfunções Sexuais em homens e mulheres, a fim de prevenir a progressão da disfunção."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os participantes da pesquisa, de acordo com os autores, "serão pacientes do sexo masculino e feminino, com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 ou 2 que estão em acompanhamento no Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR-UFPR), com idade acima de 30 anos. A amostra será composta de 380 indivíduos. Serão realizados testes não invasivos para a análise de presença de Doença Arterial Periférica (DAP), Neuropatia Autonômica Cardíaca, Neuropatia Periférica e Disfunção Sexual Feminina e Disfunção Erétil. Para análise da presença de DAP será utilizado o teste de Índice Tornozelo-Braquial (ITB), pelo qual será mensurado a pressão sistólica de membro superior e inferior utilizando-se o Doppler e aplicação de questionário de claudicação de Edimburgo, que avalia a presença e gravidade de claudicação. Para análise da Neuropatia Autonômica Cardíaca será utilizado a Variabilidade da Frequência Cardíaca, o qual será realizado através do Eletrocardiograma e após aplicação de testes matemáticos, será obtido os índices de variabilidade da frequência cardíaca. O teste de neuropatia periférica será realizado através do teste de sensibilidade com uso do monofilamento de 10g. A Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina serão avaliadas através da aplicação dos questionários traduzido e validado, Índice Internacional da Função Erétil e Índice de Função Sexual Feminina, respectivamente. Será realizada, também, uma regressão multifatorial, sendo a variável de desfecho a Disfunção Erétil e Disfunção Sexual Feminina, avaliando-se o risco relativo das outras variáveis mensuradas."

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.080-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.759.971

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram todos apresentados.

Recomendações:

Manter atualizado o cronograma de execução do projeto.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram atendidas e o projeto foi considerado aprovado.

- É obrigatório retirar na secretaria do CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com carimbo onde constará data de aprovação por este CEP/SD, sendo este modelo reproduzido para aplicar junto ao participante da pesquisa.

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS).

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_775876.pdf	27/09/2016 11:18:01		Aceito
Outros	Pendencias_comite_etica.docx	27/09/2016 11:15:33	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.docx	27/09/2016 11:12:57	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Check_List_Documental.docx	22/08/2016 19:48:27	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	FUNCAO_NO_PROJETO.pdf	22/08/2016 19:44:17	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.759.971

Outros	Concordancia_dos_servicos_envolvidos.docx	22/08/2016 19:40:35	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Declaracao_Instituicao_Coparticipante.jpg	22/08/2016 18:49:47	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_plataforma.docx	18/08/2016 21:14:40	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/08/2016 16:37:29	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Analise_de_merito.jpeg	16/08/2016 15:19:09	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.pdf	16/08/2016 15:17:31	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Qualificacao_pesquisadores.pdf	16/08/2016 14:18:41	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade.jpeg	16/08/2016 14:01:58	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_utilizacao_dos_dados.jpeg	16/08/2016 14:00:41	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_inicio_da_pesquisa.jpeg	16/08/2016 13:59:27	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_compromisso_dos_pesquisadores.docx	16/08/2016 13:57:02	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Oficio_do_pesquisador_encaminhando_o_projeto.jpeg	16/08/2016 13:53:51	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Declaracao_de_uso_especifico_dos_dados.jpeg	16/08/2016 13:51:27	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Declaracao_de_tornar_publico.jpeg	16/08/2016 13:48:29	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Concordancia_do_orientador.jpeg	16/08/2016 13:40:39	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Orçamento	Orcamento_da_Pesquisa.docx	16/08/2016 11:06:46	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Cronograma	Cronograma_da_pesquisa.pdf	15/08/2016 23:31:57	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito
Outros	Extrato_da_ata.jpeg	15/08/2016 23:21:57	Gislaine Bonete da Cruz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.080-240

UF: PR Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - SETOR DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



Continuação do Parecer: 1.759.971

CURITIBA, 04 de Outubro de 2016

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador)