

Neuropatia diabética periférica

Peripheral diabetic neuropathy

Antonio R.T. Gagliardi*

A neuropatia periférica (NP) crônica associada ao diabetes melito consiste em um processo patológico insidioso e progressivo, na qual a severidade não está diretamente representada nos sinais e sintomas desenvolvidos pelos pacientes¹. A NP é o agente causal, ou seja, que inicia o processo fisiopatológico, levando à ulceração e à amputação. Além disso, a NP por si só é suficiente para causar parestesia dolorosa, ataxia sensorial e deformidade de Charcot². A detecção e identificação precoce do processo neuropático oferece uma oportunidade crucial para o paciente diabético no sentido de ativamente procurar o controle glicêmico ótimo e implementar cuidados com o seu pé antes de a morbidade se tornar significativa. O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demonstrou que tratamento intensificado com insulina no diabetes tipo 1 reduziu em 61% o risco de desenvolvimento de alterações clínicas e eletrofisiológicas da neuropatia diabética (ND)³. Por outro lado, vários estudos eletrofisiológicos têm demonstrado relação direta entre os níveis de hemoglobina glicosilada e a presença e severidade da NP.

A ND, no sentido mais amplo, abrange um largo espectro de anormalidades, afetando componentes do sistema nervoso periférico e autonômico. As anormalidades neurológicas ocorrem tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, assim como em formas de diabetes adquiridas. A ND não é uma entidade única simples, mas sim um conjunto de síndromes com variadas manifestações clínicas ou subclínicas.

Para fins práticos, é possível classificar a ND em somática (autonômica), focal (mononeurites e síndromes compressivas) e difusa (neuropatias proximais, polineuropatias simétricas distais, acometimento de grandes fibras e acometimento de pequenas fibras).

Mecanismos envolvidos na patogênese da neuropatia

Um grande número de mecanismos tem papel no desenvolvimento da ND, como os metabólicos, vasculares, auto-ímmunes, além de deficiências neuro-hormonais e fatores de crescimento. Entretanto, a hiperglicemia persistente parece ser o fator causal primário mais importante com base na hipótese metabólica. A hiperglicemia persistente leva ao acúmulo de produtos da via dos polióis (como sorbitol e frutose) nos nervos, causando lesões através de um mecanismo ainda não muito bem conhecido.

A diminuição da incorporação de mioinositol e inibição da bomba Na/K/ATPase resulta em retenção de Na, edema da bainha de mielina, disjunção axoglial e degeneração nervosa. A deficiência de ácido linoléico

* PhD, Universidade de Kentucky, Lexington - KY, EUA. Médico Assistente, Unidade Clínica de Lipídeos, Incor-HC-FMUSP. Professor Assistente, Departamento de Fisiologia, Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Fundação Lusíada. Endocrinologista, Instituto de Moléstia Cardiovasculares de Santos, Angiocorpore.

e n-acetil-l-carnitina também parece estar implicada. Numa subpopulação de pacientes, principalmente aqueles com neuropatia proximal e que apresentam um componente motor importante, parece haver participação auto-imune, com a presença de anticorpos antineuronais contra componentes das estruturas sensoriais e motoras detectados no soro dos pacientes.

Outro mecanismo sugerido é o da insuficiência microvascular, devido à ocorrência de isquemia absoluta ou relativa dos vasos do endoneuro ou epineuro. Estudos histopatológicos confirmam achados de alteração microvascular e espessamento da membrana basal, e estudos funcionais demonstram diminuição de fluxo sanguíneo, aumento da resistência periférica e alterações de permeabilidade vascular⁴.

Além dos fatores metabólicos, imunológicos e vasculares, há dados que sugerem o desempenho de um papel importante por parte da falta relativa ou absoluta de fatores de crescimento no desenvolvimento da neuropatia, observada quando existe depleção de fatores de crescimento através de axotomia ou do uso de anticorpos específicos. Fatores de crescimento neuronais podem garantir a sobrevivência e mesmo a regeneração de neurônios submetidos a efeitos nocivos do diabetes, de tal maneira que a capacidade dos pacientes diabéticos de manterem a estrutura e função dos nervos normais pode depender, em última análise, da expressão e eficácia desses fatores de crescimento neuronais. Por exemplo, os neurônios simpáticos e os do gânglio da raiz dorsal são dependentes de fator de crescimento neural (NGF) durante a fase de desenvolvimento. Populações desses neurônios adultos, que são os mais afetados na ND, são dependentes de NGF para sua manutenção funcional e de sobrevivência.

O NGF faz parte de uma família de fatores de crescimento chamados de neurotrofinas e tem amplo espectro de atividades, como vasodilatação, motilidade intestinal e nocicepção. A diminuição da síntese de NGF no diabetes parece estar envolvida na patogênese da degeneração das fibras pequenas, que têm papel importante na sensação dolorosa e térmica. Outro membro da família das neurotrofinas parece ser importante para a sobrevivência e função das fibras nervosas grandes, responsáveis pela sensação de vibração, posição e, possivelmente, motora. Fatores de crescimento tipo insulina (IGF) I e II têm sido implicados no crescimento e na diferenciação das fibras nervosas, e a presença de receptores para IGF foi demonstrada em neurônios, células de Schwann e gânglios. Os IGF e as

proteínas ligadoras de IGF, essenciais à sua atividade biológica normal, são regulados por insulina e pelo nível glicêmico. Assim, uma das conseqüências da diminuição de insulina é a redução no nível de IGF I. Em resumo, a ND é uma doença heterogênea que sugere diferenças patogênicas nos mecanismos das diferentes síndromes clínicas⁵.

Apresentação clínica e diagnóstico

Neuropatia focal: mononeurites e síndromes compressivas

Mononeuropatias são causadas por vasculite e subsequente isquemia e infarto do nervo. Há regeneração espontânea usualmente num período de seis a oito semanas. Os acometimentos mais freqüentes são aos nervos ulnar, mediano, radial, femoral e cutâneo lateral da coxa. Comumente, mononeuropatias envolvem os pares cranianos 3, 4, 6 e 7 e os nervos periféricos peroneiro, sural, ciático, femoral, ulnar e mediano. O início é agudo e doloroso, e a resolução espontânea ocorre no mesmo período de tempo. Deve ser diferenciado da síndrome compressiva de início insidioso e progressivo, que persiste se não houver intervenção terapêutica.

As síndromes compressivas mais freqüentes acometem o nervo mediano e o plantar medial e lateral. A síndrome do túnel do carpo é duas vezes mais freqüente em diabéticos. É interessante lembrar que essa síndrome em diabéticos pode ter apresentação clínica mais florida e que os sintomas podem acometer toda a mão e até mesmo o antebraço, mascarando o fator compressivo local, já que a área afetada é muito mais ampla. As síndromes compressivas são muito freqüentes em diabéticos e devem ter o diagnóstico bem estabelecido, já que o tratamento pode ser cirúrgico. As características clínicas comparativas entre as mononeuropatias e as síndromes compressivas são apresentadas na Tabela 1.

Polineuropatias

A neuropatia motora proximal afeta primariamente pacientes idosos. A manifestação inicial é de dor, seguida de fraqueza do grupo muscular, podendo ser uni- ou bilateral. Coexiste com polineuropatia distal periférica e inclui pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, gamopatias monoclonais e vasculites inflamatórias. Tem componente imune importante, resolvendo-se com imunoterapia.

Tabela 1 - Características clínicas comparativas

Característica	Mononeuropatia	Síndrome compressiva
Início	abrupto	gradual
Dor	aguda	crônica
Múltiplo	ocorre	raro
Evolução	resolve	persiste
Tratamento	fisioterapia	repouso; suporte; cirurgia

Polineuropatia distal simétrica: de uma maneira geral (embora não sempre), o diabetes acomete inicialmente as fibras nervosas pequenas, manifestando-se clinicamente nos membros inferiores por sensação dolorosa e hiperalgesia, seguidas por perda da sensação termoalésgica e redução do tato superficial. O acometimento das fibras grandes pode envolver nervos sensoriais ou motores e se caracteriza por diminuição da sensação vibratória e de posição, diminuição de reflexos profundos, ataxia, encurtamento do tendão de Aquiles e aumento de fluxo sanguíneo para o pé (sensação de pé quente). A maioria dos pacientes com polineuropatia distal simétrica tem acometimento misto de ambos os tipos de fibras nervosas, resultando na clássica alteração em forma de meia e luva. Na fase inicial do processo neuropático, pode-se encontrar perda sensorial multifocal. É importante lembrar que outras causas podem estar presentes e devem ser consideradas no diagnóstico etiológico diferencial, como deficiência de B12 e folato, sífilis, gamopatia monoclonal, manifestação paraneoplásica (mielomas, linfomas e carcinomas), uremia, hipotireoidismo, porfiria, alcoolismo, sarcoidose e HIV.

Sintomas da polineuropatia sensitiva distal:

- a) Sintomas sensitivos: insensibilidade ou perda de função dos pés (pés mortos), picadas e agulhadas nos pés (parestesias), dor nas pernas em facada, latejante, queimação ou sensação dolorosa profunda, sensação de aperto intenso em torno dos pés ou

de caminhar em colcha de algodão ou areia quente, hipersensibilidade de contato (alodinia), marcha instável.

- b) Sintomas motores: dificuldade de caminhar ou subir escadas, dificuldade de levantar objetos, dificuldade de segurar objetos pequenos.

Sinais da polineuropatia sensitiva distal na inspeção: pé normal; pele ressecada, veias dilatadas, edema; deformidades de unhas, hálux valgo, articulação de Charcot; atrofia muscular; formação de calos; ulceração plantar; ataxia; pé seco e morno; pulsos pediosos restritos; perda ou redução dos reflexos tendinosos do joelho e tornozelo; perda da dorsiflexão do tornozelo (o paciente não consegue caminhar sobre o calcanhar).

Fatores de risco para ND

Fator de risco é um atributo ou exposição associado à probabilidade de evolução específica da saúde, podendo, no entanto, não ser determinante. Serão considerados como fatores de risco aqui glicemia e insulinemia, idade e duração do diabetes, álcool, tabagismo e albuminúria^{6,7}.

Glicemia e insulinemia

O estudo denominado *The Seattle Prospective Foot Study* foi um estudo de observação delineado para avaliar a incidência e os determinantes dos problemas

de pé entre portadores de diabetes nos Estados Unidos. O estudo demonstrou que a hiperglicemia relativa antecedeu o aparecimento de neuropatia sensitiva periférica (NSP), definida como insensibilidade ao monofilamento de 10 g testado em vários locais e qualquer um dos pés. O aumento do risco foi estimado em 15% para cada aumento de 1% da hemoglobina glicosilada. No estudo *Diabetes Control and Complications Trial*, o controle agressivo da glicemia no diabetes tipo 1 reduziu o risco de NSP. No estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, o controle intensivo da glicemia esteve associado a uma redução de NSP, principalmente em pacientes acompanhados por longo tempo (neste estudo, chama-se a atenção para a necessidade de controle estrito prolongado). Por outro lado, uma associação entre o uso de insulina e o aumento do risco de NSP tem sido descrita, levantando a hipótese de que este aumento de risco poderia estar ligado à hiperinsulinemia. No entanto, devemos considerar que, na realidade, a probabilidade de uso de insulina é maior em casos de maior duração da doença e em pacientes mais graves, ou seja, a correlação seria com a hiperglicemia de difícil controle, que requer o uso de insulina.

Idade e duração do diabetes

A duração do diabetes esteve associada ao aumento da prevalência de NSP em mais de 4.000 pacientes diabéticos seguidos por Pirart⁴. Além disso, há dados sugestivos de que pacientes mais idosos apresentem um risco maior de desenvolver NSP. Quanto ao sexo, não parece haver diferença.

Álcool e tabagismo

No diabetes tipo 1 e 2, há associação independente de tabagismo com incidência de NSP. No estudo de Seattle, os pacientes que relataram maior uso de álcool apresentaram um risco sete vezes maior de desenvolver NSP do que indivíduos que relataram um uso mais comedido.

Albuminúria

Em pacientes do tipo 1, o aumento de excreção de albumina urinária esteve associado com o aparecimento de NSP. De uma maneira geral, a hipertensão arterial antecedeu a NSP.

Conduta nas neuropatias comprometendo fibras grandes

Pacientes portadores de neuropatias comprometendo fibras grandes apresentam principalmente ataxia e incoordenação^{8,9}. Como resultado, eles têm 17 vezes mais chances de quedas do que os controles não-neuropáticos. Pacientes idosos têm mais neuropatia de fibras grandes do que os mais jovens. Uma conduta importante é priorizar a melhora da força muscular e o equilíbrio desses pacientes. Recentemente, demonstrou-se que exercício muscular resistivo, incluindo *leg press*, extensão de joelhos, extensão da musculatura dorsal e abdominais, aumenta a força em vários grupos musculares, melhorando significativamente a coordenação motora e o equilíbrio. Atividades de baixo impacto, como *tai chi chuan*, também são aconselhadas.

Conduta nas neuropatias comprometendo fibras pequenas

Fibras pequenas desmielinizadas do tipo C são responsáveis pela sensação térmica, de dor e função autonômica. Nas fases iniciais da lesão dessas fibras, o paciente experimenta dor do tipo queimação com hiperalgesia e alodinia. Essa dor é diferente daquela encontrada no acometimento de fibras grandes, onde a sensação é de dor profunda lancinante. Como pode ocorrer comprometimento simpático, a regulação das glândulas sudoríparas e dos *shunts* arteriovenosos nos pés fica alterado, criando um ambiente favorável ao crescimento e penetração de bactérias secundário à secura da pele, que leva ao aparecimento de pequenas fissuras, as quais, por sua vez, funcionam como porta de entrada para microorganismos, tudo isso associado à diminuição de perfusão sangüínea e, conseqüentemente, diminuição dos mecanismos de defesa. O desaparecimento completo da sensação dolorosa deve ser considerado com muito cuidado, pois pode representar a perda definitiva das terminações nervosas locais, e não uma melhora acentuada. As seguintes medidas são maneiras simples de se proteger um pé depletado de fibras C para evitar o aparecimento de úlceras e evolução para gangrena e amputação:

- A proteção do pé é a medida mais importante. O simples uso de meias macias, grossas, evitando material sintético e sem costuras no nível dos pododáctilos, pode evitar lesões sérias.
- Uso de sapatos apropriados, com suporte adequado.

- Exame regular dos pés: os pacientes devem ter um espelho pequeno com o qual possam examinar a região plantar diariamente.
- Cuidado extremo com exposição ao calor: a temperatura da água deve sempre ser testada com uma parte do corpo que tenha sensibilidade preservada.
- Uso de cremes hidratantes para evitar o ressecamento e a formação de fissuras na pele.

Possibilidades terapêuticas

O estudo clássico de Pirart⁴, que seguiu 4.400 diabéticos durante 25 anos, encontrou 12% de neuropatia clinicamente detectável no início do estudo e 50% ao fim de 25 anos de acompanhamento, estabelecendo, historicamente, a relação entre diabetes melito cronicamente descompensado e prevalência de ND. Nos últimos anos do estudo, houve um considerável progresso no desenvolvimento de novas opções terapêuticas, principalmente dirigidas à sintomatologia da ND dolorosa. Porém, deve-se salientar que o controle metabólico estrito ainda é, sem dúvida, a melhor opção na prevenção e tratamento da ND dolorosa.

Tratamento dirigido ao processo patogênico

Inibidores de aldose redutase

Os inibidores de aldose redutase¹⁰ reduzem o fluxo de glicose através da via dos polióis, inibindo o acúmulo de sorbitol e frutose no tecido e prevenindo processos oxidativos danosos à função do nervo. Alrestatin, sorbinil e tolrestatin são exemplos de inibidores de aldose redutase em uso clínico em vários países. Embora uma melhora subjetiva inicial tenha sido descrita em alguns estudos, como a percepção vibratória e alguns reflexos autonômicos cardiovasculares, por exemplo, existe uma grande preocupação com efeitos colaterais importantes, como linfadenopatia, febre e pancitopenia.

Gangliosídeos

Gangliosídeos¹¹ são sialoglicolípides, componentes essenciais da membrana da célula nervosa. Vários estudos sugeriram uma melhora subjetiva, mas sem alteração evidente na velocidade de condução nervosa. Portanto, os resultados não foram animadores.

Ácido gama-linolênico

O ácido gama-linolênico¹² é um ácido graxo essencial metabolizado em ácido dihomo-gama-linolênico, que constitui um importante elemento fosfolipídico da membrana do neurônio. Apresenta também substrato para a formação de prostaglandina, que tem participação na manutenção da perfusão sanguínea do nervo. Em diabéticos, a reação de conversão inicial está inibida, e, conseqüentemente, há diminuição na produção de metabólitos, o que pode contribuir para a patogênese da ND. Alguns estudos clínicos preliminares apresentaram resultados satisfatórios após um ano de uso.

Aminoguanidina

Aminoguanidina é um inibidor da formação de produtos finais de glicosilação avançada que mostrou um bom efeito terapêutico para ND em diabetes experimental em ratos. Ainda não há comprovação clínica bem estabelecida.

N-acetil-L-carnitina

Os excelentes resultados obtidos em animais de experimentação não foram repetidos em estudos multicêntricos com pacientes diabéticos.

Mioinositol

Modelos animais de ND apresentam deficiência de mioinositol. Alguns estudos clínicos sugerem que a suplementação dietética de mioinositol pode ter algum efeito benéfico após uso prolongado (seis meses).

Inibidores de ECA

Recentemente, alguns trabalhos sugeriram que o inibidor de ECA lisinopril pode ter um efeito benéfico na evolução da ND dolorosa. Embora os resultados possam ser promissores, estudos clínicos mais amplos ainda são necessários para se obter confirmação definitiva desta nova oportunidade terapêutica¹³.

Imunoglobulina humana endovenosa

Está indicada em pacientes que apresentam ND associada à auto-imunidade antineuronal. A síndrome neuropática vista nesses pacientes inclui predominantemente a polineuropatia motora distal simétrica, a neuropatia distal diabética com componente motor severo e a polineuropatia distal simétrica com disfunção pre-

dominante de fibras grandes. Foi demonstrado que o uso de imunoglobulina endovenosa induz uma melhora significativa e rápida em doenças neurológicas e não-neurológicas com componente de auto-imunidade. O tratamento com imunoglobulina é seguro e bem tolerado. O maior cuidado a ser tomado é a possibilidade de reação anafilática.

Fatores de crescimento neurotróficos

O uso de fatores de crescimento neurotróficos¹⁴ se encontra em fase experimental, e há projetos de terapia específica, como, por exemplo, o uso de NGF no tratamento de neuropatia com predominância de acometimento de fibras pequenas, o uso de neurotrofina 3 para grandes fibras e de IGF-1 e IGF-2 no caso de fibras motoras. Poucos resultados clínicos com NGF são promissores; porém, a disponibilidade e o acesso a esta forma de tratamento ainda não é rotineira.

Terapia dirigida ao controle das manifestações sensitivas

O controle da dor constitui uma das tarefas mais difíceis no tratamento da ND. A avaliação da severidade da dor é dificultada e complicada pela presença da depressão, que deve ser valorizada e tratada como parte essencial da conduta com o paciente. Diferentes tipos de neuropatia têm sido descritos, e a síndrome dolorosa pode resultar de processos patológicos ocorrendo em vários níveis do neuroeixo, incluindo o nervo periférico ou o músculo, ativação patológica do sistema nervoso simpático, atividade excitatória ou inibitória anormal das sinapses na medula espinhal, que são mediadoras da sensação de dor ou de anormalidades no nível supra-espinhal no cérebro. Assim sendo, temos vários níveis aos quais podemos dirigir tratamento mais específico.

De maneira geral, os pacientes são divididos principalmente de acordo com o comprometimento de fibras do tipo C ou do tipo A delta.

Conduta em pacientes com comprometimento preferencial de fibras do tipo C

O tratamento inicial pode ser feito com capsaicina ou clonidina¹⁵.

Capsaicina

A hiperestesia intensa com sensação de queimação, às vezes lancinante e típica de comprometimento de fibra C, costuma responder ao uso tópico de capsaicina

três a quatro vezes ao dia. A capsaicina é extraída da pimenta caiena, e uma receita caseira simples envolvendo esse elemento é a adição de três colheres de sopa de pimenta caiena em pó a um pote de vaselina, aplicando a mistura nas áreas afetadas. Extremo cuidado deve ser tomado com os olhos e a genitália. Como o medicamento é composto e volátil, deve-se envolver o local afetado com plástico fino por um tempo. Nas aplicações iniciais, ocorre exacerbação dos sintomas; contudo, após duas semanas, habitualmente, há uma boa resposta terapêutica.

Clonidina

Pode haver componente de mediação simpática na dor pela fibra tipo C, que pode melhorar com o uso de clonidina. A clonidina deve ser usada de forma tópica durante uma semana, que é o tempo suficiente para se avaliar a resposta terapêutica.

Nitrato de isossorbida

Trabalhos recentes sugerem que o uso local de *spray* de nitrato de isossorbida tem um efeito benéfico na ND dolorosa. É necessário, no entanto, um número maior de casos tratados para se ter a real idéia dessa nova aplicação terapêutica do nitrato.

Conduta em pacientes com comprometimento de fibras do tipo A

Este é um tipo de dor profunda que geralmente não responde às medidas anteriores.

Uma conduta nesses casos é a utilização de infusão de insulina endovenosa contínua por 48 horas na dose aproximada de 1,0 U/hora. Geralmente ocorre boa resposta, e o tratamento é descontinuado. Não se conhece o mecanismo pelo qual ocorre o efeito terapêutico.

O bloqueio periférico do nervo deve ser feito em casos de dor intratável, com infusão de lidocaína a 5 mg/kg por 30 minutos, resultando em alívio dos sintomas por cinco a 15 dias. Esta medida só deve ser usada em casos de neuropatia autolimitada.

No caso de as drogas de ação periférica não resolverem, podemos dirigir o tratamento para o nível medular, usando tramadol ou dextrometorfan na dose de 30 a 150 mg.

Carbamazepina¹⁶ tem sido utilizada classicamente e tem se mostrado clinicamente eficiente no controle da dor da ND. A dose habitual é de 400 mg até 800 mg ao dia. Deve-se ter presente os efeitos tóxicos e as várias interações medicamentosas que esta droga pode causar.

A fenilhidantoína já foi utilizada no tratamento da ND dolorosa, porém não há dados consistentes mostrando bons resultados. Atualmente, ela não é mais utilizada. A gabapentina¹⁷ é um agente anticonvulsivante cujo mecanismo de ação não é bem conhecido e que tem se mostrado promissor no tratamento da ND dolorosa.

A estimulação nervosa transcutânea pode ter bons resultados em alguns casos e certamente representa o tratamento mais benigno para a ND dolorosa. Analgésicos geralmente não têm indicação por não apresentarem uma boa resposta clínica, a não ser no caso de paralisia dolorosa do terceiro par craniano, onde o período doloroso é de curta duração.

Agentes reológicos, como a pentoxifilina, droga que aumenta a deformabilidade do eritrócito e o fluxo sanguíneo, melhorando a oxigenação tecidual, não mostraram efeito terapêutico na ND dolorosa de acordo com estudos recentes.

O uso de calcitonina de salmão em *spray* mostrou resposta adequada em 38% dos pacientes tratados após duas semanas de uso diário (100 UI por dia). A descrição inicial foi ocasional, e, posteriormente, estudos controlados foram realizados, confirmando o efeito.

Com relação aos antidepressivos¹⁸, trabalhos recentes têm demonstrado que a interrupção da transmissão da dor utilizando antidepressivos que inibem a recaptação de noradrenalina e da serotonina aliviam as manifestações da ND dolorosa. Na realidade, esta ação central acentua os efeitos desses neurotransmissores como ativadores endógenos de circuitos inibidores da transmissão da dor no cérebro, que, por sua vez, modulam a transmissão da dor nos neurônios da medula espinhal. Vários estudos mostraram que antidepressivos tricíclicos associados a fenotiazínicos são muito eficazes no controle da dor neuropática independentemente do seu efeito antidepressivo. Os tricíclicos por si só também são efetivos, o que evitaria a possibilidade do aparecimento da discinesia tardia vista ocasionalmente em pacientes tratados com fenotiazínicos.

Referências

1. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Clarke BF. Association of painful and painless polyneuropathy with different patterns of nerve fiber degeneration and regeneration. *Diabetes* 1990;39:898-908.
2. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13:513-21.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
4. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-188,252-263.
5. Vinik A. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999;107:17S-26S.
6. Eaton SEM, Testafaye S. Clinical manifestations and measurement of somatic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999;7:312-25.
7. Testafaye S, Stevens L, Stephenson J, et al. The prevalence of diabetes peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDDM complications study. *Diabetologia* 1996;39:1377-84.
8. Cavenagh PR, Derr JA, Maser RE, et al. Problems with gait and posture in neuropathic patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1992;9:469-74.
9. Evans WJ, Fiatorone M, Greenberg R, et al. Effects of high intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA* 1994;272:1909-14.
10. Greene DA, Arezzo JC, Brown MB. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy, Zenarestat Study Group. *Neurology* 1999;53:580-91.
11. Crepaldi G, Fedele D, Tiengo A. Ganglioside treatment in diabetic peripheral neuropathy: A multicenter trial. *Acta Diabetol* 1983;10:265-76.
12. Cameron NE, Cotter MA. Role of linolenic acid in diabetic polyneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK. *Diabetic Neuropathy*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders and Company; 1999. p. 359-67.
13. Reja A, Testafaye S, Harris ND, Ward JD. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabet Med* 1995;12:307-9.
14. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2215-21.
15. Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment (review). *Clin J Pain* 2000;16:S118-S130.
16. Ross EL. The evolving role of antiepileptic drugs in treating neuropathic pain. *Neurology* 2000;55 (5 Suppl 1):S41-S6.

17. Perez HE, Sanchez G. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain. Am J Med 2000;108:689.
18. Max M, Culnane M, Schafer S. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 1987;37:589-96.

Correspondência:
Dr. Antonio R. T. Gagliardi
Rua Mário Amaral, 459
CEP 04002-021 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 3559.8099

O conteúdo do J Vasc BR está disponível em português e em inglês

no site do Jornal Vascular Brasileiro em

www.jvascbr.com.br