PAULA MARZORATI KUNTZ PUGLIA

**Avaliação clínica e eletroneurográfica da eficácia
do tratamento da neuropatia diabética com ácido
tiótico**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do Título de
Doutor em Ciências**

**Área de concentração: Neurologia
Orientador: Prof. Dr. Paulo Eurípedes
Marchiori**

SÃO PAULO

2003

DEDICATÓRIA

Ao Pedro e ao Paulo

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori, pelo constante estímulo e pela oportunidade de compartilhar seu inestimável saber

Ao Prof. Dr. Bernardo Léo Wajchenberg, idealizador desta pesquisa, cujos valiosos ensinamentos, orientações e apoio foram fundamentais para a realização deste trabalho

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Lerário pelo apoio e incentivo fundamentais para o prosseguimento deste trabalho

Ao Prof. Dr. Milberto Scaff e à Clínica Neurológica pela minha formação

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, pelos ensinamentos e oportunidades na pós-graduação

À Dra. Adriana Conforto, que com dedicação e competência possibilitou a continuidade deste trabalho

Ao Dr. José Carlos Zelante, pela grande ajuda no recrutamento e seguimento dos pacientes

Ao Prof. Dr. Daniel Gianella pelo interesse demonstrado na continuidade da pesquisa

À querida Liliana Marzorati, pela ajuda inestimável no levantamento bibliográfico e na realização deste estudo

Ao Prof. Dr. Antonio Augusto, que compartilhou seus muitos conhecimentos de estatística, contribuindo para a análise dos dados

Aos Drs. Isio Schultz, Ana Tereza, Walter pela amizade demonstrada neste período de convivência

Aos pacientes que participaram deste trabalho e que com sacrifício compareceram às consultas e realizaram os exames propostos

Ao Dr. Mario Wilson Brotto, Dra. Maria Teresa Hirata e ao Serviço de Eletroneuromiografia, que gentilmente realizaram alguns dos exames de eletroneuromiografia destes pacientes

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. Histórico.....	05
1.2. Aspectos clínicos e eletroneuromiográficos da polineuropatia diabética.....	06
1.3. Patogenia da neuropatia diabética.....	12
1.3.1 Teoria Vascular.....	13
1.3.2 Teoria Metabólica.....	14
1.3.3 Teoria do Estresse Oxidativo.....	19
1.4. Patologia da polineuropatia diabética.....	25
1.5. Fisiopatologia da neuropatia diabética.....	28
1.6. Efeitos biológicos e mecanismo de ação do ácido tiótico.....	31
1.7. Farmacocinética do ácido tiótico.....	40
2. OBJETIVO.....	43
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	45
3.1. Casuística.....	46
3.2. Métodos.....	47
3.2.1. Eletroneurografia.....	52
3.2.2. Análise Estatística.....	55
4. RESULTADOS.....	57
4.1. Características do grupo estudado.....	58
4.2. Sintomas.....	60
4.3. Exame neurológico.....	63
4.4. Caracterização da polineuropatia e eletroneurografia.....	66
4.5. Efeitos colaterais.....	82
5. DISCUSSÃO.....	83

6. CONCLUSÃO.....	112
7. ANEXOS.....	114
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	126

Lista de Abreviaturas

ADHL	ácido dihidrolipóico
AT	ácido tiótico
DM	diabetes melito
DP	desvio(s)-padrão
ENG	eletroneurografia
FCN	fator de crescimento de nervo
HPLC	cromatografia líquida de alta performance
ID	insulino-dependente
MDNS	“Michigan Diabetic Neuropathy Score”
MNSI	“Michigan Neuropathy Screening Instrument”
m/s	metros por segundo
NADP	nicotinamida-adenosina difosfato
ND	neuropatia diabética
NDS	“Neuropathy Disability Score”
NID	não-insulino-dependente
NSS	“Neuropathy Symptom Score”
PD	polineuropatia diabética

Lista de Tabelas

Tabela 1	Exames laboratoriais e métodos.....	51
Tabela 2	Valores normais para o exame eletroneurográfico.....	54
Tabela 3	Velocidade de condução motora e sensitiva.....	54
Tabela 4	Amplitude do potencial evocado sensitivo.....	54
Tabela 5	Amplitude do potencial evocado motor.....	55
Tabela 6	Médias de glicemia e hemoglobina glicosilada dosadas a cada trimestre.....	59
Tabela 7	Médias de glicemia e hemoglobina glicosilada nos grupos placebo e droga.....	59
Tabela 8	Número de indivíduos que apresentaram sintomas sensitivos de forma persistente ou intermitente.....	61
Tabela 9	Escore dos sintomas (acrescidos de 1 ponto) no início do estudo, após uso de placebo e após uso de droga.....	62
Tabela 10	Escore do exame neurológico (acrescidos de 1 ponto).....	64
Tabela 11	Escore totais para graduação da intensidade da neuropatia.....	67
Tabela 12	Topografia e tipo de polineuropatia e presença de mononeurite.....	68
Tabela 13	Porcentagem de pacientes com respectivas alterações eletroneurográficas.....	69
Tabela 14	Correlação entre sintomas e eletroneurografia no t0.....	70
Tabela 15	Correlação entre sintomas e eletroneurografia no t1.....	72
Tabela 16	Escore do exame eletroneurográfico (acrescidos de 1 ponto) no início do estudo, após uso de placebo, e após uso de droga.....	74
Tabela 17	Escore modificados para análise multivariada discriminante com valores do início e final do 1º. ano.....	76
Tabela 18	Relação entre ENG inicial e ao final do primeiro ano, média das glicemias e hemoglobinas glicosiladas.....	78

Tabela 19	Relação entre ENG inicial e ao final do primeiro ano no grupo com melhor controle glicêmico.....	79
Tabela 20	Relação entre ENG inicial e ao final do primeiro ano no grupo com pior controle glicêmico.....	79
Tabela 21	Estudos clínicos com ácido tiótico.....	100

Lista de Gráficos

Gráfico 1	Distribuição dos sintomas no início do estudo (1), após uso de placebo (2), e após uso de (3) droga.....	62
Gráfico 2	Distribuição do escore do exame neurológico no início do estudo (1), após uso de placebo (2), e após uso de droga (3)...	64
Gráfico 3	Regressão linear simples da variável exame neurológico nos pacientes que fizeram uso de placebo.....	65
Gráfico 4	Regressão linear simples da variável exame neurológico nos pacientes que fizeram uso de ácido tiótico.....	65
Gráficos 5 e 6	Teste de correlação de Spearman Rho entre escore de sintomas e exame eletroneurográfico no início do estudo (A) e ao final do primeiro ano (B).....	73
Gráfico 7	Distribuição do escore do exame eletroneurográfico no início do estudo, após uso de placebo, e após uso de droga.....	74
Gráfico 8	Evolução da média dos escores eletroneurográficos ao longo do tempo.....	77
Gráfico 9	Regressão linear simples da variável eletroneurografia nos pacientes que fizeram uso de AT.....	81
Gráfico 10	Regressão linear simples da variável eletroneurografia nos pacientes que fizeram uso de placebo.....	81

Lista de Figuras

Figura 1	Estrutura molecular do ácido tiótico (A) e do ácido dihidrolipóico (B).....	32
Figura 2	Possíveis pontos de atuação do ácido tiótico na patogenia da neuropatia diabética.....	110

Anexos

Anexo A	Características do grupo de pacientes.....	115
Anexo B	Resultado dos escores e identificação dos pacientes que receberam placebo e/ou ácido tiótico.....	116
Anexo C	Escores obtidos na avaliação dos sintomas no início (t0), ao término do primeiro ano (t1) e ao final do segundo ano (t2) de estudo.....	117
Anexo D	Escores obtidos na avaliação do exame neurológico no início (t0), ao término do primeiro ano (t1) e ao final do segundo ano (t2) de estudo.....	118
Anexo E	Escores obtidos no exame eletroneurográfico dos pacientes no início do estudo.....	119
Anexo F	Escores obtidos no exame eletroneurográfico dos pacientes após 1 ano de tratamento.....	120
Anexo G	Escores obtidos no exame eletroneurográfico dos pacientes no término do estudo.....	121
Anexo H	Evolução da glicemia (mg/100ml) nos pacientes que fizeram uso de droga (vermelho) e placebo (azul) dosada a cada trimestre.....	122
Anexo I	Evolução da hemoglobina glicosilada (%) nos pacientes que fizeram uso de droga (vermelho) e placebo (azul) dosada a cada trimestre.....	123
Anexo J	Protocolo utilizado no atendimento trimestral para avaliação de sintomas e exame neurológico e anual para eletroneurografia.....	124

RESUMO

Puglia, Paula Marzorati Kuntz. **Avaliação clínica e eletroneurográfica da eficácia do tratamento da neuropatia diabética com ácido tiótico.** São Paulo, 2003. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia

A polineuropatia é uma complicação freqüente do diabetes melito, sendo causa de alta morbidade entre pacientes diabéticos. Atualmente o tratamento da polineuropatia diabética consiste na prevenção, através do controle glicêmico, e no tratamento sintomático. O estresse oxidativo assume importante papel na patogenia da polineuropatia diabética, justificando-se o uso de anti-oxidantes no seu tratamento. O ácido tiótico é um co-fator essencial no metabolismo dos carboidratos com propriedades anti-oxidantes. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do uso de ácido tiótico para o tratamento da polineuropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo II, através de exame neurológico e estudo eletroneurográfico comparativo antes e após o uso da medicação. Foi realizado um estudo duplo-cego, cruzado, comparado com placebo, com duração de 24 meses, configurando-se a formação de quatro grupos de pacientes, os quais receberam: 1) placebo durante todo o estudo; 2) ácido tiótico durante todo o estudo; 3) ácido tiótico por um ano, e depois placebo; e 4) placebo por um ano, e ácido tiótico a seguir, por mais um ano. Foram incluídos doentes com glicemia entre 140 e 260 mg/dl, hemoglobina glicosilada menor ou igual a 10% e polineuropatia periférica diabética em graus leve e moderado. O protocolo constou da avaliação de sintomas neuropáticos, como dor, hipoestesia e parestesias; força muscular em segmentos distais dos membros inferiores; reflexos bicipital, patelar e aquileu bilateralmente, teste de sensibilidade dolorosa, tátil, e vibratória, e condução nervosa. As velocidades e amplitudes dos potenciais evocados foram obtidas através de estimulação bilateral dos seguintes nervos: condução motora dos nervos mediano e tibial posterior; condução sensitiva dos nervos mediano, ulnar e sural. Estas variáveis foram quantificadas segundo uma escala pré-estabelecida, diretamente proporcional à gravidade da neuropatia. O acompanhamento clínico foi realizado trimestralmente, com registro dos níveis glicêmicos e hemoglobina glicosilada. Os pacientes foram submetidos a avaliação neurofisiológica após 12 e 24 meses do início do estudo. De 43 doentes diabéticos incluídos aleatoriamente, 25 apresentavam polineuropatia periférica ao exame eletroneuromiográfico. Destes, 18 adequavam-se aos critérios de inclusão e exclusão. Cinco pacientes foram excluídos ao longo do estudo, sendo 4 por abandono do protocolo, e 1 por efeitos colaterais. O tratamento foi administrado por via oral a 13 pacientes, na dose de 600 mg/dia. A idade dos doentes variou entre 48 e 65 anos, sendo 5 do sexo feminino, e 8 do masculino. Não houve diferença significativa entre a média do controle glicêmico do grupo placebo e do grupo droga. Somente as variáveis exame neurológico e eletroneurográfico adequaram-se à distribuição normal. A análise univariada realizada com sintomas, exame neurológico e eletroneurográfico não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, assumindo-se $p > 0,05$. A análise de co-variância realizada com as variáveis exame neurológico e eletroneurografia demonstrou que o ácido tiótico foi capaz de influenciar favoravelmente a evolução da neuropatia nestes doentes. Não foram observados efeitos colaterais no grupo que fez uso de ácido tiótico.

SUMMARY

Puglia, Paula Marzorati Kuntz. **Clinical and eletroneurographical trial of thioctic acid in the treatment of diabetic neuropathy.** São Paulo, 2003. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia

Polyneuropathy is a frequent complication of diabetes mellitus, being a major cause of morbidity among diabetic patients. Besides prevention through glicemic control, treatment of diabetic polyneuropathy is nowadays just symptomatic. Oxidative stress plays an important role in diabetic polyneuropathy pathogeny, justifying the use of antioxidant drugs in its treatment. Thioctic acid is an essential cofactor in carbohydrate metabolism with anti-oxidant properties. The aim of this study was to evaluate thioctic acid efficacy in the treatment of diabetic neuropathy in type II diabetes, through comparative neurological examination and electroneurographic studies before and after drug use. It was a double-blind, crossed, placebo-controlled study, lasting 24-months. Four groups were studied: 1) placebo and placebo; 2) thioctic acid and thioctic acid; 3) thioctic acid and placebo, and 4) placebo and thioctic acid. Only patients with glicaemia between 140 and 260 mg/dl, glicosilated hemoglobin under 10% and mild or moderate diabetic peripheral polyneuropathy were included. The protocol consisted of evaluation of neuropathic symptoms, like pain, hipoesthesia and paresthesias; distal lower limbs muscle strength, bicipital, patelar and aquilean reflexes, examination of pain, tactile and vibratory sensibility, and nerve conduction studies. Nerve conduction velocities and amplitudes were obtained though bilateral stimulation of the following nerves: motor conduction of median and posterior tibial; sensitive conduction of median, ulnar and sural nerves. These variables were quantified according to a pre-established scale, directly proportional to neuropathy severity. Clinical follow-up was trimestral, with register of glicemic levels and glicosilated haemoglobin. Patients were submitted to neurophysiologic evaluation after 12 and 24 months. Of 43 diabetic patients randomly assigned, 25 presented peripheral polyneuropathy on electroneurography. 18 fit inclusion and exclusion criteria. Five patients were excluded throughout the study, 4 lost follow-up, and one for side effects. The treatment was administered orally to 13 patients, 600 mg daily. The age of these patients ranged from 48 to 65 years, being 5 female, and 8 male. There was no significant difference in glicaemic control between groups. Only neurological examination and electroneurography had normal distribution. Univariate analysis with symptoms, neurological examination, and electroneurography demonstrated there was no statistically significant difference between placebo and drug groups, assuming $p > 0,05$. Co-variance analysis was done with neurological examination and electroneurography variables, showing that thioctic acid favourably influenced the neuropathy outcome of these patients. No adverse effects were observed in the thioctic acid group.

1. INTRODUÇÃO

O sistema nervoso periférico é comumente afetado em pacientes diabéticos, tanto insulino-dependentes (ID) como não-insulino-dependentes (NID), influenciando de maneira importante o prognóstico destes doentes. O diabetes é atualmente a principal causa de neuropatia periférica (HARATI, 2000). A forma de neuropatia diabética (ND) de maior prevalência é a polineuropatia distal simétrica predominantemente sensitiva, de evolução crônica, a qual será objeto deste estudo, já que as demais formas de neuropatia diabética têm mecanismos patogénéticos, história natural e resposta terapêutica diversos (LOW; SUAREZ, 1995).

Segundo a definição adotada na conferência de San Antonio (ASBURY; PORTE, 1988), neuropatia diabética é um termo descritivo significando uma disfunção demonstrável, clinicamente evidente ou sub-clínica, que ocorre associada ao diabetes melito sem outras causas de neuropatia periférica. A afecção neuropática inclui manifestações nas porções somáticas e/ou autonômicas do sistema nervoso periférico. O acometimento do nervo periférico na polineuropatia é sempre bilateral e simétrico, podendo ser apenas sensitivo, ou sensitivo-motor, e sempre de predomínio em ou exclusivamente em membros inferiores, em segmentos mais distais.

Outras formas de neuropatia que não a polineuropatia serão aqui apenas citadas: a) simétricas: polineuropatia aguda sensitivo-motora distal, dolorosa, reversível, relacionada ao diabetes mal-controlado, ou ao controle glicêmico muito rígido; neuropatia autonômica; amiotrofia diabética bilateral e simétrica; polirradiculoneurite relacionada ao diabetes; b) assimétricas: de

nervos cranianos; amiotrofia e radiculopatia diabéticas; compressão de nervos isolados; mononeurites e mononeurites múltiplas (THOMAS; TOMLINSON, 1984). Admite-se que as neuropatias difusas têm em geral curso crônico e progressivo, enquanto as focais ou assimétricas instalam-se agudamente e são auto-limitadas.

Há grande disparidade na prevalência calculada de polineuropatia em diversas populações e estudos, variando entre 5 e 80% (THOMAS; ELIASSON, 1984) dos pacientes diabéticos, já que os critérios empregados para a definição de neuropatia não são uniformes.

DYCK et al. (1985), baseados em avaliações do “Neuropathy Symptom Score” (NSS), “Neuropathy Disability Score” (NDS), limiar cutâneo para detecção de sensibilidade, parâmetros de condução nervosa e anormalidades neuropatológicas no nervo sural em pacientes diabéticos e não diabéticos (DYCK, 1984), adotaram critérios para o diagnóstico de polineuropatia diabética (PD) que se tornaram universalmente aceitos. São critérios mínimos para estabelecimento do diagnóstico de neuropatia diabética a presença de duas ou mais anormalidades entre as seguintes: condução nervosa, exame neurológico segundo o NDS, alterações na avaliação quantitativa da sensibilidade térmica ou vibratória, sintomas neuropáticos e avaliação autonômica, desde que um dos critérios seja a condução nervosa ou a avaliação autonômica (DYCK, 1988; DYCK et al., 1992). Este último tipo de exame é baseado na avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em resposta às manobras de Valsalva ou à inspiração profunda, que se encontra reduzida em pacientes com comprometimento

autônomo. Seguindo este conceito, há estimativa recente da prevalência de neuropatia em diabéticos NID em torno de 40% após 10 anos de doença (PARTANEN et al., 1995), concordando com os dados de um grande estudo epidemiológico realizado em Rochester, que identificou neuropatia subclínica em diabéticos ID em 39%, sintomática em 9% e grave em 6%. Para os diabéticos NID, estes números foram 32, 12 e 1%, respectivamente (DYCK et al., 1992).

Foi demonstrado em pacientes ID que o desenvolvimento de polineuropatia tem correlação direta com idade, tempo de duração do diabetes, e com o sexo masculino (DCCT, 1988).

A busca de terapêutica eficaz para a PD tem suscitado grande interesse, pela alta incidência, e pela importância do impacto desta complicação altamente limitante sobre os aspectos sociais e econômicos da população.

O tratamento da polineuropatia diabética pode ser classificado em profilático, sintomático, e específico. No primeiro grupo encontramos o controle da hiperglicemia, o único fator realmente reconhecido, até o momento, como importante na prevenção da progressão e instalação da PD. No segundo grupo estão compreendidos os analgésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos (MAX et al., 1992), antagonistas alfa-adrenérgicos, neurolépticos, antiepiléticos (HARDEN, 1999), a mexiletina (STRACKE et al., 1992) e a pomada de capsaicina, além de métodos não medicamentosos, como estimulação elétrica transcutânea, técnicas cirúrgicas para controle da dor, como rizotomia e talamotomia (FIELDS et al., 1999) e

neuromoduladoras, como acupuntura (NASH, 1999). Os resultados obtidos com os tratamentos específicos ainda são controversos. Aqui encontramos os inibidores da aldose redutase, antioxidantes, imunossuppressores, gangliosídeos, corticóides e a talidomida.

O ácido tiótico (AT), também conhecido como α -lipoato, ácido α -lipóico, ácido 1,2-ditiolano-3-pentanóico, ácido 1,2-ditiolano-3-valérico, ou ácido 6,8-ditio-n-octanóico, tem despertado interesse por suas propriedades antioxidativas (ROY; PACKER, 1998).

1.1 HISTÓRICO

A neuropatia diabética distinguiu-se como entidade clínica há mais de 200 anos, com a descrição de alguns casos em 1798 (ROLLO, 1798, apud GREENE et al., 1990). Porém, apenas em 1864 MARCHAL DE CALVI estabeleceu corretamente a relação de causalidade com o DM, já que até então a neuropatia periférica era considerada causa do diabetes, e não o inverso. Antes do advento da eletroneuromiografia, há aproximadamente 50 anos (WILBOURN, 1993), o diagnóstico de neuropatia periférica era baseado apenas na observação de sinais e sintomas. PIRART (1978), segundo estes parâmetros, estimou a prevalência em 45% após 20 a 25 anos de instalação do diabetes. Quando este exame complementar tornou-se mais amplamente utilizado, foi observado que havia pacientes assintomáticos com alterações na condução nervosa, assim como outros

com limiar alterado em testes para sensibilidade e com eletrofisiologia normal, o que fez com que a definição de neuropatia periférica sofresse modificações ao longo dos últimos 50 anos. Em 1985, DYCK et al. estabeleceram o primeiro protocolo com critérios para diagnóstico de ND.

Assim como a própria definição de ND, o nível glicêmico aceitável também sofreu alterações ao longo destes 50 anos, tornando-se mais rígido, uma vez que alguns trabalhos mais recentes mostraram a estreita relação entre o desenvolvimento de complicações diabéticas, como retinopatia e neuropatia, e o descontrole continuado da glicemia (DCCT, 1993).

A teoria da hiperatividade da via dos polióis foi muito difundida nos últimos 20 anos, direcionando a terapêutica da polineuropatia para os inibidores da aldose redutase, pouco eficazes na reversão da polineuropatia nos estudos clínicos efetuados.

Na década de 50 do século passado o ácido tiótico foi identificado como um co-fator essencial no metabolismo oxidativo (ROY, PACKER, 1998). Desde então, foram realizados vários estudos utilizando o ácido tiótico explorando suas propriedades antioxidativas no tratamento da neuropatia diabética.

1.2 ASPECTOS CLÍNICOS E ELETRONEUROMIOGRÁFICOS DA POLINEUROPATIA DIABÉTICA

Não é conhecido o tempo necessário de evolução do diabetes para que a polineuropatia se desenvolva, mesmo porque em muitos casos o

diagnóstico do mesmo é feito através da detecção da neuropatia, não sabendo-se ao certo há quanto tempo a hiperglicemia já está em curso. Por outro lado, existem doentes com sintomas neuropáticos mesmo antes do desenvolvimento de sintomas do próprio diabetes, como polidipsia e poliúria, e da alteração dos níveis glicêmicos.

Em alguns casos, a neuropatia é a manifestação inaugural do diabetes, tendo PIRART (1978) estimado que isto ocorra em 8% dos diabéticos. MULDER et al. (1961) observaram em sua série de 103 pacientes que um terço dos diabéticos recém diagnosticados já apresentavam neuropatia periférica. É mais freqüentemente observada após o quinto ano de doença, embora seja possível que alguns pacientes tenham apresentado hiperglicemia não detectada por algum tempo antes do diagnóstico.

Os primeiros sintomas pertencem à esfera sensitiva. Inicialmente, parestesias podem estar presentes, em porções mais distais dos pés, acompanhadas ou não nesta primeira fase de hipoestesia. As parestesias incluem-se entre os chamados sintomas positivos, e são descritas como sensações subjetivas: agulhadas, pontadas, formigamentos, sensação de calor ou frio, coceira, etc., presentes na ausência de estímulos que normalmente desencadeariam-nas. Dor pode estar presente em qualquer momento da evolução da PD, sendo mais intensa à noite, assumindo o caráter de queimação, picadas, e mais raramente em peso ou câimbras. A forma de dor mais freqüente é a em queimação. A dor neuropática pode ser

espontânea ou desencadeada por estímulo ao qual é desproporcional, alteração conhecida como hiperestesia.

Mesmo em pacientes assintomáticos, são observadas anormalidades ao exame neurológico: hipo ou arreflexia em segmentos distais (inicialmente são acometidos os aquileus, seguidos pelos patelares, estilo-radiais, e depois bicipitais e tricipitais), hipo ou anestesia em bota ou em bota e luva.

A progressão é ascendente, atingindo os membros superiores em fases mais tardias. O acometimento motor nunca é a primeira manifestação observada nesta forma de neuropatia, estabelecendo-se sempre em fases mais avançadas e em neuropatias mais graves, seguindo o mesmo padrão topográfico de evolução das alterações sensitivas.

DYCK et al. (1992) sugeriram classificar a polineuropatia diabética, de acordo com sua gravidade, em neuropatia assintomática (N1), sintomática (N2), e incapacitante (N3). Pacientes sem neuropatia são descritos como N0. Através de um estudo populacional, concluíram que a dificuldade de andar apenas com o apoio dos calcanhares proporciona uma linha divisória entre pacientes diabéticos com polineuropatia leve e aqueles com acometimento mais intenso, sendo porém apenas um método simples de aferir o estadiamento da força muscular do paciente; assim, aqueles com déficit na dorsiflexão dos pés já teriam neuropatia com comprometimento da força muscular, o que indicaria um estágio mais avançado de neuropatia. Segundo esta subdivisão, acrescentaríamos (a) ou (b) a cada estadiamento da classificação anterior. Nenhum dos pacientes estudados por este grupo e classificados como N1 ou N0 tinham fraqueza à dorsiflexão, e os testes

empregados para quantificar a neuropatia foram significativamente piores no grupo N2b em relação ao N2a.

As manifestações clínicas da neuropatia diabética são precedidas por anormalidades no estudo eletrofisiológico, sendo a redução da velocidade de condução considerada um marcador precoce da lesão do nervo periférico (CAVALIERE et al., 1994). Mesmo em pacientes com sinais e sintomas puramente sensitivos, a redução da velocidade de condução motora é achado freqüente (WINDEBANK; McEVOY, 1995).

Na exploração eletroneuromiográfica, as primeiras alterações são também notadas na condução dos nervos sensitivos distais dos pés, com queda na amplitude ou retardo na velocidade de condução. O próximo a sofrer estas disfunções é o potencial evocado motor, também nos pés, em cujos nervos motores são observados prolongamento das latências distais e das ondas F. O eletromiograma pode então apresentar potenciais espontâneos como sinais de desnervação - ondas positivas e fibrilações - e à contração voluntária surgem potenciais anormais, com polifasia em proporção aumentada, amplitudes e durações aumentadas, significando reinervação, além de redução no recrutamento de unidades motoras. Os músculos intrínsecos dos pés são acometidos em primeiro lugar, seguidos daqueles das pernas, e depois os distais de membros superiores. Todos estes achados são bilaterais e com certo grau de simetria. Em neuropatias graves, os potenciais de ação distais podem estar ausentes, porém deve-se observar que em casos de acometimento motor pronunciado ou predominante, outros diagnósticos diferenciais devem ser lembrados, como,

por exemplo, polirradiculoneuropatia desmielinizante crônica inflamatória (UNCINI et al., 1999).

Deve-se lembrar que o exame eletroneuromiográfico avalia tão somente as fibras de maior calibre, e que no acometimento isolado de fibras finas este exame pode ser normal.

A sensibilidade dos estudos de condução nervosa foi demonstrada em pacientes diabéticos sem sintomas ou sinais neurológicos, sendo que, apesar de não haver especificidade no que concerne à etiologia da neuropatia diabética, sabe-se que a redução da velocidade de condução tem alta sensibilidade, mas baixa especificidade em detectar polineuropatia diabética, e que a redução na amplitude de nervos sensitivos (especialmente o sural) tem alta especificidade e sensibilidade para detectar qualquer tipo de polineuropatia sensitiva ou sensitivo-motora (BEHSE et al., 1977). Anormalidades nas amplitudes dos potenciais evocados sensitivos ou motores estão associadas com déficits e alterações clinicamente evidentes de sensibilidade. Por outro lado, as velocidades de condução não são bons indicadores de degeneração axonal, porém podem refletir apenas anormalidades metabólicas, ou desmielinização segmentar e remielinização.

A polineuropatia diabética é freqüentemente acompanhada por acometimento do sistema nervoso autônomo. Quando presente, a neuropatia autonômica diabética associa-se sempre à polineuropatia periférica sensitiva ou sensitivo-motora (HARATI, 2000), embora o inverso não seja sempre verdadeiro. Quando isolada, a neuropatia autonômica deve sugerir outros diagnósticos diferenciais. Afeta os sistemas cardiovascular,

gastrointestinal e gênitourinário. Suas manifestações mais freqüentes são hipotensão postural, alterações do ritmo cardíaco, impotência, alterações no ritmo intestinal, incontinência urinária, gastroparesia, anidrose e não percepção de estado hipoglicêmico.

A manifestação de acometimento apenas de fibras finas na polineuropatia é relativamente rara, embora possa ocorrer e dar origem a quadro pseudosiringomiélico, com dissociação da sensibilidade acometendo primariamente a temperatura e a dor. Não se sabe ao certo a causa da anormalidade seletiva de fibras em alguns pacientes diabéticos, porém aventa-se que haja suscetibilidade diferente destas fibras a variações na composição do fluido endoneural (HARATI, 1987).

Complicações como as ulcerações e as juntas de Charcot são altamente debilitantes. As primeiras quase sempre são consequência da neuropatia, associada ou não à isquemia do membro, e sua localização mais comum é na face plantar dos dedos, especialmente do hálux, ou na porção distal dos demais dedos (THOMAS; GRIFFIN, 1995). Em quadros mais graves, a anestesia impede que o paciente tenha noção de que os pés tenham sofrido algum tipo de trauma, conduzindo ao estabelecimento da neuroartropatia, também conhecida como junta diabética de Charcot, além de ulcerações traumáticas. Este quadro é decorrente de traumas repetidos em partes moles e ósseas, devido à falta de informações sensitivas adequadas, em combinação com falta de suporte muscular adequado do pé devido à fraqueza e atrofia da musculatura intrínseca do mesmo. Além disso, a neuropatia autonômica é causa de anidrose, que leva ao ressecamento da

pele do pé, produzindo fissuras e predispondo à formação de úlceras. Podem ocorrer fraturas indolores, deslocamentos das articulações metatarsianas e tarsianas, ou metatarsofalangianas, causando deformidades locais. As úlceras quando desapercibidas e não tratadas adequadamente infectam-se, causando necrose dos tecidos circunjacentes e oclusões trombóticas de artérias digitais e necrose de dedos, podendo resultar na amputação do segmento afetado.

Um aspecto peculiar da polineuropatia diabética é a observação da maior resistência do nervo periférico à isquemia, o que em indivíduos normais leva a um bloqueio de condução após certo período, enquanto em diabéticos, mesmo após vários minutos submetido a essa condição, o nervo continua a conduzir normalmente o impulso elétrico (LOW, 1987).

1.3 PATOGENIA DA NEUROPATIA DIABÉTICA

O processo patogênético preciso da polineuropatia diabética é ainda desconhecido. Várias teorias têm sido propostas para a PD, como a vascular e a metabólica, sendo provável que na realidade ocorra uma interação entre vários dos mecanismos por elas propostos. Muitas destas hipóteses baseiam-se em estudos de modelos animais diabéticos que podem não corresponder às alterações observadas na PD humana.

Existe claramente uma predisposição individual ao desenvolvimento da polineuropatia, pois muitos pacientes com diabetes de longa evolução e muitas vezes com descontrole glicêmico não têm neuropatia, enquanto outros com diabetes de instalação mais recente desenvolvem-na rapidamente. Estes dados sugerem uma possível regulação genética das complicações observadas em alguns doentes, possivelmente precipitadas pela hiperglicemia constante e seus fenômenos correlatos.

1.3.1 Teoria Vascular

Há evidências ressaltando a importância dos fatores vasculares no desenvolvimento da ND, como sua associação com outras complicações microvasculares, como retinopatia e microalbuminúria (CAMERON et al., 2001).

A teoria vascular sugere que o dano ao nervo periférico seja decorrente do fechamento de capilares por trombos plaquetários oclusivos, causando lesões isquêmicas nas estruturas neurais e redução na velocidade de condução nervosa (CAMERON; COTTER, 1994). Este tipo de anormalidade decorreria de menor deformabilidade eritrocitária e aumento da capacidade de agregação plaquetária. O espessamento da membrana basal capilar é observado experimentalmente em ratos e pacientes diabéticos nos três principais alvos de complicações diabéticas: rim, retina e nervo periférico. Associadamente, a hipertrofia do tecido conjuntivo do endotélio resulta em redução do fluxo de oxigênio e nutrientes para o nervo

(MALIK et al., 1993), tese corroborada pela baixa tensão de oxigênio observada em nervos surais biopsiados. Além disso, a presença de anastomoses arteriovenosas também contribuem para reduzir a perfusão endoneural (CAMERON et al., 2001) A objeção a ser feita a esta hipótese é em relação ao padrão lesional da PD, o qual difere da neuropatia vasculítica, que apresenta-se multifocal e assimetricamente, além de nem sempre mostrar-se num gradiente de gravidade maior das porções proximais em direção às distais.

1.3.2 Teoria Metabólica

Há evidências experimentais de que as alterações metabólicas possam desempenhar papel na disfunção do nervo periférico. Foi observada redução na síntese e transporte de proteínas intra-axonais (SIDENIUS et al., 1982), redução na incorporação de glicolípides e aminoácidos à mielina (SPRITZ et al., 1975), e de aminoácidos aos gânglios das raízes dorsais em ratos com diabetes experimental (THOMAS et al., 1984).

O processo pelo qual a glicose liga-se a proteínas é a reação de glicosilação ou glicação, que ocorre através de mecanismo de condensação não-enzimático, formando inicialmente uma base de Schiff que então se reestrutura e forma o chamado produto de Amadori. Este degrada-se em outros compostos que reagem com proteínas mais facilmente que as moléculas iniciais deste processo, gerando então os produtos finais de glicosilação avançada, formados proporcionalmente às concentrações

existentes de glicose, e que acumulam-se gradativamente. Exemplos de proteínas que podem sofrer este processo são a lipoproteína de baixa densidade (LDL), tubulina e componentes da membrana basal, entre outras. Por exemplo, quando ocorre a glicosilação de LDL, esta torna-se mais aderente à parede da microvasculatura, através do colágeno, fazendo com que outras células, como macrófagos, secundariamente também permaneçam aderidos. Estes macrófagos induzem uma cascata de produção de fatores citotóxicos, ou proliferativos, como a interleucina-1, que destroem e causam proliferação da parede dos vasos, obliteração de sua luz, e aceleração do processo de aterosclerose (BROWNLEE et al., 1988). Muitas proteínas, quando sob a ação da glicose, sofrem modificações estruturais danosas na sua conformação, como por exemplo a inativação da enzima superóxido dismutase, uma enzima com propriedades antioxidativas (GRIES; WESSEL, 1993), tendo participação relativamente importante no desenvolvimento de algumas complicações diabéticas.

A função dos receptores dos produtos finais da glicosilação avançada, que servem como reguladores da captação e remoção destas substâncias, provavelmente está sujeita à modulação derivada da expressão do gene correspondente, observando-se em ratos diabéticos e mesmo em humanos com complicações diabéticas que há alteração na função deste receptor (VLASSARA, 2001).

A teoria metabólica fundamenta-se na observação de que a elevação dos níveis glicêmicos causa acúmulo de sorbitol e redução nos níveis de mioinositol, a base da teoria da hiperatividade da via dos polióis. Poliols é um

termo genérico para álcoois do açúcar, como por exemplo a glicose. A captação de glicose no nervo periférico não é insulino-dependente, portanto, a hiperglicemia sistematicamente conduz a altas taxa de glicose no nervo, e através da enzima aldose redutase, localizada nos nodos de Ranvier, à conversão do excesso de glicose em sorbitol. Devido a esta alteração, ocorreriam redução na atividade da enzima $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, observada em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina, aumento da atividade da proteinoquinase C, e comprometimento da produção de óxido nítrico, com distúrbios nas funções de oxidação e redução. A consequência destas alterações bioquímicas seria uma lentificação da condução nervosa (SIMA; BRISMAR, 1985), embora esta conclusão ainda seja controversa (YAGIHASHI et al., 2001). O mecanismo pelo qual isto ocorreria seria explicado pela redução na atividade da enzima ATPase, que levaria a redução na permeabilidade ao Na^+ e diminuição do gradiente deste íon transmembrana, com consequente acúmulo intra-axonal de Na^+ e edema paranodal, causando uma lesão chamada de disjunção axoglial. Esta é definida como uma perda dos complexos juncionais que delimitam os nodos de Ranvier, onde as terminações da bainha de mielina encontram a membrana axonal. Estas alterações estruturais modificam a localização correta dos canais de Na^+ e K^+ nos nodos, o que resulta em bloqueio da condução saltatória fisiológica, e em redução na velocidade de condução (GOMINAK; PARRY, 2001). A remielinização resulta em redução das distâncias internodais, e está associada com alentecimento permanente da

velocidade de condução, que não tem correlação clínica direta com a intensidade dos sintomas e sinais neuropáticos.

Postula-se que o mioinositol, por si só, poderia ser o responsável pelas alterações de condução nervosa, já que sua redução poderia levar à diminuição de fosfoinosítídeos, que são os fosfolípidos que fazem parte da membrana do nervo, o que causaria anormalidades importantes na conformação da bomba de $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, levando às alterações já descritas acima. Além da hiperatividade da via dos polióis, a diminuição de mioinositol seria também causada por comprometimento de sua captação, que ocorre via canais de Na^+ . Críticas consistentes à teoria dos polióis afirmam que: a) apenas redução na velocidade de condução foi observada, estando as fibras nervosas intactas, o que não é compatível com o observado na neuropatia diabética humana; b) a redução na atividade da enzima ATPase só ocorre em meios normoglicêmicos, pois, quando a glicemia é elevada aos níveis encontrados no diabetes, ocorre normalização da atividade desta enzima, o que tornaria incongruente a explicação pela qual ocorreria a redução na velocidade de condução nesta teoria, e c) acúmulo de polióis em nervos periféricos também foi observado em cães com galactosemia; no entanto, apenas cães diabéticos tiveram redução nas velocidades de condução, demonstrando que apenas a hiperatividade desta via não é suficiente, ou necessária, para que esta alteração ocorra.

Em contraponto, YAGIHASHI et al. (2001) demonstraram o desenvolvimento de neuropatia em cobaias com expressão gênica da aldose redutase humana, porém ainda não temos evidências deste tipo em

humanos. Foi posteriormente demonstrado que ratos diabéticos por ação da estreptozotocina desenvolveram alterações estruturais, com degeneração de fibras, e funcionais, com redução na velocidade de condução motora, em nervos periféricos, porém os ratos com hiperexpressão do gene da aldose redutase apresentaram estas modificações em escala maior, sugerindo que as alterações mais significativas em nervos periféricos podem ser consequência da hiperatividade da via dos polióis, decorrente da hiperglicemia, sendo que este efeito seria mediado pela expressão do gene da aldose redutase (YAGIHASHI et al., 2001), determinando a intensidade da neuropatia periférica. Analogamente, observou-se que as complicações neuropáticas e retinopáticas mais precoces e freqüentes apresentavam-se em doentes com maior nível de aldose redutase eritrocitária ou maior atividade da mesma (HAMADA et al., 1993). O gene que codifica esta enzima é habitualmente expresso nas fibras nervosas e no endotélio dos vasos que suprem os nervos.

Outra hipótese sustenta que os modelos animais diabéticos empregados com hiperglicemia não controlada não foram capazes de demonstrar lesão axonal estrutural no nervo periférico, apenas anormalidades funcionais, enquanto animais diabéticos tratados com insulina desenvolveram alterações estruturais do mesmo, independentemente do nível glicêmico obtido. Além disso, demonstrou-se que o grau de hipoglicemia correlaciona-se satisfatoriamente com o grau de degeneração do nervo, sendo o único fator identificado experimentalmente capaz de levar à axonopatia (RUSSELL; BURCHIEL, 1993).

1.3.3 Teoria do Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é um fenômeno fisiológico que ocorre quando a produção de radicais livres, ou oxidantes, supera a capacidade redutora do sistema anti-oxidante (ROLDAN, 1988).

Radicais livres, ou espécies oxigenadas reativas, são definidos como qualquer átomo ou molécula que contenha um ou mais elétrons não-pareados. Exemplos destes são: radicais hidroxila ($\text{OH}^\bullet$), superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), e óxido nítrico ($\text{NO}^\bullet$). Este último é produzido pelo endotélio como fator de relaxamento, e também por fagócitos e pelo tecido cerebral, assumindo um papel ambíguo, pois, assim como é responsável por várias funções fisiológicas, pode também ser tóxico quando em altas concentrações (HALLIWELL, 1994; WINK et al., 1994). MAEJIMA et al. (2001) detectaram aumento no nível basal de óxido nítrico em pacientes com diabetes NID em relação aos não-diabéticos, e obtiveram correlação positiva com a existência de complicações microvasculares, além de dosagens elevadas de produtos finais da glicosilação avançada, sugerindo que o que ocorre no diabetes não é uma redução na síntese endotelial de óxido nítrico, e sim sua inativação, secundária ao aumento do estresse oxidativo. É provável que esta inativação por radicais livres no diabetes contribua para alterar a vasorreatividade fisiológica, pois, quando da administração de substância antioxidante, como a vitamina C, observa-se melhora no padrão vasodilatador em pacientes diabéticos NID (TING et al., 1996).

O estresse oxidativo é gerado pela reação de um radical livre com outro radical, ou com um não-radical. No primeiro caso, ocorre a junção de dois de seus elétrons não-pareados, produzindo uma ligação covalente, com dois elétrons compartilhados, como entre $\text{NO}^\bullet$ e $\text{O}_2^{\bullet-}$, resultando na formação de peroxinitrito (ONOO^-), que danifica proteínas e decompõe-se em toxinas como o radical hidroxila. Pode ainda ocorrer reação de um radical com íons ferro e cobre, produzindo também radicais hidroxila. Quando reage com um não-radical, que são a maioria das moléculas presentes nos organismos, ocorre uma reação em cadeia e novos radicais livres são então formados.

Fisiologicamente, dispomos de mecanismos protetores contra o dano oxidativo, como a enzima superóxido dismutase (SOD), que converte superóxido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). No entanto, nem sempre esta defesa anti-oxidante é completamente eficaz, quando então ocorre o chamado estresse oxidativo, que, se intenso, pode causar lesão e até morte celular.

Várias moléculas biológicas como o DNA, lípidos e proteínas, podem ser alvo do estresse oxidativo. Quando o dano oxidativo ocorre, diversos mecanismos entram em ação para tentar reverter a lesão, como o reparo de pequenas mutações, e a renovação de lípidos e proteínas. Em relação às proteínas, a metionina é particularmente sensível à oxidação, e os resíduos deste processo foram implicados na patogenia de várias afecções (BIEWENGA et al., 1998).

Existem evidências experimentais que sugerem a existência de mecanismos oxidativos no diabetes: maiores concentrações plasmáticas de produtos da peroxidação lipídica em pacientes diabéticos, redução dos níveis de ácido ascórbico plasmático, de vitamina E plaquetária em ratos diabéticos e humanos diabéticos ID, sugerindo alto consumo de antioxidantes e indicando a presença de estresse oxidativo, ou da reação entre um metal de transição, cobre por exemplo, e agentes redutores como o ácido ascórbico e glutathione (WOLFF et al., 1991).

Além da detecção de níveis elevados de espécies oxigenadas reativas em ambos os tipos de diabetes, a própria instalação do mesmo parece estar relacionada ao estresse oxidativo, assim como suas complicações (ROSEN et al., 2001). LOW e NICKANDER (1991) detectaram alguns índices que demonstram o envolvimento de radicais livres no nervo ciático de ratos diabéticos com altos níveis glicêmicos, como redução de hidroperóxidos e malondialdeídos. HOUNSOM et al. (2001) compararam o efeito de ações pró-oxidativas, como uma dieta deficiente em vitamina E e a administração de primaquina a ratos controle com ratos com diabetes induzido por estreptozotocina sobre a estrutura das fibras do nervo ciático e velocidade de condução nervosa motora e sensitiva, e obtiveram resultados semelhantes nos dois grupos, indicando que o estresse oxidativo está presente no diabetes. Ainda neste estudo, o AT foi administrado, notando-se prevenção completa das alterações nos eventos pró-oxidantes, e parcial nos ratos diabéticos.

Os efeitos da ação pró-oxidativa no sistema nervoso central são relativamente bem conhecidos: alteração da função de redução mitocondrial do oxigênio molecular a água requerendo a transferência de 4 elétrons; a liberação de íons $\text{Fe}^{++/+++}$ promovendo a formação de radicais livres, e a liberação excessiva de glutamato após o dano isquêmico, resultando em acúmulo de Ca^{++} livre intracelular, com a ativação de enzimas que aceleram a formação de espécies oxigenadas reativas. Porém, o mesmo não ocorre no sistema nervoso periférico. Há dificuldades técnicas envolvidas na análise das alterações, até mesmo estruturais, em humanos, das fibras nervosas periféricas.

O estresse oxidativo está, portanto, implicado como um fator importante no desenvolvimento de várias doenças que acometem o sistema nervoso (HALLIWELL, 1994), tanto central quanto periférico, entre elas, a polineuropatia diabética. NAGAMATSU et al. (1995) demonstraram que em ratos diabéticos com neuropatia o glutathione encontrava-se em níveis reduzidos, sendo este um dos indicadores mais seguros da presença de estresse oxidativo. Foi observada correlação entre o número de complicações diabéticas e parâmetros indicativos de estresse oxidativo, como aferido pela voltametria cíclica (CHEVION et al., 1997). Observou-se aumento da produção de radicais livres e alterações em mecanismos que mantinham a integridade endotelial em diabéticos NID com microalbuminúria (COLLIER et al., 1992). A remoção destas espécies oxigenadas reativas também encontra-se comprometida nestes doentes (YOSHIDA et al., 1995). O α -tocoferol é o principal antioxidante na membrana do nervo, tendo a

função de prevenir o estresse oxidativo, evitando que ocorra a peroxidação dos lípidos da membrana. A depleção desta substância é capaz de causar neuropatia em nervos previamente íntegros, e também de agravar a neuropatia diabética experimental; no entanto, a suplementação desta substância isoladamente não previne nem melhora a neuropatia periférica (NICKANDER et al., 1994).

LOW et al. (1997) postularam que o dano oxidativo na neuropatia periférica diabética seria decorrente da peroxidação lipídica, que por sua vez causaria mutações no DNA mitocondrial, induzindo a maior produção de espécies oxigenadas reativas e conseqüentemente lesão estrutural do nervo periférico secundário à disfunção da cadeia respiratória mitocondrial.

O aumento da atividade dos radicais livres, com redução na atividade do óxido nítrico e conseqüente hipóxia neural seria a convergência entre as teorias metabólica, vascular e do estresse oxidativo, combinando elementos de todas elas: a elevação dos níveis glicêmicos causaria aumento da atividade da enzima aldose redutase, com conseqüente incremento do consumo do NADPH, o qual é um co-fator necessário para a síntese desta enzima e também para a do óxido nítrico, cuja síntese estaria comprometida, provocando vasoconstrição da microvasculatura endoneural, com redução da perfusão capilar e lesão da membrana celular, e liberação de espécies oxigenadas altamente reativas, os radicais livres. Porém, STEVENS et al. (1984) demonstraram que, utilizando-se N-nitro-L-arginina metiléster - um inibidor da óxido-nítrico sintetase - o aumento da velocidade de condução obtido pelo uso de inibidor da aldose redutase era revertido, sem haver

alteração dos níveis de sorbitol e mio-inositol. Além disso, a administração prolongada do inibidor da óxido nítrico sintetase era capaz de reduzir a velocidade de condução e reproduzir a disfunção na bomba de $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, característicos do diabetes experimental, sugerindo que o componente da aldose redutase responsável pela redução da velocidade de condução pode apenas refletir uma disfunção da atividade do óxido nítrico.

KIHARA e LOW (1995) comprovaram experimentalmente que o mecanismo responsável pela redução do fluxo sangüíneo neural é a alteração na vasorreatividade devido a dois fatores: inibição da enzima óxido nítrico sintetase e aumento na atividade da endotelina, com conseqüente vasoconstrição. Esta disfunção vascular, por sua vez, acompanha-se de acúmulo de superóxido nas arteríolas que provêem fluxo para o nervo ciático (COPPEY et al., 2001).

De maneira geral, os radicais livres contribuem para a morte neuronal após a isquemia pela oxidação de grupos tiol das proteínas, danificando o DNA e induzindo a peroxidação dos ácidos graxos poliinsaturados das membranas (WOLZ; KRIEGLSTEIN, 1995; NICKANDER et al., 1996). O estresse oxidativo, por sua vez, também contribuiria para disfunção endotelial. Recentemente, VINCENT et al. (2002) demonstraram que o estresse oxidativo, com produção de radicais livres, induz a ruptura de caspases, associadas com indução da apoptose e morte celular, na neuropatia diabética.

O dano oxidativo é perpetuado e potencializado quando ocorre o comprometimento dos sistemas fisiológicos de varredores e inibidores de

radicais livres, secundariamente à alteração metabólica primária, que resultou em lesão tecidual e morte celular, com conseqüente aumento da produção de radicais livres (BAYNES, 1991).

Os metais de transição, como ferro e cobre, poderiam assumir um papel no processo de desenvolvimento do diabetes e suas complicações, pois foi observado que o excesso de ingestão de ferro é um fator de risco para hiperglicemia, enquanto o cobre encontra-se em níveis mais elevados em diabéticos do que em não-diabéticos, além de ser ainda mais elevado em pacientes com angiopatia e alterações no metabolismo lipídico. A oxidação de moléculas como a glicose, catalizada por estes metais, contribuiria para o estresse oxidativo através da produção de um fluxo contínuo de peróxido de hidrogênio ou peróxidos lipídicos, além de aldeídos derivados destas reações de oxidação acumularem-se em proteínas de lenta metabolização. Especula-se que as concentrações destes metais seriam um dos fatores influentes na diferente suscetibilidade individual às complicações diabéticas (GRIES; WESSEL, 1993).

1.4 PATOLOGIA DA POLINEUROPATIA DIABÉTICA

As alterações patológicas crônicas da polineuropatia diabética em humanos foram observadas em estudos de nervos obtidos por biópsia ou autópsia, e por este motivo, não são conhecidas as alterações iniciais no nervo periférico assim que a neuropatia se estabelece.

A lesão estrutural mais precocemente observada na polineuropatia diabética em ratos é o edema de fibras nervosas nas regiões nodais e paranodais, que, quando mantida por período prolongado, leva à desfiguração dos elementos que compõem a estrutura dos nodos de Ranvier, com perda da junção axoglial (SIMA et al., 1986; DYCK, GIANNINI, 1996).

Existe um envolvimento predominante, às vezes quase seletivo, ou de importância muito maior, de fibras sensitivas e autonômicas no diabetes, com preservação relativa da função motora, sugerindo que haja uma diferença na vulnerabilidade metabólica das fibras nervosas. Nenhum dos achados patológicos descritos é patognomônico da polineuropatia diabética, sendo estas alterações inespecíficas e comuns a várias outras polineuropatias periféricas.

Espessamento da membrana basal dos vasos de pequeno calibre é encontrado freqüentemente em pacientes diabéticos com retinopatia, polineuropatia e nefropatia, as três principais complicações diabéticas, muitas vezes coexistentes e com desenvolvimento quase concomitante no mesmo doente, além de ser uma alteração observada também em modelos de ratos diabéticos (DYCK, 1989). Não há correlação tão nítida entre anormalidades de grandes vasos e o desenvolvimento de neuropatia diabética.

DYCK et al. (1980) estudaram os nervos surais de 20 pacientes diabéticos, e observaram que em diabéticos recém-diagnosticados, não tratados, com neuropatia sintomática, havia dois tipos de anormalidade:

fibras com desmielinização segmentar e remielinização e fibras com degeneração axonal, indicando um padrão de acometimento misto; e que em diabéticos tratados, com diabetes já diagnosticado há longo tempo, a alteração mais habitualmente encontrada era a degeneração axonal. Neste estudo o padrão bioquímico das fibras nervosas também foi avaliado, especialmente em relação aos níveis de sorbitol, frutose e mio-inositol, concluindo-se que um terço dos doentes tinha elevação dos dois primeiros em relação aos controles, enquanto o terceiro não estava reduzido nos nervos diabéticos. Estas medidas não apresentaram correlação estatística com os parâmetros sintomas, eletrofisiologia e intensidade da neuropatia.

Na neuropatia diabética de longa evolução são observadas perda de fibras nervosas mielinizadas e não-mielinizadas, com pequenas fibras em estágio de regeneração, características mais freqüentemente observadas em segmentos distais dos nervos (JAKOBSEN; SIDENIUS, 1994). A lesão axonal observada distalmente é muitas vezes do tipo “dying-back”, sugerindo alteração no transporte axonal de substâncias tróficas do corpo celular pelo tronco do nervo. As alterações estruturais no sistema nervoso periférico são em parte conhecidas por estudos com ratos diabéticos através de indução por estreptozotocina, que apresentam atrofia de fibras mielinizadas (BROWN et al., 1980), e um dos possíveis mecanismos para que isso ocorra é a alteração na síntese e transporte de elementos do citoesqueleto axonal, como neurofilamentos, e falta de suporte neurotrófico (THOMAS; TOMLINSON, 1984; MOHIUDDIN et al., 1995; SCOTT et al., 1999). O sistema de transporte emprega uma rede de microtúbulos que deslocam

substâncias através do citossol, e estes microtúbulos são sintetizados por proteínas chamadas tubulinas, que quando sofrem ação da glicosilação agregam-se e inibem o perfeito funcionamento destas estruturas (GOMINAK; PARRY, 2001). Quando há interrupção do sistema de transporte do corpo celular para a periferia da célula, ocorre degeneração axonal distalmente.

O acometimento dos gânglios da raiz dorsal é de menor importância, embora muitas neuropatias axonais tenham sua disfunção primária aí localizada.

1.5 FISIOPATOLOGIA

Os déficits motores e as alterações sensitivas decorrentes da neuropatia periférica podem derivar de dois processos básicos: bloqueio de condução ou degeneração axonal das fibras. Os sintomas sensitivos podem envolver um ou mais tipos de sensibilidade. A sensibilidade mediada por fibras finas é expressa através das modalidades dor e temperatura, e a referente às fibras de maior calibre, pela artrestesia, palestesia, e sensibilidade tátil.

Aparentemente, as parestesias são consequência de descargas ectópicas espontâneas, geradas em unidades sensitivas primárias em fibras nervosas disfuncionais (OCHOA, 1995). A geração destas descargas não é totalmente compreendida, porém é provável que envolva alterações na despolarização causadas por facilitação da ativação de canais de Na⁺,

inibição da inativação destes canais, e desvios na função de retificação dos canais de K^+ .

A dor neuropática pode estar relacionada a uma excitação patológica dos aferentes nociceptores que suprem os troncos nervosos, conhecidos como *nervi nervorum*. Existem duas teorias que poderiam explicar a dor na neuropatia diabética: a geração de impulsos espontâneos desencadeada pela regeneração de fibras finas e não-mielinizadas, e a própria hiperglicemia como promotora de redução do limiar doloroso. Alguns estudos demonstram a relação entre hiperglicemia e aumento da dor neuropática, assim como redução da mesma quando há hipoglicemia, através da maior sensibilidade aos efeitos antinociceptivos de substâncias como morfina, por exemplo (MORLEY et al., 1984). A diferença qualitativa entre os vários tipos de dor neuropática existe porque os canais do tipo eferente primário que geram o impulso são específicos (OCHOA, 1995).

A alteração dos reflexos profundos é comum nas neuropatias, mas pode não estar presente até estágios mais tardios das mesmas, se estas afetarem predominantemente as fibras finas, de menor calibre. Nas neuropatias desmielinizantes, nas quais há redução na velocidade de condução, a abolição ou a hipoatividade dos reflexos pode ser devida à dispersão temporal na condução nervosa. Assim, a normalidade dos reflexos tendinosos parece depender da habilidade de condução síncrona para transmitir o impulso através dos nervos periféricos (THOMAS; OCHOA, 1984).

O fator de crescimento de nervo (FCN) provavelmente tem um papel no mecanismo fisiopatológico de alguns sintomas neuropáticos, tendo sido observado que encontra-se em concentrações reduzidas na neuropatia diabética experimental e em pacientes diabéticos (HELLWEG; HARTUNG, 1990), e que há disfunção no transporte axonal deste fator no diabetes. É necessário para o funcionamento regular de neurônios sensitivos e simpáticos, e foi demonstrado que pode proteger os neurônios de neurotoxinas em culturas de células. Este fator compartilha uma seqüência com a pró-insulina, sugerindo que talvez uma redução nos níveis de insulina possa ser acompanhada de redução no FCN. É provável que o FCN tenha um papel apenas secundário no desenvolvimento da neuropatia, embora em alguns modelos animais tenha sido observada melhora de parâmetros de neuropatia com a sua suplementação (APFEL et al., 1994).

Alguns fatores parecem estar implicados na determinação da maior intensidade da polineuropatia diabética em segmentos mais distais, como o maior comprimento da fibra nervosa dificultando o transporte de substâncias neurotróficas em situações de disfunção do nervo, gerando um gradiente de intensidade dos sintomas de regiões mais distais em relação à proximais já bem conhecido na PD. Encontra-se certa sustentação a esta hipótese no fato de ter sido encontrada correlação entre menor velocidade de condução e maior estatura em diabéticos no estudo conduzido pelo DCCT em 1988.

A maior resistência do nervo diabético à isquemia é um fato conhecido, e atribuído à maior atividade da glicólise anaeróbica, conforme demonstrado em raízes dorsais de ratos (THOMAS; GRIFFIN, 1995).

1.6 EFEITOS BIOLÓGICOS E MECANISMO DE AÇÃO DO ÁCIDO TIÓTICO

O AT é sintetizado no fígado a partir de ácido araquidônico e metionina ou ácido octanóico e cisteína (BAKER et al., 1998). Participa de vários complexos enzimáticos fundamentais para o metabolismo dos carboidratos, sendo um co-fator essencial nos complexos desidrogenase envolvidos na regulação do metabolismo dos carboidratos, especialmente o da piruvato-desidrogenase (ESTRADA et al., 1996; RAMRATH et al., 1999). Cataliza a descarboxilação oxidativa de α -ceto ácidos como o piruvato e o α -cetoglutarato (BREITHAUPT-GRÖGLER et al., 1999).

Existe naturalmente como dois enantiômeros: o isômero (R), biologicamente ativo, e o (S), o qual é parte da mistura racêmica, mas é encontrado em quantidades mínimas nos tecidos biológicos.

É naturalmente sintetizado por humanos e outros animais, correspondendo à forma oxidada do ácido dihidrolipóico (DHHLA). Na sua forma livre, o AT está presente em quantidades muito baixas nos seres vivos (5 a 25 nmol/g) (PACKER, 1994). Para que exerça sua função biológica, é necessária sua ligação covalente com o grupo N-6-amino do resíduo lisina de várias proteínas. É provável que a forma ligada a proteína do lipoato funcione também como reserva intracelular do mesmo (AKIBA et al., 1998). Esta ligação é catalizada por ligases (PATEL; HONG, 1996). Foram descritas cinco proteínas contendo grupos lipoil, sendo estas componentes

de quatro complexos multienzimáticos na mitocôndria de eucariontes: os complexos piruvato desidrogenase, α -cetoglutarato desidrogenase, o de cadeia ramificada α -ceto ácido desidrogenase, e o sistema de ruptura da glicina (PATEL; HONG, 1996). Quando ligado a estas proteínas através do seu resíduo lisina, o lipoato é chamado de lipolisina.

É um composto ditiol constituído de oito carbonos, existente em duas formas enantioméricas: o enantiômero *R* é o que ocorre na natureza, e o produzido sinteticamente é uma mistura racêmica das formas *R* e *S* (PACKER, 1998). A atividade antioxidante do AT reside na sua estrutura anelar 1,2-ditiol (Figura 1).

A

B

Figura 1- Estrutura molecular do ácido tiótico (A) e do ácido dihidrolipóico (B)

O ácido tiótico tem potente ação antioxidante, em tecidos neuronais e não-neuronais (LYNCH, 2001), atuando como removedor de várias espécies reativas, como radicais hidroxila ($\text{HO}^\bullet$), peróxido de hidrogênio, e ânions superóxido (O_2^-). Sua eficiente capacidade anti-oxidativa reside na grande reatividade eletrofílica, resultado da configuração espacial da ponte dissulfídica (ROLDAN, 1988). Porém, para exercer seu efeito como varredor de radicais livres, é necessário que assuma a forma reduzida, como ADHL, reação catalisada pela enzima dihidrolipoamida dehidrogenase. A glutathione redutase também é capaz de produzir esta reação, mas seu papel é secundário.

Tem importante papel regulatório em dois sistemas envolvidos na produção de radicais livres: é inibidor, em condições fisiológicas, da síntese de prostaglandinas, e da conversão da xantina-desidrogenase em xantina-oxidase. Esta última é capaz de iniciar o processo que desencadeia dano oxidativo, pois transfere elétrons ao oxigênio, ao invés de NAD^+ .

A ação antioxidante do AT dá-se através de três mecanismos: por remoção direta de radicais livres e quelação de metais tanto pelo AT como pelo ADHL; pela interação do ADHL com outros antioxidantes (PACKER et al., 1995); e pela elevação da concentração intracelular do glutathione que ocorre em células expostas ao AT exógeno (PACKER, 1998). Por isto, é superior a alguns outros antioxidantes, como a *N*-acetilcisteína.

Além da função protetora de dano oxidativo, o AT é um quelante de metais, como o ferro livre, evitando a ocorrência da reação de Fenton ($2 \text{ mM } \text{H}_2\text{O}_2 + 0,2 \text{ mM } \text{FeSO}_4$), propriedade que também lhe permite evitar a

transformação de oxidantes relativamente fracos, como os ânions superóxido e peróxido de hidrogênio em radicais hidroxila, extremamente prejudiciais aos tecidos orgânicos (ROY; PACKER, 1998). OU et al. (1995) demonstraram que a ação do AT como quelante do cobre dispensa sua redução para ADHL para que exerça o efeito antioxidante, ao contrário do que era previamente admitido. Também atua inibindo a oxidação do ácido ascórbico mediada pelo cobre, potencializando sua capacidade antioxidativa. Sua forma reduzida, o ADHL, é capaz de reduzir ubiquinona a ubiquinol pela transferência de um par de elétrons, elevando a capacidade oxidativa da coenzima Q nas biomembranas (NOHL; GILLE, 1998; KOZLOV et al., 1999).

BIEWENGA et al. (1998) demonstraram que o ADHL é capaz de reverter o dano oxidativo de macromoléculas, como a α -1 anti-protease, efeito este que é obtido quando há suplementação terapêutica de ácido lipóico, pois os níveis endógenos de AT e ADHL são baixos.

Outro dos efeitos do AT seria reduzir a peroxidação lipídica de membranas de tecidos neurais, como demonstrou um estudo *in vitro* (NICKANDER et al., 1996). Além disso, também atuaria prevenindo a glicosilação protéica e inibindo a aldose redutase, reduzindo a conversão de glicose e galactose a sorbitol (OU et al., 1996).

O ADHL atua na regeneração da vitamina E, uma substância antioxidante, através de reação sinérgica com o ascorbato. O ADHL é considerado uma molécula com grande capacidade antioxidante, por suas propriedades físico-químicas, pois tem uma porção lipofílica, possuindo uma cadeia com comprimento relativamente curto, características que facilitariam

a aproximação de superfícies de lipoproteínas e membranas. Além disso, seu potencial de óxido-redução é elevado (-320mV), sendo capaz de manter a vitamina C em sua forma reduzida, como ascorbato, o qual também atua como antioxidante.

Especificamente na situação observada no diabetes, na qual a hiperglicemia resulta na inibição por competição do transporte de vitamina C para as células (PACKER, 1994), a suplementação de AT pode aumentar a eficiência do ciclo da vitamina C e conseqüentemente da atividade do ciclo da vitamina E, prevendo-se maior proteção contra a peroxidação lipídica da membrana ou de lipoproteínas mediada por radicais livres. Isto é possível porque o AT é transportado para o meio intracelular pelos ácidos graxos, e é, portanto, independente do transporte de glicose (GRIES; WESSEL, 1993).

Outro ponto de possível atuação do AT seria no bloqueio da produção dos produtos finais da glicosilação avançada (SUZUKI et al., 1991).

SLEPNEVA et al. (1995) observaram que o tratamento com AT inativa a fração microssomal da NADPH-citocromo P₄₅₀, uma importante enzima do sistema oxidativo microssomal, que catalisa a transferência de elétrons do NADPH para o citocromo P₄₅₀, aumentando a capacidade anti-oxidativa desta molécula.

Evidências experimentais demonstram que o tratamento com substâncias anti-oxidantes, entre elas o AT, previnem a progressão das alterações nas conduções sensitivas e motoras observadas em ratos diabéticos, além de melhorar o suprimento sanguíneo neural (CAMERON et

al., 1993; CAMERON et al., 1994; NAGAMATSU et al., 1995; KARASU et al., 1995; SAGARA et al., 1996; LOW et al., 1997; KISHI et al., 1999; STEVENS et al., 2000; CAMERON; COTTER, 2001). SAGARA et al. (1996) administraram N-acetilcisteína, um varredor de radicais livres precursor do glutathione, a ratos com diabetes induzido por estreptozotocina, e observaram redução do declínio da velocidade de condução motora nos animais tratados, além de significativamente inibir a degeneração de fibras nervosas mielinizadas em relação ao grupo controle. STEVENS et al. (2001) demonstraram ações específicas da administração de AT a ratos diabéticos: melhora da velocidade de condução sensitiva, mas não motora, e aumento do estado oxidativo mitocondrial, porém sem correção da depleção energética do nervo. COPPEY et al. (2001) demonstraram que o tratamento de ratos diabéticos com AT, além de melhorar o fluxo sanguíneo endoneural, o relaxamento vascular das arteríolas que suprem o nervo ciático, a atividade da bomba de $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ neste nervo e sua velocidade de condução motora, ainda reduzia a produção de superóxido na aorta, e superóxido e peroxinitrito nas arteríolas responsáveis pelo suprimento do nervo ciático. Dos anti-oxidantes testados, os lipofílicos, como o AT, são mais eficazes que os hidrofílicos, como o glutathione (CAMERON, COTTER, 1994).

O AT previne a inibição da enzima óxido nítrico-sintetase, que, como explicitado anteriormente, ocorre na polineuropatia diabética como consequência da formação excessiva de radicais livres, causando redução do suprimento sanguíneo neural (NAGAMATSU et al., 1995).

A forma de atuação mais importante do AT, no entanto, ainda parece ser como varredor de espécies oxigenadas reativas.

Alguns autores focalizaram-se na atuação do AT como agente hipoglicêmico coadjuvante no tratamento do DM, como ESTRADA et al. (1996), que estudaram como o AT aumentava a captação de glicose no músculo e a disponibilidade de glicose no organismo como um todo em pacientes com DM não-insulino-dependente. O trabalho de JACOB et al. (1995) em modelo experimental resultou em achados semelhantes, quantificando a melhora desta disponibilidade em aproximadamente 50%. Em 1996, JACOB et al. demonstraram aumento da utilização de glicose em aproximadamente 30% em humanos, através da administração parenteral de AT por dez dias. Este efeito sobre o músculo resulta em redução do nível glicêmico, pois o músculo esquelético é o maior tecido responsável pela captação e armazenagem de glicose pós-prandial, e, estando a captação de glicose nos tecidos periféricos alterada no diabetes NID, qualquer substância que eleve a captação de glicose pelo músculo também reduzirá a glicemia. Dados experimentais indicam que este efeito mimetizador da insulina provavelmente ocorre porque o AT utiliza a mesma via sinalizadora que a insulina, sendo, por este motivo, um hipoglicemiante único neste aspecto (JACOB et al., 1999).

RAMRATH et al. (1999) observaram que o AT simula a ação da insulina no transporte cardíaco da glicose, ativando a cascata sinalizadora ao nível da enzima fosfatidilinositol 3-quinase.

Recentemente, MORKUNAITE et al. (2000) exploraram a possibilidade de o ADHL exercer um papel também como substância pró-oxidante na presença de íons ferro, já que ele atua na permeabilidade mitocondrial induzindo a abertura de poros na membrana desta organela, provavelmente pela produção de espécies oxigenadas reativas que exaurem a defesa antioxidante e desencadeiam este mecanismo. O paradoxo da atuação ambígua, ora como anti-oxidante, ora como substância pró-oxidante, é sustentado ainda pela observação de que o ADHL também foi capaz de estimular a produção de ânions superóxido na mitocôndria de fígado de ratos, e por sua ação como estimulador da captação de glicose por adipócitos, através do aumento dos níveis oxidativos (MOINI et al., 2002).

O AT teria supostamente lugar também no tratamento de mitocondriopatias, tomando-se em consideração o trabalho de BARBIROLI et al. (1995), que administraram durante um mês a droga, por via oral, na dose de 600 mg diárias a uma paciente com oftalmoplegia externa progressiva, e observaram aumento da capacidade fosforilativa do tecido cerebral, traduzindo melhora na função mitocondrial através do aumento da disponibilidade energética neste tecido, o que também foi observado em músculo esquelético. Sabe-se que o lipoato facilita a captação de glicose, aumentando a disponibilidade celular de ATP glicolítico e de piruvato para a oxidação mitocondrial, e que o cérebro depende basicamente de glicose para produção de energia, atribuindo-se o efeito positivo do lipoato na captação e utilização de glicose na taxa de biossíntese de ATP (BARBIROLI et al., 1995).

No sistema nervoso central, WOLZ e KRIEGLSTEIN (1995) demonstraram o efeito neuroprotetor do AT em cobaias com isquemia cerebral, pois a administração da droga previamente à provocação da isquemia diminuiu significativamente o volume da área infartada. A capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica possibilita a atuação do AT no SNC. Este efeito neuroprotetor dá-se através do seu grupo tiol, pois este é fundamental na defesa antioxidante de tecidos do sistema nervoso, tanto periférico quanto central (PACKER et al., 1997).

Foi demonstrado que o AT induz crescimento e regeneração de neuritos em células de cultura de neuroblastoma (DIMPFL et al., 1990), provavelmente através de alterações na fluidez da membrana, mediadas por grupos sulfidril desta droga. A ausência nos axônios ou depleção destes grupos, presentes por exemplo no glutathione, é observada em algumas formas de neuropatia periférica, como a induzida experimentalmente por acrilamida. Além disso, a administração de AT *in vivo* e *in vitro* foi capaz de regenerar e manter a integridade da membrana no terminal do nervo (KEMPLAY et al., 1988).

Na intoxicação por chumbo, o AT exerce importante papel antioxidante, já que o estresse oxidativo seria responsável pelos efeitos tóxicos deste metal. Esta função ocorre através do incremento da capacidade antioxidante celular pelo aumento de glutathione (GURER et al., 1999).

A catarata, complicação freqüente do diabetes, é outra afecção na qual há importante atuação do estresse oxidativo, justificando-se portanto a

terapêutica com medicamento antioxidante, como o AT. Esta hipótese foi testada por PACKER (1994) em trabalho com modelos animais, indicando benefício em alguns parâmetros testados, como na menor quantidade detectada de substâncias indicadoras de oxidação protéica e lipídica e maior concentração de glutathione no cristalino dos ratos tratados com AT.

1.7 FARMACOCINÉTICA DO ÁCIDO TIÓTICO

Existem poucos dados disponíveis a respeito da farmacocinética do AT em humanos. Sabe-se que é rapidamente absorvido quando administrado por via oral, e prontamente convertido a ácido dihidrolipóico em vários tecidos do organismo. O ácido dihidrolipóico propriamente dito não é utilizado como droga pela facilidade com que oxida durante sua estocagem, enquanto o AT é um composto bastante estável, que pode ser usado para fins terapêuticos (BIEWENGA et al., 1997). Enzimas celulares como α -cetodehidrogenase e a lipoamida dehidrogenase reduzem o AT a ADHL, utilizando elétrons do NADH na mitocôndria, como na reação que se segue:

No entanto, esta redução também foi observada em eritrócitos, que não possuem mitocôndria. Nestas células, a enzima glutathione redutase, citossólica, é a responsável por esta reação, que então utiliza NADPH

(BIEWENGA et al., 1997). Postula-se que a concentração de mitocôndrias em determinado tecido do organismo é o que determinará, associada à atividade da enzima glutathione redutase, a intensidade com que ocorrerá a redução do α -lipoato (PACKER, 1998). Este fato tem implicações na forma pela qual o AT exógeno é administrado, e poderia servir como meio de atingir um determinado tecido-alvo. Como exemplo, sabe-se que durante o exercício há produção de radicais livres, e que durante a realização do mesmo há uma elevação do conteúdo de lipolisina no músculo esquelético e no tecido hepático, não influenciado pela administração exógena de AT, e sim provavelmente pelo fato de que o exercício aumenta a densidade de mitocôndrias no tecido esquelético (KHANNA et al., 1998). A captação e o acúmulo de ADHL ocorre provavelmente através de enzimas citossólicas e mitocondriais. A detecção e quantificação do AT é obtida através da extração de materiais biológicos em solventes e separação por HPLC com detecção eletroquímica, ou com um eletrodo de ouro e mercúrio (WITT; RÜSTOW, 1998). Estes métodos foram inicialmente utilizados para dosar o nível basal de AT em indivíduos normais, e posteriormente para dosagem plasmática da substância após suplementação oral da mesma.

Verificou-se que a ingestão de alimentos diminui consideravelmente a biodisponibilidade do AT (GLEITER et al., 1996). Após a administração de 200 mg de AT por via oral, a biodisponibilidade do mesmo foi de apenas 25% para R(+) e 20% para S(-). Os locais de absorção mais efetiva do AT administrado por via oral são o duodeno e o jejuno, seguidos do íleo e do cólon, e em proporção aproximadamente 50% menor, o estômago (PETER;

BORBE, 1995). TEICHERT et al. (1998) detectaram grande variabilidade entre os indivíduos em relação ao tempo que a droga demorava para atingir o nível sérico mais alto, tanto para doses de 200 quanto 600 mg oferecidas por via oral. Tanto a baixa biodisponibilidade quanto a meia-vida curta desta droga, seja após administração oral ou endovenosa, indicam que o AT tem alta extração hepática. O principal metabólito plasmático, assim como urinário, é o ácido 4,6-bis (metiltio) hexanoico.

BAKER et al. (1998 e 1999), utilizando um protozoário para dosagens de lipoato, determinaram que 2 horas após ingestão de 200 mg de ADHL ocorre um pico na concentração plasmática, seguida por uma reta descendente que termina em níveis basais em 24 horas.

Há comprovação da relação linear entre a dose administrada e a dosagem plasmática, em quantidades entre 50 e 600 mg de AT (BREITHAUPT-GRÖGLER et al., 1999).

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática foi observado aumento e redução, respectivamente, na concentração sérica de lipoato (BAKER et al., 1998). Na primeira situação, a hipótese é de que ocorreria uma tentativa de suprir as maiores necessidades de antioxidante, enquanto no segundo caso o tecido hepático seria incapaz de sintetizar lipoato.

Não há interação entre AT e alguns hipoglicemiantes, como a glibenclamida e a acarbose, quando administrados concomitantemente (GLEITER et al., 1999), evitando-se a possibilidade de efeito hipoglicemiante potencializado pelo AT. Não há dados sobre a segurança do uso do AT durante o período gestacional.

2. OBJETIVO

Avaliar a evolução da polineuropatia diabética em pacientes não-insulino-dependentes após o uso de ácido tiótico, segundo parâmetros clínicos e neurofisiológicos.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foram estudados 43 pacientes, incluídos por amostragem aleatória, com diabetes melito tipo II no período de novembro de 1997 a dezembro de 2001. A randomização dos doentes foi feita seguindo-se a ordem na qual foram atendidos no ambulatório. O critério adotado para seleção dos doentes foi a presença de polineuropatia periférica ao exame eletroneuromiográfico. Do grupo inicial, 25 tinham polineuropatia periférica diagnosticada clínica e eletroneurograficamente, e os demais tinham exame eletroneurográfico normal. Desta amostra foram extraídos 18 doentes para participarem do estudo, por se adequarem aos critérios pré-estabelecidos de inclusão e exclusão do protocolo.

Foram incluídos pacientes na faixa etária entre 40 e 65 anos, com glicemia de jejum entre 140 e 260 mg/dl, hemoglobina glicosilada menor que 10%, e com polineuropatia periférica de grau leve ou moderado.

Foram critérios de exclusão: pacientes com polineuropatia considerada grave, cujo exame eletroneuromiográfico evidenciava potenciais sensitivos e/ou motores indetermináveis nos membros inferiores ou superiores, visando maior homogeneidade do grupo, assim como possibilidade de reversão da lesão neuropática; pacientes que tivessem sofrido amputação de algum segmento ou de todo o membro, superior ou inferior; os que não apresentaram aderência satisfatória ao protocolo; aqueles com outras doenças ou condições que fossem potencialmente

causa de neuropatia periférica, como etilismo crônico, hipotireoidismo, insuficiência renal, doenças do colágeno, uso de medicamentos, história familiar de neuropatia periférica ou de déficit sensitivo e/ou motor congênito ou de início na infância, como poliomielite. Além disso, não incluímos doentes que apresentassem atrofia ou déficits motores importantes, já que entendemos que uma eventual recuperação é virtualmente impossível quando há degeneração muito importante ou total de fibras nervosas.

Foram excluídos ao longo do estudo cinco pacientes, sendo que quatro abandonaram o tratamento proposto, e um desenvolveu hipotireoidismo durante o 1º. ano de tratamento.

3.2 MÉTODOS

O estudo foi prospectivo, duplo-cego, controlado com placebo, e cruzado, conforme o esquema a seguir:

Os comprimidos com 200 mg de AT eram idênticos aos que continham placebo em relação à cor, forma, tamanho e sabor. A droga e o placebo foram fornecidos pelo laboratório Apsen. A dose diária era de 600 mg, divididos em três tomadas. Os frascos eram previamente numerados, e a cada paciente foi atribuído um número correspondente ao frasco no primeiro ano, e outro no segundo ano, por médico participante do estudo que não fosse qualquer dos examinadores destes doentes. Cada frasco continha 60 comprimidos, suficientes para 1 mês, e a cada trimestre eram fornecidos 3 frascos a cada paciente.

Foram atribuídos escores aos seguintes parâmetros: sintomas, exame neurológico, e eletroneurografia. O questionário sobre sintomas foi baseado no “Michigan Neuropathy Screening Instrument” (MNSI) (FELDMAN et al., 1994), utilizando as perguntas referentes à presença de dor neuropática, hipoestesia e parestesias nos membros inferiores. Este protocolo é mais simplificado e mais facilmente aplicável que o “Neuropathy Symptom Profile” idealizado por DYCK (1984) e utilizado por DYCK et al. (1986) para sua validação especificamente na neuropatia diabética. Foi atribuída a seguinte pontuação para sintomas em cada lado estudado: 3: incapacitantes, 2: persistente, 1: intermitente, e 0: sem sintoma. Como no MNSI, quanto maior o escore, mais intensa é a neuropatia.

A seguir, realizamos a avaliação neurológica, baseada no “Michigan Diabetic Neuropathy Score” (MDNS) (FELDMAN et al., 1994). No exame neurológico foram observados: sensibilidade profunda (palestesia), superficial (filamento de 10 gramas para a tátil e ponta aguda para a

dolorosa), e reflexos (bicipital, patelar e aquileu). O filamento de 10 g de Semmes-Weinstein foi escolhido por representar o instrumento adequado para avaliação da sensibilidade que confere proteção à superfície plantar do pé (LEHMAN et al., 1993). Utilizamos palestésímetro no primeiro metatarso para avaliação da sensibilidade profunda ao invés do diapasão, utilizado no MDNS, por ser este instrumento mais preciso e capaz de fornecer dados quantitativos. Ambas as modalidades de sensibilidade foram classificadas em: 0: normal; 1: hipoestesia (redução parcial), e 2: anestesia (insensibilidade completa). A sensibilidade foi avaliada na porção distal do hálux, em área sem calosidade, através de comparação da mesma região dos dois lados do corpo, entre regiões proximais e distais do mesmo hemicorpo, e entre regiões sintomáticas e normais, conforme DYCK et al (1984).

Os reflexos foram considerados como 0 quando normais, 1 quando hipoativos, e 2 quando abolidos. Os lados direito e esquerdo foram avaliados separadamente, cada um deles contribuindo com uma pontuação, e estes escores foram somados. Os achados ambíguos foram revisados mediante novo exame, e, em caso de dúvida, considerados negativos.

Da mesma forma, a força muscular de segmentos distais dos membros inferiores foi avaliada em relação à capacidade de realização da flexão e dosiflexão do pé e do hálux, pedindo-se ao paciente que realizasse movimento oposto a uma resistência feita pelo examinador. A avaliação neurológica baseou-se também em critérios adotados por GRIFFIN et al. em 1992, e apresentados em conferência patrocinada pela Associação

Americana de Diabetes e Academia Americana de Neurologia, para padronização da avaliação de neuropatia diabética.

Embora as alterações autonômicas sejam extremamente freqüentes em associação com a polineuropatia diabética, não serão aqui discutidas, pois o estudo destes parâmetros não foram incluídos neste trabalho.

O escore máximo possível, na hipótese de uma polineuropatia grave, era de 126 pontos, sendo 18 para sintomas, 24 para força muscular, 12 para reflexos, 12 para sensibilidade, e 60 para eletroneurografia.

A soma dos resultados individuais em escores totais, como sintomas, exame neurológico ou eletroneurografia, foi utilizada neste trabalho porque, na experiência de DYCK et al. (1992), a soma dos valores dos subtestes é mais significativa do que o escore de cada teste individualmente, como por exemplo apenas o escore relativo à velocidade de condução nos nervos medianos.

No grupo controle de indivíduos normais avaliados para validação deste escore (10 indivíduos), a soma dos escores compreendendo sintomas, exame neurológico e exame eletroneurográfico foi zero (0).

A neuropatia foi classificada como leve quando o escore atingido variava entre 1 e 42 pontos, moderada quando entre 43 e 84, e grave quando entre 85 e 126.

Os exames subsidiários considerados foram a glicemia, cujo valor normal no laboratório do Hospital das Clínicas é abaixo ou igual a 110 mg/dl, e a hemoglobina glicosilada, com valor normal entre 4,1 e 6,5% da hemoglobina total, avaliados a cada 3 meses, após dosagem basal.

No início do estudo, e depois a cada 12 meses, além das dosagens acima, foram realizados os seguintes exames laboratoriais: hemograma, sódio, potássio, uréia, creatinina, transaminases glutamo-oxaloacética e glutamo-pirúvica, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, colesterol e triglicérides, proteínas totais, urina I e proteinúria de 24 horas, para fins de controle de reações adversas. Estes exames complementares foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas de São Paulo. Os métodos utilizados foram os seguintes (Tabela 1):

TABELA 1- EXAMES LABORATORIAIS E RESPECTIVOS MÉTODOS

Exame Laboratorial (soro)	Método
Hemograma	automatizado
Transaminase glutamo-oxaloacética	cinético por ultravioleta, com substrato L-aspartato
Transaminase glutamo-pirúvica	cinético por ultravioleta, com substrato L-alanina
Bilirrubinas	colorimétrico com diazotização
Fosfatase alcalina	colorimétrico-enzimático através do substrato P-nitrofenil-fosfato
Glicemia	enzimático, na presença de hexoquinase
Hemoglobina glicosilada	enzimático – imunoensaio por micropartículas
Sódio	eletrodo íon seletivo
Potássio	eletrodo íon seletivo
Uréia	cinético ultravioleta, através da reação da urease
Creatinina	Jaffé sem desproteinização
Colesterol	enzimático colorimétrico
Triglicérides	enzimático colorimétrico
Proteínas totais	turbidimétrico

3.2.1 ELETRONEUROGRAFIA:

Baseamos nosso protocolo de estudo eletrofisiológico no Consenso de San Antonio (ASBURY; PORTE, 1988) e no MDNS (FELDMAN et al., 1994), porém estendendo nossa avaliação para os quatro membros e realizando obrigatoriamente estudo sensitivo do nervo ulnar. Porém, a pontuação no presente estudo não se restringiu a classificar os resultados obtidos como normais ou anormais, e sim optamos por impor uma graduação aos mesmos.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: velocidades de conduções motoras e sensitivas e amplitudes dos potenciais evocados motores e sensitivos. Os valores normais encontram-se nas tabelas 2 a 5. Dois diferentes examinadores realizaram o exame eletroneurográfico destes doentes, sendo o mesmo examinador no início e ao final do estudo.

Os estudos de condução nervosa motora e sensitiva nestes pacientes foram efetuados nos seguintes nervos bilateralmente:

Membro Superior:

1. Mediano:

Condução motora com captação na região tenar e estímulo distal 7 cm acima do eletrodo de captação e proximal na prega cubital.

Condução sensitiva: técnica antidrômica, com captação no II dígito e estímulo no punho.

2. Ulnar:

Condução sensitiva: técnica antidrômica, com captação no V dígito e estímulo no punho.

Membro Inferior:

1. Tibial Posterior:

Condução motora: captação no músculo abductor do hálux e estímulo distal posterior ao maléolo medial e proximal na fossa poplíteia.

2. Sural:

Condução sensitiva: antidrômica com captação na face lateral do pé, a 1/3 da distância entre o maléolo lateral e o calcâneo e estímulo no 1/3 distal posterior da perna.

Foram utilizados eletrodos de superfície para a captação dos potenciais, e eletromiógrafos das marcas Nihon Kodan e Nicolet. A impedância foi medida com impedanciômetro do próprio aparelho, e mantida sempre abaixo de 5000 Ohms (DUMITRU, 1995). Os filtros utilizados foram de 20 Hz e 2 KHz para a condução sensitiva, e 2 Hz e 10 KHz para a condução nervosa motora. As amplitudes foram medidas de pico negativo a pico positivo em todos os potenciais obtidos. A temperatura cutânea foi controlada e mantida sempre acima de 32° C. Quando abaixo desta temperatura, o membro foi aquecido até que a temperatura ideal fosse atingida.

As latências sensitivas e motoras foram medidas sempre no início dos potenciais, tanto nos segmentos distais quanto proximais, para cálculo das velocidades de condução. Quando necessário, em casos de potenciais sensitivos de amplitudes muito reduzidas, a resposta foi promediada, isto é,

somada através de vários estímulos repetidos, removendo-se os ruídos de fundo, para que a definição do potencial ficasse mais evidente.

**TABELA 2- VALORES NORMAIS PARA O EXAME
ELETRONEUROMIOGRÁFICO**

Nervo	Velocidade de condução	Amplitude
Mediano motor	47,0 m/s	7,0±3,0 mV
Tibial posterior motor	47,0 m/s	5,8±1,9 mV
Mediano sensitivo	47,0 m/s	38,5±15,6 µV
Ulnar sensitivo	47,0 m/s	35,0±14,7 µV
Sural	47,0 m/s	17,2±6,7 µV

Os valores normais das velocidades de condução são baseados em resultados do setor de eletromiografia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo – Divisão de Neurologia Clínica, enquanto a padronização das amplitudes é derivada de dados de KIMURA (1989), já que não havia padronização destas no nosso laboratório. Os escores foram atribuídos da seguinte forma no exame eletroneurográfico:

TABELA 3- VELOCIDADE DE CONDUÇÃO MOTORA E SENSITIVA

	≥ 47,0 m/s	35,0 ≥ 46,9 m/s	25,0 ≥ 34,9 m/s	≤24,9 m/s
VCM	0	1	2	3
VCS	0	1	2	3

M/s: metros/segundo

VCM: velocidade de condução motora

VCS: velocidade de condução sensitiva

TABELA 4- AMPLITUDE DO POTENCIAL EVOCADO SENSITIVO

Nervo escore	0	1	2	3
Mediano (µV)	≥ 22	16 a 21	10 a 15	≤ 9
Ulnar (µV)	≥ 17	12 a 16	8 a 11	≤ 7
Sural (µV)	≥ 10	6 a 9	3 a 6	≤ 2

TABELA 5- AMPLITUDE DO POTENCIAL EVOCADO MOTOR

Nervo escor	0	1	2	3
Mediano (mV)	≥ 5,0	4,0 a 4,9	1,5 a 4,8	≤ 1,4
Tibial posterior (mV)	≥ 5,0	4,0 a 4,9	1,5 a 4,8	≤ 1,4

3.2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Foi acrescido 1 ponto ao escore total de sintomas, exame neurológico e eletroneurografia, com fins estatísticos.

Inicialmente, as variáveis foram testadas com relação à aderência à distribuição normal. Os resultados correspondentes às variáveis com aderência adequada foram expressos em médias e desvios-padrão (DP) (exame neurológico e eletroneurografia). Os demais foram expressos como mediana e limites.

As variáveis com aderência adequada à distribuição normal foram testadas com o uso de procedimentos não paramétricos.

Primeiramente, o efeito do tratamento sobre as variáveis-resposta foi testado mediante análise univariada (análise de variância ou teste de Friedman). Em seguida, procurou-se ajustar um modelo discriminante, para tentar identificar possíveis variáveis com diferenças significantes entre indivíduos tratados e não tratados (placebo).

Finalmente, as variáveis-resposta (exame neurológico e eletroneurografia) foram testadas com o objetivo de se identificar possíveis efeitos de variáveis explicativas. Esta etapa foi cumprida procurando-se ajustar um modelo multivariado de regressão (regressão linear múltipla). Após a identificação de variáveis que pudessem estar influenciando a resposta final, tais variáveis foram levadas em conta (covariáveis) a fim de tentar identificar diferenças entre tratados e placebo, agora sem a interferência das mesmas. Estas diferenças foram avaliadas com uso de análise de covariância. Em todos os testes assumiu-se 0,05 como nível de significância.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO ESTUDADO

A idade dos pacientes variou entre 48 e 65 anos, com média de 57 anos e DP de 5,25. Oito deles eram do sexo masculino, e 5 do feminino. Seis pacientes receberam placebo e 7 AT no 1º ano, enquanto 7 receberam placebo e 4 droga no 2º. ano. A duração do diabetes melito foi em média de 12,6 anos para os 13 pacientes estudados, com média de 15,8 anos e DP de 6,94 para o grupo placebo e média de 10,0 anos e DP de 3,60 para o grupo que usou droga no primeiro ano, e no segundo ano média de 10,3 no grupo placebo e 17,5 no grupo droga.

Retinopatia esteve presente em 69,2% dos pacientes, em 100,0% dos que usaram placebo e em apenas 42,8% dos que usaram droga no primeiro ano, e em 25,0% dos que usaram placebo e 75,0% dos que utilizaram droga no segundo ano (Anexo A).

A amostra obtida de pacientes compreendeu indivíduos diabéticos com neuropatia da classe II B, sendo 8 com e 5 sem sintomas, porém todos com alterações no exame clínico e eletrodiagnóstico, segundo o consenso de San Antonio (ASBURY; PORTE, 1988). Ao final do primeiro ano, todos mantiveram-se nesta graduação.

As dosagens de glicemia e hemoglobina glicosilada dos pacientes ao longo dos dois anos de acompanhamento encontram-se nos Anexos H e I. As médias do primeiro ano das glicemias e das taxas de hemoglobina glicosilada de cada doente estudado são as seguintes (Tabela 6):

TABELA 6 – MÉDIAS DE GLICEMIA E HEMOGLOBINA GLICOSILADA DOSADAS A CADA TRIMESTRE

Nome	Glic 1 (média) mg/dl	Glic 2 (média) mg/dl	Glic 3 (média) mg/dl	Hb Glic 1 (média) %	Hb Glic 2 (média) %	Hb Glic 3 (média) %
GS	129,00	131,25	130,10	8,5	10,2	9,4
JIF	249,00	169,67	209,30	11,4	11,6	11,5
LAS	222,25	184,75	203,50	14,2	15,5	14,8
LCC	282,50	145,25	213,87	11,5	10,7	11,1
MAS	198,00	203,50	200,75	10,2	10,2	10,2
MCS	157,00	140,33	149,85	6,8	7,5	7,0
PAN	232,50	263,25	247,87	13,0	13,2	13,1
PS	187,25	193,50	189,33	10,0	8,7	9,5
RSC	155,25	154,50	154,87	8,5	9,2	8,8
SM	174,00	168,50	171,25	8,6	9,3	8,9
STB	125,25	140,00	132,62	10,0	10,5	10,2
OM	250,25	-	250,25	14,5	-	14,5
SFS	82,67	-	82,67	15,4	-	15,4
média	188,0	172,22	179,71	10,9	10,6	11,1

TABELA 7- MÉDIAS DE GLICEMIA E HEMOGLOBINA GLICOSILADA NOS GRUPOS PLACEBO E DROGA

	Placebo 1º. ano	Placebo 2º. ano	Droga 1º. ano	Droga 2º. ano
Glicemia (média) mg/dl	177,53	181,51	197,11	155,98
Hemoglobina glicosilada (média) %	11,2	10,9	10,7	10,0

Notamos nas tabelas 6 e 7 que a média dos controles glicêmicos dos pacientes acompanhados durante o 1º. ano não difere significativamente das médias obtidas no 2º. ano de acompanhamento. Separando-se os pacientes em grupo placebo (azul) e droga (vermelho), observamos que a média total

do primeiro grupo é 177,53, enquanto a do segundo é 197,11 no primeiro ano. No segundo ano, a média do grupo placebo é 181,51, enquanto a do grupo droga é 155,98. Utilizando o *t-test*, calculamos *p* de 0,5678 para o 1º ano, concluindo-se que não há diferença significativa entre a glicemia dos dois grupos, afastando-se portanto a possibilidade de haver influência do melhor controle de nível glicêmico sobre a melhora nos parâmetros avaliados.

A análise estatística dos resultados foi efetuada com os oito pacientes acompanhados durante dois anos que não utilizaram o mesmo tipo de tratamento no primeiro e segundo anos de seguimento. Foi realizada análise univariada em relação aos parâmetros sintoma, exame neurológico e eletroneurografia, comparando-se período basal (1) com placebo (2) e após uso da droga (3) (Gráficos 1, 2 e 7) .

4.2 SINTOMAS

Parestesias foram os sintomas mais comuns nos pacientes no início do estudo (53,8%), sendo que as persistentes foram relatadas em 23,0% dos doentes no início do estudo, e em nenhum nos dois anos seguintes. Foram intermitentes em 30,7% no tempo basal, e 15,3% e 27,2%, respectivamente, no final do primeiro e do segundo ano de estudo (Tabela 8).

A dor neuropática apareceu como sintoma no tempo basal em 46,0% dos diabéticos estudados, e apenas em 15,3% ao final do primeiro ano, e

18,1% ao final do segundo. Esteve presente na forma de queimação, mais freqüentemente, seguida da descrita como cansaço, peso e câimbras.

TABELA 8– NÚMERO DE INDIVÍDUOS QUE APRESENTARAM SINTOMAS SENSITIVOS DE FORMA PERSISTENTE OU INTERMITENTE

Sintoma \ Tempo		t0	t1	t2
Parestesias	Persistente	3 (23,0%)	0	0
	Intermitente	4 (30,7%)	2 (15,3%)	3 (27,2%)
Dor neuropática	Persistente	1 (7,6%)	0	0
	Intermitente	5 (38,4%)	2 (15,3%)	2 (18,1%)
Hipoestesia	Persistente	2 (15,3%)	2 (15,3%)	0
	Intermitente	2 (15,3%)	2 (15,3%)	2 (18,1%)

30,6% dos pacientes relataram hipoestesia quando questionados sobre os sintomas no início do estudo, valor este que permaneceu ao final do primeiro ano, e caiu para 18,1% ao final do estudo.

Dos 6 pacientes com dor neuropática no t0 (MAS, MCS, OM, RSC, SFS e STB, 5 (83,3%) tinham alteração de sensibilidade ao exame neurológico, sendo que 3 apresentavam alteração na ponta aguda e no filamento de 10 g, e 2 na sensibilidade palestésica. Dos 7 pacientes sem dor neuropática, apenas 2 (28,5%) tinham alteração na sensibilidade ao exame neurológico, sendo um na sensibilidade superficial (PS) e um no filamento de 10 gramas e palestesia (LCC).

A variável sintoma não teve distribuição normal, e os dados serão expressos como mediana, sem desvio-padrão. Sua evolução ao longo dos dois anos de estudo é a seguinte (Tabela 9 e Gráfico 1):

TABELA 9– ESCORES DOS SINTOMAS (ACRESCIDOS DE 1 PONTO) NO INÍCIO DO ESTUDO, APÓS USO DE PLACEBO, E APÓS USO DE DROGA

Nome	Início	Placebo	Droga
GS	1	1	1
JIF	1	1	1
LAS	1	2	1
LCC	9	3	5
MCS	5	1	1
PS	9	1	1
SM	1	1	1
STB	7	7	7
Mediana	4,25	2,125	2,25

GRÁFICO 1 – Distribuição dos sintomas no início do estudo (1), após uso de placebo (2), e após uso de droga (3)

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação dos sintomas quando do uso da droga ou do placebo. Foi calculado $p=0,5523$ utilizando-se o teste de Friedman ANOVA não-paramétrico.

4.3 EXAME NEUROLÓGICO:

A força muscular foi normal nos pacientes avaliados em todos os momentos do estudo, revelando que o grau de neuropatia destes doentes não era grave o suficiente para comprometer fibras motoras de forma significativa, restringindo-se ao ou manifestando-se nitidamente apenas no acometimento sensitivo.

A sensibilidade avaliada pela ponta aguda no exame neurológico basal revelou-se normal em 69,2%, diminuída em 30,8% e em nenhum caso abolida. No exame com filamento de 10 gramas, 61,5% dos pacientes tinham esta forma de sensibilidade preservada, 30,7% hipoestesia, e apenas 7,8% (1 paciente), anestesia. 76,9% dos pacientes apresentaram palestesia normal, 15,3% hipopalestesia, e 7,7% apalestesia.

Os dados do exame neurológico adequaram-se à distribuição normal, e são expressos em média e desvio-padrão, na tabela e gráfico seguintes (Tabela 10 e Gráfico 2):

TABELA 10 - ESCORES DO EXAME NEUROLÓGICO (ACRESCIDOS DE 1 PONTO) NO INÍCIO DO ESTUDO, APÓS USO DE PLACEBO, E APÓS USO DE DROGA

Nome	Início	Placebo	Droga
GS	9	3	9
JIF	13	19	19
LAS	13	9	6
LCC	19	23	17
MCS	5	5	11
PS	7	3	5
SM	13	12	9
STB	13	9	11
Média	11,50	10,37	10,87
Desvio padrão	4,37	7,35	4,91

GRÁFICO 2 - Distribuição do escore do exame neurológico no início do estudo (1), após uso de placebo (2), e após uso de droga (3)

O p calculado segundo dados não-paramétricos (0,4169) indica que não foi encontrada diferença entre os grupos estudados quanto ao parâmetro exame neurológico.

Foi então realizada regressão linear com o exame neurológico para averiguar possível efeito da droga sobre estes pacientes:

GRÁFICO 3- Regressão linear simples da variável exame neurológico nos pacientes que fizeram uso de placebo

GRÁFICO 4- Regressão linear simples da variável exame neurológico nos pacientes que fizeram uso de ácido tiótico

Notamos que no gráfico que corresponde aos pacientes que usaram placebo, o atrelamento entre o escore do exame inicial e do final é mais próximo de 1 (0,7232), indicando o grau em que ocorreria a evolução de piora natural destes pacientes (Gráfico 3). Neste gráfico, a relação entre estas duas variáveis (exame neurológico inicial e final) é estatisticamente significativa, com $p=0,0362$. Comparando-se esta reta com a do grupo que fez uso de droga, notamos que o coeficiente de determinação, ou R^2 , reduz-se consideravelmente (0,2295) (Gráfico 4), sugerindo que o escore do exame neurológico inicial passa a ter menor importância na determinação do escore final, e que algum outro fator está exercendo influência sobre o resultado final neste caso, fazendo com que o grau de piora seja menos acentuado ao final do primeiro ano, e este fator diferencial é o uso da droga.

No 2º ano de acompanhamento, a análise de co-variância não foi realizada pelo pequeno número de pacientes no grupo droga - apenas 4.

4.4 CARACTERIZAÇÃO DA POLINEUROPATIA E ELETRONEUROGRAFIA

Estudo da condução nervosa motora com estudo de velocidade e amplitude dos nervos medianos e tibiais posteriores, assim como velocidade de condução e amplitude sensitiva dos nervos medianos, ulnares e surais, foram realizados em todos os doentes do protocolo.

Todos os pacientes apresentavam polineuropatia periférica, sensitiva ou sensitivo-motora (Tabela 12) ao início do estudo.

No início do estudo, todos os 13 pacientes apresentavam polineuropatia de grau leve, e nenhum moderada ou grave, de acordo com classificação já explicitada no item Métodos. Ao final do primeiro ano, onze pacientes tinham polineuropatia leve e dois moderada, mantendo-se apenas 1 destes doentes nesta graduação ao final do 2º ano, e os demais ainda participantes do estudo na intensidade leve (Tabela 11). Observamos que dos dois únicos doentes que passaram de neuropatia leve a moderada do início do estudo ao fim do primeiro ano, um tinha feito uso de placebo (PAN), e um da medicação (LCC). No segundo ano, o paciente LCC, que havia feito uso de placebo, manteve-se nesta graduação, enquanto o paciente PAN, que também havia feito uso de placebo, passou a neuropatia de leve intensidade.

TABELA 11 – ESCORES TOTAIS PARA GRADUAÇÃO DA INTENSIDADE DA NEUROPATIA

Paciente	Início		Fim do 1º. Ano		Fim do 2º. ano	
	Pontos	Intensidade	Pontos	Intensidade	Pontos	Intensidade
GS	14	L	6	L	12	L
JIF	19	L	36	L	38	L
LAS	19	L	26	L	26	L
LCC	40	L	50	M	53	M
MAS	26	L	22	L	22	L
MCS	23	L	18	L	12	L
OM	20	L	30	L	-	-
PAN	29	L	46	M	35	L
PS	26	L	8	L	18	L
RSC	24	L	15	L	18	L
SFS	18	L	24	L	-	-
SM	18	L	11	L	9	L
STB	24	L	29	L	30	L
Média	25,0		24,7		24,8	

L: leve

M: moderada

azul: placebo

vermelho: ácido tiótico

TABELA 12 – TOPOGRAFIA E TIPO DE POLINEUROPATIA E PRESENÇA DE MONONEURITE ASSOCIADA

<i>Nome</i>	<i>Idade</i>	<i>Topografia</i>	<i>Tipo</i>	<i>Mononeurite</i>
GS	59	MMII	S	TC
JIF	58	4MM	SM	-
LAS	50	MMII	SM	-
LCC	50	4MM	S	-
MAS	54	MMII	S	TC
MCS	48	4MM	SM	-
OM	60	MMII	S	TC
PS	57	4MM	S	-
PAN	62	MMII	SM	TC
RSC	65	4 MM	SM	TC
SFS	59	MMII	S	-
SM	63	MMII	S	-
STB	56	MMII	S	TC

4MM- quatro membros

MMII- membros inferiores

S: sensitiva

S-M: sensitivo-motora

TC: síndrome do túnel do carpo

A polineuropatia acometeu os quatro membros em 38,5% dos pacientes, e apenas os membros inferiores em 61,5%, segundo os dados eletroneurográficos. Os membros superiores isoladamente não foram acometidos em nenhum doente, como já era esperado nesta forma de neuropatia periférica. 38,5% dos pacientes apresentavam neuropatia sensitivo-motora, e 61,5% apenas sensitiva.

Mononeuropatia superimposta à polineuropatia foi observada em 46,1% dos pacientes, sendo que em todos estes casos a compressão foi do nervo mediano no punho - síndrome do túnel do carpo. Observamos que esta porcentagem de acometimento isolado de nervos poderia eventualmente ser até maior, porém algumas compressões podem ter sido

encobertas pela presença de polineuropatia, como no paciente LCC, com acometimento apenas sensitivo em membros inferiores, porém com alteração sensitiva dos nervos ulnares e medianos, não sendo possível, neste caso, diferenciar entre compressão isolada e confluyente destes nervos, ou polineuropatia.

TABELA 13- PORCENTAGEM DE PACIENTES COM RESPECTIVAS ALTERAÇÕES ELETRONEUROGRÁFICAS

Topografia ENG	<i>Condução motora</i>		<i>Condução sensitiva</i>	
	<i>Redução Velocidade</i>	<i>Redução amplitude</i>	<i>Redução Velocidade</i>	<i>Redução amplitude</i>
<i>membros inferiores</i>	6	0	11	12
<i>também em membros superiores</i>	3	-	6	3
<i>membros superiores</i>	-	1	-	1
Total (pacientes)	6	1	11	13

Houve redução da velocidade de condução motora em 46,1% dos doentes estudados, da sensitiva em 84,6%, queda na amplitude dos potenciais evocados sensitivos em 100%, e motores em apenas 1 paciente (7,7%) no exame eletroneurográfico realizado no início deste estudo. Neste último caso a redução ocorreu apenas no nervo mediano, caracterizando uma síndrome do túnel do carpo, observamos que a maioria dos doentes tinha alteração na condução sensitiva, tanto na amplitude do potencial

evocado quanto na velocidade de condução, ao início do estudo (Tabela 13).

Notamos ainda que em todos os pacientes com acometimento polineuropático dos membros superiores os membros inferiores também estavam alterados (Tabela 12).

TABELA 14- ESCORES DE SINTOMAS E ELETRONEUROGRAFIA NO t0

Nome	Idade	T DM	Intensidade da sintomatologia (de acordo com escore)	ENG			
				A	V	T1	T2
GS	59	20	0	2	2	4	6
JIF	58	27	0	1	4	5	7
LAS	50	8	0	2	4	6	7
LCC	50	8	8	5	2	7	22
MAS	54	10	6	3	2	5	12
MCS	48	6	4	6	5	11	15
OM	60	17	8	2	1	3	4
PS	57	12	8	2	4	6	17
PAN	62	16	0	2	2	4	12
RSC	65	9	4	2	4	6	14
SFS	59	8	2	2	0	2	2
SM	63	14	0	0	2	2	6
STB	56	10	6	2	2	4	6
Total				31	34	65	130
Média				2,38	2,61	5	10

TDM: tempo de evolução do diabetes melito

A: soma dos escores das amplitudes obtidas entre os nervos dos membros inferiores estudados (tibiais posteriores e surais)

V: soma dos escores das velocidades obtidas entre os nervos dos membros inferiores estudados (tibiais posteriores e surais)

T1: total dos escores somados das amplitudes e velocidades apenas nos membros inferiores

T2: total dos escores somados das amplitudes e velocidades nos quatro membros

Na Tabela 14 o escore das anormalidades eletroneurográficas é descrito especificando-se quantitativamente as anormalidades na

amplitude e na velocidade de condução. Notamos que mesmo somando-se alterações motoras e sensitivas, aferidas pelo exame dos nervos tibial posterior e sural, respectivamente, mantemos a mesma conclusão constatada na Tabela 13: quantitativamente, a redução na velocidade de condução ocorre paralelamente à queda na amplitude dos potenciais evocados, indicando a ocorrência de desmielinização concomitante à degeneração axonal na maioria dos casos, embora observando-se particularmente cada paciente possa ser notada ocasionalmente preponderância de um ou outro padrão eletroneurográfico, e, conseqüentemente, de padrão de alteração patológica do nervo.

Notamos, porém, na Tabela 14, que, entre os pacientes sintomáticos (LCC, MAS, MCS, OM, PS, RSC, SFS, STB), a queda na amplitude dos potenciais, ou seja, o índice de degeneração axonal, é em geral superior ao de redução de velocidade, ou de desmielinização. Já entre os pacientes assintomáticos no início do estudo (GS, JIF, LAS, PAN e SM), a alteração na velocidade de condução é mais intensa do que ou semelhante à redução na amplitude do potencial. Este achado poderia sugerir que a presença de sintoma corresponderia diretamente ao grau de degeneração axonal, sendo mais provável que o paciente que apresentasse apenas redução na velocidade, ou desmielinização em grau proporcionalmente maior ao de degeneração axonal, tivesse menos sintomas, ou se mantivesse assintomático.

**TABELA 15- ESCORES DE SINTOMAS E ELETRONEUROGRAFIA
NO t1**

<i>Nome</i>	<i>Idade</i>	<i>T DM</i>	<i>Intensidade da sintomatologia (de acordo com escore)</i>	<i>ENG</i>
				<i>T</i>
GS	59	20	0	4
JIF	58	27	0	18
LAS	50	8	0	21
LCC	50	8	4	30
MAS	54	10	0	14
MCS	48	6	0	8
OM	60	17	0	32
PS	57	12	0	4
PAN	62	16	4	11
RSC	65	9	0	0
SFS	59	8	6	12
SM	63	14	2	11
STB	56	10	5	4
Total			21	169
Média			1,61	13

T: total dos escores somados das amplitudes e velocidades nos quatro membros

Verificamos se há correlação entre a intensidade do sintoma e do exame eletroneurográfico, no tempo basal e após 1 ano de estudo, com teste não paramétrico, utilizando os dados das tabelas 14 e 15, acrescidos de 1 ponto, e obtivemos, através do teste de Spearman Rho, $p=0,6226$ e $p=0,8611$, respectivamente, para estes dois períodos (Gráficos 5 e 6), indicando não haver correlação entre estas duas variáveis.

GRÁFICOS 5 E 6— Teste de correlação de Spearman Rho entre escore de sintomas e exame eletroneurográfico no início do estudo (A) e ao final do primeiro ano (B).

A

B

Observamos, assim, que não há necessariamente correspondência entre a presença ou intensidade dos sintomas e o grau de alteração eletroneurográfica, notando-se que mesmo pacientes assintomáticos podem apresentar anormalidades significativas no exame eletrofisiológico (pacientes GS, JIF, LAS e PAN), e que, por outro lado, pacientes com sintomatologia mais exacerbada podem não ter anormalidades tão expressivas na eletroneurografia (pacientes MAS, OM e STB), sendo que alguns altos valores de escores eletroneurográficos são devidos a alterações de nervos isolados em membros superiores. No caso dos pacientes LCC e PS, o acometimento é polineuropático nos quatro membros (Tabela 13), porém as maiores alterações são encontradas nos membros superiores.

Os resultados do exame eletroneurográfico ajustaram-se à distribuição normal, e serão expressos em média e desvio-padrão. A

evolução desta variável de acordo com o uso da droga ou placebo é expressa nas tabelas e gráficos a seguir (Tabela 16 e Gráfico 7):

TABELA 16- ESCORES DO EXAME ELETRONEUROGRÁFICO (ACRESCIDOS DE 1 PONTO) NO INÍCIO DO ESTUDO, APÓS USO DE PLACEBO, E APÓS USO DE DROGA

Nome	Início	Placebo	Droga
GS	7	5	5
JIF	8	19	21
LAS	8	18	22
LCC	23	30	31
MCS	16	9	9
PS	13	17	5
SM	7	1	2
STB	7	17	14
Média	11,12	14,50	13,62
Desvio padrão	5,84	9,16	10,22

GRÁFICO 7 - Distribuição do escore do exame eletroneurográfico no início do estudo (1), após uso de placebo (2), e após uso de droga (3)

O p calculado foi de 0,8825 (não-paramétrico), não sendo significativamente diferente entre os grupos placebo e droga.

Realizamos a seguir análise multivariada discriminante, através da discriminação linear de Fisher em relação aos dados do início e do final do 1º. ano de estudo, utilizando os seguintes procedimentos: dividindo o escore final dos sintomas pelo inicial (S_2/S_1), subtraindo o escore de sintomas final do inicial (ΔS), subtraindo (ΔExN) e dividindo (ExN_2/ExN_1) os valores do exame neurológico, dividindo o escore eletroneurográfico ao final do 1º. ano pelo inicial (ENG_2/ENG_1), subtraindo o final do inicial (ΔENG) e somando escores de sintomas com exame neurológico e eletroneurografia ($S+ExN+ENG$). Não foi observada diferença entre os grupos placebo e droga em nenhum destes procedimentos ($p= 0,8435$) (Tabela 17).

**TABELA 17- ESCORES MODIFICADOS PARA ANÁLISE MULTIVARIADA
DISCRIMINANTE COM VALORES DO INÍCIO E FINAL DO 1º.
ANO**

Nome	ExN + ENG	S+ExN + ENG	Δ S	Δ ExN	Δ ENG	S2/S1	ExN2/ ExN1	ENG2/ ENG1
GS	8	9	0	-6	-2	1	0,33	0,71
JIF	38	39	0	6	11	1	1,46	2,38
LAS	28	29	0	-7	14	1	0,46	2,75
LCC	48	53	-4	-2	8	0,56	0,89	1,35
MAS	24	25	-6	0	2	0,14	1	1,15
MCS	20	21	-4	6	-7	0,2	2,2	0,56
PAN	48	49	0	2	15	1	1,15	1,83
PS	10	11	-8	-2	-8	0,11	0,71	0,38
RSC	13	18	0	-6	-3	1	0,14	0,8
SM	13	14	0	-1	-6	1	0,92	0,14
STB	25	32	0	-2	7	1	0,85	2
OM	30	33	-6	8	8	0,33	1,89	2,6
SFS	22	27	2	2	2	1,67	1,13	1,67
média	25,10	27,60	-2	-0,15	3,15	0,77	1,01	1,40

Observamos que o resultado médio do escore da eletroneurografia de todos os 13 pacientes, entre o início do estudo e o final do 1º. ano, e dos 11 pacientes restantes ao final do 2º. ano, conjuntamente, foi progressivamente pior em relação ao período anterior (Gráfico 8 e tabela 18).

GRÁFICO 8- Evolução da média dos escores eletroneurográficos ao longo do tempo (1- basal; 2- fim 1º. ano; 3- fim do 2º. ano)

Estudou-se a relação entre as variáveis glicemia e hemoglobina glicosilada e sua evolução ao longo do tratamento observando-se se houve interferência destes parâmetros no resultado dos escores dos sintomas, exame neurológico e exame eletroneurográfico (Tabelas 18, 19 e 20).

TABELA 18- RELAÇÃO ENTRE ENG INICIAL E AO FINAL DO PRIMEIRO ANO, MÉDIA DAS GLICEMIAS E HEMOGLOBINAS GLICOSILADAS

Nome	Idade	ENG t0	ENG t1	Glicemia (média)	Hemoglobina glicosilada (média)
GS	59	7	5	129,00	8,57
JIF	58	8	19	249,00	11,43
LAS	50	8	22	222,25	14,25
LCC	50	23	31	282,50	11,55
MAS	54	13	15	198,00	10,25
MCS	48	16	9	157,00	6,85
OM	63	5	13	250,25	14,50
PAN	60	18	33	232,50	13,00
PS	57	13	5	187,25	10,00
RSC	62	15	12	155,25	8,55
SFS	56	3	5	82,67	15,43
SM	65	7	1	174,00	8,63
STB	59	7	14	125,25	10,00
Media		11	14,1	190,33	11,16

Considerando-se que a média das hemoglobinas glicosiladas de todos os pacientes no 1º. ano foi de 11,16, com DP de 4,29, separamos os pacientes entre aqueles com melhor controle e aqueles com pior controle glicêmico, aferido pela hemoglobina glicosilada. Verificamos qual a correlação entre a eletroneurografia inicial e a do final do 1º. ano no grupo com melhor glicêmico, ou seja, aquele com hemoglobina glicosilada abaixo de ou igual a 11,1%, efetuando o mesmo com os pacientes com pior controle glicêmico, ou seja, aqueles com hemoglobina glicosilada acima de 11,2% (Tabelas 19 e 20).

TABELA 19- RELAÇÃO ENTRE ENG INICIAL E AO FINAL DO PRIMEIRO ANO NO GRUPO COM MELHOR CONTROLE GLICÊMICO

Nome	Idade	ENG t0	ENG t1	Glicemia (média)	Hemoglobina glicosilada (média)
GS	59	7	5	129,00	8,57
MAS	54	13	15	198,00	10,25
MCS	48	16	9	157,00	6,85
PS	57	13	5	187,25	10,00
RSC	62	15	12	155,25	8,55
SM	65	7	1	174,00	8,63
STB	59	7	14	125,25	10,00
média		11,1	8,7	160,80	8,97

TABELA 20- RELAÇÃO ENTRE ENG INICIAL E AO FINAL DO PRIMEIRO ANO NO GRUPO COM PIOR CONTROLE GLICÊMICO

Nome	Idade	ENG t0	ENG t1	Glicemia (média)	Hemoglobina glicosilada (média)
JIF	58	8	19	249,00	11,43
LAS	50	8	22	222,25	14,25
LCC	50	23	31	282,50	11,55
PAN	60	18	33	232,50	13,00
OM	63	5	13	250,25	14,50
SFS	56	3	5	82,67	15,43
média		10,8	20,5	219,86	13,36

Observamos nas tabelas 19 e 20 que os níveis de hemoglobina glicosilada exercem importante influência sobre a evolução da polineuropatia diabética, numa relação diretamente proporcional, à medida que a média inicial dos escores eletroneurográficos era semelhante nos pacientes

placebo e droga, porém torna-se muito maior naqueles pacientes com pior controle glicêmico, quando aferido pela média da dosagem de hemoglobina glicosilada. A correlação foi estatisticamente significativa entre a hemoglobina glicosilada e a eletroneurografia ao final do primeiro ano ($p=0,0021$). Esta relação pode ser expressa na seguinte equação:

$$\text{ENG}_{\text{final}} = -26,32 + 1,34 \text{ ENG}_{\text{inicial}} + 2,33 \text{ Hb glicosilada}.$$

Assim, verificou-se que o resultado da ENG ao final do primeiro ano dependia também do escore da ENG inicial.

A análise de co-variância, ou teste de regressão linear comum, foi aplicada para avaliação da relação, ao longo do 1º. ano de tratamento, entre o exame ENG inicial e o final, quanto à semelhança da progressão do quadro nos pacientes tratados com droga e naqueles que receberam placebo. Obteve-se uma reta que indica uma tendência a menor progressão de piora do escore eletroneurográfico nos pacientes que fizeram uso de droga (Gráficos 9 e 10)

GRÁFICO 9- Regressão linear simples da variável eletroneurografia nos pacientes que fizeram uso de AT

GRÁFICO 10- Regressão linear simples da variável eletroneurografia nos pacientes que fizeram uso de placebo

Notamos que no gráfico que corresponde aos pacientes que usaram placebo, o atrelamento entre o escore do exame inicial e do final é mais próximo de 1 (0,7244) (Gráfico 10), indicando o grau em que ocorreria a evolução de piora natural destes pacientes. Neste caso, $p=0,031$, ou seja, a

relação entre a eletroneurografia inicial e aquela ao final do 1º. ano é significativa. Comparando-se esta reta com a do grupo que fez uso de droga, notamos que o coeficiente de determinação, ou R^2 , reduz-se consideravelmente (0,1424) (Gráfico 9), sugerindo que o escore eletroneurográfico inicial passa a ter menor importância na determinação do escore final, e que algum outro fator está exercendo influência sobre o resultado final neste caso, fazendo com que o grau de piora seja menos acentuado ao final do primeiro ano, e este fator diferencial é o uso da droga.

4.5 EFEITOS COLATERAIS:

Efeitos adversos foram observados em 15,3% dos pacientes (SF no 1º. ano e LAS no 2º. ano), e em todos estes casos a substância utilizada foi placebo. Estes efeitos foram os seguintes: coceira nas mãos e câimbras intensas, respectivamente, relacionadas no tempo ao uso da substância. Laboratorialmente observamos elevação importante de transaminases em paciente (SF) que fazia uso de placebo, atribuída a estatina utilizada concomitantemente.

Nenhum dos doentes que utilizaram ácido tiótico apresentou qualquer efeito colateral na dose administrada de 600 mg ao dia por via oral, fracionada em 3 tomadas.

5. DISCUSSÃO

Todos os pacientes integrantes deste estudo tinham mais de dez anos de evolução de diabetes, sustentando a observação de que pacientes com maior tempo de duração da doença têm maior probabilidade de desenvolver complicações, entre elas a polineuropatia periférica (PIRART, 1978). O estudo conduzido pelo DCCT em 1988 demonstrou que havia correlação positiva entre menor velocidade de condução nos nervos mediano e fibular, maior duração do diabetes e maior idade do paciente.

Retinopatia, outra complicação freqüentemente observada no DM, atingiu aproximadamente 70% dos diabéticos deste estudo. Isto está em conformidade com o que foi observado por PIRART (1978). Este autor sugere que é mais provável encontrar neuropatia em paciente com retinopatia e nefropatia do que em outro sem estas complicações, reforçando a possibilidade de uma base patogênica comum às complicações desta afecção (WINDEBANK; McEVOY, 1995).

Encontramos acometimento das modalidades sensitivas superficiais (tátil e dolorosa) e profunda (palestésica) em proporções quase iguais, pouco menor para a profunda: 30,7%, 38,4% e 23,0%, considerando-se dor, tato e palestesia, respectivamente. Este achado concorda com THOMAS e GRIFFIN (1995), que descrevem anormalidades em todas as formas de sensibilidade, enfatizando que as formas de sensibilidade mediadas por fibras finas - dor e temperatura - são as primeiras a serem acometidas. GUY et al. (1985) compararam o número de vezes em que eram observadas alterações na temperatura ou na sensibilidade vibratória, e concluíram que a primeira era acometida mais freqüentemente que a segunda, em alguns

casos isoladamente, enquanto a segunda em nenhum caso esteve seletivamente alterada na PD. O fato de 76,9% dos pacientes não apresentarem alteração na sensibilidade vibratória é coerente com o acometimento mais tardio desta modalidade de sensibilidade, como nos grupos acompanhados por ZIEGLER et al. (1991a), nos quais os pacientes DID com níveis elevados de hemoglobina glicosilada apresentaram, após cinco anos de acompanhamento, mais alterações em sensibilidade térmica e velocidade de condução, porém não na discriminação vibratória.

Em relação ao tipo de fibra nervosa envolvida, sabe-se que pacientes com dor neuropática têm maior tendência a apresentarem alterações sensitivas relativas a fibras de menor calibre, portanto, estão mais propensos a desenvolverem hipoestesia da modalidade térmica, enquanto nos pacientes sem dor neuropática mais freqüentemente são observadas alterações sensitivas táteis e artrestésicas ou palestésicas, referentes a fibras de maior calibre. Nossos pacientes apresentaram comprometimento praticamente equivalente de algumas modalidades de sensibilidade superficial (dor e tátil) e profunda (palestésica). Nossos pacientes com dor neuropática apresentaram alterações ao exame neurológico de sensibilidade nas modalidades dolorosa e tátil em 50% deles e na profunda em 33,3%, porém o fato a ser ressaltado é o de que, dos pacientes com dor, 83,3% tinham alteração ao exame objetivo da sensibilidade, enquanto dos sem dor, apenas 28,5%, indicando que a dor neuropática pode ser um parâmetro que eventualmente seja capaz de predizer a anormalidade no exame neurológico da sensibilidade (Anexo D).

A frequência com que é diagnosticada a PD é influenciada por vários fatores, pois muitos dos parâmetros utilizados para sua avaliação são bastante subjetivos, inespecíficos, enquanto outros são pouco sensíveis, como os sintomas neuropáticos, alteração de reflexos profundos e de sensibilidade, respectivamente.

O estudo multicêntrico realizado pelo DCCT em 1988, que excluía pacientes com polineuropatia periférica grave, demonstrou que a anormalidade detectada em pacientes com polineuropatia diabética foi em 37% apenas de sinais neurológicos, sendo em 28% apenas alteração em reflexos miotáticos profundos; sinais e reflexos em 18%, com minoria dos indivíduos com sintomas somente (6%), ou 10% em combinação com outros achados. Nossos dados corroboram esses resultados, nos quais quase 40% dos pacientes têm alterações ao exame neurológico e estudo eletrofisiológico, mesmo assintomáticos, indicando que talvez na maioria dos doentes a sintomatologia apareça quando a lesão nervosa esteja em fase mais avançada, e que talvez mecanismos compensatórios em fases iniciais consigam inibir a manifestação dos sintomas.

Como notamos, pode ser observada anormalidade no exame neurológico na ausência de sintomas, pois o escore referente à sintomatologia foi zero em alguns dos pacientes, inclusive naqueles com maior grau de comprometimento neuropático, avaliado pelos exames neurológico e eletroneurográfico, como nos pacientes LAS, JIF e PAN. Este é um fato já bem demonstrado por vários autores (THOMAS; OCHOA, 1984 e CLAUS et al., 1993), concluindo-se que a gravidade dos sintomas pode

não refletir a magnitude da lesão da fibra nervosa (WILBOURN, 1993). Este fato foi também demonstrado no nosso grupo de doentes, como mostrado nas tabelas 14 e 15 e nos gráficos 5 e 6, nos quais não obtivemos correlação alguma entre intensidade dos sintomas e exame eletroneurográfico. A análise dos sintomas tem peso relativo na avaliação da intensidade da PD, pois aqueles positivos, como parestesias e dores neuropáticas, não têm necessariamente correlação com o grau de perda de fibras nervosa, e sim com o de regeneração das mesmas. Estes achados sugerem que talvez pacientes diabéticos devam periodicamente ser submetidos a avaliação neurológica e exame eletroneurográfico, mesmo que assintomáticos, para que a detecção do acometimento neuropático possa ser feita precocemente, evitando assim a morbidade dela decorrente.

Mesmo quando presentes, sintomas como dores e parestesias são comuns a várias afecções, neurológicas ou não, o que os torna pouco específicos. Além disso, a presença de sintomas espontâneos como estes pode tornar difícil a discriminação entre estímulos externos e internos, aumentando a imprecisão da avaliação neurológica (DYCK et al., 1984).

Os reflexos miotáticos, apesar de serem dados concretos do exame neurológico, têm baixa especificidade, pois sabe-se que a frequência de redução ou abolição de reflexos profundos é superior a 5% na população de indivíduos saudáveis acima de 50 anos (DYCK et al., 1995), tornando mesmo esta parte objetiva do exame neurológico relativamente inconclusiva quando analisada isoladamente.

É consenso que a quantificação da força muscular tem valor limitado na avaliação da neuropatia diabética, pois paresia ou paralisia surgem apenas em fase tardia da mesma, e em geral restrita à musculatura intrínseca dos pés, a qual optamos por estudar no nosso protocolo. Nossos pacientes não apresentaram déficit motor ao exame neurológico nestes segmentos, por terem neuropatia de grau não tão avançado, porém 38,5% dos pacientes tinham alterações leves à condução motora no exame eletroneurográfico.

No período de seguimento destes doentes não foi observada nenhuma ocorrência de outras formas de neuropatias focais, como oftalmoplegia ou amiotrofia diabética, demonstrando que estas são relativamente raras, mesmo tratando-se de pacientes NID.

Pela subjetividade e relativamente baixa especificidade, a avaliação clínica da neuropatia diabética necessita de confirmação através de métodos mais objetivos, como o estudo eletrofisiológico. Além disso, os déficits clínicos são parâmetros com maior variabilidade inter-examinadores que os estudos de condução nervosa (ASBURY; PORTE, 1992), e por isso devem ser secundários ou ter menor peso que estes últimos. Como o exame eletroneuromiográfico pode ser alterado mesmo na ausência de sintomas e sinais no exame neurológico, sendo estes casos classificados como neuropatia subclínica, BRAUNE (1997) sugere que a velocidade de condução deva ser avaliada em todos os diabéticos, mesmo aqueles sem sintomas neuropáticos, para detecção da polineuropatia periférica ainda em estágio inicial. Neste trabalho não incluímos nenhum doente sem alteração

ao exame neurológico ou eletrofisiológico, embora 38,4% fossem assintomáticos .

À abordagem eletrodiagnóstica foi atribuído maior peso em nossa avaliação, pois é uma metodologia sensível, relativamente específica, e com boa reprodutibilidade (ASBURY; PORTE, 1988), como demonstra nossa avaliação estatística, em relação ao diagnóstico e estadiamento da polineuropatia diabética, além de objetiva e particularmente útil na detecção de neuropatia subclínica (DYCK et al., 1992). Estes autores recomendam a avaliação de nervos sensitivos e motores, em membros superiores e inferiores. Verifica-se que há correlação bastante significativa entre a densidade de fibras do nervo sural e a velocidade de condução do mesmo e a amplitude do potencial evocado sensitivo (SIMA et al., 1992).

Até 1991, a reprodutibilidade do exame eletroneuromiográfico era conhecida apenas em nervos normais, porém não naqueles alterados (CHAUDHRY et al., 1991). Sabe-se que é razoavelmente constante na medida de amplitudes, especialmente na análise de grupos, mesmo que possa haver variação considerável na avaliação do mesmo indivíduo em intervalos de tempo relativamente curtos. As velocidades de condução têm boa reprodutibilidade para um mesmo indivíduo, e melhor na avaliação de grupos. Em 1994, CHAUDHRY et al. (1994) analisaram a variabilidade inter e intra-examinador na avaliação da condução nervosa em pacientes com neuropatia diabética, e concluíram que quando este estudo é realizado por apenas um examinador em estudos longitudinais, a reprodutibilidade dos

resultados é aceitável, enquanto o mesmo não ocorre quando há mais de um examinador envolvido.

Nos estudos eletroneurográficos, notamos que a polineuropatia sensitivo-motora foi mais comum proporcionalmente entre os pacientes com acometimento dos quatro membros do que entre aqueles com alteração isolada nos membros inferiores (Tabela 13), o que corrobora a observação de que o déficit motor surge quando a neuropatia encontra-se mais avançada, tendo atingido também os membros superiores (ALBERS et al., 1996).

Nossos resultados (Tabela 12) evidenciam que houve na maioria dos casos redução tanto na velocidade de condução sensitiva quanto queda na amplitude dos potenciais sensitivos, concordando com a descrição clássica da polineuropatia diabética, tipicamente de predomínio sensitivo, e com acometimento desmielizante e axonal concomitante.

Concordando com a hipótese de que a sintomatologia tem maior correlação com a queda nas amplitudes dos potenciais evocados-degeneração axonal- do que com a redução das velocidades, o que indicaria desmielinização, observamos que os pacientes com escore mais elevado têm mais alteração nas amplitudes dos potenciais do que aqueles com redução nas velocidades (Tabela 13).

As polineuropatias, em geral, e especificamente a diabética, podem ter acometimento isolado de nervos superimposto à neuropatia mais difusa (THOMAS; OCHOA, 1984), como consequência ou não de maior suscetibilidade à compressão, como é o caso da síndrome do túnel do carpo

(GILLIATT; WILLISON, 1962), com acometimento do nervo mediano no punho, ou do nervo fibular na cabeça da fíbula, citando duas das mononeurites mais freqüentemente observadas em pacientes diabéticos.

Entre os nossos pacientes, observamos compressão do nervo mediano em quase metade dos doentes estudados (46,1%), corroborando a idéia de que o nervo mediano não deve ser usado isoladamente como parâmetro de anormalidade de condução nervosa em membros superiores em estudos clínicos, pois a presença de síndrome do túnel do carpo poderia afetar a observação dos resultados em geral (DYCK et al., 1992).

Para minimizar o peso destes possíveis acometimentos, que podem resultar em conclusões enganosas quando analisamos a evolução de polineuropatias, estudamos, além da condução sensitiva do nervo mediano, a do ulnar também, e optamos por excluir a avaliação motora do nervo fibular, e manter apenas a do nervo tibial posterior nos membros inferiores. Este último nervo, além disso, está sujeito a grandes variações entre os indivíduos, inclusive entre pessoas normais, devido ao local de captação, que é o músculo extensor curto dos dedos, bastante suscetível a traumas locais e atrofia, alterando a amplitude e até mesmo falseando a medida da velocidade de condução motora do nervo fibular.

Havia uma corrente que não responsabilizava a hiperglicemia como causa principal de algumas complicações diabéticas (SANTIAGO, 1986), entre elas a neuropatia, ressaltando que o vínculo entre o nível glicêmico e complicações estava mais bem estabelecido na nefropatia e retinopatia, mas não suficientemente definido em relação à neuropatia.

Epidemiologicamente, no estudo realizado pelo DCCT (1988), as menores velocidades de condução nos nervos mediano e fibular foram observadas em pacientes com maior índice de hemoglobina glicosilada, concordando com nossa avaliação em relação à dependência da hemoglobina glicosilada no resultado eletroneurográfico.

O “Committee on Health Care Issues” (1985) abordou a relação entre controle glicêmico e desenvolvimento de polineuropatia ressaltando que há quatro linhas de evidências sugerindo que a instalação e a progressão da mesma podem estar relacionadas ao controle glicêmico: a existência de estudos retrospectivos que demonstram que pacientes com glicemias elevadas tendem a desenvolver complicações mais precoce e intensamente do que aqueles com melhor controle; a melhora em alguns aspectos da neuropatia - velocidade de condução motora, resistência à isquemia e limiar de sensibilidade vibratória - em pacientes que iniciam o tratamento do diabetes; a verificação da melhora da velocidade de condução motora em pacientes diabéticos NID ser inversamente proporcional aos índices de hemoglobina glicosilada e glicemia de jejum, e estudos nos quais a manipulação de apenas uma variável, a glicemia, exerceu efeito sobre a intensidade da neuropatia periférica.

É, portanto, fundamental observarmos a evolução do nível glicêmico concomitantemente à progressão, regressão ou estabilização da neuropatia periférica, já que é sabido que a redução da glicemia pode por si só melhorar a sintomatologia apresentada (BOULTON et al., 1982), e que o controle rígido dos níveis glicêmicos pode até atuar como profilático às complicações

diabéticas, como a polineuropatia (DCCT, 1993; DCCT, 1995; LIPNICK; LEE, 1996). No primeiro destes trabalhos, pacientes diabéticos ID sem e com retinopatia foram acompanhados durante 5 anos, divididos em dois grupos: aquele submetidos a controle intensivo e rigoroso da glicemia, com várias aplicações diárias de insulina, ou com bomba de insulina, e outro grupo com terapia convencional, com aplicação diária de duas doses de insulina, observando-se que as taxas de polineuropatia periférica no primeiro grupo foram de 3 e 7%, e de 10 e 16% no segundo. O mesmo ocorreu em relação às outras duas importantes complicações acompanhadas: retinopatia e nefropatia (DCCT, 1993).

TRONI et al. (1984) demonstraram que a redução da hiperglicemia melhora rapidamente a velocidade de condução nervosa, e GRAF et al. (1981), que a velocidade de condução dos nervos motores aumentava à medida que a hiperglicemia era corrigida, comportamento não observado na velocidade de condução sensitiva, mas que de qualquer forma sustenta, ainda que parcialmente, a base metabólica da neuropatia diabética. Nosso estudo estatístico demonstra que não há diferença significativa entre os dois grupos de pacientes quanto às variáveis glicemia ou hemoglobina glicosilada, afastando a possibilidade de qualquer melhora poder ser atribuída a melhor controle glicêmico de um dos grupos.

Um fato a ser considerado é a inacessibilidade do exame eletroneurográfico às fibras nervosas de menor calibre (GILLIATT; WILLISON, 1962), o que na prática, em estudos clínicos, poderia justificar melhoras apenas modestas nos resultados eletrofisiológicos, enquanto

resultados de maior impacto são obtidos em relação à sintomatologia. Além disso, sabe-se que a avaliação clínica através do exame neurológico tem pouco valor na análise de resultado de tratamento, pois, uma vez anormal, apresenta baixa sensibilidade frente a mudanças no quadro neuropático.

Verificamos que o impacto das alterações referentes à melhora dos sintomas da neuropatia periférica ocorreu especialmente no primeiro ano de tratamento, enquanto no decorrer do segundo ano as mesmas foram mais modestas, o que poderia ser justificado pelo efeito inicial do acompanhamento e tratamento dos pacientes. De qualquer maneira, todos os pacientes com sintomas neuropáticos apresentaram valores no escore mais alterados no tempo basal do que no término do primeiro ou segundo ano, o que poderia ser justificado pelo fato de que a sintomatologia é um parâmetro subjetivo, e alguns indivíduos poderiam ser alvo do efeito placebo apenas por estarem sob acompanhamento constante. O dado mais consistente é a ausência de parestesias e dores neuropáticas persistentes ao final do primeiro e do segundo ano de acompanhamento, enquanto estas taxas eram de 23,0 e 7,6%, respectivamente, no início do estudo. Analogamente, as parestesias e dores neuropáticas intermitentes também foram menos freqüentes entre os pacientes nestes períodos em relação ao tempo basal. O mesmo praticamente não ocorre em relação à hipoestesia, e uma possível explicação seria o fato de, apesar deste dado ainda comportar um pouco de subjetividade na sua avaliação, ser mais objetivo do que os dois parâmetros anteriores, talvez eliminando uma parcela de eventual efeito placebo.

Especialmente em relação ao efeito placebo em quadros dolorosos, estima-se que seja devido a vários fatores, entre eles redução da ansiedade pela administração de substância, e a uma resposta condicionada a associações repetidas com um estímulo condicionado, como por exemplo tamanho e cor dos comprimidos (POLLO et al., 2001).

Até o momento, a terapêutica da polineuropatia diabética restringe-se à detecção precoce, controle glicêmico, e profilaxia das complicações secundárias da neuropatia. A busca por tratamentos eficazes capazes de reverter o quadro neuropático motivou a realização de diversos estudos clínicos com drogas que atuassem especificamente sobre as anormalidades metabólicas e bioquímicas relacionadas à patogenia da polineuropatia diabética, como redução da hiperatividade da via dos polióis através dos inibidores da aldose redutase e a redução do estresse oxidativo com os agentes antioxidantes (GRIES, 1995). Outro foco terapêutico concentra-se na manipulação do fluxo sanguíneo endoneural, através de vasodilatadores como bloqueadores de canais de Ca^{++} e antagonistas adrenérgicos α -1, embora estes resultados sejam favoráveis apenas no diabetes experimental (CAMERON; COTTER, 1993).

De maneira geral, a análise da metodologia empregada em 38 dos principais trabalhos relativos ao tratamento da neuropatia diabética revelou que a maioria tem falhas importantes, limitando a validade das conclusões em vários deles (CAVALIERE et al., 1994). As principais críticas são: curto período de tratamento, recrutamento de pacientes com quadros graves de neuropatia, emprego exclusivo de avaliações clínicas – sintomas e exame

neuroológico – e não de métodos objetivos na avaliação de seus resultados, sendo estes considerados parâmetros menos suscetíveis a variação entre uma medida e outra.

Algumas medicações foram empregadas na tentativa de tratamento da neuropatia diabética, como os inibidores da aldose redutase, porém com resultados controversos entre os trabalhos realizados. Os investigadores do “Sorbinil Retinopathy Trial Research Group” (1993) acompanharam 497 diabéticos ID durante 2 anos, administrando um inibidor da aldose redutase - sorbinil - a um contingente de doentes e placebo ao outro, e concluíram que não houve diferença entre os dois grupos quanto à progressão dos sintomas e sinais neuropáticos, sendo que aproximadamente 30% destes pacientes apresentaram piora da neuropatia ao final do estudo, além de terem sido observadas graves reações de hipersensibilidade em alguns deles.

JUDZEWITSCH et al. (1983) constataram que o uso de sorbinil por nove semanas foi capaz de aumentar a velocidade de condução de nervos motores em relação ao grupo placebo, e, embora fosse estatisticamente significativa, esta diferença não foi superior a 1,56 m/s para nenhum destes nervos, postulando que a disfunção do nervo periférico na neuropatia diabética tem componentes reversíveis e irreversíveis, e finalmente sugerem que o grau de reversibilidade da alteração funcional do nervo depende da duração e intensidade da anormalidade metabólica. TRONI et al. (1983) conduziram trabalho em que examinam a possibilidade de reversão das alterações de condução nervosa, através da medida do reflexo H, durante correção a curto (6 horas de normoglicemia) e a longo prazo (6 meses de

infusão contínua de insulina) da glicemia, concluindo que ao menos em parte a redução da condução deriva de anormalidades reversíveis e não estruturais. GREENE (1988) também postula que a interrupção das anormalidades bioquímicas na neuropatia diabética seria capaz de conduzir não somente à estabilização, mas também à reversão parcial do quadro. DYCK e O'BRIEN (1989) sugeriram que um grau significativo de alteração na velocidade de condução seria no mínimo de 2 a 3 m/s, e JAKOBSEN e SIDENIUS (1994) observaram que o controle glicêmico rígido por si só pode elevar a velocidade de condução do nervo em 2 a 4 m/s em poucas semanas, portanto os estudos clínicos com drogas que visem o tratamento da neuropatia diabética devem mostrar aumentos maiores que esses valores na velocidade de condução para que possam ser considerados significativos. Várias outras críticas foram feitas a este trabalho, inclusive a de que variações de pelo menos 5% na velocidade de condução podem ser encontradas no mesmo indivíduo quando estudado repetidamente, e que alterações na temperatura do nervo de um grau centígrado podem reduzir a velocidade em até 2 m/s, fatos que invalidariam o resultado de JUDZEWITSCH et al. (1983) (YOUNG et al., 1983).

Parece pouco provável que as alterações funcionais explicadas pela teoria dos polióis sejam suficientes para justificar a presença de um quadro de neuropatia francamente instalado, em lesões estruturais com perda de fibras no nervo periférico e sintomatologia exuberante, porém podem bastar para justificar alterações metabólicas na função do mesmo, de caráter apenas transitório e potencialmente reversíveis.

Em vista do papel desempenhado pelos radicais livres na fisiopatologia da polineuropatia diabética, seria esperado que os medicamentos antioxidantes fossem relevantes no tratamento da mesma.

Os radicais livres têm sido implicados em dezenas de doenças nos seres humanos, porém seu real papel tem sido discutido. HALLIWELL (1994) acredita que o dano oxidativo é apenas a consequência do dano tecidual, e não a causa deste, tendo sido várias vezes demonstrado que o dano tecidual de qualquer causa resulta em estresse oxidativo, que então sim poderia contribuir para agravar a lesão do tecido. Não significaria, necessariamente, que a agressão oxidativa seja o fator causal primário no desencadeamento da doença.

O tratamento antioxidante conjugando AT e ácido gama-linoléico foi administrado a ratos diabéticos, observando-se que a administração conjunta destas substâncias atenuava a redução da velocidade de condução motora e sensitiva, assim como a quantidade de fator de crescimento neural e substância P, o que não ocorria quando da administração de AT 100mg/kg isoladamente, a não ser com o fator de crescimento neural (HOUNSOM et al., 1998). A base para tal proposta terapêutica é o defeito na conversão do ácido linoléico para gama-linoléico no diabetes pela enzima δ -6 desaturase.

Outro agente antioxidante testado experimentalmente em ratos é o glutathione, porém foi obtido no grupo de ratos tratados sucesso apenas profilático, sendo as velocidades de condução significativamente maiores no grupo tratado com glutathione em relação ao placebo, e não melhora na

velocidade de condução motora quando da neuropatia já instalada (BRAVENBOER et al., 1992).

Os estudos conhecidos até o início deste protocolo haviam analisado os efeitos do ácido tiótico por prazos mais curtos, de algumas semanas (ZIEGLER et al., 1995; SCHULZ et al., 1986; JÖRG et al., 1988; SACHSE e WILLMS, 1980) ou poucos meses (ZIEGLER; GRIES, 1997).

A tabela 21 resume os principais estudos clínicos realizados com AT.

TABELA 21- ESTUDOS CLÍNICOS COM ÁCIDO TIÓTICO

Ano	Autor	Dose	Número de pacientes	Duração
1959	Bock; Schneeweiss	30-60 mg EV	31	5-29 dias
1961	Von Schreiber	100 mg EV	20	7-10 dias
1975	Klein	100-200 mg VO	100	3-21 dias
1975	Schwick	200 mg EV/IM 100-150 mg VO	109	17-21 dias
1980	Sachse; Willms	300 mg VO	10	3 semanas
1980	Sachse; Willms	200 mg EV	10	3 semanas
1988	Jörg et al.	600 mg VO	35	84 dias
1989	Reschke et al.	400 mg EV 400 mg VO	31	1 mês 6 meses
1989	Delcker et al.	400 mg EV 400 mg VO	25	1 mês 6 meses
1993	Ziegler et al.	600 mg EV 600 mg VO	23	3 semanas 15 semanas
1993	Kähler et al.	600 mg VO 300 mg VO	80	2 semanas 3 meses
1995	Ziegler et al. (ALADIN)	100/600/1200 mg EV	328	21 dias
1997	Ziegler; Gries (DEKAN)	800 mg VO	73	4 meses
1999	Reljanovic et al. (ALADIN II)	600/1200 mg EV	65	2 anos
1999	Ziegler et al. (ALADIN III)	600 mg EV 600 mg VO	167	3 semanas 6 meses
1999	Ruhnau et al.	600 mg VO	24	3 semanas
1999	Strokov et al.	600 mg EV	40	21 dias

VO- via oral

EV- endovenoso

Em 1959 BOCK e SCHNEEWEISS (apud BIEWENGA et al., 1997) estudaram 31 pacientes nos quais administraram 60 mg de AT por via endovenosa, avaliando se havia melhora da dor neuropática, sem grupo controle, e após 4 a 5 dias de tratamento observaram melhora do sintoma em 19, abolição do mesmo em 6, e ausência de alteração em outros 6. Dois

anos mais tarde, o mesmo tipo de estudo foi conduzido por VON SCHREIBER (1961) em 20 doentes, aplicando 100 mg de AT por 7 a 10 dias, e observando redução de intensidade das parestesias e dores neuropáticas. Em 1975 foi concebida a preparação oral do AT, e KLEIN (1975), estudando 100 pacientes, concluiu que a administração de 100 e 200 mg de AT por via oral também era capaz de reduzir os sintomas acima no prazo de 3 a 21 dias. Também em 1975, SCHWICK (apud BIEWENGA, 1997) tentou a administração parenteral por 10 dias seguida da oral por mais 7 a 21 dias, também observando melhora nestes parâmetros. Estudo duplo-cego ou com grupo placebo também não foi realizado nestes dois últimos trabalhos. Em 1980 SACHSE e WILLMS administraram durante 3 semanas 300 mg de AT por via oral a 10 pacientes, desta vez com grupo controle e estudo duplo-cego, concluindo que não havia mudança significativa em parâmetros como exame neurológico, sintomas neuropáticos e condução nervosa. Por outro lado, a administração parenteral de 200 mg de AT por 3 semanas, em estudo feito pelos mesmos autores (SACHSE; WILLMS, 1980), porém sem grupo controle, melhorava os sintomas destes pacientes. Em 1988 JÖRG et al. não observaram diferença significativa entre o grupo placebo e o que recebeu AT por via oral na dose de 600 mg por 12 semanas em relação ao estudo da condução dos nervos medianos e surais de 35 doentes. Seguiram-se três estudos (RESCHKE et al., 1989 apud ZIEGLER; GRIES, 1997; DELCKER et al., 1989 apud BIEWENGA et al., 1997; e ZIEGLER et al., 1993) semelhantes entre si, já que utilizavam o AT por via endovenosa num período inicial, e posteriormente administravam-no por via

oral, ainda coincidindo no fato de usarem vitamina B como placebo, porém sem serem estudos duplo-cego. Foram estudados respectivamente 31, 25 e 23 doentes, por 7 meses nos dois primeiros e 18 semanas no terceiro, também resultando apenas em melhora dos sintomas. KÄHLER et al., em 1993, apesar do maior número de pacientes estudados - 80 -, não utilizaram tratamento no seu grupo controle, tendo usado doses de 600 seguidas de 300 mg por via oral, por 3 meses, resultando em melhora restrita aos sintomas neuropáticos. Em 1995, ZIEGLER et al. trataram 328 pacientes com 100, 600 ou 1200 mg de AT endovenoso ou placebo por 20 dias, observando melhora significativa em relação ao grupo placebo no que concerne à sintomatologia em membros inferiores no grupo que fez uso de 600 mg ao dia. Neste trabalho o ácido tiótico foi administrado por via endovenosa, o que é pouco viável para o seu uso rotineiro. Além disso, foram avaliados apenas os sintomas dos pacientes, sendo que a presença de neuropatia não foi efetivamente confirmada através de exame subsidiário. Estes autores concluíram que a infusão de AT por via endovenosa, na doses de 600 mg ao dia durante 3 semanas foi mais eficaz que o placebo em diminuir a sintomatologia da neuropatia periférica. Este estudo foi continuado por 6 meses (ZIEGLER et al., 1999a), porém com 600 mg três vezes ao dia por via oral, comparado com placebo. Ainda os parâmetros avaliados foram os sintomas - dor, queimação, parestesias e formigamentos - pelo "Total Symptom Score", e o exame neurológico através do "Neuropathy Impairment Score" (ZIEGLER et al., 1999a). Nesta segunda etapa os autores concluíram que não houve qualquer efeito do AT sobre os sintomas,

porém a evolução dos déficits neurológicos foi favorável, sem que houvesse reações adversas significativas.

Em 1997 o mesmo autor analisou especificamente a evolução da neuropatia autonômica, determinada pela análise da variabilidade da frequência cardíaca, após o uso por 4 meses de 800 mg de AT por via oral, notando melhora neste parâmetro. Um estudo foi conduzido por RUHNAU et al. (1999) por apenas 3 semanas, tendo administrado 600 mg por via oral ao dia para 12 pacientes, com grupo controle, havendo concluído que havia melhora neste período dos sintomas, quando aferidos pelo “Hamburg Pain Adjective List” e do exame neurológico, avaliado através do NDS. O ALADIN II (ácido alfa-lipóico na neuropatia diabética) foi conduzido por RELJANOVIC et al. (1999) durante dois anos, sendo multicêntrico, duplo-cego e randomizado, em 65 pacientes, avaliando três tipos de regimes terapêuticos: 1) 600 mg de AT 2 vezes ao dia; 2) 600 mg de AT mais placebo, e 3) placebo. O tratamento foi iniciado com a aplicação endovenosa destas substâncias, antes do início da sua administração por via oral. Foram avaliados o grau de incapacidade da neuropatia através do “Neuropathy Disability Score” (NDS), e alguns parâmetros eletroneurográficos, como as velocidades e amplitudes dos nervos surais, a velocidade de condução motora do nervo tibial posterior, e sua latência distal, concluindo-se que foram observadas alterações estatisticamente significativas apenas na velocidade de condução do nervo sural, mas não na do nervo tibial posterior nem no NDS. Este trabalho excluiu os dados de 104 pacientes, que segundo os autores tinham resultados eletroneurográficos muito discrepantes. Estes

valores, quando incluídos, não haviam concorrido para demonstrar diferença entre os grupos placebo e os que fizeram uso da droga. Este estudo não avaliou a evolução dos sintomas dos doentes. STROKOV et al. (1999) obtiveram melhora significativa em sintomas, parâmetros eletroneuromiográficos e indicadores de estresse oxidativo após uso de 600 mg de AT administrados por via parenteral por 21 dias, sendo este um estudo controlado com placebo, porém não duplo-cego. Este fator pode ter influenciado os resultados obtidos, já que melhora no escore eletroneuromiográfico dificilmente podem ser obtidas em apenas 21 dias.

É pouco provável que, mesmo diante um medicamento eficaz, haja modificação significativa nos parâmetros eletroneurográficos, que são os mais objetivos na avaliação da neuropatia periférica, exceto pela diferença esperada inter e intra-examinador ao longo do tempo. Isto foi demonstrado no estudo de YOUNG et al. (1983), em relação ao uso de inibidor da aldose redutase, verificando-se que após várias semanas de tratamento não havia modificação nas velocidades de condução nervosa. Da mesma forma, o uso de placebo não produziu deterioração eletroneurográfica significativa mesmo após 1 ano (ZIEGLER et al., 1991b). Por outro lado, os sintomas parecem responder mais rapidamente, em algumas semanas, às alterações da condição neuropática (YOUNG et al., 1983).

Outro estudo com administração por via oral foi conduzido por SCHULZ et al. (1986), com dose de 200 mg ao dia por duas semanas, notando-se que não havia ocorrido melhora nos sintomas, porém melhora significativa nos tempos de latências motoras distais dos nervos mediano,

fibular e tibial posterior em relação ao placebo. Em contrapartida, JÖRG et al. (1988) administraram 600 mg de AT ao dia por via oral, e não verificaram qualquer diferença nos parâmetros eletroneurográficos - velocidade de condução sensitiva, amplitudes dos potenciais evocados e resistência à isquemia. A mesma ausência de resultados foi demonstrada por SACHSE e WILLMS (1980), que utilizaram a dose de 300 mg ao dia por via oral, e estudaram a intensidade dos sintomas, velocidade de condução sensitiva, e o limiar para sensibilidade vibratória.

Optamos pela dose de 600 mg diárias no nosso protocolo, baseados em resultados prévios obtidos com o uso dessa droga. No estudo de ZIEGLER et al. (1995), três doses foram testadas (100, 600 e 1200 mg ao dia), sendo observado que a administração de 100 mg ao dia não causava efeito superior ao placebo, e que a dose de 1200 mg estava associada com maior chance de efeitos colaterais, sem ganho significativo na sua eficácia. No cômputo geral, os principais trabalhos envolvendo a administração do AT concluíram que o mesmo é capaz de reduzir a intensidade de sintomas neuropáticos, especialmente dor e parestesias, porém não de mudar os demais parâmetros analisados, como a condução nervosa e o exame neurológico.

Apesar do pequeno número de doentes analisados, graças a critérios de inclusão e exclusão rígidos, e ao longo período de estudo, nossos resultados são compatíveis com uma expectativa realista do resultado de um tratamento para neuropatia diabética, segundo a qual haveria estabilização ou retardo na evolução da mesma. Foi demonstrado que em pacientes com

neuropatia a taxa de redução da velocidade de condução motora é em média de 1,0 m/s ao ano. Pressupondo que um tratamento seja capaz de impedir que esta piora ocorra, são então necessários 2 ou 3 anos para que houvesse uma alteração significativa no valor da VCM (DYCK et al., 1997).

Embora não tenhamos observado diferença estatisticamente significativa quando da análise univariada em relação aos dois grupos estudados (Tabelas 9, 10 e 16), placebo e controle, notamos que o ritmo de progressão da neuropatia periférica, ao final de um ano de acompanhamento, quando analisados os parâmetros eletroneurográficos e exame neurológico, foi menor no grupo que fez uso de AT (Gráficos 3, 4, 6 e 7). Este resultado foi obtido quando eliminamos outros fatores que poderiam eventualmente influenciar o resultado final, como por exemplo, as medidas obtidas no exame eletroneurográfico inicial. Este resultado pode ser constatado no nosso trabalho, e não nos demais publicados na literatura, pois o prazo de seguimento dos nossos doentes foi maior que o dos demais estudos. Esta tendência obtida na nossa amostragem de pacientes provavelmente confirmar-se-ia se o número de pacientes acompanhados fosse maior.

O nosso segundo ano de estudo não comportou uma análise de co-variância, como o primeiro, pois o grupo de pacientes que tomaram droga reduziu-se a quatro doentes apenas, não sendo esta uma amostra suficiente para este tipo de estudo.

Dois pacientes apresentaram regressão da polineuropatia sensitiva ao exame eletroneurográfico nos membros inferiores (SM e PS), sendo que o

primeiro fez uso de placebo, e o segundo, de AT. O primeiro paciente apresentava apenas leve redução na velocidade de condução sensitiva, enquanto o segundo apresentava também pequena queda na amplitude, traduzindo degeneração de fibras nervosas sensitivas, o que pode indicar que em casos com alterações menos intensas do nervo periférico o AT pode agir como coadjuvante na regressão da polineuropatia periférica. Sugerimos que neste caso o processo de regeneração das fibras nervosas, ou pelo menos de parte delas, tenha sido suficientemente rápido e eficiente para que a reparação do nervo possa ter ocorrido. Reversão de anormalidades à condução nervosa e de sintomas sensitivos é descrita em casos conhecidos como “neuropatia hiperglicêmica”, nos quais admite-se que a hiperglicemia por si só ou uma alteração metabólica a ela diretamente relacionada, quando presente, possam alterar a condução dos canais de K^+ , responsáveis pela geração de impulsos ectópicos e ocorrência de sintomas sensitivos, potencialmente reversíveis quando da correção do distúrbio metabólico (THOMAS, 1999). No entanto, os pacientes SM e PS mantiveram suas glicemias relativamente estáveis ao longo deste estudo: média de 171,25 mg/dl com DP de 21,0 e média de 189,3 mg/dl com DP de 30,9, respectivamente para SM e PS.

Das pacientes acompanhadas apenas por um ano (SF e OM), uma abandonou o acompanhamento por quadro depressivo importante, que já havia se manifestado anteriormente, e outra por atribuir efeitos colaterais-cãimbras- de forte intensidade à substância administrada, embora posteriormente fosse revelado que esta paciente fazia uso de placebo.

Não foram notificados efeitos adversos pelos pacientes que fizeram uso da droga no nosso estudo, e sim naqueles que utilizaram placebo, o que pode ser devido à pequena amostra de doentes, e mesmo ao pequeno índice de efeitos colaterais do ácido tiótico, conforme descrito em outros trabalhos já realizados com esta substância (ZIEGLER et al., 1995; TEICHERT et al., 1998). Os primeiros autores notaram cefaléia, náusea e vômitos, sendo estes os únicos sintomas atribuídos ao uso do AT, e, mesmo assim, quase restritos aos casos nos quais a dose administrada foi de 1200 mg ao dia. Reações alérgicas cutâneas também foram descritas em humanos. Já TEICHERT et al. (1998) administraram 200 e 600 mg por via oral a 12 indivíduos, e não observaram nenhum efeito colateral nos mesmos em nenhuma destas doses. Verificamos elevação de transaminases em uma paciente à qual foi administrado placebo (SF), que porém fazia uso concomitante de medicação contendo estatina para controle de hipercolesterolemia.

Os resultados obtidos não corroboram a teoria de que os antioxidantes possam reverter, parcial ou totalmente, a neuropatia diabética quando já instalada, o que poderia ser explicado por dois motivos: em primeiro lugar, os radicais livres exerceriam papel deletério não como causa primária da disfunção, e sim como participantes do estresse oxidativo, o qual seria a via final comum a vários processos patogénéticos. A terapêutica antioxidante teria, então, função como retardadora da progressão, evitando que o dano à estrutura neural se agravasse num ritmo maior, e não como terapia curativa, que pudesse atuar como agente para reverter a lesão

nervosa. Em segundo lugar, a lesão axonal, com degeneração walleriana, quando importante, é um processo tido como irreversível, conforme o que é observado nas lesões isquêmicas, ou de regressão extremamente lenta, desde que o processo causal tenha sido removido. Assim, o que seria verificado quando da melhora do quadro na eletroneurografia pela recuperação das amplitudes, não ocorreria, pois o processo primário (hiperglicemia e lesão vascular), continuaria em andamento, exigindo que a regressão do quadro ocorresse num ritmo maior que o de dano. Inicialmente, a atividade regenerativa do nervo é profusa, porém após um certo período passa a ser insuficiente, talvez pela própria manutenção do mecanismo patogénético do diabetes, tornando o ambiente intraneural pouco favorável ao crescimento das fibras nervosas. Sobrepondo-se a estes fatores, sabe-se que a restauração completa da função muscular é possível se o processo de reinervação for estabelecido dentro de 12 meses após a lesão, tornando-se progressivamente menos satisfatória quanto mais tempo decorrer da mesma. Por outro lado, se existe uma base para acreditarmos que a alteração eletroneurográfica (redução na velocidade de condução, e não alteração de amplitude) seria reversível, reside no fato de que alterações na velocidade de condução não necessariamente refletem alterações estruturais no nervo periférico, como na neuropatia urêmica, na qual, ao menos em parte, a diminuição da velocidade de condução é devida às disfunções metabólicas no axolema, e não a alterações estruturais do nervo.

Conclui-se, portanto, que em neuropatias nas quais há predomínio de padrão lesional desmielinizante, há maior chance de reversão do quadro do

que em neuropatias com acometimento axonal, nas quais, se a causa é reversível, em geral a recuperação está associada com regeneração axonal e reinervação colateral da população de axônios sobreviventes. Neste tipo de afecção, a restauração da função é lenta e freqüentemente incompleta (THOMAS; OCHOA, 1984).

O AT poderia, então, agir na fase de instalação da ND, atuando como agente coadjuvante na redução da glicemia e reduzindo o estresse oxidativo, contribuindo para atenuar o ritmo de progressão da mesma (Figura 2).

Figura 2- Possíveis pontos de atuação do ácido tiótico na patogenia da neuropatia diabética

A expectativa de reversibilidade da lesão neuropática parece remota quando analisamos as alterações patológicas do nervo periférico. A consequência da alteração manutenção do edema das regiões nodais e paranodais é a desmielinização paranodal e redução na quantidade de canais de Na^+ na região nodal, lesão esta dificilmente reversível, pois

quando há perda destes canais, mesmo que haja correção das alterações metabólicas, não há restauração da sua distribuição fisiológica de maneira adequada, prejudicando a função do nodo de Ranvier e a integridade estrutural da fibra nervosa. Além disso, pacientes com DNID apresentam também lesões sugestivas de componentes isquêmicos.

Idealmente, o estudo morfológico do nervo periférico é realizado como marcador da evolução da lesão nervosa, como no estudo de SIMA et al. (1988), que analisou amostras de nervos surais obtidas em tempo basal e após um ano de tratamento com inibidor da aldose redutase, comparados com placebo, e demonstraram aumento na porcentagem de fibras mielinizadas em processo de regeneração. Não há, até o momento, trabalho semelhante que tenha utilizado AT como agente antioxidante.

Propomos que os medicamentos antioxidantes sejam utilizados como opção profilática, tanto em relação à instalação da neuropatia periférica quanto em pacientes já neuropatas, evitando que a progressão do quadro seja tão acelerada. Para tanto, estudos prospectivos poderiam ser projetados em pacientes sem neuropatia, que fizessem uso de terapêutica antioxidante, com grupo controle, sendo observado se a instalação do quadro nos primeiros é mais tardia que nos últimos. Da mesma forma, um estudo que avaliasse o ritmo de progressão em pacientes neuropatas, com e sem medicamentos antioxidantes, seria também de grande valia quanto à perspectiva de uso desta droga em pacientes diabéticos.

6. CONCLUSÃO

O uso do ácido tiótico não melhora a intensidade da polineuropatia periférica no paciente diabético, porém foi demonstrado que pode concorrer para diminuir o ritmo de progressão da piora da mesma, quando aferida pelo exame eletroneurográfico, influenciando sua evolução, independentemente da variação glicêmica.

7. ANEXOS

ANEXO A – CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE PACIENTES

<i>Paciente</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>T DM (anos)</i>	<i>T sintoma (anos)</i>	<i>Retinopatia</i>	<i>Doenças ou condições mórbidas associadas</i>	<i>Hipoglicemiante</i>	<i>Dose de Insulina (unidades)</i>
GS	59	20	assintomático	S	gastrite, hiperprolactinemia	Glib, Metf, Clorpr	0
JIF	58	27	assintomático	S	-	Clorpr	40
LAS	50	8	assintomático	S	HAS	Clorpr	43+10
LCC	50	8	1	S	HAS, Ico, ICC, hipercolesterolemia	Gluciformina, Glib	60+25
MAS	54	10	3	S	HAS, ICC, gastrite	Gluciformina, Glib	50
MCS	48	6	1	N	-	Clorpr, Glib	30
OM	60	17	5	S	HAS, ICo	Glib, Clorpr	40+20
PS	57	12	2	N	-	Gliclazida	0
PAN	62	16	assintomático	S	HAS, Ico, catarata	Clorpr, Glib, Metf	55+30
RSC	65	9	7	N	HAS, gota	Glib	
SFS	59	8	não sabe	S	-	Clorpr	50+36
SM	63	14	assintomático	S	ICo, gastrite, úlcera gástrica	Glib, Ac, Clorpr, Glipizida	
STB	56	10	3	N	HAS, hipercolesterolemia	Metf, Glib	52+30

Legenda:

T DM: tempo de evolução do diabetes melito até início do estudo

T sintoma: tempo de início dos sintomas neuropáticos

Outros: doenças ou condições mórbidas concomitantes

ICo: insuficiência coronariana

HAS: hipertensão arterial sistêmica

ICC: insuficiência cardíaca congestiva

Ac: acarbose

Glib: glibenclamida

Metf: metformina

Clorpr: clorpropamida

ANEXO B - RESULTADO DOS ESCORES E IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES QUE RECEBERAM PLACEBO E/OU ÁCIDO TIÓTICO

				Início (<i>t0</i>)			1º. ano (<i>t1</i>)			2º. ano (<i>t2</i>)		
Nome	Registro	Sexo	Idade	Sintomas	ExN	ENG	Sintomas	ExN	ENG	Sintomas	ExN	ENG
GS	3158731D	M	59	0	8	6	0	2	4	0	8	4
JIF	2868965B	M	58	0	12	7	0	18	18	0	18	20
LAS	2839357G	M	50	0	12	7	0	5	21	1	8	17
LCC	5149755A	M	50	8	18	22	4	16	30	2	22	29
MAS	3147944A	F	54	6	8	12	0	8	14	0	6	16
MCS	3300950C	M	48	4	4	15	0	10	8	0	4	8
OM	2102422I	M	63	8	8	4	2	16	12	-	-	-
PAN	2510132E	F	60	0	12	17	0	14	32	2	14	19
PS	8594934I	M	57	8	6	12	0	4	4	0	2	16
RSC	2376695K	M	62	4	6	14	4	0	11	0	5	13
SFS	2814205J	F	56	2	14	2	4	16	4	-	-	-
SM	2393438D	F	65	0	12	6	0	11	0	0	8	1
STB	2979601G	F	59	6	12	6	6	10	13	6	8	16

placebo-azul

ácido tiótico-vermelho

ExN – exame neurológico

ENG- eletroneurografia

ANEXO C – ESCORES OBTIDOS NA AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS NO INÍCIO (T0), AO TÉRMINO DO PRIMEIRO ANO (T1) E AO FINAL DO SEGUNDO ANO (T2) DE ESTUDO

Nome	Registro	Idade	Sexo	Sintomas																							
				Parestesias						Dor Neuropática						Hipoestesia						Escore total					
				E			D			E			D			E			D								
				t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2			
GS	3158731D	59	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
JIF	2868965B	58	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
LAS	2839357G	50	M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
LCC	5149755A	50	M	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	2	2	1	8	4	2				
MAS	3147944A	54	F	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	6	0	2			
MCS	3300950C	48	M	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0			
OM	2102422I	60	F	2	0	-	2	0	-	2	1	-	2	1	-	0	0	-	0	0	-	8	2	-			
PAN	2510132E	57	M	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2			
PS	8594934I	62	M	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	8	0	0			
RSC	2376695K	65	F	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	4	4	0			
SFS	2814205J	59	F	0	0	-	0	0	-	1	0	-	1	0	-	0	2	-	0	2	-	2	4	-			
SM	2393438D	63	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
STB	2979601G	56	F	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	6	6			

Legenda:

E- esquerdo
D- direito
t0- início do estudo
t1- após 1 ano de tratamento
t2- término do estudo

Escore:
0= sintoma ausente
1= sintoma presente intermitente
2= sintoma presente permanentemente
3=incapacitante

ANEXO D - ESCORES OBTIDOS NA AVALIAÇÃO DO EXAME NEUROLÓGICO NO INÍCIO (T0), AO TÉRMINO DO PRIMEIRO ANO (T1) E AO FINAL DO SEGUNDO ANO (T2) DE ESTUDO

Nome	Idade	Sexo	Exame Neurológico																										
			Ponta aguda						Filamento 10 gramas						Palestesia						Reflexos						Escore total		
			E			D			E			D			E			D			E			D					
			t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2	t0	t1	t2
GS	59	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	4	1	3	4	1	3	8	2	8
JIF	58	M	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	6	6	6	6	6	6	12	18	18
LAS	50	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	3	4	6	2	4	12	5	8
LCC	50	M	0	0	2	0	1	2	1	0	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	6	5	5	6	5	5	18	16	22
MAS	54	F	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	1	2	2	1	4	10	4
MCS	48	M	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	3	2	2	3	2	4	10	4
OM	60	F	0	1	-	0	1	-	0	0	-	0	0	-	1	1	-	1	1	-	4	6	-	2	6	-	8	16	-
PAN	57	M	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	6	5	6	6	5	6	12	14	14
PS	62	M	1	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	2	1	6	4	2
RSC	65	F	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	2	2	0	2	6	0	6
SFS	59	F	0	1	-	0	1	-	1	1	-	1	1	-	0	1	-	0	1	-	6	5	-	6	5	-	14	16	-
SM	63	M	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	4	4	6	4	4	12	11	8
STB	56	F	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	3	2	2	3	2	2	12	10	8

Legenda:

E- esquerdo
D- direito
t0- início do estudo
t1- após 1 ano de tratamento
t2- término do estudo

Escore:
0= normal
1= hipoestesia
2= anestesia

ANEXO E – ESCORES OBTIDOS NO EXAME ELETRONEUROGRÁFICO DOS PACIENTES NO INÍCIO DO ESTUDO

Nome	Registro	Idade	Sexo	Eletroneurografia																				
				Condução Motora								Condução Sensitiva												Escore total
				Nervo Mediano				Nervo Tibial Posterior				Nervo Mediano				Nervo Ulnar				Nervo Sural				
				E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D					
				A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V			
GS	3158731D	59	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	6
JIF	2868965B	58	M	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	7
LAS	2839357G	50	M	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	7
LCC	5149755A	50	M	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1	2	1	3	2	2	1	3	1	22
MAS	3147944A	54	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	0	0	0	0	1	1	2	1	12
MCS	3300950C	48	M	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	3	1	3	1	15
OM	2102422I	60	F	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	6
PAN	2510132E	57	M	0	1	0	0	0	1	0	1	3	3	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	17
OS	8594934I	62	M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0	1	0	1	1	1	1	1	12
RSC	2376695K	65	F	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	14
SFS	2814205J	59	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
SM	2393438D	63	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	6
STB	2979601G	56	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	6

Legenda:

E- esquerdo

D- direito

A- Amplitude do potencial evocado

V- Velocidade de condução

Escore velocidade:

0= valor normal (acima de 47,0 m/s)

1= levemente diminuído (35,0 > 46,9 m/ s)

2= moderadamente diminuído(34,9 > 25,0 m/ s)

3= acentuadamente diminuído (menor que 24,9 m/s) ou indeterminável

ANEXO F – ESCORES OBTIDOS NO EXAME ELETRONEUROGRÁFICO DOS PACIENTES APÓS 1 ANO DE TRATAMENTO

Nome	Registro	Idade	Sexo	Eletroneurografia																				
				Condução Motora								Condução Sensitiva												Escore total
				Nervo Mediano				Nervo Tibial Posterior				Nervo Mediano				Nervo Ulnar				Nervo Sural				
				E		D		E		D		E		D		E		D		E		D		
				A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	
GS	3158731D	59	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	4
JIF	2868965B	58	M	0	1	0	1	1	2	1	2	0	1	1	0	0	1	1	1	2	1	1	1	18
LAS	2839357G	50	M	0	1	0	1	2	1	2	1	1	1	1	1	0	1	2	1	2	1	1	1	21
LCC	5149755A	50	M	1	0	1	0	0	1	0	1	3	2	3	2	2	2	2	2	3	1	3	1	30
MAS	3147944A	54	F	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	3	0	0	0	0	2	1	2	1	14
MCS	3300950C	48	M	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	8
OM	2102422I	60	F	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	1	3	1	3	12
PAN	2510132E	57	M	3	2	0	1	0	2	0	2	3	3	3	2	0	1	1	1	3	1	3	1	32
PS	8594934I	62	M	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
RSC	2376695K	65	F	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	11
SFS	2814205J	59	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4
SM	2393438D	63	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
STB	2979601G	56	F	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	0	0	0	0	1	1	2	1	13

Legenda:

E- esquerdo

D- direito

A- Amplitude do potencial evocado

V- Velocidade de condução

Escore velocidade:

0= valor normal (acima de 47,0 m/s)

1= levemente diminuído (35,0 > 46,9 m/s)

2= moderadamente diminuído (34,9 > 25,0 m/s)

3= acentuadamente diminuído (menor que 24,9 m/s) ou indeterminável

ANEXO G – ESCORES OBTIDOS NO EXAME ELETRONEUROGRÁFICO DOS PACIENTES NO TÉRMINO DO ESTUDO

Nome	Registro	Idade	Sexo	Eletroneurografia																				
				Condução Motora								Condução Sensitiva												Escore total
				Nervo Mediano				Nervo Tibial Posterior				Nervo Mediano				Nervo Ulnar				Nervo Sural				
				E		D		E		D		E		D		E		D		E		D		
				A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	A	V	
GS	3158731D	59	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	4
JIF	2868965B	58	M	0	1	0	1	1	2	1	2	0	1	1	0	0	1	1	1	2	2	2	1	20
LAS	2839357G	50	M	0	1	0	0	2	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	3	1	17
LCC	5149755A	50	M	0	1	0	1	0	1	0	1	2	2	3	2	3	0	3	0	3	1	3	3	29
MAS	3147944A	54	F	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	3	2	0	0	0	0	2	2	1	1	16
MCS	3300950C	48	M	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	1	8
OM	2102422I	60	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAN	2510132E	57	M	2	1	0	1	0	2	0	1	2	2	1	1	0	0	0	1	2	0	2	1	19
PS	8594934I	62	M	0	0	0	0	0	1	0	1	2	2	2	2	0	0	0	0	2	1	2	1	16
RSC	2376695K	65	F	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	2	0	1	0	1	2	1	1	1	13
SFS	2814205J	59	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM	2393438D	63	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
STB	2979601G	56	F	0	0	0	0	1	0	1	0	2	1	3	1	0	0	0	0	3	1	3	0	16

Legenda:

E- esquerdo
D- direito
A- Amplitude do potencial evocado
V- Velocidade de condução

Escore velocidade:
0= valor normal (acima de 47,0 m/s)
1= levemente diminuído (35,0 > 46,9 m/ s)
2= moderadamente diminuído(34,9 > 25,0 m/ s)
3= acentuadamente diminuído (menor que 24,9 m/s) ou indeterminável

ANEXO H – EVOLUÇÃO DA GLICEMIA (MG/100ML) NOS PACIENTES QUE FIZERAM USO DE DROGA (VERMELHO) E PLACEBO (AZUL) DOSADA A CADA TRIMESTRE

Nome	Idade	RG	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
GS	59	3158731D	159	96	122	139	131	139	130	125
JIF	58	2868965B	225	360	162	-	92	175	242	-
LAS	50	2839357G	253	359	155	122	194	222	120	203
LCC	50	5149755A	276	338	272	244	125	163	136	157
MAS	54	3147944A	223	178	176	215	87	182	355	190
MCS	48	3300950C	210	164	122	132	175	134	-	112
PAN	60	2510132E	226	90	339	275	231	353	203	266
PS	57	8594934I	199	221	139	190	217	-	170	-
RSC	62	2376695K	136	195	152	138	150	150	149	169
SM	65	2393438D	195	143	183	175	180	195	152	147
STB	59	2979601G	135	153	120	93	191	103	114	152
OM	63	2102422I	246	281	262	212	-	-	-	-
SFS	56	2814205J	97	-	73	78	-	-	-	-

O traço (-) representa as dosagens que não foram efetuadas
 placebo-azul
 ácido tiótico-vermelho

ANEXO I – EVOLUÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICOSILADA (%) NOS PACIENTES QUE FIZERAM USO DE DROGA (VERMELHO) E PLACEBO (AZUL) DOSADA A CADA TRIMESTRE

Nome	Idade	RG	Hbglic1	Hbglic2	Hbglic3	Hbglic4	Hbglic5	Hbglic6	Hbglic7	Hbglic8
GS	59	3158731D	9	8,7	8,2	8,4	9,9	10,6	10,6	9,9
JIF	58	2868965B	10	12,1	12,2	-	12,4	10,8	-	-
LAS	50	2839357G	18,5	12,2	11,8	14,5	19,7	14	13,9	14,5
LCC	50	5149755A	11,3	12,6	10,9	11,4	10,7	13,6	11,8	6,9
MAS	54	3147944A	9,9	9,2	11,9	10	9	10,9	10,4	10,7
MCS	48	3300950C	8,1	6,8	5,6	6,9	8	7	-	-
PAN	60	2510132E	13,3	10,9	14,8	13	11,2	15,4	15,5	11
PS	57	8594934I	10,8	9,6	10	9,6	8,9	-	8,6	-
RSC	62	2376695K	8,5	9,4	7,4	8,9	8,6	7,9	11,3	9,1
SM	65	2393438D	9,4	7,7	8,9	8,5	8,9	9,4	9,6	9,5
STB	59	2979601G	8,2	11,8	10,3	9,7	11,7	9,9	11,2	9,2
OM	63	2102422I	14,5	-	-	-	-	-	-	-
SFS	56	2814205J	17,9	-	14	14,4	-	-	-	-

O traço (-) representa as dosagens que não foram efetuadas

placebo-azul

ácido tiótico-vermelho

ANEXO J- Protocolo utilizado no atendimento trimestral para avaliação de sintomas e exame neurológico e anual para eletroneurografia

EXAME NEUROLÓGICO No. do paciente _____ VISITA _____

A. SINTOMATOLOGIA (0=ausente; 1=presente intermitente; 2=presente persistente; 3=incapacitante)

	Pé direito	Pé esquerdo	Soma
Dor neuropática	( )	( )	( )
Parestesias	( )	( )	( )
Hipoestesia	( )	( )	( )
Total A			( )

B. EXAME CLÍNICO

1. FORÇA MUSCULAR (0=normal; 1= levemente diminuída; 2= diminuída; 3=acentuadamente diminuída)

	Direito	Esquerdo	Soma
1.1 Pé- Extensão	( )	( )	( )
1.2 Pé- Extensão	( )	( )	( )
1.3 Hálux – Extensão	( )	( )	( )
1.4 Hálux – Flexão	( )	( )	( )
Total B1			( )

2. REFLEXOS (0=normal; 1=hipoativo; 2=abolido)

	Direito	Esquerdo	Soma
2.1 Bicipital	( )	( )	( )

2.2 Patelar	( )	( )	( )
2.3 Aquileu	( )	( )	( )

Total B2			( )

3. SENSIBILIDADE (0=normal; 1=diminuída; 2=ausente)

	Direito	Esquerdo	Soma
3.1 Filamento 10g	( )	( )	( )
3.2 Ponta Aguda	( )	( )	( )
3.3 Palestesia	( )	( )	( )

Total B3			( )

CONDUÇÃO NERVOSA

	Amplitude	Velocidade	Soma
Mediano Motor Direito	( )	( )	( )
Mediano Motor Esquerdo	( )	( )	( )
Tibial Posterior Direito	( )	( )	( )
Tibial Posterior Esquerdo	( )	( )	( )
Mediano Sensitivo Direito	( )	( )	( )
Mediano Sensitivo Esquerdo	( )	( )	( )
Ulnar Sensitivo Direito	( )	( )	( )
Ulnar Sensitivo Esquerdo	( )	( )	( )
Total			( )

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. AKIBA, S.; MATSUGO, S.; PACKER, L.; KONISHI, T. Assay of protein-bound lipoic acid in tissues by a new enzymatic method. **Analytical Biochem.** v. 258, p. 299-304, 1998
2. ALBERS, J.W.; BROWN, M.B.; SIMA, A.A.F.; GREENE, D.A. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the Early Diabetes Intervention Trial: The effects of age, Sex, type of diabetes, disease duration and anthropometric factors. **Neurology** v. 46, p. 85-91, 1996
3. APFEL, S.C.; AREZZO, J.C.; BROWNLIE, M.; FEDEROFF, H.; KESSLER, J.A. Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy. **Brain Res.** v. 634, p. 7-12, 1994
4. ASBURY, A.K.; PORTE, D. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. **Diabetes** v. 37, p. 1000-4, 1988
5. ASBURY, A.K.; PORTE, D. Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. **Neurology** 42: 1823-1839, 1992.

6. BAKER, H.; DE ANGELIS, B.; BAKER, E.R.; HUTNER, S.H. A practical assay of lipoate in biologic fluids and liver in health and disease. **Free Radic. Biol. Med.** v. 25, p. 473-9, 1998
7. BAKER, H.; DE ANGELIS, B.; BAKER, E.R.; HUTNER, S.H. Protozoological method for assaying lipoate in human biologic fluids and tissue. **Meth. Enzymol.** v. 299, p. 287-93, 1999
8. BARBIROLI, B.; MEDORI, R.; TRITSCHLER, H.-J.; KLOPSTOCK, T.; SEIBEL, P.; REICHMANN, H.; IOTTI, S.; LODI, R.; ZANIOL, P. Lipoic (thioctic) acid increases brain energy availability and skeletal muscle performance as shown by in vivo ³¹P-MRS in a patient with mitochondrial cytopathy. **J. Neurol.** v. 242, p. 472-7, 1995
9. BAYNES, J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. **Diabetes** v. 40, p. 405-12, 1991
10. BEHSE, F.; BUCHTAL, F.; CARLSEN, F. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** v. 40, p. 1072-82, 1977
11. BELMIN, J.; VALENSI, P. Diabetic neuropathy in elderly patients. What can be done? **Drug Aging** v. 8, p. 416-29, 1996
12. BIEWENGA, G.P.; HAENEN, G.R.M.M.; BAST, A. The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. **Drug Metab. Rev.** v. 29, p. 1025-54, 1997

13. BIEWENGA, G.P.; VEENING-GRIFFIOEN, D.H.; NICASTIA, A.J.; HAENEN, G.R.M.M.; BAST, A. Effects of dihydrolipoic acid on peptide methionine sulfoxide reductase – Implications for antioxidant drugs. **Arzeim. Forsch. Drug. Res.** v. 48, p. 144-8, 1998
14. BOCK, E.; SCHNEEWEISS, J. **Münch. Med. Wochenschr.** v. 43, p. 1911-2, 1959 apud BIEWENGA et al., 1997, p. 1048
15. BOULTON, A.J.; DRURY, J.; CLARKE, B.; WARD, J.D. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. **Diabetes Care** v. 5, p. 386-90, 1982
16. BREITHAUPT-GRÖGLER, K.; NIEBCH, G.; SCHNEIDER, E.; ERB, K.; HERMANN, R.; BLUME, H.H.; SCHUG, B.S.; BELZ, G.G. Dose-proportionality of oral thioctic acid – coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. **Eur. J. Pharm. Sci.** v. 8, p. 57-65, 1999
17. BRAUNE, H.J. Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients. **Electromyogr. Clin. Neurophysiol.** v. 37, p. 399-407, 1997
18. BRAVENBOER, B., KAPPELLE, A.C.; HAMERS, F.P.T.; VAN BUREN, T.; ERKELENS, D.W.; GISPEN, W. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy

- in the streptozotocin-induced diabetic rat. **Diabetologia** v. 35, p. 813-7, 1992
19. BROWN, M.J.; SUMNER, A.J.; GREENE, D.A.; DIAMOND, S.M.; ASBURY, A.K. Distal neuropathy in experimental diabetes melito. **Ann. Neurol.** v.8, p. 168-78, 1980
20. BROWNLEE, M.; CERAMI, A.; VLASSARA, H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. **N. Engl. J. Med.** v. 319, p. 1315-21, 1988
21. CAMERON, N.E.; COTTER, M.A. Potential therapeutic approaches to the treatment or prevention of diabetic neuropathy; evidence from experimental studies. **Diabet. Med.** v. 10, p. 593-605, 1993
22. CAMERON, N.E.; COTTER, M.A. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes Melito and their role in the development of peripheral nerve complications. **Diab. Metab. Rev.** v. 10, p. 189-224, 1994
23. CAMERON, N.E., COTTER, M.A. Effects of an extracellular metal chelator on neurovascular function in diabetic rats. **Diabetologia** v. 44, p. 621-8, 2001
24. CAMERON, N.E., COTTER, M.A.; MAXFIELD, E.K. Antioxidant treatment prevents the development of peripheral nerve dysfunction in streptozotocin diabetic rats. **Diabetologia** v. 36, p. 299-304, 1993

25. CAMERON, N.E.; COTTER, M.A.; ARCHIBALD, V.; DINES, K.C.; MAXFIELD, E.K. Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. **Diabetologia** v. 37, p. 449-59, 1994

26. CAMERON, N.E.; EATON, S.E.; COTTER, M.A.; TESFAYE, S. Vascular Factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. **Diabetologia** v. 44, p. 1973-88, 2001

27. CAVALIERE, D.; SCORPIGLIONE, N.; BELFIGLIO, M.; CARINCI, F.; CUBASSO, D.; LABBROZZI, D.; MARI, E.; MASSI-BENEDETTI, M.; PONTANO, C.; TOGNONI, G.; NICOLUCCI, A. Quality assessment of randomised clinical trials on medical treatment of diabetic neuropathy. **Diab. Nutr. Metab.** v. 7, p. 287-94, 1994

28. CHAUDHRY, V.; CORNBLATH, D.R.; MELLITS, E.D.; AVILA, O.; FREIMER, M.L.; GLASS, J.D.; REIM, J.; RONNETT, G.V.; QUASKEY, S.A.; KUNCL, R.W. Inter- and intra-examiner reliability of nerve conduction measurements in normal subjects. **Ann. Neurol.** v. 30, p. 841-3, 1991

29. CHEVION, S.; HOFMANN, M.; ZIEGLER, R.; CHEVION, M.; NAWROTH, P.P. The antioxidant properties of thioctic acid: characterization by cyclic voltammetry. **Biochem. Mol. Biol. Intern.** v. 41, p. 317-27, 1997

30. CLAUS, D.; MUSTAFA, C.; VOGEL, W.; HERZ, M.; NEUNDORFER, B. Assessment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function **Muscle Nerve** v. 16, p. 757-68, 1993
31. COLLIER, A.; RUMLEY, A.; RUMLEY, A.G.; PATERSON, J.R.; LEACH, J.P.; LOWE, G.D.; SMALL, M. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. **Diabetes** v. 41, p. 909-13, 1992
32. Committee on Health care Issues, American Neurological Association. Does improved control of glycemia prevent or ameliorate diabetic neuropathy? **Ann. Neurol.** v. 19, p. 288-90, 1986
33. COPPEY, L.J.; GELLETT, J.S.; DAVIDSON, E.P.; DUNLAP, J.A.; LUND, D.D.; YOREK, M.A. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. **Diabetes** v. 50, p. 1927-37, 2001
34. DCCT Research Group. Factors in Development of Diabetic Neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **Diabetes** v. 37, p. 476-81, 1988

35. DELCKER, A.; FISCHER, P.-A.; ULRICH, H. in **Thioctsäure-Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnisse zur Thioctsäure** (BORBE, H.O.; ULRICH, H. eds.) pmi Verlag, Frankfurt am Main, p. 335-49, 1989 apud BIEWENGA et al., 1997, p. 1048
36. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes melito. **N. Engl. J. Med.** v. 329, p. 977-86, 1993
37. 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.** v. 38, p. 869-80, 1995
38. DIMPFL, W; SPULER, M.; PIERAU, F.K.; ULRICH, H. Thioctic acid induces dose-dependent sprouting of neurites in cultured rat neuroblastoma cells. **Dev. Pharmacol. Ther.** v. 14, p. 193-9, 1990
39. DUMITRU, D. Instrumentation in **Electrodiagnostic Medicine** Philadelphia, Hanley & Belfus, p. 68, 1995
40. DYCK, P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. **Muscle & Nerve** v. 11, p. 21-32, 1988

41. DYCK, P.J. Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? **Neurology** v. 39, p. 111-8, 1989
42. DYCK, P.J. Quantitating severity of neuropathy. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H.; BUNGE, R. eds. **Peripheral Neuropathy**, 2a. ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 686-97 , 1984
43. DYCK, P.J.; DAVIES, J.L.; LITCHY, W.J.; O'BRIEN, P.C. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. **Neurology** v. 49, p. 229 -39, 1997
44. DYCK, P.J.; GIANNINI, C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.** v. 55, p. 1181-93, 1996
45. DYCK, P.J.; KARNES, J.; DAUBE, J.; O'BRIEN, P.C.; SERVICE, F.J. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. **Brain** v. 108, p. 861-80, 1985
46. DYCK, P.J.; KARNES, J.; O'BRIEN, P.C. Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and association with other complications. **Diabetic neuropathy**. Philadelphia, WB Saunders, 1987.
47. DYCK, P.J.; KARNES, J.; O'BRIEN, P.C.; LITCHY, W.J.; LOW, P.A.; MELTON, L.J. The Rochester Diabetic Neuropathy Study:

- Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. **Neurology** v. 42, p. 1164-70, 1992
48. DYCK, P.J.; KARNES, J.; O'BRIEN, P.C.; SWANSON, C.J. Neuropathy Symptom Profile in health, motor neuron disease, diabetic neuropathy, and amyloidosis. **Neurology** v. 36, p. 1300-8, 1986
49. DYCK, P.J.; KARNES, J.; O'BRIEN, P.C.; ZIMMERMAN, I.R. Detection thresholds of cutaneous sensation in humans. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H.; BUNGE, R. eds. **Peripheral Neuropathy**, 2a. ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 706-28 , 1984
50. DYCK, P.J.; LITCHY, W.J.; LEHMAN, K.A.; HOKANSON, J.L.; LOW, P.A.; O' BRIEN, P.C. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. **Neurology** v. 45, p. 1115-21, 1995
51. DYCK, P.J.; O'BRIEN, P.C. Meaningful degrees of prevention or improvement of nerve conduction in controlled clinical trials of diabetic neuropathy. **Diabetes Care** v. 12, p. 649-52, 1989
52. DYCK, P.J.; SHERMAN, W.R.; HALLCHER, L.M.; SERVICE, J.; O' BRIEN, P.C.; GRINA, L.A.; PALUMBO, P.J.; SWANSON, C.J. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and *myo*-inositol

- related to sural nerve morphometry. **Ann Neurol.** v. 8, p. 590-6, 1980
53. ESTRADA, D.E.; EWART, H.S.; TSAKIRIDIS, T.; VOLCHUK, A. RAMLAL, T.; TRITSCHLER, H.; KLIP, A. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme α -lipoic acid/thioctic acid. Participation of elements of the insulin signaling pathway. **Diabetes** v. 45, p. 1798-804, 1996
54. FELDMAN, E.L.; STEVENS, M.J.; THOMAS, P.K.; BROWN, M.B.; CANAL, N.; GREENE, D.A. A Practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. **Diabetes Care** v. 17, p. 1281-9, 1994
55. FIELDS, H.L.; BARON, R.; ROWBOTHAM, M.C. Peripheral neuropathic pain: an approach to management in **Textbook of pain** eds. WALL, P.D.; MELZACK, R. Churchill Livingstone, Londres 4^a ed. p. 1523-33, 1999
56. GILLIATT, R.W.; WILLISON, R.G. Peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 25, p. 11-8, 1962
57. GLEITER, C.H.; SCHREEB, K.H.; FREUDENTHALER, S.; THOMAS, M.; ELZE, M.; FIEGER-BÜSCHGES, H.; POTTHAST, H.; SCHNEIDER, E.; SCHUG, B.S.; BLUME, H.H.; HERMANN, R. Lack

- of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose. **J. Clin. Pharmacol.** v. 48, p. 819-25, 1999
58. GLEITER, C.H.; SCHUG, B.S.; HERMANN, R.; ELZE, M. BLUME, H.H.; GUNDERT-REMY, U. influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. **Eur. J. Pharmacol.** v. 50, p. 513-4, 1996
59. GOMINAK, S.; PARRY, G.J. Neuropathies and Diabetes. In **Peripheral Neuropathies**. CROS, D. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, p. 141-59, 2001
60. GRAF, R.J.; HALTER, J.B.; PFEIFER, M.A.; HALAR, E.; BROZOVICH, F.; PORTE, D. Jr. Glycemic control and nerve conduction abnormalities in non insulin dependent diabetic subjects. **Ann. Intern. Med.** v. 94, p. 307-11, 1981
61. GREENE, D. The pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy and nephropathy. **Metabolism** v. 37, p. 25-9, 1988
62. GREENE, D.A.; SIMA, A.A.F.; PFEIFER, M.A.; ALBERS, J.W. Diabetic neuropathy. **Ann. Rev. Med.** v. 41, p. 303-17, 1990
63. GRIES, F.A. Alternative therapeutic principles in the prevention of microvascular and neuropathic complications. **Diabetes Res. Clin. Pract.** v. 28, supl: S201-7, 1995

64. GRIES, F.A.; WESSEL, K. In **The role of anti-oxidants in Diabetes mellitus. Oxygen radicals and anti-oxidants in Diabetes.** Pmi Verlag, Frankfurt am Main, 1993
65. GURER, H.; OZGUNES, H.; OZTEZCAN, S.; ERCAL, N. Antioxidant role of α -lipoic acid in lead toxicity. **Free Radic. Biol. Med.** v. 27, p. 75-81, 1999
66. GUY, R.J.; CLARK, C.A.; MALCOLM, P.N.; WATKINS, P.J. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. **Diabetologia** v. 28, p. 131-7, 1985
67. HALLIWELL, B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? **Lancet** v. 344, p. 721-4, 1994
68. HAMADA, Y.; KITO, R.; RASKIN, P. Association of erythrocyte aldose reductase activity with diabetic complications in type I diabetes mellitus. **Diabet. Med.** v. 10, p. 33-8, 1993
69. HARATI, Y. Diabetic peripheral neuropathies. **Ann. Intern. Med.** v. 107, p. 546-59, 1987
70. HARATI, Y. Diabetes and the autonomic nervous system in **Handbook of Clinical Neurology** ed. APPENZELLER, O. Elsevier Science v. 75, p. 589-611, 2000

71. HARDEN, R.N. Gabapentin: A new tool in the treatment of neuropathic pain. **Acta Neurol. Scand.** Supl. 173, p. 43-47, 1999
72. HELLWEG, R.; HARTUNG, H.D. 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.** v. 26, p. 258, 1990
73. HOUNSOM, L. CORDER, R. PATEL, J.; TOMLINSON, D.R. Oxidative stress participates in the breakdown of neuronal phenotype in experimental diabetic neuropathy. **Diabetologia** v.44, p. 424-8, 2001
74. HOUNSOM, L.; HORROBIN, D.F.; TRITSCHLER, H.; CORDER, R.; TOMLINSON, D.R. A lipoic acid-gamma linoleic acid conjugate is effective against multiple indices of experimental diabetic neuropathy. **Diabetologia** v. 41, p. 839-43, 1998
75. JACOB, S.; HENRIKSEN, E.J.; TRITSCHLER, H.J.; AUGUSTIN, H.J.; DIETZE, G.J. Improvement of insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes** v. 104, p. 284-8, 1996
76. JACOB, S.; HENRIKSEN, E.J.; SCHIEMANN, A.L.; SIMON, I.; CLANCY, D.E.; TRITSCHLER, H.J.; JUNG, W.I.; AUGUSTIN, H.J.;

- DIETZE, G.J. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. **Arzneimittelforschung** v. 45, p. 872-4, 1995
77. JACOB, S.; RETT, K.; HENRIKSEN, E.J.; HÄRING, H.-U. Thioctic acid – effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism. **Biofactors** v. 10, p. 169-74, 1999
78. JAKOBSEN, J.; SIDENIUS, P. Diabetic neuropathy. **Curr. Opinion Neurol.** v. 7, p. 381-5, 1994
79. JÖRG, J.; METZ, F.; SCHARAFINSKI, H. Zur medikamentösen Behandlung der diabetischen polyneuropathie mit der Alpha-Liponsäure oder Vitamin B-Präparaten. **Nervenarzt** v. 59, p. 36-44, 1988.
80. JUDZEWITSCH, R.G.; JASPAN, J.B.; POLONSKY, K.S.; WEINBERG, C.R.; HALTER, J.B.; HALAR, E.; PFEIFER, M.A.; VUKADINOVIC, C.; BERNSTEIN, L.; SCHNEIDER, M.; LIANG, K-Y; GABBAY, K.H.; RUBENSTEIN, A.H.; PORTE, D. Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. **New England J. Med.** v. 308, p. 119-25, 1983
81. KÄHLER, W.; KUKLINSKI, C.; RÜHLMANN, C.; PLÖTZ, C. Diabetes mellitus- a free radical associated disease. Results of

- adjuvant antioxidant supplementation. **Z. Gesamte Inn. Med.** v. 48, p. 223-32, 1993
82. KARASU, C.; DEWHURST, M. STEVENS, E.J.; TOMLINSON, D.R. Effects of anti-oxidant treatment on sciatic nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats; comparison with essential fatty acids. **Diabetologia** v. 38, p. 129-34, 1995
83. KEMPLAY, S.; MARTIN, P.; WILSON, S. The effects of thioctic acid on motor-nerve terminals in acrylamide-poisoned rats. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.** v. 14 , p. 275 -88 , 1988
84. KHANNA, S.; ATALAY, M.; LODGE, J.K.; LAAKSONEN, D.E.; ROY, S.; HANNINEN, O.; PACKER, L.; SEN, C.K. Skeletal muscle and liver lipolysine content in response to exercise, training and dietary α -lipoic acid supplementation. **Biochem. Mol. Biol. Int.** v. 46, p. 297-306, 1998
85. KIHARA, M.; LOW, P.A. Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy. **Experimental Neurology** v. 132, p.180-185, 1995
86. KIMURA, J. Assessment of individual nerves. In: KIMURA, J. ed. **Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice** 2^a ed. F.A. Davis Company – Philadelphia, 1989

87. KISHI, Y.; SCHMELZER, J.D.; YAO, J.K.; ZOLLMAN, P.J.; NICKANDER, K.K.; TRITSCHLER, H.J. α -lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. **Diabetes** v. 48, p. 2045-51, 1999
88. KLEIN, W. Treatment of diabetic neuropathy with oral alpha-lipoic acid. **Münch. Med. Wochenschr.** v. 117, p. 957-8, 1975
89. KOZLOV, A.V.; GILLE, L.; STANIEK, K.; NOHL, H. Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubisemiquinone. **Arch. Biochem. Biophys.** v. 363, p. 148-54, 1999
90. LEHMAN, L.F.; ORSINI, M.B.P.; NICHOLL, A.R.J. The development and adaptation of the Semmes-Weinstein monofilaments in Brazil. **J. Hand Ther.** v. 6, p. 290-7, 1993
91. LIPNICK, J.A.; LEE, T.H. Diabetic Neuropathy. **Am. Fam. Physician.** v. 54, p. 2478-84, 2487-8, 1996
92. LOW, P.A. Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. **Muscle and Nerve** v. 10, p. 121-8, 1987
93. LOW, P.A.; DOTSON, R.M. Symptomatic treatment of painful neuropathy. **JAMA** v. 280, p. 59-71, 1998

94. LOW, P.A.; NICKANDER, K.K. Oxygen Free radical effects in sciatic nerves in experimental diabetes. **Diabetes** v. 40, p.873-7, 1991
95. LOW, P.A.; NICKANDER, K.K.; TRITSCHLER, H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. **Diabetes**. 46 Suppl 2: S38-42, 1997
96. LOW, P.A.; SUAREZ, G.A. Diabetic neuropathies. **Baillieres Clin. Neurol.** v. 4, p. 401-25, 1995
97. LOW, P.A.; WARD, K.; SCHMELZER, J.D.; BRIMIJOIN, S. Ischemic conduction failure and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. **Am. J. Physiol.** v. 248, p. E457-62, 1985
98. LYNCH, M.A. Lipoic acid confers protection against oxidative injury in non-neuronal and neuronal tissue. **Nutr. Neurosci.** v. 4, p. 419-38, 2001
99. MAEJIMA, K.; NAKANO, S.; HIMENO, M.; TSUDA, S.; MAKIISHI, H.; ITO, T.; NAKAGAWA, A.; KIGOSHI, T. ISHIBASHI, T.; NISHIO, M. UCHIDA, K. increased basal levels of plasma nitric oxide in type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications. **J. Diabetes Complications** v. 15, p. 135-43, 2001
100. MALIK, R.A.; TESFAYE, S.; THOMPSON, S.D.; VEVES, A.; SHARMA, A.K.; BOULTON, A.J.; WARD, J.D. Endoneurial

localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy.

Diabetologia v. 36, p. 454-9, 1993

101. MARCHAL DE CALVI. 1864 Recherches sur les accidents diabétiques. Paris, P. Asselin apud THOMAS, P.K.; TOMLINSON, D.R., 1984, p. 1219
102. MAX, M.B.; LYNCH, S.A., MUIR, J.; SHOAF, S.E., SMOLLER, B., DUBNER, R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. **N. Engl. J. Med.** v. 326, p. 1250-56, 1992
103. MOHIUDDIN, R.; FERNYHOUGH, P.; TOMLINSON, D.R. reduced levels of mRNA encoding endoskeletal and growth-associated proteins in sensory ganglia in experimental diabetes. **Diabetes** v. 44, p. 25-30, 1995
104. MOINI, H.; PACKER, L.; SARIS, N.E. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** v. 182, p. 84-90, 2002
105. MORKUNAITE, S.; TEPLOVA, V.V.; SARIS, N-E. L. Mechanism of dihydrolipoate stimulation of the mitochondrial permeability transition: effect of different respiratory substrates. **Life** v. 49, p. 211-6, 2000

106. MORLEY, G.K.; MOORADIAN, A.D.; LEVINE, A.L.; MORLEY, J.E.
Mechanisms of pain in diabetic peripheral neuropathy: effect of glucose on pain perception in humans. **Am. J. Med.** v. 7, p. 79-8, 1984
107. MULDER, D.W.; LAMBERT, E.H.; BASTRON, J.A.; SPRAGUE, R.G. The neuropathies associated with diabetes melito: a clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. **Neurology** v. 11, p. 275-84, 1961
108. NAGAMATSU, M.; NICKANDER, K.K.; SCHMELZER, J.D.; RAYA, A.; WITTROCK, D.A.; TRITSCHLER, H.; LOW, P.A. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. **Diabetes Care** v. 18, p. 1160-7, 1995
109. NASH, T.P. Treatment options in painful diabetic neuropathy. **Acta Neurol. Scand.** supl. 173, p. 36-42, 1999
110. NICKANDER, K.K.; McPHEE, B.R.; LOW, P.A.; TRITSCHLER, H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. **Free Radic. Biol. Med.** v. 21, p. 631-9, 1996
111. NICKANDER, K.K.; SCHMELZER, J.D.; ROHWER, D.A.; LOW, P.A. Effect of α -tocopherol deficiency on indices of oxidative stress

- in normal and diabetic peripheral nerve. **J. Neurol. Sci.** v. 126, p. 6-14, 1994
112. NOHL, H.; GILLE, L. Evaluation of the antioxidant capacity of ubiquinol and dihydrolipoic acid. **Z. Naturforsch.** v. 53c, p. 250-3, 1998
113. OCHOA, J.L. Positive sensory symptoms in neuropathy: mechanisms and aspects of treatment. In: ASBURY, A.K.; THOMAS, P.K. eds. **Peripheral Nerve Disorders** 1ª ed. v.2, cap. 3, p.44-63, Butterworth-Heinemann Medical, Boston, 1995.
114. OU, P.; NOUROOZ-ZADEH, J.; TRITSCHLER, H.J.; WOLFF, S. Activation of aldose reductase in rat lens and metal-ion chelation by aldose reductase inhibitors and lipoic acid. **Free Radic. Res.** v. 25, p. 337-46, 1996
115. OU, P.; TRITSCHLER, H.J.; WOLFF, S.P. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? **Biochem. Pharmacol.** v. 50, p. 123-6, 1995
116. PACKER, L. Antioxidant properties of lipoic acid and its therapeutic effects in prevention of diabetes complications and cataracts. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** v. 738, p. 257-64, 1994

117. PACKER, L. α -lipoic acid: a metabolic antioxidant which regulates NF- κ B signal transduction and protects against oxidative injury. **Drug Metab. Rev.** v. 30, p. 245-75, 1998
118. PACKER, L; TRITSCHLER, H.J.; WESSEL, K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. **Free Radic. Biol. Med.** v. 22, p. 359-78, 1997
119. PACKER, L.; WITT, E.H.; TRITSCHLER, H.J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. **Free Radic. Biol. Med.** v. 19, p. 227-50, 1995
120. PARRY, G.; KOZU, H. Piroxicam may reduce the rate of progression of experimental diabetic neuropathy. **Neurology** v. 40, p. 1446-9, 1990
121. PARTANEN, J.; NISKANEN, L.; MERVAALA, E.; SIITONEN, O.; UUSITUOJA, M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependant diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.** v. 333, p. 89-94, 1995
122. PATEL, M.S.; HONG, Y.S. Lipoic acid as an antioxidant. **Methods in Mol. Biol.** v. 108, cap. 32, p. 337-46, 1996
123. PETER, G.; BORBE, H.O. Absorption of [7,8- ^{14} C] rac- α -lipoic acid from in situ ligated segments of the gastrointestinal tract of the rat. **Arzneim. Forsch. Drug Res.** v. 45, p. 293-9, 1995

124. PIRART, J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973, parts 1 and 2. **Diabetes Care** v. 1, p. 168-88 e 252-63, 1978
125. POLLO, A.; AMANZIO, M.; ARSLANIAN, A.; CASADIO, C.; MAGGI, G.; BENEDETTI, F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. **Pain** v. 93, p. 77-84, 2001
126. POP-BUSUI, R.; MARINESCU, V.; VAN HUYSEN, C.; LI, F.; SULLIVAN, K.; GREENE, D.A.; LARKIN, D.; STEVENS, M.J. Dissection Of metabolic, vascular, and nerve conduction interrelationships in experimental diabetic neuropathy by cyclooxygenase inhibition and acetyl-L-carnitine administration. **Diabetes** v. 51, p. 2619-28, 2002
127. RAMRATH, S.; TRITSCHLER, H.J.; ECKEL, J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin. **Horm. Metab. Res.** v. 31, p. 632-5, 1999
128. RELJANOVIC, M.; REICHEL, G.; RETT, K.; LOBISCH, M.; SCHUETTE, K.; MOLLER, W.; TRITSCHLER, H.J.; MEHNERT, H. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. **Free Radic. Res.** v. 31, p. 171-9, 1999

129. RESCHKE, B.; ZEUZEM, S.; ROSAK, C.; PETZOLD, R.; ALTHOFF, P.H.; ULRICH, H.; SCHÖFFLING, K. In: BORBE, H.O.; ULRICH, H. eds. **Thioctsäure - Neue biochemische, pharmakologische und klinische Erkenntnisse zur Thioctsäure**. Verlag - Frankfurt am Main, p. 318-34, 1989 apud ZIEGLER; GRIES, 1997, p. S63
130. ROLDAN, E.J. Fundamentos y aplicaciones de las propiedades antioxidativas del acido tioctico. **Medicina** (Buenos Aires) v. 48, p. 525-9, 1988
131. ROLLO, J. Cases of Diabetes Mellitus. Londres, C. Dilly, 1798, apud GREENE et al., p. 304, 1990
132. ROSEN, P.; NAWROTH, P.P.; KING, G.; MOLLER, W.; TRITSCHLER, H.J.; PACKER, L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. **Diabetes Metab. Res. Rev.** v. 17, p. 189-212, 2001
133. ROY, S.; PACKER, L. Redox regulation of cell functions by α -lipoate: biochemical and molecular aspects. **Bio Factors** v. 7, p. 263-7, 1998
134. RUHNAU, K.-J.; MEISSNERT, H.P.; FINN, J.-R.; RELJANOVIC, M.; LOBISCH, M.; SCHÜTTE, K.; NEHRDICH, D.; TRITSCHLER, H.J.;

- MEHNERT, H.; ZIEGLER, D. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. **Diabet. Med.** v. 16, p. 1040-3, 1999
135. RUSSELL, L.C.; BURCHIEL, K.J. Abnormal activity in diabetic rat saphenous nerve. **Diabetes** v. 42, p. 814-9, 1993
136. SACHSE, G.; WILLMS, B. Efficacy of thioctic acid in the therapy of peripheral diabetic neuropathy. **Horm. Metab. Res. Suppl.** v. 9, p. 105-8, 1980
137. SAGARA, M.; SATOH, J.; WADA, R.; YAGIHASHI, S.; TAKAHASHI, K.; FUKUZAWA, M.; MUTO, G.; MUTO, Y.; TOYOTA, T. Inhibitor of development of peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats with N-acetylcysteine. **Diabetologia** v. 39, p. 263-9, 1996
138. SANTIAGO, J.V. Overview of the complications of diabetes. **Clin. Chem.** v. 32, p. B48-53, 1986
139. SCHMIDT, U.; GRAFEN, P.; ATLAND, K.; GOEDDE, W. Biochemistry and chemistry of lipoic acids. **Adv. Enzymol.** v. 32 p. 423-69, 1969
140. SCHWICK, W. Therapiewoche v. 25, p. 3263-6, 1975 apud BIEWENGA et al., 1997, p. 1548

141. SCOTT, J.N.; ARUOMA, O.I.; EVANS, P.J.; O'NEILL, C.; VAN DER VLIET, A.; CROSS, C.E.; TRITSCHLER, H.; HALLIWELL, B. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants: a critical evaluation. **Free Radical Res.** v. 20, p. 119-33, 1994
142. SCOTT, J.N.; CLARK, A.W.; ZOCHODNE, D.W. Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes. **Brain** v. 122, P. 2109-18, 1999
143. SIDENIUS, P.; JAKOBSEN, J. Reversibility and preventability of the decrease in slow axonal transport velocity in experimental diabetes. **Diabetes** v. 31, p. 689-93, 1982
144. SIMA, A.A.; BRIL, V.; NATHANIEL, V.; McEWEN, T.A.J.; BROWN, M.B.; LATTIMER, S.A.; GREENE, D.A. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. **New England J. Med.** v. 19, p. 548-55, 1988
145. SIMA, A.A.; BRISMAR, T. Reversible diabetic nerve dysfunction. Structural correlates to electrophysiological abnormalities. **Ann. Neurol.** v. 18, p. 21-9, 1985
146. SIMA, A.A.F.; CHERIAN, J.W.; ALBERS, D.A.; GREENE, E. The Tolrestat Study Group. Nerve fiber loss in diabetic neuropathy

correlates with impaired evoked potential amplitudes and nerve conduction velocity. **Diabetologia** v. 35, p. A157, 1992

147. SIMA, A.A.F.; LATTIMER, S.A.; YAGIHASHI, S.; GREENE, D.A. Axo-glial dysjunction. A novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in the spontaneously diabetic BB rat. **J. Clin. Invest.** v. 77, p. 474-84, 1986
148. SINDRUP, S.H. Antidepressants in the treatment of diabetic neuropathy symptoms Pharmacodynamic, -kinetic, and -genetic aspects. **Dan. Med. Bull.** v. 41, p. 66-78, 1994
149. SLEPNEVA, I.A.; SERGEEVA, S.V.; KHRAMTSOV, V.V. Reversible inhibition of NADPH- cytochrome P450 reductase by α -lipoic acid. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** v. 214, p. 1246-53, 1995
150. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. The sorbinil retinopathy trial: neuropathy results. **Neurology** v. 43, p. 1141-9, 1993
151. SPRITZ, N.; SINGH, H.; MARIMAN, B. Metabolism of peripheral nerve myelin in experimental diabetes. **J. Clin. Invest.** v. 55, p. 1049-56, 1975
152. STEVENS, M.J.; DANANBERG, J.; FELDMAN, E.L.; LATTIMER, S.A.; KAMIJO, M.; THOMAS, T.P.; SHINDO H., SIMA A.A., GREENE D.A.. The linked roles of nitric oxide, aldose reductase

- and, (Na⁺,K⁺)-ATPase in the slowing of nerve conduction in the streptozotocin diabetic rat. **J. Clin. Invest.** v. 94, p. 853-9, 1984
153. STEVENS, M.J.; OBROSOVA, I.; CAO, X.; VAN HUYSEN, C.; GREENE, D.A. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. **Diabetes** v. 49, p. 1006-15, 2000
154. STRACKE, H.; MEYER, U.E.; SCHUMACHER, H.E.; FEDERLIN, K. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. **Diabetes Care** v. 15, p. 1550-5, 1992
155. STROKOV, I.A.; KOZLOVA, N.A.; MOZOLEVSKY, Y.U.V.; MYASOEDOV, S.P.; YAKHNO, N.N. Efficacy of intravenous administration of trometamol salt of thioctic (α -lipoic) acid in diabetic neuropathy. **Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S. S. Korsakova** v. 6, 18-22, 1999
156. SUZUKI, Y.J., TSUCHIYA, M., PACKER, L. Thioctic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species. **Free Rad. Res. Comms.** v. 15, p. 255-63, 1991
157. TEICHERT, J.; KERN, J.; TRITSCHLER, H.-J.; ULRICH, H.; PREIß, R. Investigations on the pharmacokinetics of α -lipoic acid in healthy volunteers. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.** v. 36, p. 625-8, 1998

158. THOMAS, P.K. Diabetic neuropathy: mechanisms and future treatment options. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** v. 67, p. 277-81, 1999
159. THOMAS, P.K.; ELIASSON, S.G. Diabetic Neuropathy. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H.; BUNGE, R. eds. **Peripheral Neuropathy**, 2^a ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 1773-810, 1984
160. THOMAS, P.K.; GRIFFIN, J.W. Neuropathies predominantly affecting sensory or motor function. In: ASBURY, A.K.; THOMAS, P.K. eds. **Peripheral Nerve Disorders** 1^a ed. v.2, p. 50-64 Butterworth-Heinemann Medical, Boston, 1995
161. THOMAS, P.K.; OCHOA, J. Symptomatology and differential diagnosis of peripheral neuropathy. Clinical features and differential diagnosis. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H.; BUNGE, R. eds. **Peripheral Neuropathy**, 2^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1984 Cap. 39, p. 749-69, 1984
162. THOMAS, P.K.; TOMLINSON, D.R. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: DYCK, P.J.; THOMAS, P.K.; LAMBERT, E.H.; BUNGE, R. eds. **Peripheral Neuropathy**, 2^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1984 Cap. 64, p. 1219-50, 1984

163. THOMAS, P.K.; WRIGHT, D.W.; TZEBELIKOS, E. Amino acid uptake by dorsal root ganglia from streptozotocin-diabetic rats. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** v. 47, p. 912-6, 1984
164. TING, H.H.; TIMIMI, F.K.; BOLES, K.S.; CREAGER, S.J.; GANZ, P.; CREAGER, M.A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J. Clin. Invest.** v. 97, p. 22-8, 1996
165. TRONI, W.; CARTA, Q.; CANTELLO, R.; CASELLE, M.T.; RAINERO, J. Peripheral nerve function and metabolic control in diabetes mellitus. **Ann. Neurol.** v. 16, p. 178-83, 1984
166. UNCINI, A.; DE ANGELIS, M.V.; DI MUZIO, A.; CALLEGARINI, C.; CIUCCI, G.; ANTONINI, G.; LUGARESI, A.; GAMBI, D. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetics: motor conductions are important in the differential diagnosis with diabetic polyneuropathy. **Clin. Neurophysiol.** v. 110, p. 705-11, 1999
167. VINCENT, A.M.; BROWNLEE, M.; RUSSELL, J.W. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** v. 959, p. 368-83, 2002
168. VLASSARA, H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. **Diabetes Metab. Res. Rev.** v. 17, p.436-43, 2001

169. VON SCHREIBER, F.-K. Zur Behandlung der Neuropathia diabetica
Deutsche Med. Wochenschr. v. 12, p. 531-6, 1961
170. WILBOURN, A.J. The diabetic neuropathies. In: BROWN, W.F.;
BOLTON, C.F., eds. **Clinical Electromyography**. 2^a. ed. Boston:
Butterworth, 1993, 477-516
171. WINDEBANK, A.J.; McEVOY, K.M. Diabetes and the nervous
system. In: AMINOFF, M.J. ed. **Neurology and General** 2^a.ed. New
York - Medicine Churchill Livingstone Inc. p. 349-81, 1995
172. WINK, D.A.; HANBAUER, I.; LAVAL, F.; COOK, J.A.; KRISHNA,
M.C.; MITCHELL, J.B. Nitric oxide protects against the cytotoxic
effects of reactive oxygen species. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** v. 738, p.
265-78, 1994
173. WITT, W.; RÜSTOW, B. Determination of lipoic acid by precolumn
derivatization with monobromobimane and reversed-phase high-
performance liquid chromatography. **J. Chromatogr.** v. 705, p. 127-
131, 1997
174. WOLFF, S.P.; JIANG, Z.-Y.; HUNT, J.V. protein glycation and
oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. **Free Radical Biol.**
v. 10, p. 339-52, 1991

175. WOLZ, P., KRIEGLSTEIN, J. Neuroprotective effects of α -lipoic acid and its enantiomers demonstrated in rodent models of focal cerebral ischemia. **Neuropharmacol.** v. 35, p. 369-75, 1996
176. YAGIHASHI, S.; YAMAGISHI, S-I.; WADA, R-I.; BABA, M.; HOHMAN, T.C.; YABE-NISHIMURA, C.; KOKAI, Y. Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. **Brain** v. 124, p. 2448-58, 2001
177. YOUNG, R.R.; SHAHANI, B.T. Nerve conduction velocity in diabetes. **New England J. Med.** v. 308, p. 190-1, 1983
178. YOSHIDA, K.; HIROKAWA, J.; TAGAMI, S.; KAWAKAMI, Y.; URATA, Y.; KONDO, T. Weakened cellular scavenging activity against oxidative stress in diabetes mellitus: regulation of glutathione synthesis and efflux. **Diabetologia** v. 38, p. 201-10, 1995
179. ZIEGLER, D.; GRIES, A. α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. **Diabetes** v. 46, p. S62-6, 1997
180. ZIEGLER, D.; HANEFELD, M.; RUHNAU, K-J.; HASCHE, H.; LOBISCH, M.; SCHÜTTE, K.; KERUM, G.; MALESSA, R. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alfa-lipoic acid: a 3-week multicenter randomized

- controlled trial (ALADIN III study). **Diabetologia** v. 38, p. 1425-33, 1995
181. ZIEGLER, D.; HANEFELD, M.; RUHNAU, K-J.; HASCHE, H.; LOBISCH, M.; SCHÜTTE, K.; KERUM, G.; MALESSA, R. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alfa-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). **Diabetes Care** v. 22, p. 1296-301, 1999a
182. ZIEGLER, D.; MAYER, P.; MÜHLEN, H.; GRIES, F.A. The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** v. 34, p. 822-9, 1991a
183. ZIEGLER, D.; MAYER, P.; MÜHLEN, H.; GRIES, F.A. Effekte einer Therapie mit α -Liponsäure gegenüber Vitamin B1 bei der diabetischen Neuropathie. **Diab. Stoffw.** v. 2, p. 443-8, 1993
184. ZIEGLER, D.; MAYER, P.; RATHMANN, W.; GRIES, F.A. One-year treatment with the aldose-reductase inhibitor, ponalrestat, in diabetic neuropathy. **Diabetes Res. Clin. Pract.** v. 14, p. 63-74, 1991b
185. ZIEGLER, D.; RELJANOVIC, M.; MEHNERT, H.; GRIES, F.A. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany:

Current evidence from clinical trials. **Exp. Clin. Endocrinol.**

Diabetes v. 107, p. 421-30, 1999b

186. ZIEGLER, D.; SCHATZ, H.; CONRAD, F.; GRIES, F.A.; ULRICH, H.; REICHEL, G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study).

Diabetes Care v. 20, p. 369-73, 1997