

# Neuropatia Periférica Dolorosa no *Diabetes Mellitus*: Atualização Terapêutica<sup>†</sup>

S.R.C. Fernandes\*

J.S. Fernandes\*

J.S. Tavares\*

R.A.N.B. Silva\*

Y.D. Fragoso\*\*

## RESUMO

*Diabetes mellitus* é uma doença crônica de elevada prevalência e que apresenta grande número de complicações. A neuropatia diabética é um conjunto complexo e heterogêneo de alterações do sistema nervoso periférico e autonômico com repercussões clínicas variáveis. Dentro do conjunto de alterações neurológicas temos a polineuropatia periférica distal que cursa com quadro doloroso simétrico devido a alterações vasculares, inflamatórias e bioquímicas. A hiperglicemia promove acúmulo de sorbitol e frutose (derivados da glicose) que leva à desmielinização axonal pela diminuição nos níveis de mioinositol, conseqüentemente levando à degeneração neuronal. A abordagem clínica baseia-se na avaliação da dor, que pode ser com testes de clínicos, e/ou na avaliação eletromiográfica. O tratamento farmacológico disponível é sintomático, não reverte nem evita a progressão do quadro. Há várias classes de drogas que podem ser usadas isoladamente ou associadas racionalmente, dentre elas: antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, capsaicina tópica, inibidores da aldose redutase, ácido alfa-lipóico e fatores neurotróficos, alguns deles ainda em fase experimental.

Unitermos: Diabetes, dor, neuropatia.

## Introdução

*Diabetes mellitus* é um distúrbio do metabolismo de proteínas, carboidratos e gorduras devido, fundamentalmente, à deficiência funcional da insulina, em forma absoluta ou relativa. É uma patologia crônica que apresenta complicações micro e macro vasculares, como a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia, fatores estes que pioram a qualidade de vida do diabético.

As neuropatias diabéticas podem afetar o sistema nervoso autônomo e o sistema nervoso periférico causando considerável morbidade e mortalidade. Essas neuropatias podem ser focais ou difusas, proximais ou distais, e envolver neurônios somáticos ou autonômicos<sup>1</sup>.

Neuropatia dolorosa de membros inferiores é uma complicação bastante prevalente no diabetes<sup>1</sup>, chegando a mais de 60% em alguns estudos, podendo esse valor oscilar de acordo com os métodos diagnósticos aplicados<sup>2,3</sup>. A prevalência dessa neuropatia aumenta com o tempo de duração da doença<sup>2</sup> e diminui quando o tratamento do diabetes é feito de forma eficiente, mantendo a glicemia em níveis estáveis<sup>4</sup>.

Embora a neuropatia dolorosa dos membros inferiores não apresente riscos inerentes, como retinopatia, nefropatia e vasculopatia diabéticas, ainda assim é uma condição limitante para o paciente. Este trabalho tratará da polineuropatia distal dolorosa, discutindo seus aspectos fisiopatológicos, achados clínicos, eletromiográficos e tratamento farmacológico dessa condição.

<sup>†</sup> Artigo de revisão vencedor do 1º prêmio de artigos de revisão do XV Congresso Acadêmico de Santos – 2001.

\* Acadêmicos da Faculdade de Ciências Médicas de Santos.

\*\* Docente de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp – e da Universidade Metropolitana de Santos.

## Objetivos

Este trabalho visa revisar a literatura mundial sobre as alterações fisiopatológicas que ocorrem no sistema nervoso periférico dos pacientes com diabetes. Com base nas alterações fisiopatológicas clássicas, discutem-se aqui as possibilidades terapêuticas atuais. O quadro clínico e eletromiográfico são brevemente apresentados, sendo, no entanto, a terapêutica o foco desta revisão.

Apresentamos as atuais opções de tratamento para o controle da dor, atuando em diferentes fases do desenvolvimento da neuropatia diabética, considerando os seus efeitos colaterais e as dosagens recomendadas. Somente incluímos nesta revisão os tratamentos farmacológicos, sem discutir indicações ou propostas cirúrgicas.

## Materiais e métodos

Foram analisados todos os artigos dos últimos 10 anos com ênfase nos últimos cinco anos. Foi usado como base de dados o *Medline*. Os unitermos utilizados foram: neuropatia, diabetes e dor, de forma combinada, ou seja, apenas trabalhos que tivessem as três palavras foram considerados. Somente os trabalhos de relevância e os artigos de revisão foram considerados, uma vez que diversos artigos de estudos experimentais isolados, séries abertas de pacientes ou casos anedóticos não puderam ser considerados. Artigos anteriores à década avaliada são citados no texto, quando clássicos.

## Fisiopatologia

O desenvolvimento da neuropatia periférica diabética inicia-se pelas alterações bioquímicas que levam ao acúmulo de sorbitol e frutose nos nervos periféricos<sup>5</sup>. Aldose redutase converte glicose em sorbitol, que subsequentemente é convertido em frutose pela poliol desidrogenase. O acúmulo de sorbitol e frutose determina diminuição dos níveis de mioinositol no nervo, levando à desmielinização axonal<sup>6</sup>. Os inositóides são parte importante da membrana celular e reguladores de seus canais iônicos dependentes de  $Ca^{++}$ . Menores níveis de inositóis determinam maior susceptibilidade da membrana à entrada e ao acúmulo intracelular de  $Na^+$ , resultando, portanto, em maior tendência à despolarização neuronal<sup>7</sup>. O quadro evolui com edema, espessamento de mielina, disjunção axonal e degeneração neuronal. A deficiência do ácido di-homogamalinolênico (GLA) e também do N-acetil-L-carnitina tem sido implicada<sup>6,7</sup>.

A suplementação de dieta com mioinositol poderia reverter as lesões dos nervos periféricos em estágios iniciais dessa disfunção bioquímica<sup>8</sup>, enquanto a modulação da aldose redutase continua sendo uma alternativa terapêutica para o tratamento da neuropatia diabética<sup>9</sup>. Esse modelo bioquímico proposto inicialmente há mais de três décadas, confirmado em animais<sup>10</sup> e em seres humanos<sup>11</sup>, estabeleceu uma relação sólida entre o controle inadequado da glicemia, alteração da membrana neuronal e neuropatia periférica. Mais recentemente, o papel dos fatores de crescimento do nervo (*nerve growth factors*, NGF) vem sendo estudado<sup>12-14</sup> e sua modulação farmacológica poderia alterar a evolução da neuropatia periférica diabética. Os NGFs promovem proteção e manutenção dos neurônios sujeitos aos efeitos nocivos do diabetes, portanto a morfologia e a função dessas células dependem do funcionamento normal dessas substâncias<sup>12-14</sup>.

Alterações histopatológicas do nervo periférico comprometido demonstram uma variedade de mecanismos que podem contribuir para a sintomatologia da doença. Obstrução de fluxo sanguíneo em *vasa nervorum*, vasodilatação por inflamação neurogênica<sup>15</sup>, diversos graus de desmielinização ao longo do axônio, alteração do diâmetro axonal, modificação estrutural de mitocôndrias e hiperosmolaridade intersticial podem estar relacionados com os vários estágios de desenvolvimento da neuropatia<sup>15-19</sup>.

## Avaliação clínica

Embora a presença de sinais clínicos e neurofisiológicos<sup>20,21</sup> de neuropatia periférica sensitiva possa ser estabelecida de forma precoce no diabetes, geralmente é o sintoma de dor que alerta o médico<sup>22</sup>. Caracteristicamente a dor é distal, bilateral, simétrica, “em bota”, do tipo queimação ou formigamento, sendo contínua, profunda, geralmente intensa e com sensação de agulhadas, piorando à noite<sup>23</sup>. Frequentemente a dor neuropática associa-se a alterações sensitivas como alodínia, parestesia e hiperalgesia na área afetada<sup>24</sup>.

O estabelecimento das características da dor e de gradação de sua intensidade com escalas numéricas ou visuais analógicas deve ser feito no início do tratamento para que a eficácia da terapia possa ser avaliada de forma correta<sup>25,26</sup>. Outros achados frequentes nesses pacientes, tais como ansiedade, depressão e insônia, podem alterar a interpretação da dor, contribuindo, assim, para a piora da qualidade de vida<sup>27</sup>.

Atuais experimentos apontam o cálculo da velocidade de condução (CVD) como o estudo eletroneuromiográfico (ENMG) mais sensível e precoce na detecção de alterações neurológicas nos pacientes com neuropatia diabética<sup>28</sup>.

Trabalhos que correlacionaram a prevalência de neuropatia diabética diagnosticada por ENMG-padrão e por CVD provaram que a prevalência da neuropatia diabética encontrada é maior quando se utiliza a técnica da velocidade de condução<sup>27</sup>.

### Tratamento farmacológico

Não existe tratamento farmacológico que reverta ou evite a neuropatia periférica diabética, sendo o tratamento voltado para redução do risco de desenvolvimento da neuropatia, prevenção de suas complicações secundárias e alívio dos sintomas de dor.

As medidas preventivas consistem no rigoroso controle da glicemia<sup>29,30</sup> e nos cuidados gerais com os pés, uma vez que o envolvimento neuropático e vascular torna o paciente susceptível a infecções e a suas complicações<sup>30</sup>. A hiperglicemia pode também afetar a resposta do controle endógeno da dor por disfunção de receptores opióides<sup>30,31</sup>.

O tratamento farmacológico inclui diferentes classes de drogas, sendo possível a associação entre elas para melhora dos sintomas. Assim, o uso de formulações tópicas com ação estritamente periférica pode ser associado ao uso de um modulador de dor central para alívio dos sintomas.

#### *Antidepressivos tricíclicos (ADT)*<sup>32</sup>

Atuam inibindo a recaptação e o catabolismo de noradrenalina e serotonina, fazendo assim com que essas substâncias permaneçam por mais tempo na fenda sináptica. Essa ação é independente da propriedade antidepressiva dessas drogas. Entre as drogas usadas, destacam-se amitriptilina, desipramina, nortriptilina e imipramina. Os efeitos colaterais anticolinérgicos associados à hipotensão postural, arritmias cardíacas, sedação e ganho de peso muitas vezes limitam o uso dessas medicações, especialmente em pacientes idosos. Em metanálise de 21 artigos, os ADTs levaram a alívio da dor em 30% dos pacientes<sup>33</sup>. As doses iniciais devem ser baixas e aumentadas gradativamente até o alívio ser atingido ou até que os efeitos colaterais tornem-se limitantes<sup>33</sup>.

#### *Anticonvulsivantes*<sup>34,35</sup>

A diminuição da hiperexcitabilidade neuronal determinada por alguns anticonvulsivantes pode ser

útil no controle da dor neuropática. Assim, drogas como carbamazepina, fenitoína, lamotrigina e valproato atuam por diminuir a atividade dos canais de cátions ( $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$ ), dificultando a entrada de cargas positivas no neurônio, e conseqüentemente impedindo sua despolarização. Outras drogas como clonazepam, tiagabina, vigabatrina, topiramato e gabapentina atuam por hiperpolarizar o neurônio pela inibição GABAérgica. Embora o mecanismo de ação dessas drogas seja variado e ainda em parte desconhecido para algumas delas, o resultado final é invariavelmente a hiperpolarização neuronal.

O perfil de segurança de determinados anticonvulsivantes de segunda geração, tais como gabapentina<sup>36-38</sup>, torna essa classe de drogas uma possível alternativa terapêutica para alívio da dor na neuropatia diabética. Os primeiros estudos clínicos controlados para avaliação da eficácia desses fármacos trouxeram resultados promissores<sup>39</sup>.

A terapêutica deve ser iniciada com doses baixas e aumento gradativo até o alívio dos sintomas ou aparecimento de efeitos colaterais<sup>33,40</sup>.

#### *Antiarrítmicos I-b*<sup>41</sup>

Mexiletina é um análogo da lidocaína usado para tratamento de arritmias cardíacas e que apresenta bons resultados terapêuticos no controle da dor da neuropatia diabética. Embora segura e bem tolerada, mexiletina só deve ser iniciada em pacientes que não apresentem comprometimento cardíaco, sendo necessário inclusive investigar a presença de disfunção autonômica cardíaca.

As doses iniciais devem ser de 150 mg/dia, aumentando-se semanalmente até que a dor melhore ou até atingir a dose máxima de 600-900 mg/dia<sup>33</sup>.

#### *Capsaicina tópica*<sup>42</sup>

Preparada em concentração não superior a 0,075%, pode ser utilizada até quatro vezes ao dia em áreas afetadas. No início do tratamento pode determinar algum grau de desconforto, que melhora com o passar do tempo. Atua depletando substância P dos terminais nervosos periféricos<sup>33</sup>.

#### *Ácido alfa-lipóico*<sup>43</sup>

Antioxidante com ação *in vivo* e *in vitro*, impede a peroxidação lipídica que causa mutações em DNA mitocondrial e subseqüentemente leva ao dano da cadeia respiratória da mitocôndria.

Estudos experimentais sugerem que suplementação dietética com ácido alfa-lipóico possa ser uma impor-

tante alternativa terapêutica na evolução da neuropatia periférica diabética<sup>44</sup>.

#### *Fatores neurotróficos*<sup>45,46</sup>

Modelos animais de diabetes apresentam diminuição do transporte axonal de fator de crescimento do nervo (NGF) e fator ciliar neurotrófico (CNTF). Essas alterações podem ser corrigidas com uso de inibidores da aldose redutase ou pelo uso de NGF recombinante. Embora ainda em fase experimental, essas alternativas terapêuticas podem tornar-se importantes no controle da instalação e da evolução da neuropatia periférica.

#### *Inibidores da aldose redutase (ARIs)*<sup>47,48</sup>

Poucos estudos clínicos controlados e randomizados foram realizados com o uso de ARIs. De forma geral, os resultados eletrofisiológicos parecem ser melhores que os resultados clínicos obtidos com essa classe de drogas. Os ARIs inibem a conversão de glicose em sorbitol, tendo efeito benéfico na perfusão e na função nervosa. A inibição da conversão de sorbitol em frutose não altera a instalação e a progressão do dano neuronal<sup>29,33,47-50</sup>.

#### **Conclusão**

Neuropatia sensitiva periférica é um achado relativamente comum em pacientes diabéticos, sendo a prevalência ainda maior com o decorrer da doença e com a idade do paciente. Os sintomas disestésicos e o estado de dor contínua levam ao aumento da morbidade pelo diabetes, inclusive pela associação de ansiedade, depressão e insônia<sup>25</sup>.

A prevenção da instalação da neuropatia pelo controle rigoroso da glicemia ainda é a melhor abordagem para o problema<sup>26</sup>. No caso de instalação de neuropatia, é necessário que esta seja detectada precocemente para que sejam obtidos melhores resultados com o tratamento<sup>51,52</sup>.

O paciente idoso, de maior risco para o desenvolvimento da neuropatia e de suas complicações, apresenta maiores dificuldades no controle farmacológico da dor<sup>53</sup>. Para essa população, um número maior de estudos clínicos deveria ser realizado, usando drogas de maior segurança, menor interação medicamentosa e alta eficácia. O uso de analgésicos deve ser evitado, uma vez que a função renal do paciente pode estar comprometida pela doença de base. O uso de opióides também é inadequado pela cronicidade do quadro.

As propostas atuais de tratamento para a neuropatia dolorosa do diabético sugerem possibilidades terapêuticas inovadoras, porém ainda é pela prevenção da instalação do quadro que os melhores resultados são obtidos. Muitas drogas que pareciam promissoras em intervir no desenvolvimento da neuropatia, pelo seu mecanismo de ação, mostraram ser de baixa ou nenhuma eficácia. No momento, apenas tratamentos sintomáticos para dor crônica de forma geral são utilizados nesse tipo de neuropatia de alta prevalência e de grande morbidade.

#### **SUMMARY**

#### **Painful peripheral neuropathy in diabetes mellitus: update on therapy**

Diabetes mellitus is a chronic and highly prevalent disease, progressing to a variety of complications. Diabetic neuropathy is a group of such complex and heterogeneous conditions, leading to several clinical presentations of autonomic and peripheral disease. Within the complications of Diabetes mellitus in the peripheral nervous system, the distal polyneuropathy, a painful condition, is due to vascular, inflammatory and biochemical alterations. Hyperglycemia promotes the overload of sorbitol and fructose (glucose derivatives), leading to axonal demyelination, consequent to low levels of myo-inositol inside the neuron. The clinical approach is based on the evaluation of the pain, through clinical and/or electromyographic tests. The pharmacological treatment is symptomatic, it does not revert nor it avoids the progression of the disease. There are several classes of drugs that can be used, either in isolation or in a rational association. As an example of such drugs, we can mention the tricyclic antidepressants, anticonvulsant drugs, anti-arrhythmic drugs, topical capsaicin, aldose reductase inhibitors, alpha-lipoic acid and neurotrophic factors, some of which are undergoing experimental trials.

#### **Keywords**

Diabetes, pain, neuropathy.

#### **Referências**

1. Wunderlich R, Peters E, JG, Bosma J, Armstrong, DG. Pathophysiology and treatment of painful diabetic neuropathy of the lower extremity. *South Med Journal*, 91:957-60, 1998.
2. Harris ER, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the US population. *Diabetes Care*, 16:1446-52, 1993.

3. O'Hare JA, Abuiasha F, Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 patients. *Ir Journal Med Science*, 163:132-35, 1994.
4. Holman RR, Dornan TI, Mayon-White V *et al.* Prevention of deterioration of renal and sensory nerve function by more intensive management of insulin-dependent diabetic patients: a two year randomized prospective study. *Lancet*, 1:204-8, 1983.
5. Gabbay KH, Merola LO, Field RA. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science*, 151:209-10, 1966.
6. Yacyahishi S, Wada R, Kamijo M *et al.* Peripheral neuropathy in the WBN/Kob rat with chronic pancreatitis and spontaneous diabetes. *Lab Invest*, 63:296-307, 1993.
7. Kai M, Hawthorne JN. Physiological significance of polyphosphoinositoids in the brain. *Ann NY Acad Sci*, 165:761-73, 1969.
8. Greene DA, Lattimer AS. Impaired rat sciatic nerve sodium-potassium adenosine triphosphate in acute streptozocin diabetes and its correction by dietary myo-inositol supplementation. *J Clin Invest*, 72:1058-63, 1983.
9. Greene D, Sima A, Stevens M *et al.* Aldose reductase inhibitors: an approach to the treatment of diabetic nerve damage. *Diabetes Metab Ver*, 9:189-217, 1993.
10. Stewart M, Sherman WR, Anthony S. Free sugars in alloxan diabetic rat nerve. *Biochim Biophys Res Commun*, 22:4-91, 1966.
11. Ward JD, Baker RWR, David B. Effect of blood sugar control on accumulation of sorbitol and fructose in nervous tissue. *Diabetes*, 21:1173-8, 1972.
12. Hellweg R, Hartung HD. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *J Neurosci Res*, 26:258-67, 1990.
13. Hellweg R, Raivich G, Hartung HD *et al.* Axonal transport of endogenous nerve growth factor (NGF) and NGF receptor in experimental diabetic neuropathy. *Exp Neurol*, 130:24-30, 1994.
14. Stuart C, Apfel M. Neurotrophic factors in the therapy of diabetic neuropathy. *The American Journal of Medicine*, 107(2B):34S-42S, 1999.
15. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabetic Medicine*, 12:566-79, 1995.
16. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin Neurosci*, 4:365-70, 1997.
17. Greene DA, Sima AAF, Stevens MJ *et al.* Neuropathy: pathogenetic considerations. *Diabetes Care*, 15:1902-25, 1992.
18. Hamdy O, Abou-Elegin K, Logerfo FW. Contribution of nerve-axon reflex-related vasodilation to the total skin vasodilation in diabetic patients with and without neuropathy. *Diabetes Care*, 24:344-49, 2001.
19. Malik RA. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes*, 46(suppl2):S50-3, 1997.
20. Arezzo JC. The use of electrophysiology for the assessment of diabetic neuropathy. *Neurosci Res Commun*, 21:13-23, 1996.
21. Braune HJ. Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 37:399-407, 1997.
22. Boulton AJ, Ward JD. Diabetic neuropathies and pain. *Clin Endocrinol Metab*, 15:917-31, 1986.
23. Ochoa JL. Pain mechanisms in neuropathy. *Current Opin Neurology*, 7:407-14, 1994.
24. Anderson S, Leikersfeldt G. Management of chronic non-malignant pain. *Br J Clin Pract*, 50:324-30, 1996.
25. Ochoa JL. Scientific clinical evaluation of chronic neuropathic painful syndromes. *Pain*, 241:15-31, 1991.
26. Perkins BA, Olaleye D. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*, 24:250-6, 2001.
27. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the diabetes control and complications trial. *Ann Neurol*, 38:869-80, 1995.
28. Bertora P, Valla P *et al.* Prevalence of subclinical neuropathy in diabetic patients: assessment by study of conduction velocity distribution within motor and sensory nerve fibres. *J Neurol*, 245:81-6, 1998.
29. Parry GJ. Management of diabetic neuropathy. *Am J Med*, 107(2B):27S-33S, 1999.
30. Mcneely MJ, Boyki EJ, Ahroni JH *et al.* The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulcerations. How great are the risks? *Diabetes Care*, 18:216-9, 1995.
31. Morley GK, Mooradian AD, Levine AS *et al.* Mechanisms of pain in diabetic peripheral neuropathy: effect of glucose on pain perception in humans. *Am J Med*, 77:79-82, 1984.
32. Mcquay HJ, Tramer M, Nye BA *et al.* A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*, 68:217-27, 1996.
33. Vinik AJ. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med*, 107:17S-26S, 1999.
34. Mcquay HJ, Carroll D, Jadad AR *et al.* Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *British Medical Journal*, 311:1047-52, 1995.
35. Rosenberg JM *et al.* The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain*, 13:251-255, 1997.
36. Backonja M *et al.* Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280:1831-6, 1998.
37. Upton N. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings. *Trends Pharmacol Sci*, 15:456-63, 1994.
38. Koltzenburg M. Painful neuropathies. *Current Opin Neurology*, 11:515-21, 1998.
39. Taylor CP, Gee NS, Su TZ *et al.* A summary of mechanistic hypothesis of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res*, 29:233-49, 1998.
40. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR *et al.* Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280:1831-6, 1998.
41. Oskarsson P, Junggren JG, Lins PE. The Mexiletine Study Group: Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 20:1594-7, 1997.
42. Capsaicin Study Group: effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 15:159-65, 1997.
43. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 46 (suppl 2):38-42, 1997.
44. Housom L, Horrobin DF, Tritschler HJ *et al.* A lipoic acid-gammalinolenic acid conjugate is effective against multiple

- indices of experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 41:839-43, 1998.
45. Tomlinson DR, Fernyhough P, Diemel LT. Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factors. *Diabetes*, 46(suppl2):S43-9, 1997.
  46. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, Litchy WJ, Sanders C, Rask CA. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology*, 51:695-702, 1998.
  47. Ohi T, Saita K, Furukawa S, Ohta M, Hayashi K. Therapeutic effects of aldose reductase inhibitor on experimental diabetic neuropathy through synthesis/secretion of nerve growth factor. *Exp Neurol*, 151:215-20, 1998.
  48. Nicolucci A, Carinci F, Cavaliere D *et al.* A meta-analysis on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 13:1017-26, 1996.
  49. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes*, 46(suppl 2):S82-9, 1997.
  50. Cameron NE, Cotter MA, Basso M, Hohman TC. Comparison of the effects of inhibitors of aldose reductase on neurovascular function, nerve conduction and tissue polyol pathway metabolites in streptozocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 40:271-81, 1997.
  51. Fedele D, Giugliano D. Peripheral diabetic neuropathy: current recommendations and future prospects for its prevention and management. *Drugs*, 54:414-21, 1997.
  52. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*, 73:123-39, 1997.
  53. Belmin J, Valensi P. Diabetic neuropathy in elderly patients: what can be done? *Drugs Aging*, 8:416-29, 1996.
- 
- Endereço para correspondência:**  
Yara Dadalt Fragoso  
Av. Conselheiro Nébias, 793, cj. 42  
CEP 11045-003 – Santos, SP  
E-mail: yara@bsnet.com.br