



Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto

Instituto Politécnico do Porto

**Integração da Resposta Simpática da Pele no
protocolo dos estudos de condução nervosa da
Polineuropatia Amiloidótica Familiar e da
Polineuropatia Diabética**

**Trabalho realizado para obtenção do
Título Especialista em Neurofisiologia**

Porto, julho 2016

Trabalho realizado para obtenção do Título Especialista em Neurofisiologia

**Integração da Resposta Simpática da Pele no
protocolo dos estudos de condução nervosa da
Polineuropatia Amiloidótica Familiar e da
Polineuropatia Diabética**

Mónica Raquel Oliveira Quintas Freitas

Porto, julho 2016

Resumo

Este trabalho foi realizado com o intuito de inserir a Resposta Simpática da Pele no protocolo dos estudos de condução nervosa, nomeadamente no estudo das polineuropatias que aparecem mais frequentemente no Serviço de Neurofisiologia do Centro Hospitalar do Porto que são: a Polineuropatia Amiloidótica Familiar e a Polineuropatia Diabética.

Atualmente o protocolo integra os estudos de condução nervosa motores dos membros superior e inferior de um dos lados do corpo e os estudos de condução nervosa sensitivos do membro superior e dos dois membros inferiores. A integração da Resposta Simpática da Pele traria um pouco mais de informação para o diagnóstico precoce da polineuropatia.

Alguns estudos revelam que a resposta simpática da pele é importante em lesões da medula espinal, fornecendo informações sobre o nível e extensão da lesão que afeta o Sistema Nervoso Simpático.

Estes dois tipos de polineuropatias têm inicialmente um atingimento periférico, tendo a primeira uma forte componente genética enquanto a neuropatia diabética, além de ter uma componente genética diminuída, na maioria dos casos é adquirida.

Com este trabalho pretende-se abrir uma porta para o futuro, criando uma base de dados com estes dois tipos de polineuropatias cujo objetivo final será a comparação dos valores dos estudos de condução nervosa e da resposta simpática da pele, no decorrer das doenças.

Índice Geral

Resumo	III
Índice Geral	IV
Índice de tabelas	VII
Introdução	8
I. Enquadramento Teórico.....	10
1. Polineuropatia Amiloidótica Familiar	10
1.1 A Descoberta da Paramiloidose.....	10
1.2 Propagação do gene da paramiloidose.....	11
1.3 Como se transmite a PAF	13
1.4 Diferentes tipos de amiloidose	17
1.5 Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico	20
2. Neuropatia Diabética	25
2.1 Introdução	25
2.2 Definição	26
2.3 Classificação e curso da doença.....	27
2.4 Patogénese	30
2.5 Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico	31
3.Sistema Nervoso Autónomo	32
3.1 Resposta simpática da pele (Sympathetic Skin Response- SSR).....	33
II – Proposta de Metodologia da SSR	37
III. Considerações finais	39
IV. Referências Bibliográficas.....	40

Índice de siglas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

CEP - Centro de Estudos da Paramiloidose

DM - Diabetes Mellitus

H.G.S.A - Hospital Geral de Santo António

H.U.C. - Hospitais da Universidade de Coimbra

IGF-1- *Insulin-like Growth Factor*

NAD - Neuropatia Autonómica Diabética

ND - Neuropatia Diabética

NGF - *Nerve Growth Factor*

PAF - Polineuropatia Amiloidótica Familiar

SNA - Sistema Nervoso Autónomo

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Parassimpático

SNS - Sistema Nervoso Simpático

SSR - *Sympathetic Skin Response*

TH - Transplante Hepático

TTR – Transtirretina

UCP - Unidade Clínica de Paramiloidose

VEGF -*Endothelium-specific growth factor*

Índice de figuras

Figura 1– Exemplo de família com penetrância do gene da PAF baixa	14
Figura 2 - Exemplo de família com penetrância do gene da PAF alta.....	14
Figura 3– Mapa das sensibilidades (Sinapse 2006; 1(6), 1: 58).....	16
Figura 4– Sympathetic Skin Response registada no membro superior (1) e inferior (3).	35

Índice de tabelas

Tabela 1– Classificação da Neuropatia diabética.....	27
--	----

Introdução

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante localizada no litoral norte de Portugal, com uma forte incidência na Póvoa de Varzim. É uma doença crónica, altamente incapacitante levando à morte ao fim de 10 anos. Esta doença ocorre devido a uma mutação de uma proteína no fígado, transtirretina (TTR met 30). Os primeiros sintomas desta doença ocorrem distalmente afetando as extremidades (principalmente os pés).

Esta doença foi descoberta pelo Professor Dr. Corino de Andrade em 1939 quando observou pela primeira vez uma mulher que “sofria do mal dos pés”. Em 1952 foi pela primeira vez publicada numa revista científica “Brain”, um artigo sobre esta doença cujo título foi “A Peculiar Form of Peripheral Neuropathy”. Esta doença também foi descrita nalguns países, tais como Suécia, Itália, Espanha, Brasil, Espanha (Ilhas Baleares).

Para que esta doença desaparecesse era necessário que estes doentes não tivessem filhos ou que fizessem testes preditivos para poderem selecionar embriões que não tivessem o gene mutante. Até há bem pouco tempo, o único tratamento possível era o transplante hepático. Hoje em dia já existem medicamentos para tentar travar a evolução da doença. Novos ensaios clínicos têm vindo a desenvolver-se com o objetivo de encontrar uma cura definitiva para esta doença.

A diabetes mellitus (DM) é uma patologia que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Não é característica de nenhuma região em particular e pode atingir vários sistemas de órgãos ao mesmo tempo. Pode ter uma componente genética mas maioritariamente é adquirida. Existem vários exames de diagnóstico que permitem atempadamente tratar estes doentes conforme o sistema atingido. Muitas das vezes existem lesões irreversíveis.

Tal como a PAF, a DM tem um atingimento periférico onde estes doentes podem apresentar lesões de queimaduras nas extremidades por falta de sensibilidade (pé diabético). Esta doença, como a PAF, também pode matar.

O objetivo deste trabalho é propor a integração da Resposta Simpática da Pele (SSR) no protocolo dos estudos de condução nervosa da Polineuropatia Amiloidótica Familiar e, da Polineuropatia Diabética no Serviço de Neurofisiologia do Centro Hospitalar do Porto

I. Enquadramento Teórico

1. *Polineuropatia Amiloidótica Familiar*

1.1 A Descoberta da Paramiloidose

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar, também conhecida por Paramiloidose ou Doença dos pezinhos, foi descrita pela primeira vez em 1939 por Corino de Andrade¹. Neste ano Corino de Andrade observou uma mulher de 37 anos da Póvoa de Varzim que sofria do “mal dos pezinhos” e que apresentava várias queixas: adormecimento das extremidades, formigueiros, falta de sensibilidade térmica e dolorosa nos membros inferiores, dificuldade na marcha, diarreias e perturbações nos membros superiores semelhantes às dos membros inferiores. A doença atingia muitos membros da mesma família com uma evolução inexorável para a morte, ao longo das gerações. A síndrome neurológica a doente, história e quadro clínico, colocou a equipa de neurologia perante uma entidade clínica até então desconhecida.

Esta patologia teve particular incidência no norte do país, nomeadamente na Póvoa de Varzim na região piscatória. A primeira impressão foi reforçada pelo conhecimento da existência, na referida área geográfica, de uma doença denominada por “mal dos pezinhos”².

Desde o ano de 1939, Corino de Andrade dedicou-se à investigação desta doença, primeiro pela sua natureza progressiva e segundo pela taxa de mortalidade extremamente elevada que a mesma apresentava³.

¹Neurologista do Hospital Geral de Santo António – pioneiro na descoberta da Paramiloidose.

²Jornal da Associação Portuguesa de Paramiloidose (1998) nº22, p.2

³Entre os colaboradores de Corino de Andrade destacou-se o Dr João Resende que na altura estagiava no Hospital Geral de Santo António e que se tornou parte integrante de uma equipa constituída por Pereira Guedes, Jorge Campos, António Coimbra e Castro Alves (médicos neurologistas).

Em 1952 esta doença é divulgada mundialmente com a publicação de um artigo “*A Peculiar Form of Peripheral Neuropathy*” na Revista *Brain*⁴. Mais tarde em 1960 Corino de Andrade fundou o Centro de Estudos da Paramiloidose (CEP) no Hospital Geral de Santo António (H.G.S.A.).

Em 1976, a PAF foi considerada pela sua frequência e pelas suas características, um grave problema de saúde pública⁵.

Atualmente a prevalência da doença é de 1/1000 habitantes⁶. Os estudos de investigação desta doença prosseguem com a Dra Teresa Coelho que é a responsável pela Unidade Clínica de Paramiloidose (UCP) no Centro Hospitalar do Porto⁷.

1.2 Propagação do gene da paramiloidose

Devido à alta prevalência da doença na Póvoa de Varzim, pensa-se que a mutação original possa ter ocorrido aqui há vários séculos atrás e que se tenha propagado para fora do país através do porto de Vila do Conde, cuja atividade principal era a pesca.

Sabe-se que entre o povo português e o povo sueco existe uma mutação comum no que diz respeito ao gene da paramiloidose. Há uma hipótese de o gene mutante ter emigrado de Portugal para a Suécia, devido às rotas comerciais do sal que se realizavam entre o continente e o mar Báltico. Da história sabe-se que os Vikings atacaram a costa portuguesa a partir de 961. Pensa-se que a propagação da doença se deveu ao facto dos Vikings se

⁴ANDRADE, Corino (1952) “*A Peculiar Form of Peripheral Neuropathy*”, *Brain*, vol.75, nº3, p.408.

⁵FREITAS, António Falcão de (1976), “Aspectos clínicos da polineuropatia amiloidótica familiar Tipo Andrade” in *Boletim do Hospital* vol.1, nº 2, pp.17-25.

⁶SARAIVA, Maria João (2001). Data base on transthyretin mutations. Universidade do Porto: Instituto de Biologia Molecular e Celular, Amyloid Unit.

⁷Teresa Coelho, médica Neurologista com especialização em Neurofisiologia, deu continuidade à investigação iniciada pelo Dr Corino de Andrade no H.G.S.A., tendo sido incansável até à data, na procura da cura para esta doença, juntamente com vários colaboradores.

terem relacionado com a população local e assim, o gene ter sido transmitido aos países nórdicos⁸.

Também há uma referência histórica no século XV relativamente à amizade travada entre Damião de Góis e dois suecos, Olaus Magnus, padre católico sueco e Johannes Magnus, o último Bispo católico sueco.

Sabe-se que é no norte da Suécia, na cidade de Skelleftea, junto ao Báltico, que a doença está mais concentrada. Existem, também, outras cidades em que doença se espalhou mas em menor escala, tais como Pitea, Alvsbyn; Kalix e Ljycksele.

Devido à arte de navegar e ao comércio, os portugueses foram levando a paramiloidose até países longínquos. A partir de 1510 alguns poveiros terão participado como mareantes e pilotos nas naus portuguesas começando a emigrar para outros países. Devido a este fator transmitiu-se a doença. Desde o século XV que países como Espanha (ilha de Maiorca), Itália, Grécia, Chipre, Irlanda têm o gene da paramiloidose devido às rotas comerciais. Destes países emigraram pessoas que levaram o gene mutante para o outro lado do mundo, como os Estados Unidos e Brasil.

A chegada dos portugueses ao Japão data do séc. XVI. Além de terem levado conhecimentos de cartografia, geografia, arte de navegar entre outras coisas, também levaram a paramiloidose. No fim do século XIX dá-se a migração para as grandes cidades, Porto e Lisboa, com o início da era industrial.

Em 1900 Fonseca Cardoso no seu livro “O Poveiro, estudo antropológico” descreve a influência dos povos normandos no litoral português como comerciantes na atividade piscatória.

O gene da paramiloidose irá propagar-se ao longo da costa, primeiro para o norte, Viana do Castelo e depois para a zona centro, Figueira da Foz. A

⁸“As viagens de um gene” (1989) – esta edição foi publicada para acompanhar a exposição “As viagens de um gene” aquando do 1st International symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders, não tendo paginação. O texto que diz respeito à história da propagação da doença foi retirado desta edição.

seguir começam a ir para o interior, através das ligações comerciais e agrícolas, para Barcelos e Braga.

Pensa-se que a propagação da doença na Serra da Estrela se deveu essencialmente ao uso das termas em Unhais da Serra, famosas para o “reumatismo”, contribuindo assim para a instalação da doença.

Apesar dos portugueses terem vivido em África e terem criado famílias com a raça negra durante mais de quatro séculos, o que se sabe é que a doença nunca foi observada em negros ou mestiços.

1.3 Como se transmite a PAF

A paramiloidose é uma doença hereditária, autossómica dominante, altamente incapacitante levando à morte num período de 10 anos. Em suma a PAF é uma amiloidose hereditária fatal⁹.

Em Junho de 2009 estavam registadas na UCP cerca de 550 famílias que correspondiam a 2331 doentes. Todos estes doentes apresentavam mutação da proteína TTRval30met.

Segundo Costa & Saraiva tudo começou há várias centenas de anos, por uma mutação pontual ocorrida num segmento do cromossoma 18 que consistiu na substituição de um aminoácido valina por metionina na posição 30 dando origem à Transtirretina - TTR Val30Met (forma mutada da proteína)¹⁰.

A TTR pode ser encontrada no plasma e no líquido céfalo-raquidiano, sendo estável nos tecidos. É sintetizada, na quase totalidade, pelo fígado (90%), nos plexos coroídeos do cérebro e uma menor fração na retina. Embora existam vários tipos de mutações da substância amilóide, este trabalho irá debruçar-se essencialmente na mutação da TTR Val30Met, pois trata-se da mutação de amilóide mais frequente em Portugal.

⁹ANDO, Yukio, ARAKI, Shukuro e ANDO, Masayuki. (1993), “Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy” *Intern Med*, vol.32, pp.920-922.

¹⁰COSTA, Paulo Pinho e, SARAIVA, Maria João (1988), “PAF: Amilóide, Transtirretina e Nervo periférico – Estudos etiopatogénicos (Revisão)” *in Boletim do Hospital*, vol.3, nº 9, pp. 109-126.

A probabilidade de um filho adquirir o gene alterado é de 50%. Esta doença atinge o adulto jovem e a maioria da população afetada tem uma idade média compreendida entre os 25 e os 35 anos. No entanto fica salvaguardado a existência de casos tardios da doença mesmo depois dos 40 ou 50 anos de idade¹¹.

É de salientar que existem famílias de doentes assintomáticos que nunca vieram a desenvolver a doença (figura 1). E existem outras famílias em que a doença se desenvolve e manifesta (figura 2)¹².

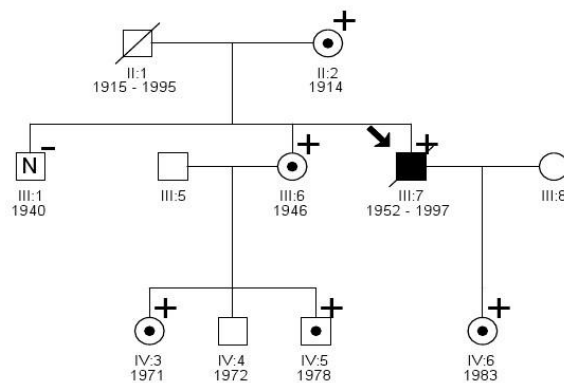


Figura 1– Exemplo de família com penetrância do gene da PAF baixa

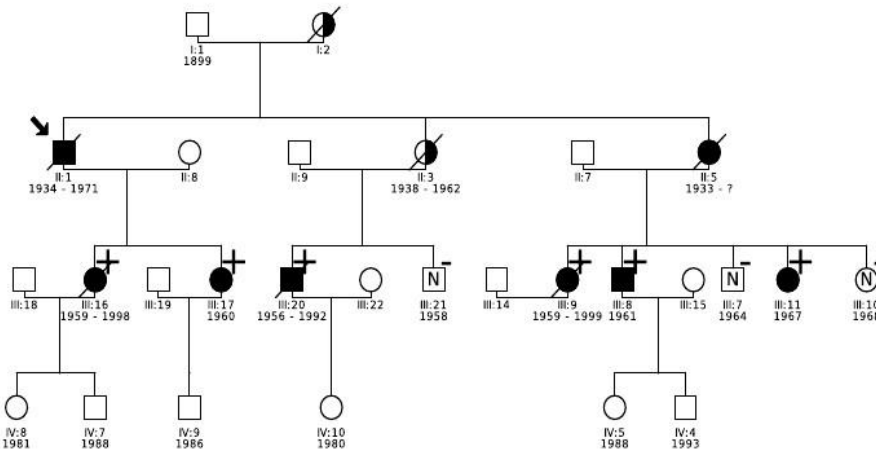


Figura 2 - Exemplo de família com penetrância do gene da PAF alta

¹¹SOUSA, Alda (2006), “Genetic Epidemiology of Familial Amyloid Polyneuropathy” *Sinapse*, vol.6, nº1, supl. nº1, pp.74-79.

¹²FONTE: Figuras cedidas pela Dra Teresa Coelho da Unidade Clínica de Paramiloidose do Centro Hospitalar do Porto.

A maioria dos doentes apresenta sintomas de polineuropatia sensitivo-motora e autonómica. A polineuropatia é uma afeção sistémica, bilateral e simétrica dos nervos periféricos, motores e sensitivos, que se traduz por fraqueza e atrofia muscular progressivas, com arreflexia e perda da sensibilidade ao nível das extremidades (figura 3) ^{13 14 15}.

Na figura 3 podemos ver representado as alterações que vão surgindo com o evoluir da doença. Vemos nas extremidades a anestesia ao calor e a sensação de dor. À medida que se sobe até ao joelho os doentes apresentam queixas de hipostesia térmica e dor, havendo preservação das sensibilidades tácteis e de pressão.

Normalmente a neuropatia começa com alterações das pequenas fibras nos pés, onde os doentes apresentam queixas de parestesias/disestesias, “sensação de formigueiro”, “dores”, “picadas” “queimaduras” ou “choques elétricos”¹⁶.

A maioria dos doentes apresenta alterações da sensibilidade à temperatura. Primeiro deixam de sentir o frio e mais tarde o quente. Muitos deles dizem que “quando entram na água do mar só sentem do joelho para cima”¹⁷. A parte motora será afetada mais tarde quando a neuropatia sensitiva estiver numa fase mais avançada.

¹³COUTINHO Paula, BARBOSA, Adelino Resende.(1976), “Aspectos Neurológicos da P.A.F” in *Boletim do Hospital*, vol.1, nº 1, pp.27-34.

¹⁴IN DICIONÁRIO MÉDICO (2004), 3ª Edição. Climepsi Editores.

¹⁵Mapa das sensibilidades – Sinapse 2006; vol.6, nº 1, supl. nº1, p.58.

¹⁶LOBATO, Luísa (2003) “Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M)” *J Nephrol*, vol.16, nº3, pp.438-442.

¹⁷Expressão utilizada mais vezes pelos doentes com PAF.

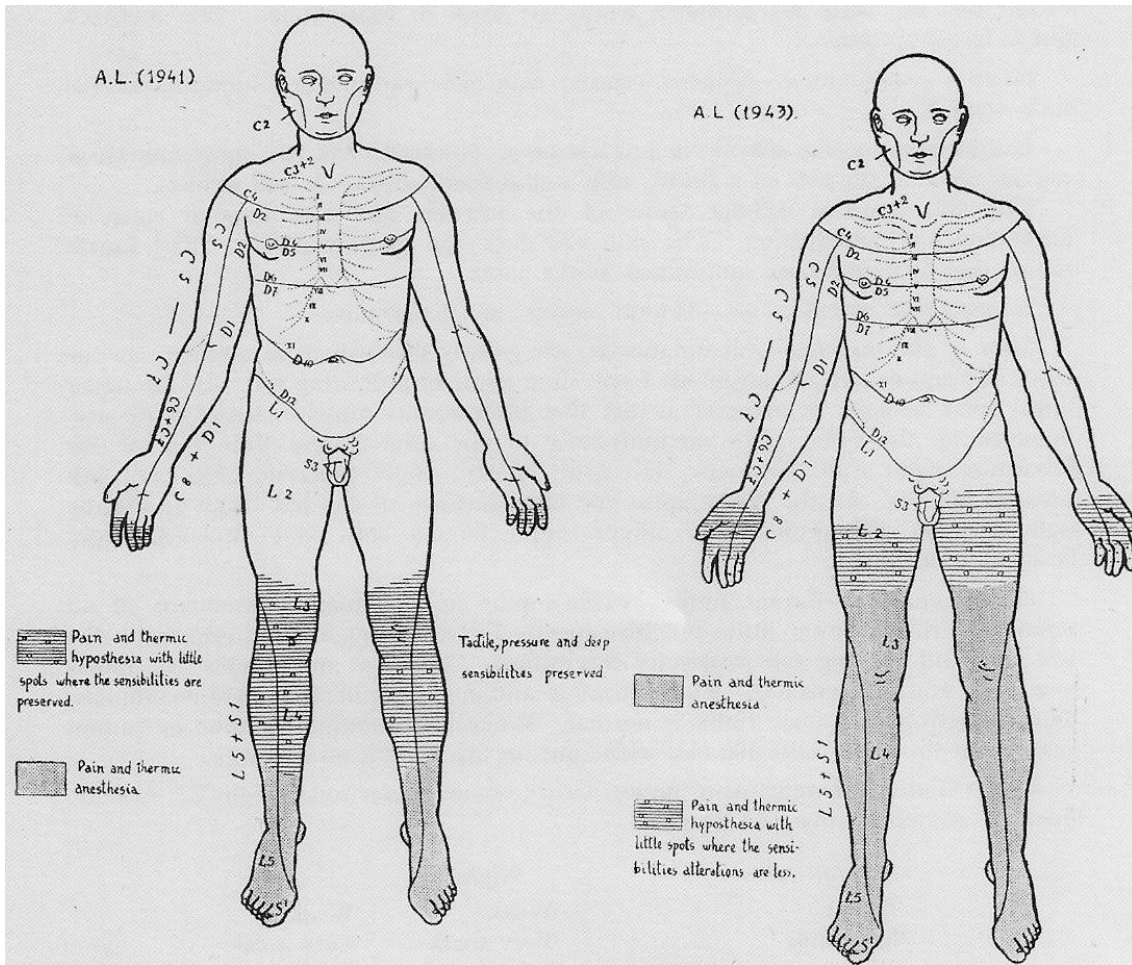


Figura 3 – Mapa das sensibilidades (Sinapse 2006; 1(6), 1: 58)

A perda sensitiva nos membros inferiores inicia-se progressivamente dos pés para os tornozelos, destes para as pernas e depois para os joelhos, enquanto a parte sensitiva nos membros superiores ainda se encontra preservada. A neuropatia autonómica aparece relativamente cedo e pode ter um conjunto de manifestações clínicas tais como alterações do trânsito gastrointestinal (diarreia, obstipação, náuseas e vômitos), perturbações genito-urinárias (bexiga neurogénica e disfunção sexual), alterações cardíacas (hipotensão ortostática).

Estes doentes também apresentam como sintoma inicial um emagrecimento marcado e desnutrição. Quando a parte motora é afetada estes doentes apresentam atrofia muscular, abolição dos reflexos tendinosos, pés

pendentes, marcha em “steppage” que se caracteriza por um exagerado levantamento do joelho e excessiva flexão da coxa sobre a bacia¹⁸.

1.4 Diferentes tipos de amiloidose

As amiloidoses são um grupo de doenças caracterizado pela deposição de uma proteína insolúvel nos tecidos, a amilóide, que se deposita no espaço extracelular de vários tecidos. As amiloidoses são também conhecidas por doenças conformacionais, uma vez que, uma proteína normalmente solúvel dá origem a agregados insolúveis com uma estrutura ordenada, as fibrilhas de amilóide, através de um mecanismo que envolve alterações da conformação¹⁹.

A apresentação e a evolução das amiloidoses dependem dos órgãos atingidos, podendo ser estabelecidos alguns padrões clínicos conforme a proteína precursora. A classificação atual de uma amiloidose assenta na composição química das fibrilhas e não no quadro clínico.

Podem ser divididas em amiloidoses não hereditárias e amiloidoses hereditárias.

As amiloidoses não hereditárias podem ser primárias ou secundárias. Na amiloidose primária a proteína amilóide é um fragmento da cadeia leve de imunoglobulinas (proteínas que fazem parte do sistema imunológico), que é produzida em excesso por células imunológicas. Geralmente está associada a doenças da medula óssea, como por exemplo o mieloma múltiplo. Afeta normalmente homens de meia idade²⁰.

Na amiloidose secundária (disproteínica) a proteína depositada é a amilóide sérica A e é produzida pelo fígado quando ocorrem processos inflamatórios. Este tipo de amiloidose pode ser observada em pessoas portadoras

¹⁸ FONSECA, Isabel (2006) “Emagrecimento e desnutrição na polineuropatia amiloidótica familiar de tipo português” *Sinapse*; Vol.6, nº1, supl. nº1, pp.121-124.

¹⁹ MERLINI, Giampaolo e BELLOTTI, Vittorio. (2003) “Molecular mechanisms of amyloidosis.” *N. Engl. J. Med.*, vol.349, pp.583-596.

²⁰ KELLEY, John J., KYLE, Robert A., O'BRIEN Patricia C. e DYCK, Peter J. (1979): “The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis” *Ann Neuro* Vol.6, nº1, pp.1-7.

de doenças inflamatórias intestinais (Crohn e colite ulcerosa), com artrite reumatóide, osteomielite, tuberculose, entre outras. A evolução da doença traduz-se por um grau crescente de incapacidade sensitiva, motora e autonómica²¹.

A amiloidose primária é fatal, normalmente secundária a falência cardíaca ou renal. Tem uma esperança de vida de 2 a 10 anos, após ter iniciado os sintomas sensitivos.

As pessoas que apresentam amiloidose secundária com neuropatia amilóide normalmente morrem devido a alterações subjacentes à amiloidose sistémica. Não há tratamento específico para este tipo de amiloidose.

As amiloidoses hereditárias podem ser classificadas segundo os sinais clínicos e o tipo bioquímico da proteína amilóide envolvida. O principal órgão afetado é o fígado mas órgãos como o coração, rins, pele, cérebro também são atingidos. Este tipo de amiloidoses destaca-se pelo envolvimento do Sistema Nervoso Periférico e são herdadas de uma maneira autossómica dominante.

No caso da PAF, que se inclui no grupo das amiloidoses hereditárias, as fibrilhas de amilóide são, essencialmente, constituídas por uma variante da transtirretina (TTR), em que a alteração de um único aminoácido torna a proteína mais suscetível à formação de amilóide²².

Segundo Reilly e King, as amiloidoses hereditárias podem ser divididas em quatro grupos²³:

PAF tipo I, de Andrade ou tipo Português com (início nos membros inferiores) – este tipo de polineuropatia foi descrito em portugueses, japoneses e suecos, entre outros. Normalmente aparece entre os 25 e os 35 anos, os sintomas iniciam-se por parestesias nos pés, seguindo-se alterações gastrointestinais ou alterações de disfunção autonómica. Esta doença é

²¹THOMAS, Peter K. and KING, Rosalind H.M. (1974), "Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy" *Brain* vol.97, p.395.

²²SARAIVA, Maria João, BIRKEN, Steven, COSTA Paulo Pinhoe, GOODMAN, DeWitt S., (1984), "Amyloid fibril protein in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type." *J. Clin. Invest.*, vol.73, pp.104-119.

²³REILLY, Mary M., KING, Rosalind H., (1993), "Familial amyloid polyneuropathy." *Brain Pathol.*, vol.3, pp.165-176.

lentamente progressiva, levando ao desenvolvimento de uma neuropatia sensitivo-motora severa^{24 25 26}.

PAF tipo II, de Rukavina ou tipo Indiana (com início nos membros superiores) - este tipo de PAF foi descrita em famílias suíças com origem em Indiana e em famílias alemãs com origem em Maryland, nos E.U.A.; apresenta como principais sintomas a síndrome do túnel do carpo e opacidade vítrea²⁷.

Normalmente aparece na meia idade, com compressão do nervo mediano bilateralmente e por vezes acompanhado de opacidade vítrea. Há uma perda sensitiva generalizada mas a neuropatia periférica não é incapacitante e o envolvimento autonómico não é característico deste tipo de PAF.

PAF tipo III, de Van Allen ou tipo Iowa (generalizada) – este tipo de PAF é descrito no Iowa, EUA, em famílias cujos antepassados tiveram origem na Grã-Bretanha. Tanto os membros superiores como os inferiores são afectados, mas a síndrome do túnel do carpo não está presente. Inicia-se na quarta década e a morte por envolvimento renal ocorre em menos de 20 anos²⁸.

Os sintomas iniciam-se nos membros inferiores na parte distal por dor, disestesias e fraqueza seguidos de um envolvimento proximal progressivo que se estende até aos membros superiores. A disfunção autonómica não é proeminente. A maioria destes doentes fica incapacitado pela neuropatia periférica ao fim de dez anos.

PAF tipo IV, de Meretoja ou tipo Filandês (nervos cranianos) – este tipo de PAF é descrito na Finlândia e caracteriza-se pelo aparecimento de uma

²⁴ANDERSSON, Rune (1970), "Hereditary amyloidosis with polyneuropathy." *Acta Med. Scand.*, vol.188, pp.85-94.

²⁵ANDRADE, Corino. (1952), pp.408-426.

²⁶ARAKI, Shinobu, MAWATARI, Shiro. OHTA, Michio, NAKAJIMA, Atsushi e KUROIWA, Yoshimi (1968), "Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family." *Arch. Neurol.*, vol.18, pp.593-602.

²⁷RUKAVINA, John G., BLOCK, Walter D., JACKSON, Charles E., FALLS Harold F., CAREY Joshua H., CURTIS, Arthur C. (1956), "Primary systemic amyloidosis: a review and an experimental, genetic and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form" *Medicine*, vol.35, nº 3, pp.239-334.

²⁸VAN A, Maurice W., FROHLICH, Janet A. e DAVIS, Julian R. (1969) "Inherited predisposition to generalized amyloidosis. Clinical and pathological study of a family with neuropathy, nephropathy and peptic ulcer" *Neurology (Minneapolis)*, vol.19, p.10.

tríade de manifestações: oculares, neurológicas e cutâneas^{29 30}. Segundo Makishita foram descritos casos de PAF tipo IV no Japão semelhantes aos da Finlândia. Todos os doentes apresentavam manifestações típicas de PAF, sem neuropatia periférica marcada. Pensa-se que os nervos autonómicos possam ser atingidos num estado avançado da doença³¹.

1.5 Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico

Para se efetuar o diagnóstico da PAF o clínico deve recolher a anamnese do doente, verificar se há história familiar da doença, verificar a idade do aparecimento da doença e se há ou não sintomas. Atualmente, o diagnóstico pré-natal realiza-se através da amniocentese. Os testes mais utilizados para fazerem o diagnóstico são os exames laboratoriais utilizando a técnica da análise do ácido desoxirribonucleico (ADN) ou realizando biópsia de tecido, para detetar a presença da substância amilóide. A biópsia de tecido pode ser realizada em qualquer órgão que esteja afetado pela amilóide tal como coração, rim, fígado. Também pode ser retirado da mucosa rectal ou das glândulas salivares minor³².

Há 30 anos atrás o tratamento limitava-se ao aconselhamento genético e à correção de desvios hidroeletrólíticos e nutritivos decorrentes das alterações digestivas³³. Atualmente, a única opção terapêutica eficaz é transplante hepático (TH). Como a maioria da TTR é produzida no fígado, substituindo este órgão, a

²⁹MERETOJA, Jouko, (1969) "Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome." *Ann Clin Res*, vol.1, nº 4, pp.314-324.

³⁰PEREIRA, Sara V., ALMEIDA, Leonor D., LÉ, Jorge S., MONTEIRO-GRILLO, Manuel (2010), "Manifestações Oculares da Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Tipo Finlandês – Caso sem história ancestral associada" *Oftalmologia*, vol.34, pp.371-378.

³¹MAKISHITA, Hideo, YAZAKI, Masahide., MATSUDA, Masayuki, IKEDA, Shu-ichi., YANAGISAWA, Nobuo (1994), "Familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish type) a clinicopathological study", *Clinical Neurology*, vol.34, nº5, pp.431-437.

³²CARVALHO, Filipa, SOUSA, Mário, FERNANDES, Susana, SILVA, Joaquina, SARAIVA, Maria J., BARROS, Alberto (2001) "Preimplantation genetic diagnosis for familial amyloidotic polyneuropathy" *Prenat Diagn*, vol.21, pp.1093-1099.

³³FREITAS, António Falcão de, (1976), pp.17-25.

fonte da proteína mutante é eliminada. Mas para que ocorra a substituição do órgão afetado é preciso um novo órgão. O problema que aqui se coloca é que a PAF não é a única doença que necessita de um órgão, neste caso o fígado, para ser transplantado. O que se tem verificado é que a espera é demasiado longa. Alguns dos doentes estão inscritos há mais de quatro anos para a realização do TH. E neste tempo a doença não pára a sua evolução.

Com o evoluir da ciência e das novas tecnologias mais cuidados são prestados aos doentes de forma a garantir uma pequena melhoria na sua qualidade de vida enquanto esperam pelo órgão que precisam. O tratamento dos outros sintomas que apresentam como as nevralgias, problemas gastrointestinais, oculares, entre outros é feito à base de medicamentos. Outra terapêutica passa pela prevenção, isto é, prevenir o aparecimento de queimaduras e feridas face à falta de sensibilidade dolorosa e térmica que é muito comum nestes doentes.

1.5.1 Transplante Hepático

Em 1990 na Suécia, Holmgren realizou o primeiro TH num doente com PAF. Contudo esta técnica apresentou algumas limitações e o seu sucesso dependeu das alterações que os doentes apresentaram antes da cirurgia nomeadamente a nível cardíaco e da disfunção autonómica^{34 35}.

Em Portugal, o primeiro transplante hepático realizou-se em 1992 nos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.) e no Hospital Curry Cabral em Lisboa, juntando-se mais tarde o H.G.S.A.³⁶.

³⁴HOLMGREN, Gösta, STEEN, Lars, EKSTEDT, Jan, GROTH, Carl-Gustav, ERICZON, Bo-Goran, ERIKSSON, Siv, ANDERSON, Oluf, KARLBERG Ingvar, NORDEN Gunnela, NAKAZATO, Masamitsu, HAWKINS, Philip, RICHARDSON, Suzanne, PEPYS, Mark (1991) "Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30)" *Clin Genet*, vol.40, pp.242-246.

³⁵COUTINHO, Conceição Azevedo (2006), "Envolvimento cardíaco na polineuropatia amiloidótica familiar" *Sinapse*; vol.6, nº1, supl.1, pp.92-98.

³⁶FURTADO, Emanuel (2006), "Transplantação hepática na polineuropatia amiloidótica familiar" *Sinapse*, vol.6, nº1, supl. nº 1, pp.151-154.

O TH deve ser realizado quando surgem os primeiros sintomas da doença visto que este irá travar a evolução da mesma. Nesta fase existe um grande problema que são as listas de espera. Embora o TH trave a evolução da doença, os sintomas que os doentes apresentavam antes da cirurgia permanecerão com eles posteriormente³⁷.

Contudo é de salientar que existem outras medidas terapêuticas preventivas visto que estes doentes apresentam vários problemas no decurso da doença. Assim sendo, é preciso tratar os problemas gastrointestinais, cardíacos, genito-urinários, entre outros. Para isso é necessária a intervenção de uma equipa multidisciplinar que seja capaz de ajudar estes doentes numa fase tão difícil da vida.

Existem alguns problemas com a transplantação hepática nomeadamente as listas de espera, pois não há órgãos disponíveis para tantos doentes. Muitos chegam mesmo a morrer antes da vez deles chegar para realizar o transplante³⁸.

O TH sequencial de dadores vivos veio diminuir as listas de espera. Um outro problema que se coloca relaciona-se diretamente com os doentes da PAF. Embora realizem o transplante sequencial de doentes paramiloidóticos para doentes com doença hepática terminal, e doente paramiloidótico estiver já numa fase avançada da doença o TH não se realizará, primeiro porque não vai haver regressão dos sintomas e segundo porque há mais doentes em lista de espera numa fase menos avançada da doença e que precisam mais rapidamente do fígado. Nesta fase coloca-se uma questão ética: é lícito para estes doentes serem retirados da lista de espera em detrimento de outros?

Segundo Wilczek e colaboradores, esta doença requer um mínimo de 15 anos para se desenvolver e pode nunca vir a manifestar-se³⁹.

³⁷COELHO, Teresa.(2006), "Tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar princípios gerais e tratamento sintomático" *Sinapse*, vol.6, nº1, supl. nº 1, pp.147-150.

³⁸WILCZEK, Henryk E., LARSSON, Marie, YAMAMOTO, Shinji, ERICZON, Bo-Goran. (2008), "Domino liver transplantation" *J Hepatobiliary Pancret Surg*, vol.15,pp.139-148.

³⁹ERICZON, Bo-Goran., LARSSON, Marie., WILCZEKHenrykE. (2008), "Domino liver transplantation: risks and benefits" *Transplantation Proceedings*, vol.40, pp.1130-1131.

Figueras e colaboradores realizaram um estudo onde os doentes com PAF tinham uma média de idades de 37 anos enquanto que os recetores do segundo TH teriam 64 anos. Este facto, de os segundos recetores terem uma idade mais avançada veio demonstrar que estes doentes não viriam a manifestar qualquer sintoma de PAF. Deste estudo concluiu-se que o TH sequencial é uma técnica possível de ser realizada sem comportar riscos aparentes para os dois recetores⁴⁰.

Em suma, podemos inferir que o prognóstico da PAF pode variar, e geralmente de forma não favorável, se o diagnóstico não for feito atempadamente. Quando se sabe que se trata de um doente paramiloidótico é necessário começar de imediato o combate aos sintomas apresentados por esses doentes, verificar que órgãos estão afetados, se é necessário o tratamento de feridas por queimaduras ou se necessitam de uma dieta especial na sua alimentação devido às alterações gastrointestinais. Há uma tentativa de tratamento para aliviar a sintomatologia e para que estes doentes consigam ter uma qualidade vida aceitável.

A sobrevida destes doentes, após o início dos sintomas, é de aproximadamente onze anos, podendo ir até aos quinze anos⁴¹ quando se verifica uma melhoria na qualidade de vida, isto é, quando se consegue tratar alguns dos sintomas.

Pelas razões acima descritas, os doentes devem também ter auxílio de carácter psicológico e emocional. Muitos destes doentes ficam deprimidos porque à medida que os sintomas vão aparecendo, eles deixam de conseguir fazer as suas atividades, ficando incapacitados para tal. A dada altura da doença começam a depender de terceiros nas atividades de vida diárias e isto torna-os mais vulneráveis. Outra das razões apontadas para a depressão que estes doentes possam vir a manifestar, deve-se ao facto de existirem elementos do agregado familiar já com a doença. Ora, os doentes ao verem os seus familiares

⁴⁰FIGUERAS, Juan, PARES, David, MUNAR-QUÉS, Miguel, RAFECAS, António, TALTAVULL, Teresa C., FABREGA, Juan, XIOL, Xavier, TORRAS, Jaume, LAMA, Carmen, LLADÓ, Laura.e JAURRIETA, Eduardo (2002) "El transplante hepático dominó o secuencial, es una técnica factible?" *Gastroenterol Hepatol*, vol.25, nº4, pp.225-229.

⁴¹FALK, Rodney H., COMENZO, Raymond L.,SKINNER, Martha(1997) "The systemic amyloidosis" *N Engl J Med*, vol.337, pp.898-909.

a ficarem num estado deplorável irão projetar-se no futuro e pensarão no estado que também irão chegar.

Outra das razões apontadas para os doentes estarem sujeitos à depressão diz respeito ao TH. Existem familiares de doentes sujeitos a TH, que vieram a falecer durante a cirurgia, outros doentes não se sentem capazes de se inscreverem eles próprios na lista de transplante, porque o sentimento de medo é dominante.

Das poucas razões apontadas, porque existem certamente mais, verifica-se que a maioria dos doentes com PAF necessita de apoio especializado a nível psicológico, não descurando outro tipo de apoio.

Portanto, é necessário criar meios para divulgar esta doença nos sítios onde a informação não chega ou não é suficiente. Também seria importante arrecadar verbas para apoiar financeiramente os projetos de investigação científica no que diz respeito a esta doença⁴²

A Paramiloidose continua ainda a ser uma doença incurável e que afeta todas as dimensões do Ser Humano: biológica, psicológica, sociológica, cultural e espiritual.

⁴²Grande parte dos doentes queixa-se da falta de informação sobre a doença. É preciso implementar medidas para combater esta lacuna.

2. Neuropatia Diabética

2.1 Introdução

A Diabetes Mellitus (DM), é uma patologia de etiologia múltipla caracterizada pelo aumento anormal de glicose sanguínea, resultante da diminuição da capacidade corporal em responder à insulina e/ou da redução ou até ausência da insulina produzida pelas células β – pancreáticas, levando a alterações do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas.⁴³

Existem dois tipos de DM mais frequentes: tipo 1 e tipo 2. A DM tipo 1 resulta da destruição das células pancreáticas, com deficiência absoluta na produção de insulina, correspondendo a cerca de 10 a 20% dos casos. A DM tipo 2 interfere na maneira como o nosso organismo metaboliza a glicose, isto é, pode provocar alterações no organismo em que este deixa de responder corretamente à produção de insulina, criando assim uma resistência. Esta deficiência na secreção da insulina corresponde a 80 a 90% dos casos.⁴⁴

A DM, é uma das doenças com maior prevalência a nível mundial. Segundo o relatório anual do observatório nacional da diabetes, no ano de 2013, a prevalência da população portuguesa estimada foi de cerca de 13%, sendo que destes 5.7% dos portugueses não sabem que têm diabetes.⁴⁵

A neuropatia periférica é a complicação mais comum da diabetes, capaz de comprometer todos os tecidos do corpo e ser causa de significativa morbidade e mortalidade.

Pode afetar cerca de 50% dos indivíduos com diabetes de longa duração (> 25 anos), quer sejam do tipo 1 ou 2. Esta prevalência pode aumentar até perto dos 100%, quando se utilizam métodos de diagnóstico de maior

⁴³BARBOSA, JHP, OLIVEIRA, SL, SEARA LT. 2009) “Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes.” *Rev Nutr.*, vol 22(1):113-24.

⁴⁴AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.(2005) ” Diagnosis and classification of diabetes mellitus”. *Diabetes Care*;28(Suppl 1):S37-42.

⁴⁵DIABETES: FACTOS E NÚMEROS 2014 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 11/2014. *Sociedade Portuguesa de Diabetologia*, pp.13.

sensibilidade, como os eletrofisiológicos. O *ratio* de incidência anual da doença é aproximadamente de 2%.^{46, 47}

As alterações neurológicas podem ser detetados precocemente na DM tipo 2, muitas vezes, desde o momento do diagnóstico, enquanto que na DM tipo 1 geralmente aparecem cinco ou mais anos após o diagnóstico. À luz dos conhecimentos atuais, sabe-se que o fator de risco primário é a hiperglicemia e o bom controlo metabólico da diabetes diminui a frequência e a intensidade das lesões neurológicas. Estes aspetos foram demonstrados em grandes estudos prospetivos que envolveram indivíduos diabéticos tipo 1 e tipo 2.^{48 49}

2.2 Definição

A Neuropatia diabética (ND) é uma das principais complicações que surge com a evolução da doença e que pode afetar todos os tipos de nervos. Consiste num processo patológico insidioso e progressivo na qual o grau de severidade não está diretamente representada nos sinais e sintomas desenvolvidos pelos pacientes, e sim na gravidade, distribuição e funções comprometidas.

A ND provoca várias alterações afetando as fibras nervosas motoras e sensitivas do sistema nervoso somático, atingindo também as fibras autonómicas do SNA. As alterações neurológicas ocorrem tanto na diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, assim como em formas de diabetes adquirida. Pode-se afirmar que a ND é um conjunto de síndromes com variadas manifestações clínicas e subclínicas.⁵⁰

⁴⁶DUBY, JJ, CAMPELL RK, SETTER SM, WHITE JR, RASMUSSEN KA..(2004) “ Diabetic neuropathy: an intensive review” Am J HealthSyst Pharm, 15; 61 (2): 160-73.

⁴⁷ SIMMONS Z, FELDMAN EL. (2002) “Update on diabetic neuropathy”. Curr Opin Neurol; 15(5): 595-603.

⁴⁸Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication Research Group. (2002)“Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus.” JAMA, 15; 287 (19): 2563-9

⁴⁹UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). (1998) “Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 (UKPDS 33).” Lancet Sep; 352 (9131): 837-53

⁵⁰BOULTON AJ, GRIES FA, JERVELL JA.(1998) “Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy.” Diabet Med; 15 (6): 508-14.

2.3 Classificação e curso da doença

Ao longo dos anos têm sido propostas várias classificações para a grande variedade de síndromes, que afetam o sistema nervoso periférico na diabetes. Algumas baseiam-se nos fatores etiopatogénicos, mas como ainda não são conhecidos todos os mecanismos envolvidos as classificações clínicas são as mais utilizadas (tabela 1).⁵¹

- II. Clinical neuropathy
 - A. Diffuse somatic neuropathy
 - 1. Sensorimotor or distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy
 - a. Primarily small-fiber neuropathy
 - b. Primarily large-fiber neuropathy
 - c. Mixed
 - B. Autonomic neuropathy
 - 1. Cardiovascular autonomic
 - 2. Abnormal pupillary function
 - 3. Gastrointestinal autonomic neuropathy
 - a. Gastroparesis
 - b. Constipation
 - c. Diabetic diarrhea
 - d. Anorectal incontinence
 - 4. Genitourinary autonomic neuropathy
 - a. Bladder dysfunction
 - b. Sexual dysfunction
 - C. Focal Neuropathy
 - 1. Mononeuropathy
 - 2. Mononeuropathy multiplex
 - 3. Amyotrophy

Tabela 1– Classificação da Neuropatia diabética.

Deste modo, o quadro clínico da neuropatia pode variar desde formas assintomáticas até à presença de muitas manifestações pouco específicas, somáticas e/ou autonómicas, apresentando-se de duas formas principais: polineuropatia sensitivo-motora simétrica e neuropatia autonómica

⁵¹VINIK AI, HOLLAND MT, LE BEAU JM et al. (1992) "Diabetic neuropathies." *Diabetes Care*; 15:1926-75.

(cardiovascular, digestiva, genito-urinária). Pode ainda surgir sob a forma de mononeuropatia focal (atingindo os nervos tibiais, medianos, pares cranianos III, IV, VI e VII); neuropatia multifocal radicular (geralmente intercostal, toraco-abdominal e lombar); neuropatia multifocal multiplexos (localização variada) e plexopatia ou amiotrofia.

A Polineuropatia diabética sensitivo-motora distal é o tipo de neuropatia diabética mais frequente, é uma neuropatia axonal ou desmielinizante, que ao nível dos nervos aferentes afeta as grandes e pequenas fibras em diferentes graus. As grandes fibras nervosas aferentes transmitem a proprioceção, vibração e sensação de frio. As pequenas fibras aferentes são responsáveis pela condução de estímulos nonicetivos, tato e sensação de calor.

Este tipo de neuropatia começa com alterações sensitivas distais nos membros inferiores (habitualmente começam pelos dedos dos pés, ascendendo posteriormente numa questão de meses, para o restante pé e mais tarde até ao joelho). Os doentes referem parestesias, disestesias e alodinia (descritas como sensações de picada, queimadura), muitas vezes graves e incapacitantes. Normalmente quando estes sintomas atingem os joelhos as alterações sensitivas surgem nas mãos. A maior parte dos doentes nas fases iniciais não apresentam défices motores.

Ao exame neurológico deteta-se ausência de reflexos aquilianos e por vezes rotulianos e diminuição das sensibilidades (em particular, térmica e a álgica) com distribuição de meia e luva. As sensibilidades profundas, em especial a vibratória, também se encontram afetadas distalmente.

À medida que a doença progride podem surgir défices motores: diminuição da força muscular distal, mais frequentemente nos pés (parésia da extensão do hallux e da dorsiflexão dos pés), dando origem a uma marcha polineuropática ou em “steppage”.⁵²

⁵²Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. (2006) “Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after completion.” *Diabetes Care*; 29 (2): 340-4.

A Neuropatia autonómica diabética (NAD) é uma das manifestações menos conhecida e pouco estudada da DM, aparecendo quer como neuropatia isolada, quer como parte de um comprometimento mais difuso, podendo comprometer significativamente a qualidade de vida e mesmo a sobrevivência do paciente. O envolvimento do SNA na DM está associado a um aumento da mortalidade.

A NAD envolve pequenas fibras amielínicas do SNS e do SNP, sendo a sua fisiopatologia complexa devido ao envolvimento de vários aparelhos que podem ser atingidos de maneira desigual e variável no tempo. Os sintomas clínicos de NAD geralmente ocorrem muito tempo depois da evolução da doença. No entanto as alterações autonómicas subclínicas podem ser detetadas precocemente. A relação com a neuropatia sensitivo-motora é variável podendo coexistir em 50% dos casos.^{53 54}

A NAD pode envolver o sistema cardiovascular, com diminuição da variabilidade dos parâmetros fisiológicos da frequência cardíaca e da pressão arterial, que resulta em hipotensão ortostática, diminuição da frequência cardíaca e intolerância ao exercício físico.⁵⁵

No sistema digestivo, a neuropatia afeta o esófago, o estômago, a vesícula biliar, o cólon e o esfíncter anal e os sintomas em geral são tardios. Os sintomas mais frequentes são gastroparésia, esvaziamento gástrico lento e sintomas de refluxo gastroesofágico. Os distúrbios da motilidade do cólon manifestam-se por diarreia ou obstipação e incontinência fecal.⁵⁶

As alterações da sensibilidade vesical são geralmente a primeira manifestação do comprometimento genito-urinário, resultando na diminuição da percepção do enchimento vesical, e na retenção urinária. Os sintomas de disfunção genital no sexo masculino podem ser ejaculação retrógrada e distúrbio

⁵³.VALENSIS P, GAUTIER JF, AMARENCO G, SAUVANET JP, LEUTENEGGER M, ATTALI, JR. (1997) "Neuropatia autonómica no paciente diabético." *Diab. Metab*;198-208.

⁵⁴ZOCHODNE DW. (2007) "Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms." *Muscle Nerve*.; 36:144-66.

⁵⁵VINIK AI, ZIEGLER D. (2007) "Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy". *Circulation*.;115:387-97.

⁵⁶STACHER G. (2001) "Diabetes mellitus and the stomach." *Diabetologia*.; 44:1080-93.

de ereção enquanto que no sexo feminino podem ser de queda na quantidade de secreção vaginal e anorgasmia.⁵⁷

2.4 Patogénese

Vários fatores estão implicados na génese da ND, sendo o principal a hiperglicemia. Ficou demonstrado que o bom controlo metabólico através da terapêutica intensiva com insulina, melhora a neuropatia em diabéticos tipo 1. No entanto, esse benefício, apesar de também ser real, é menor na diabetes tipo 2.⁵⁸

Outros mecanismos estão também implicados na patogénese desta situação, nomeadamente a ativação da via poli-ol, levando à acumulação de sorbitol, com consequente alteração do NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo) para NADH (forma reduzida do NAD), levando a lesão do nervo.⁵⁹

A diabetes é um estado essencialmente hipermetabólico, como tal promove a entrada celular de elevadas concentrações de glicose. Esta elevada concentração de açúcar leva à formação de produtos de glicação avançada, que por sua vez aumentam o *stress* oxidativo celular.⁶⁰

Existem alguns estudos em curso sobre o papel dos fatores de crescimento neste processo, nomeadamente NGF (*nerve growth factor*), IGF-1 (*insulin-like growth factor*), VEGF (*endothelium-specific growth factor*), entre outros.⁶¹

⁵⁷VINIK AI, ERBAS T, STANSBERRY K. (1999) "Gastrointestinal, genitourinary, and neurovascular disturbances in diabetes." *Diabetes Rev.*; 7:3758-81.

⁵⁸WRITING TEAM FOR THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL / EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATION RESEARCH GROUP. (2002) "Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus." *JAMA*; 287 (19): 2563-9.

⁵⁹BROWNLEE M.. (2005) "The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism." *Diabetes*; 54:1615-25.

⁶⁰BAYNES JW, THORPE SR. (1999) "Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm". *Diabetes*.; 48:1-9.

⁶¹LEININGER GM, VINCENT AM, FELDMAN EL. (2004) "The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy". *J Peripher Nerv Syst.*; 9(1):26-53.

Alguns autores propuseram, a presença de uma imunoglobulina auto-imune nos diabéticos tipo 2, a qual poderia estimular a apoptose das células nervosas pela ativação do complemento.⁶²

Todos estes fatores estão ainda em estudo mas sabe-se que, em conjunto com a hiperglicemia, desempenham um papel importante na lesão vascular e nervosa, levando ao aparecimento de neuropatia.

2.5 Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico

O diagnóstico das formas mais frequentes de ND baseia-se na caracterização do quadro clínico, com os sinais e sintomas mais típicos, e na realização de testes neurológicos. É importante referir que a ausência dos sinais e sintomas descritos não exclui a presença de neuropatia, pois alguns doentes evoluem diretamente para a perda total de sensibilidade. Os testes neurológicos básicos envolvem a avaliação de sensibilidade, pesquisa de reflexos tendinosos, medição da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Atualmente ainda não existe um tratamento eficaz a longo prazo para tratar as várias formas de neuropatia. O tratamento sintomático consiste em medidas gerais de apoio, alívio da dor e fisioterapia. Deve-se salientar o controlo estrito da glicemia com monitorização da hipoglicemia e, mudanças no estilo de vida, incluindo dieta e exercício físico.

Existem alguns estudos em curso com o objetivo de testar novos medicamentos que atuem nos mecanismos etiopatogénicos da doença. Infelizmente, estes ainda não estão disponíveis e os seus resultados têm sido pouco ou nada significativos.⁶³

O bom controlo metabólico é sem dúvida o principal fator preventivo da neuropatia, quer prevenindo o aparecimento da lesão, quer a sua intensidade e extensão. Alguns estudos também sugerem que o bom controlo metabólico pode melhorar a neuropatia já estabelecida.

⁶²CACHIA MJ, PEAKMAN M, ZANONE M, WATKINS PJ, VERGANI D.(1997) "Reproducibility and persistence of neural and adrenal autoantibodies in diabetic autonomic neuropathy". *Diabetic Med*;14:461-65.

⁶³BOULTON A, VINIK A, AREZZO J, BRIL V, FELDMAN E, ET AL (2005) "Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association." *Diabetes Care*; 28 (4):956-62

3. Sistema Nervoso Autônomo

A principal função do SNA é a manutenção do equilíbrio interno corporal (homeostasia), sendo o hipotálamo o principal coordenador. Divide-se anatômica e funcionalmente em dois sistemas principais: simpático e parassimpático⁶⁴. O SNA funciona de forma contínua, autônoma e involuntária, e é controlado por áreas do cérebro como o córtex cíngulado anterior, a ínsula, a amígdala e o hipocampo⁶⁵.

Tanto o sistema nervoso simpático como o parassimpático são constituídos por fibras pré e pós-ganglionares. Os neurotransmissores libertados envolvidos na atividade autonómica são os colinérgicos e os noradrenérgicos (acetilcolina e noradrenalina). Estes dois sistemas apresentam funções antagónicas. Enquanto o sistema nervoso simpático (SNS) atua em situações onde é necessária energia, tais como o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, da glicose no sangue e pelo metabolismo do organismo (respiração, termorregulação, sistema digestivo, aparelho genito-urinário e a secreção sudorípara⁶⁶), o sistema nervoso parassimpático (SNP) apresenta geralmente uma função oposta, a de relaxamento do organismo onde há conservação de energia.

Existem vários testes autonómicos capazes de avaliar o SNA, tais como a manobra de Valsalva, a variação da frequência cardíaca, o teste do reflexo axonal sudomotor quantitativo, o teste do suor termorregulador e o teste de pressão ao frio, entre outros⁶⁷.

Algumas doenças do sistema nervoso central (SNC) podem também causar alterações no SNA, ao nível do hipotálamo, tronco encefálico e medula espinal, tais como a Doença de Parkinson, Síndrome de Shy-Drager e Doença de Huntington ou sem estarem diretamente relacionadas com o SNC, mas sim

⁶⁴KUCERA, P. GOLDENBERG, Z & KURCA E. (2004). Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*, 105 (3): 108-116.

⁶⁵CRITCHLEY H.D. (2009) "Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants", *Int J Psychophysiol.*; 73(2): 88-94.

⁶⁶CORTELLI, P. & LOMBARDI, C. (2005). *Handbook of Clinical Neurophysiology* (vol.6).(C.Guillemainault, Ed.) Elsevier

⁶⁷HARRISON COMPÊNDIO DE MEDICINA INTERNA (1999), 14ª edição McGraw Hill, pg 1069-71

com perturbações segmentares do SNA e aqui destacam-se a Síndrome de Guillan-Barré, a Diabetes mellitus, as neuropatias periféricas (amiloidose, porfiria e alcoólica), Síndrome de Eaton-Lambert, entre outras.⁶⁸

Como os doentes portadores de paramiloidose apresentam uma polineuropatia mista (autonómica, sensitiva e motora)⁶⁹, o trabalho irá debruçar-se sobre um dos exames que é utilizado para avaliar a componente simpática do SNA, que é a resposta simpática da pele, comumente designada pela sigla inglesa SSR (*Sympathetic Skin Response*).

A avaliação da resposta simpática da pele é frequentemente utilizada nas neuropatias periféricas⁷⁰, para diagnosticar o comprometimento funcional de fibras simpáticas pós-ganglionares sudomotoras não mielinizadas. Assim sendo, são as fibras pré e pós-ganglionares do SNA responsáveis pela ativação das glândulas sudoríparas da pele.

3.1 Resposta simpática da pele (Sympathetic Skin Response- SSR)

Historicamente, a atividade elétrica da pele foi descrita pela primeira vez em 1888 por Fere, um neurologista francês. Fere descreveu um método que designou por “exossomático” ou o fenómeno de Fere, onde uma pequena corrente passava através da pele proveniente de uma fonte externa, e depois eram feitas/colocadas as resistências à passagem de corrente (Fere, 1988), medindo assim a condutância da pele.⁷¹

Em 1890, o fisiologista russo Ivan Romanich Tarchanoff, descreveu o seu próprio método de avaliar a atividade eléctrica da pele, que designou como

⁶⁸HARRISON COMPÊNDIO DE MEDICINA INTERNA (1999), 14ª edição McGraw Hill, pg 1069

⁶⁹Descrita no primeiro capítulo

⁷⁰KUCERA, P. GOLDENBERG, Z & KURCA E. (2004). “Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use”. *Bratisl Lek Listy*, 105 (3): 108-116.

⁷¹DICTIONARY OF THEORIES, LAWS, AND CONCEPTS IN PSYCHOLOGY POR JON E.ROECKELEIN <http://books.google.pt/books?id=6mu3DLkyGfUC&pg=PA158&dq=tarchanoff+1890&hl=pt-PT&sa=X&ei=MzGKUtzuCLDB7AaliYHoAQ&ved=0CDYQ6AEwAA#v=onepage&q=tarchanoff%201890&f=false>

“endossomático” ou fenómeno de Tarchanoff. Neste método, a atividade elétrica era medida na superfície da pele através de um galvanómetro⁷².

Hoje em dia ainda se usa o método Tarchanoff através da colocação de elétrodos sobre a pele para medir o potencial de pele, onde se regista um potencial elétrico produzido pelo próprio corpo, designando-se por resposta simpática da pele.⁷³

Segundo Kucera & al⁷⁴, a SSR representa um potencial gerado nas glândulas sudoríparas da pele, pela ativação do arco reflexo⁷⁵ com diferentes tipos de estímulo (auditivos, magnéticos, elétricos e táteis)⁷⁶. Portanto a SSR é então uma alteração registada na superfície da pele e representa uma atividade sudomotora.

O potencial de habituação rápida depois de repetidos estímulos é formado por uma onda lenta bi ou trifásica com uma latência estável e uma amplitude variável, apresentando uma deflexão inicial negativa e no final positiva (figura 4).

⁷²O galvanómetro consiste num instrumento de grande sensibilidade que permite a medição e deteção de correntes elétricas por ação entre o campo magnético da corrente e o de um magnete.

⁷³CACCIOPPO, J., TASSINARY L. & BERNTSON, G. (2007). Handbook of Psychophysiology. Cambridge: Cambridge University Press

⁷⁴KUCERA, P. GOLDENBERG, Z & KURCA E. (2004). Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*, 105 (3): 108-116.

⁷⁵O arco reflexo é uma via neural que controla um ato reflexo. Existem dois tipos de arcos reflexos: o autonómico (dirigido para os órgãos internos) e o somático (dirigido para os músculos). Podem ser monossinápticos (constituídos por dois neurónios, um sensitivo e um motor, onde ocorre apenas uma sinapse química) ou polissinápticos (constituídos por vários neurónios sensitivos e motores, onde ocorrem várias sinapses químicas).

⁷⁶TOYOKURA, M. (2012). “Within-subject consistency of sympathetic-skin-response waveform across diferente modalities of stimulation.” *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 169 135-138.

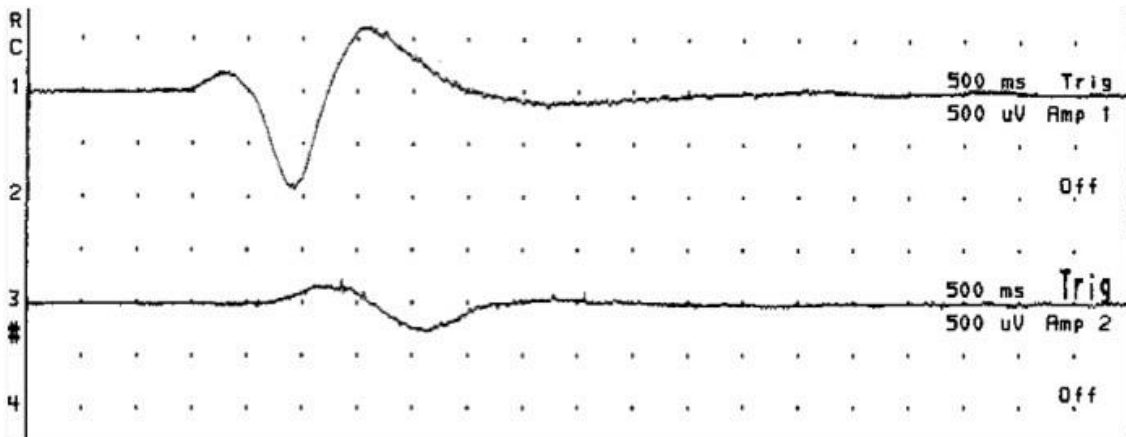


Figura 4– Sympathetic Skin Response registrada no membro superior (1) e inferior (3).

Fonte: *Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use*. Kucera, Goldenberg, & Kurca, 2004.

Alguns estudos⁷⁷ demonstraram que a SSR pode ser ativada por movimentos de deglutição, pestanejo, movimentos dos membros, contração dos músculos do esfíncter, estímulos luminosos, entre outros.

Ellaway et al⁷⁸, referiram que a SSR tem sido usada como um teste de rotina em avaliações neurológicas, ressaltando que ainda não existe um método ~~estandardizado para medir~~ o potencial da SSR ou mesmo se há ou não uma relação direta entre a SSR e a produção de suor. No entanto, sabe-se que o estudo das SSR tem-se revelado importante em lesões da medula espinal, fornecendo informações sobre o nível e extensão da lesão que afetam o SNS. Descreveram a SSR como uma alteração lentificada no potencial elétrico que pode ser registrada nas superfícies palmar e plantar, quando o paciente é exposto a um estímulo inesperado como um estímulo elétrico ou um ruído alto. Procuraram então no seu estudo demonstrar uma relação entre a produção de suor e os eventos eletrodermicos, compreendendo a SSR e os estímulos excitatórios.

⁷⁷RESENDE LAL, MATARAZZO AT, KIMAIID PAT, SILVA MD. (1997) Reconsideration about the clinical importance of the skin sympathetic response. *ElectromyogrClinNeurophysiol*; 37: 463-468 cit. UÇAR, M.K., BOZKURT M.R., BOZKURT, F. (2013) *A Survey of SSR Mechanism and Applicatio*. International Journal of Computer Applications (0975 – 8887) v.73– N.6, July

⁷⁸ELLAWAY, P., KUPPUSWAMY, A., NICOTRA, A., & MATHIAS, C. (2010). Sweat production and the sympathetic skin response: Improving the clinical assessment of autonomic function. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 155, 109–114.

O efeito surpresa do estímulo provocado no paciente, irá ativar o SNS através das vias aferentes hipotalâmicas, tronco cerebral e sistema límbico, levando à excitação dos elementos da cadeia simpática e posteriormente à ativação das glândulas sudoríparas.^{79,80} Contudo, poderá haver um certo grau de habituação à repetição do estímulo, característico da SSR, mesmo quando aplicado em intervalos irregulares.

Toyokura⁸¹ afirma que os estímulos repetitivos da SSR causam habituação e que conforme a intensidade do estímulo, a SSR torna-se cada vez mais fraca. Concluiu que não havia uma relação direta entre a intensidade do estímulo e a forma da onda, mas que a forma da onda era influenciada pela habituação do estímulo. Neste estudo também ficou demonstrado que a frequência da SSR é diretamente proporcional à intensidade do estímulo elétrico: quanto maior a intensidade do estímulo maior a probabilidade de produzir a SSR.

Um estudo recente utilizou os valores preditivos da SSR como um meio complementar de diagnóstico na síndrome de dor⁸². A SSR foi utilizada para medir as alterações da atividade elétrica que ocorreram nas glândulas sudoríparas após a estimulação simpática. Pacientes com a síndrome da dor podem apresentar perturbações sudomotoras, como a hiperhidrose ou hipohidrose. As alterações autonômicas manifestam-se por edema, alterações da temperatura da pele e flutuações na cor.

⁷⁹CRITCHLEY, H., ELLIOTT, R., MATHIAS, C., & DOLAN, R. (2000). Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neuroscience*, 20, 3033–3040.

⁸⁰ELLAWAY, P., KUPPUSWAMY, A., NICOTRA, A., & MATHIAS, C. (2010). Sweat production and the sympathetic skin response: Improving the clinical assessment of autonomic function. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 155, 109–114.

⁸¹ TOYOKURA, M. (2006) Sympathetic Skin responses: the influence of electrical stimulus intensity and habituation on the waveform *Clin Auton Res*, 16:130-135

⁸² KIM, H.J., YANG, H.E., KIM, D.H, PARK, Y.G. (2015) Predictive Value of Sympathetic Skin Response in Diagnosing Complex Regional Pain Syndrome: A Case-Control Study *Ann Rehabil Med*, 39(1):116-121

II – Proposta de Metodologia da SSR

Este trabalho pretende adicionar ao protocolo dos estudos de condução nervosa já existente, o estudo da SSR como meio auxiliar precoce do diagnóstico das polineuropatias: PAF e PND.

O objetivo principal e futuro é criar uma base de dados para se poder comparar os valores encontrados nestas duas PNP e tirar ilações. Pretende-se comparar a amplitude da SSR bem como a latência, tanto nos membros superiores como inferiores, com um grupo controlo (não doentes), respeitando as normas éticas e confidencialidade dos pacientes.

Os parâmetros de estimulação para obtenção de SSR, serão baseados nas *guidelines* propostas pela *International Federation of Clinical Neurophysiology*. Assim, utilizar-se-ão os seguintes parâmetros de estímulo: filtro baixas frequências a 0.1 Hz, filtro de altas frequências de 100 Hz, com sensibilidade de 0,05 μV base de tempo de 500 ms; com aplicação de um estímulo único a uma intensidade de 25 mA e duração de 0,1 ms. A temperatura mínima aceite será de 29°C no membro superior e 28°C no membro inferior. O registo de SSR será realizado em montagem monopolar (um eléctrodo ativo, um eléctrodo de referência e um eléctrodo terra), com recurso a eléctrodos de disco de ouro, colocados na pele com gel condutor e fixos com adesivo. O gel condutor é importante para delimitar e potenciar a captação do potencial.

Para a realização de SSR no membro superior o eléctrodo ativo será colocado no centro da palma da mão esquerda, o eléctrodo de referência no dorso da mesma mão, no sentido oposto ao eléctrodo ativo e o eléctrodo terra será colocado no punho próximo dos eléctrodos de registo. O estímulo eléctrico único será aplicado no segmento distal do nervo mediano ao nível do punho do lado contralateral. Enquanto que, para o membro inferior o eléctrodo ativo será colocado no centro da planta do pé esquerdo, o eléctrodo de referência no dorso do pé, igualmente no sentido oposto ao eléctrodo ativo e o eléctrodo terra será

colocado no pé próximo dos elétrodos de registo. O estímulo elétrico único é aplicado no segmento distal do nervo mediano ipsilateral⁸³.

⁸³LEE, H., DELISA, J. (2005) "Manual of nerve conduction study and surface anatomy for needle electromyography". (4 edition) *Lippincott Williams & Wilkins* (pp. 134-136)

III. Considerações finais

A SSR é uma onda lenta resultante da ativação sudomotora das fibras eferentes simpáticas, devido a uma variação de tensão transitória na palma da mão ou na sola do pé, relacionado com uma alteração da resistência da pele induzida por vários estímulos. A literatura indica que a SSR registada a partir da palma da mão e da sola do pé, é um método fiável de ser usado para descrever a parte sudomotora do SNA e que é útil quando se pretende comparar valores entre grupos.⁸⁴¹

Em Portugal não se utiliza a SSR como meio auxiliar de diagnóstico na prática clínica.

Propõe-se com este trabalho criar um protocolo que venha a ser útil na investigação clínica, não só na área da Neurofisiologia mas noutras áreas tais como Fisiatria, Ortopedia, onde considerem que a investigação da SSR seja uma mais valia para a deteção precoce da NP.

Pretende-se criar uma base de dados no serviço de Neurofisiologia com doentes que tenham PAF e PND, comparando fatores tais como: género, idade, peso, altura, latências e amplitudes das SSR na mão e no pé, para futuramente ser possível realizar algum tipo de estudo neste âmbito.

Outro estudo interessante seria fazer comparar estes doentes com grupos controlo que não tivessem nenhuma patologia associada, sempre respeitando as normas éticas e deontológicas

^{1 84} PARISI et al (2001) " Estimation of the conduction velocity of sympathetic sudomotor c fibres in healthy subjects: study of sympathetic skin reflex" *Funct Neurol*;16: 231-237

IV. Referências Bibliográficas

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.(2005) " Diagnosis and classification of diabetes mellitus". *Diabetes Care*;28(Suppl 1):S37-42.
- ANDERSSON, Rune (1970), "Hereditary amyloidosis with polyneuropathy." *Acta Med. Scand.*, vol.188, pp.85-94.
- ANDO, Yukio, ARAKI, Shukuro e ANDO, Masayuki. (1993), "Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy" *Intern Med*, vol.32, pp.920-922.
- ANDRADE, Corino (1952) "A Peculiar Form of Peripheral Neuropathy", *Brain*, vol.75, nº3, p.408.
- ANDRADE, Corino. (1952), pp.408-426.
- ARAKI, Shinobu, MAWATARI, Shiro. OHTA, Michio, NAKAJIMA, Atsushi e KUROIWA, Yoshimi (1968), "Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family." *Arch. Neurol.*, vol.18, pp.593-602.
- BARBOSA, JHP, OLIVEIRA, SL, SEARAa LT. (2009) "Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes." *Rev Nutr.*,vol 22(1):113-24.
- BAYNES JW, THORPE SR. (1999)"Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm". *Diabetes.*; 48:1-9.
- BOULTON AJ, GRIES FA, JERVELL JA.(1998) "Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy." *Diabet Med*; 15 (6): 508-14.
- BOULTON AJ, VINIK AI, AREZZO JC, BRIL V, FELDMAN EL, et al. (2005) "Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association." *Diabetes Care*; 28 (4):956-62.
- BROWNLEE M.. (2005) "The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism." *Diabetes*; 54:1615-25.
- CACCIOPPO, J., TASSINARY L. & BERNTSON, G. (2007).Handbook of Psychophysiology. Cambridge: Cambridge University Press
- CACHIA MJ, PEAKMAN M, ZANONE M, WATKINS PJ, VERGANI D.(1997) "Reproducibility and persistence of neural and adrenal autoantibodies in diabetic autonomic neuropathy". *Diabetic Med*;14:461-65.
- CARVALHO, Filipa, SOUSA, Mário, FERNANDES, Susana, SILVA, Joaquina, SARAIVA, Maria J., BARROS, Alberto (2001) "Preimplantationgeneticdiagnosis for familial amyloidoticpolyneuropathy" *PrenatDiagn*, vol.21, pp.1093-1099.

-COELHO, Teresa.(2006), “Tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar: princípios gerais e tratamento sintomático” *Sinapse*, vol.6, nº1, supl. nº 1, pp.147-150.

-CORTELLI, P. & LOMBARDI, C. (2005). *Handbook of Clinical Neurophysiology* (vol.6). (C. Guilleminault, Ed.) Elsevier.

-COSTA, Paulo Pinho e, SARAIVA, Maria João (1988), “PAF: Amilóide, Transtirretina e Nervo periférico – Estudos etiopatogénicos (Revisão)” in *Boletim do Hospital*, vol.3, nº 9, pp. 109-126.

-COUTINHO Paula, BARBOSA, Adelino Resende.(1976), “Aspectos Neurológicos da P.A.F” in *Boletim do Hospital*, vol.1, nº 1, pp.27-34.

-COUTINHO, Conceição Azevedo (2006), “Envolvimento cardíaco na polineuropatia amiloidótica familiar” *Sinapse*; vol.6, nº1, supl.1, pp.92-98.

-CRITCHLEY, H., ELLIOTT, R., MATHIAS, C., & DOLAN, R. (2000). Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neuroscience*, 20, 3033–3040.

-CRITCHLEY, H.D. (2009). Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicators. *Int J Psychophysiol*, 73(2): 88–94.

-DIABETES: FACTOS E NÚMEROS 2014 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 11/2014. *Sociedade Portuguesa de Diabetologia*, pp.13.

-DICTIONARY OF THEORIES, LAWS, AND CONCEPTS IN PSYCHOLOGY

-DUBY, JJ, CAMPBELL RK, SETTER SM, WHITE JR, RASMUSSEN KA.. (2004) “ Diabetic neuropathy: an intensive review” *Am J HealthSyst Pharm*, 15; 61 (2): 160-73.

-ELLAWAY, P., KUPPUSWAMY, A., NICOTRA, A., & MATHIAS, C. (2010). Sweat production and the sympathetic skin response: Improving the clinical assessment of autonomic function. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 155, 109–114.

-ERICZON, Bo-Goran., LARSSON, Marie., WILCZEK Henryk E. (2008), “Domino liver transplantation: risks and benefits” *Transplantation Proceedings*, vol.40, pp.1130-1131.

-FALK, Rodney H., COMENZO, Raymond L., SKINNER, Martha (1997) “The systemic amyloidosis” *N Engl J Med*, vol.337, pp.898-909.

-FIGUERAS, Juan, PARES, David, MUNAR-QUÉS, Miguel, RAFECAS, António, TALTAVULL, Teresa C., FABREGA, Juan, XIOL, Xavier, TORRAS, Jaume, LAMA, Carmen, LLADÓ, Laura.e JAURRIETA, Eduardo (2002) “El transplante hepático dominó o secuencial, es una técnica factible?” *Gastroenterol Hepatol*, vol.25, nº4, pp.225-229.

-FONSECA, Isabel (2006) “Emagrecimento e desnutrição na polineuropatia amiloidótica familiar de tipo português” *Sinapse*; Vol.6, nº1, supl. nº1, pp.121-124.

-FREITAS, António Falcão de (1976), “Aspectos clínicos da polineuropatia amiloidótica familiar Tipo Andrade” in *Boletim do Hospital* vol.1, nº 2, pp.17-25.

-FREITAS, António Falcão de, (1976), pp.17-25.

-FURTADO, Emanuel (2006), “Transplantação hepática na polineuropatia amiloidótica familiar” *Sinapse*, vol.6, nº1, supl. nº 1, pp.151-154.

-HARRISON COMPÊNDIO DE MEDICINA INTERNA 1999, 14ª edição McGraw Hill, pg 1069-71.

-HOLMGREN, Gösta, STEEN, Lars, EKSTEDT, Jan, GROTH, Carl-Gustav, ERICZON, Bo-Goran, ERIKSSON, Siv, ANDERSON, Oluf, KARLBERG Ingvar, NORDEN Gunnela, NAKAZATO, Masamitsu, HAWKINS, Philip, RICHARDSON, Suzanne, PEPYS, Mark (1991) “Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30)” *Clin Genet*, vol.40, pp.242-246.

-IN DICIONÁRIO MÉDICO (2004), 3ª Edição. Climepsi Editores.

-KELLEY, John J., KYLE, Robert A., O'BRIEN Patricia C. e DYCK, Peter J. (1979): “The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis” *Ann Neurol* vol.6, nº1, pp.1-7.

-KIM, H.J., YANG, H.E., KIM, D.H, PARK, Y.G. (2015) Predictive Value of Sympathetic Skin Response in Diagnosing Complex Regional Pain Syndrome: A Case-Control Study *Ann Rehabil Med*, 39(1):116-121

-KUCERA, P. GOLDENBERG, Z & KURCA E. (2004). Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*, 105 (3): 108-116.

-LEE, H., DELISA, J. (2005) “Manual of nerve conduction study and surface anatomy for needle electromyography”. (4 edition) *Lippincott Williams & Wilkins* (pp. 134-136)

-LEINNINGER GM, VINCENT AM, FELDMAN EL. (2004) “The role of growth factors in diabetic peripheral Neuropathy”. *J Peripher Nerv Syst.*; 9(1):26–53.

-LOBATO, Luísa (2003) “Portuguese-type amyloidosis (transthyretin amyloidosis, ATTR V30M)” *J Nephrol*, vol.16, nº3, pp.438-442.

-MAKISHITA, Hideo, YAZAKI, Masahide., MATSUDA, Masayuki, IKEDA, Shu-ichi., YANAGISAWA, Nobuo (1994), “Familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish type) a clinicopathological study”, *Clinical Neurology*, vol.34, nº5, pp.431-437.

- MAPA DAS SENSIBILIDADES – Sinapse 2006; vol.6, nº 1, supl. nº1, p.58.
- Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. (2006) “Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after completion.” *Diabetes Care*; 29 (2): 340-4.
- MERETOJA, Jouko, (1969) “Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome.” *Ann Clin Res*, vol.1, nº 4, pp.314-324.
- MERLINI, Giampaolo e BELLOTTI, Vittorio, (2003) “Molecular mechanisms of amyloidosis.” *N. Engl. J. Med.*, vol.349, pp.583-596.
- PARISI et al (2001) ” Estimation of the conduction velocity of sympathetic sudomotor c fibres in healthy subjects: study of sympathetic skin reflex” *Funct Neurol*;16: 231-237
- PEREIRA, Sara V., ALMEIDA, Leonor D., LÉ, Jorge S., MONTEIRO-GRILLO, Manuel (2010), “Manifestações Oculares da Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Tipo Finlandês – Caso sem história ancestral associada” *Oftalmologia*, vol.34, pp.371-378.
- REILLY, Mary M., KING, Rosalind H., (1993), “Familial amyloid polyneuropathy.” *Brain Pathol*, vol.3, pp.165–176.
- RESENDE L., MATARAZZO A., KIMMID P., SILVA M. Reconsideration about the clinical importance of the skin sympathetic response. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997; 37: 463-468 cit.Uçar, M.K., Bozkurt M.R., Bozkurt, F.A *Survey of SSR Mechanism and Applicatio*. International Journal of Computer Applications (0975 – 8887) v.73–N.6, July 2013
- RUKAVINA, John G., BLOCK, Walter D., JACKSON, Charles E., FALLS Harold F., CAREY Joshua H., CURTIS, Arthur C.(1956), “Primary systemic amyloidosis: a review and an experimental, genetic and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form” *Medicine*, vol.35, nº 3, pp.239-334.
- SARAIVA, Maria João (2001). Data base on transthyretin mutations. Universidade do Porto: Instituto de Biologia Molecular e Celular, AmyloidUnit.
- SARAIVA, Maria João, BIRKEN, Steven, COSTA Paulo Pinho e, GOODMAN, DeWitt S., (1984), “Amyloid fibril protein in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type.” *J. Clin. Invest*, vol.73, pp.104-119
- .
- SIMMONS Z, FELDMAN EL. (2002) “Update on diabetic neuropathy”. *Curr Opin Neurol*;
- SOUSA, Alda (2006), “Genetic Epidemiology of Familial Amyloid Polyneuropathy” *Sinapse*, vol.6, nº1, supl. nº 1, pp.74-79.
- STACHER G. (2001) “Diabetes mellitus and the stomach.” *Diabetologia*;

44:1080-93.

-THOMAS, Peter K. and KING, Rosalind H.M. (1974), "Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy" *Brain* vol.97, p.395.

-TOYOKURA, M. (2006) Sympathetic Skin responses: the influence of electrical stimulus intensity and habituation on the waveform *Clin Auton Res*, 16:130-135

-TOYOKURA, M. (2012). Within-subject consistency of sympathetic-skin-response waveform across different modalities of stimulation. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 169 (2012) 135-138

-UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS). (1998) "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 (UKPDS 33)." *Lancet* Sep; 352 (9131): 837-53.

-VALENSIS P, GAUTIER JF, AMARENCO G, SAUVANET JP, LEUTENEGGER M, ATTALI, JR. (1997) "Neuropatia autonómica no paciente diabético." *Diab. Metab*;198-208.

-VAN A., Maurice W., FROHLICH, Janet A. e DAVIS, Julian R. (1969) "Inherited predisposition to generalized amyloidosis. Clinical and pathological study of a family with neuropathy, nephropathy and peptic ulcer" *Neurology (Minneapolis)*, vol.19, p.10.

-VINIK AI, ERBAS T, STANSBERRY K. (1999) "Gastrointestinal, genitourinary, and neurovascular disturbances in diabetes." *Diabetes Rev.*; 7:3758-81.

-VINIK AI, HOLLAND MT, LE BEAU JM et al. (1992) "Diabetic neuropathies." *Diabetes Care*; 15:1926-75.

- VINIK AI, ZIEGLER D. (2007) "Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy". *Circulation.*;115:387-97.

-WILCZEK, Henryk E., LARSSON, Marie, YAMAMOTO, Shinji, ERICZON, Bo-Goran.(2008), "Domino liver transplantation" *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, vol.15, pp.139-148.

-WRITING TEAM FOR THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL / EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATION RESEARCH GROUP. (2002) "Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus." *JAMA*; 287 (19): 2563-9.

-ZOCODNE DW. (2007) "Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms." *Muscle Nerve.*; 36:144-66.
15(5): 595-603. Por JON E. Roewecklein

<http://books.google.pt/books?id=6mu3DLkyGfUC&pg=PA158&dq=tarchanoff+1890&hl=ptPT&sa=X&ei=MzGKUtzCLDB7AaliYHoAQ&ved=0CDYQ6AEwAA#v=onepage&q=tarchanoff%201890&f=false>