Especialização em
SAÚDE DA FAMÍLIA

UNA-SUS
Universidade Aberta do SUS

Caso complexo
Samuel

Fundamentação teórica
Diabetes tipo 2

UNIFESP
Universidade Federal de São Paulo
1933

MAIS MÉDICOS PARA O BRASIL
MAIS SAÚDE PARA VOCÊ

PROVAB
PROGRAMA DE VALORIZAÇÃO DO PROFISSIONAL DA ATENÇÃO BÁSICA

1) COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS

João Roberto de Sá e Luis Clemente Rolim

O Diabetes Melittus é caracterizado pela hiperglicemia, secundária a diferentes graus de deficiência e resistência à insulina, que cronicamente acarretam a microangiopatia, característica do diabetes, bem como aceleram a macroangiopatia nesse grupo de pacientes. O aumento da sobrevida dos portadores fez do diabetes uma das principais causas de novos casos de cegueira, de doença renal terminal, de amputações não traumáticas de membros, de infarto do miocardio e de acidente vascular cerebral (CHACRA et al., 2009).

A hiperglicemia causa anormalidades no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular na retina, glomérulos e vasa nervorum dos nervos periféricos, antes que as alteraçoes estruturais sejam evidentes. O aumento da glicose reduz a produção do óxido nítrico, agrava a sensibilidade à angiotensina II e eleva a pressão intracapilar, causando exsudatos na retina e intensificando a excreção de albumina pelos rins. O estreitamento progressivo na microangiopatia, com eventual oclusão, provoca anormalidade na perfusão. Além disso, ocorre extravasamento de proteinas plasmáticas, que, ao depositaram-se na parede, estimulam fatores de crescimento e a matriz mesangial, aumentando a apoptose nas células de muller, ganglionares, pericitos, podócitos e endoteliais (HAMMES et al., 1995; MIZUTANI et al., 1993).

O fato de pacientes com padrões semelhantes de controle apresentarem evoluções distintas indica que a carga genética desempenha papel importante na fisipatogenia da microangiopatia e abre interessante campo de pesquisa, com o objetivo não apenas de identificar pacientes mais suscetíveis, como no futuro checar o potencial da terapia gênica para evitar a ocorrência da microangiopatia.

Hipótese unificadora das complicações crônicas do diabetes

A aldose redutase é a primeira enzima da via do poliol e tem uma baixa afinidade para glicose. No paciente hiperglicêmico, entretanto, ocorre diminuição da NADPH e aumento da formação do sorbitol, que é oxidado à frutose pela enzima sorbitol desidrogenase, levando ao aumento do poliol, que não apresenta fácil difusão pelas membranas celulares. As lesões ocorreriam por aumento do estresse osmótico induzido pelos polióis, diminuição da atividade da Na/K/ATPase, aumento citosólico do NADH/NAD e redução do NADPH. A ativação da proteína C quinase (PKC) elevaria a atividade da fosfolipase A2, com aumento de dois inibidores da Na/K/ATPase: o ácido araquidônico e a prostaglandina E2 (XIA et al., 1995).

A formação dos produtos finais da glicosilação (AGEs) decorre de reação não enzimática, sendo que a hiperglicemia intracelular é o evento primário. Os AGEs podem ser produzidos das seguintes maneiras: auto-oxidação de glicose paraglioxal; decomposição de produtos de Amadori em 3-deoxiglucosona; fragmentação do gliceraldeido-3-fosfato em metilglioxal (WELLS-KNECHT et al., 1995). A reação dos dicarbonis intracelulares com grupos aminas de proteínas intra e extracelulares forma os AGEs. A produção dos precursores de AGEs pode induzir lesões por vários mecanismos, tais como a modificação de proteínas e de componentes da matriz extracelular, que levariam a alterações das propriedades funcionais, como a elasticidade de vasos. Outra via potencial de lesão é a ligação das proteínas modificadas com os receptores dos AGEs (RAGEs) em células endoteliais, mesangiais e macrófagos, com aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) e ativação de fatores de transcrição nuclear como NFkB, citocinas como IL-1,TNF alfa, fatores de crescimento como TGF-beta, bem como maior expressão de pró-coagulantes e pró-inflamatórios pelas células endoteliais (VLASSARA et al., 1988; DOI et al., 1992).

A hiperglicemia aumenta o conteúdo de diacilglicerol (DAG), um mensageiro lipídico que provoca a ativação da PKC. Com isso, ocorrem alterações do fluxo sanguíneo devido à redução da produção do óxido nítrico, além da maior expressão de TGF-beta, fibronectina, PAI-1 e VEGF (KOYA et al., 1997).

O excesso de glicose intracelular produz maior formação da UDP-N acetilglicosamina (UDPGlc-Nac), que é doadora de N-acetilglicosamina e que, ao ligar-se a algumas proteínas, provoca alteração de sua função, como aumento da transcrição do PAI-1. A ativação da via hexosamina ainda está relacionada à maior oxidação da enzima eNOS, fator contribuidor para a gênese das complicações (KOLM-LITTY et al., 1998).

O aumento da atividade da aldose-redutase, da formação dos AGEs, da ativação da PKC e da via das hexosaminas, apesar de demonstrado em modelos animais e de cultura de células, não apresenta um elo completo, como a parada imediata da evolução das lesões quando ocorre a normalização da glicemia, mecanismo conhecido como memória hiperglicêmica. Na verdade, a alteração central nesses quatro processos seria o aumento da produção de superóxido pela

cadeia de transporte de elétrons da mitocôndria induzida pela hiperglicemia (BROWLEE, M. 2001; GIARDINO, I. et al 1996). A oxidação intracelular de glicose propicia energia para a produção do ATP na fosforilação oxidativa através da cadeia de transporte de elétrons. A modulação, ou seja, a forma de manter constante a produção de calor, é feita por proteínas desacopladoras, as UCP. Assim, em vigência de hiperglicemia, a inibição da produção de superóxido por aumento de UCP ou de SOD previne o aumento de ativação da via do sorbitol, o aumento intracelular da formação dos AGEs e a ativação da PKC e da via da hexosamina, sugerindo que o aumento do ROS é o mecanismo unificador na fisipatogenia das complicações crônicas.

Referências

BROWLEE, M. **Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications**. Nature, n. 414, p. 813-820, 2001.

CHACRA, A. R. et al. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM** – Endocrinologia, p. 385-404, 2009.

DOI, T. et al. **Receptor-specific increase in extracellular matrix productions in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet derived growyh factor**. Proc Natl Acad Sci, USA, n. 89, p. 2873-2877, 1992.

GIARDINO, I. et al. **BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end products in bovine endothelial cells**. J Clin Invest, n. 97, p. 1422-1428, 1996.

HAMMES, H. P. et al. **Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes**. Mol Med, n. 5, p. 527-534, 1995.

KOLM-LITTY, V. et al. **High glucose-induced transforming growth factor beta 1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells**. J Clin Invest, n. 101, p. 160-169, 1998.

KOYA, D. et al. **Characterization of protein Kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli rats**. J Clin Invet, n. 100, p. 100-126, 1997.

MIZUTANI, M. et al. **Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy**. J Clin Invest, n. 92, p. 2620-2625, 1993.

VLASSARA, H. et al. **Cachectin/TNF and IL1 induced by glucose-modified proteins**: role in normal tissue remodeling. Science, n. 240, p. 1546-1548, 1988.

WELLS-KNECHT, K. J. et al. **Mechanism of autoxidative glycosylation**: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of proteins by glucose. Biochemistry, n. 34, p. 3702-3709, 1995.

XIA, P. et al. **Identification of the mechanism for the inhibition of Na,K-adenosine triphosphatase by hyperglycemia involving activation of protein kinase C and cytosolic phospholipase A2**. J Clin Invest, n. 96: p. 733-740, 1995.

2) NEUROPATIAS DIABÉTICAS (NPD)

Conceito e classificação

As neuropatias diabéticas (NPD) podem ser definidas como um grupo heterogêneo de disfunções do sistema nervoso periférico, atribuíveis unicamente ao Diabetes Melittus (DM) e que podem afetar virtualmente todas as fibras nervosas do corpo humano, isto é, neurônios sensitivos, autonômicos e motores.

Dentre as inúmeras classificações existentes, é importante basear-se em uma que forneça informações clínicas e prognósticas (grau de reversibilidade) para cada caso em particular. Assim, temos utilizado em nosso serviço (ROLIM et al., 2009) a classificação que apresentamos na Quadro 1.

A) Neuropatia hiperglicêmica e neuropatia do pré-diabetes
B) Simétricas (Polineuropatias – PNP): B.1 – PNP Sensitivo-motora (PNP Somática): B.1.1 – PNP Dolorosa Crônica; B.1.2 – PNP Indolor com Déficit Sensitivo. B.2 – PNP Dolorosa Aguda: B.2.1 – Caquexia Diabética; B.2.2 – PNP do Controle Glicêmico Rápido (insulínica). B.3 – PNP Autonômica: B.3.1 – Neuropatia Autonômica Cardiovascular. B.4 – PNP Hipoglicêmica. B.5 – PNP Motora Aguda (pós-cetoacidose).
C) Focais e Multifocais (Assimétricas): C.1 – Mononeuropatias: C.1.1 – Agudas (Mononeurites): Craniana; Fibular; Ulnar; C.1.2 – Compressivas: ST Carpo; ST Tarso; ST Cubital; Meralgia parestésica; C.1.3 – Mononeuropatia Multiplex. C.2 – Radiculoplexoneuropatia Lombossacral (amiotrofia diabética). C.3 – Radiculoplexoneuropatia Cervical (neuralgia amiotrófica). C.4 – Radiculoneuropatia Toracolombar (radiculopatia troncular). C.5 – Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica.
D) "Formas Mistas" (associação de uma PNP com uma ou mais neuropatias assimétricas)

Quadro 1: CLASSIFICAÇÃO DAS NEUROPATIAS DIABÉTICAS (Centro de Diabetes da UNIFESP-EPM, setor de Neuropatias Diabéticas) (ROLIM, 2009).

Impacto clínico das NPD

Paradoxalmente, as neuropatias diabéticas (NPD) constituem a complicação mais frequente do Diabetes Melittus (DM) e, ao mesmo tempo, são as menos diagnosticadas por falta de um exame clínico neurológico cuidadoso e sistematizado e também pelo fato de a maioria dos pacientes ser assintomática ou oligossintomática (DYCK, 1993; ROLIM, 2006; 2009).

O prognóstico das NPD varia substancialmente conforme o tipo de síndrome neuropática. Entretanto, como a maioria dos doentes é inicialmente assintomática, a evolução costuma ser lenta e silenciosa até o aparecimento de complicações devastadoras, como úlceras neuropáticas, gangrenas, amputações, impotência sexual, incontinências e disfunções cardíacas graves (DYCK, 1993; REZENDE, 2008; GORDOIS, 2003).

A OMS estima que, em pleno século XXI e como consequência do DM, ocorra uma amputação não traumática no mundo a cada 30 segundos. É fato conhecido que 85% das amputações em diabéticos são precedidas de úlcera nos pés e que, em 89% destas, a Polineuropatia Diabética (PNPD) é o fator etiológico básico. Em torno de 75% das amputações resultam da seguinte sequência de eventos: NEUROPATIA (±ISQUEMIA) >> TRAUMA >> ÚLCERA >> CICATRIZAÇÃO IMPERFEITA >> INFECÇÃO >> NECROSE >> GANGRENA.

Fatores de risco e prevenção

A PNP diabética é uma complicação passível de prevenção, como demonstraram os clássicos estudos DCCT (1998) e STENO 2 (GAEDE, 2003), respectivamente, para o DM1 e o DM2. Dessa forma, o conhecimento dos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento e progressão é importante para uma intervenção profilática:

1) Hiperglicemia crônica;

2) Duração do DM;
3) Idade do paciente;
4) Hipertensão;
5) Tabagismo;
6) Dislipidemia: hipertrigliceridemia;
7) IMC.

Recentemente, Tesfaye e colaboradores mostraram por meio de estudo coorte (EURODIAB) (TESFAYE, 2005) que IMC e triglicérides também são importantes fatores para o DM1. Com relação à severidade da PNPD, encontraram-se, em estudo prospectivo (DYCK, 1999) de sete anos, três fatores de risco: presença de retinopatia, DM1 e tempo de exposição à hiperglicemia.

Diagnóstico clínico e diagnóstico diferencial

A história e o exame clínico-neurológico sistemático são fundamentais para se detectar a PNPD. Não há necessidade de técnicas sofisticadas, como EMG ou RNM. Deve-se distinguir a dor neuropática (piora à noite, melhora com atividade física, tipo parestesia ou disestesia) da claudicação intermitente (vascular e neurológica) e das dores nos pés causadas por problemas ortopédicos (metatarsalgia, calcaneodinia) ou reumatológicos (artrites e artroses).

É crucial frisarmos que o diagnóstico NUNCA deve se basear somente nas queixas (sintomas) dos pacientes, e SEMPRE devem ser realizados testes para avaliar a função dos nervos objetivamente. Entre esses, temos dois tipos:

1. O exame neurológico (para testar as sensibilidades térmica, dolorosa, vibratória e táctil, e os reflexos tendinosos), que pode ser realizado em qualquer consultório médico.

2. Testes que exigem aparelhos e preparo do paciente. Há três subtipos de testes:

2.1 – Testes Autonômicos: Testes de Ewing e Análise Espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) (ROLIM, 2008).

2.2 – Testes Sensoriais Quantitativos: Biotesiômetro e CASE IV.

2.3 – Testes Neurofisiológicos: Eletromiografia (EMG).

Na prática, para se fechar o diagnóstico de PNP diabética, são necessárias duas condições: haver pelo menos dois testes alterados dentre os descritos acima e afastarem-se as outras causas de neuropatia periférica.

Assim, há sete causas que sempre devem ser lembradas no diagnóstico diferencial:

1) Hipotiroidismo (TSH sérico);
2) Anemia megaloblástica (Vit. B12 sérica, hemograma e VHS);
3) Hepatite infecciosa (TGO/TGP/GGT/FA);
4) Neoplasias (eletroforese de proteínas, PSA etc.);
5) Insuficiência renal (microalbuminúria, creatinina, ureia);
6) Estenose espinhal e outras mielopatias (RNM de medula);
7) Drogas neurotóxicas: amiodarona, metronidazol, nitrofurantoína, hidantal, piridoxina (vitamina B6 em doses maiores que 250 mg/dL).

Portanto, rotineiramente solicitamos para todos os pacientes com suspeita de NPD: hemoglobina glicada (HbA1c), perfil de lípides e microalbuminúria de 12 horas noturnas. Dependendo de cada caso, também devem ser solicitadas provas de atividade reumática ou dosagens de autoanticorpos (vasculites) e CPK (miopatias).

Para o diagnóstico da Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética (NAC), realizamos de rotina em nosso serviço os sete testes cardiovasculares (CV) preconizados pela American Diabetes Association (ADA) (VINIK, 2003) ao diagnóstico no DM2 e após cinco anos do diagnóstico no DM1. A partir daí, os testes devem ser realizados uma vez ao ano. Remetemos o leitor à revisão extensa por nós publicada sobre esse assunto (ROLIM, 2008).

Tratamento

1 – O Tratamento sintomático visa: melhorar os sintomas e a qualidade de vida: (3 "C" e 3 "D")

a) Cinesioterapia: fisioterapia motora através de exercícios específicos.

b) Calçados: uso de palmilhas e órteses quando apropriados.

c) Cuidados com os pés: em todas as consultas, deve-se orientar e educar o paciente para a prevenção.
d) Tratar a Depressão: dar preferência aos antidepressivos com propriedades analgésicas como tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) ou venlafaxina e duloxetina.
e) Tratar a Dor: no Quadro 2, resumimos os quatro grandes grupos de drogas disponíveis em nosso meio para o tratamento da dor neuropática com evidências de eficácia em relação ao placebo: antidepressivos (AD), anticonvulsivantes (AC), antioxidantes (AO) e os derivados opioides. É crucial iniciar com doses baixas e titular até as respectivas doses alvos (Quadro 2). No Quadro 3, resumimos sete regras terapêuticas cruciais na abordagem dos indivíduos diabéticos com dor neuropática utilizadas em nosso serviço.
f) Tratar o Diabetes: controle metabólico (deve ser o primeiro objetivo): meta de HbA1c $\leq$ 7,0%.

DROGA	TIPO DE DOR NP ou COMORBIDADES	DOSE INICIAL	DOSE-ALVO
ANTIDEPRESSIVOS (AD): CLÁSSICOS (ADT): Nortript/Amitriptil/Trazodona (cáp. 10, 25, 50) (50-150) AD ISRSN (DUAIS): Duloxetina e Venlafaxina	Parestesia e Disestesia (c/ depressão e/ou insônia)	10 a 25 mg à noite 60 mg (Duloxet) 75 SR ou OD (Venla)	75 mg (> 1 vez por semana em 25 mg) 60 mg pós-café (Duloxet) 150 mg pós-café (Venlafax)
ANTICONVULSIVANTES: Gabapentina (cp 300 e cáp. 600 mg) Pregabalina (75 e 150 mg) Carbamazepina (cp de 200 e 400 mg)	Disestesia (alodinia) e Parestesia	300 mg 75 mg 200 mg	1800 mg (cada 3 d. > 300 mg até 1.800 mg) 300 mg (150 2x/d) 600 a 800 mg/d
ANTIOXIDANTES: Ác Lipóico ou Thióctico (cp HR de 600 mg) Benfotiamina (cp de 50 e 100 mg)	Parestesia e disestesia	1 cp em jejum 1 cp de 8/8 horas	1 cp em jejum 1 cp de 8/8 horas
DERIVADOS OPIOIDES: **Tramadol** (isolado ou associado a paracetamol; Retard de 50 e 100 mg) **Oxicodona** (cp de 10, 20 e 40 mg)	Dor severa (ou Resgate) (Nota > 7)	50 mg 10 mg	100 mg de 8/8 h 20 a 40 mg de 12/12 h

Quadro 2: Drogas e doses para o tratamento sintomático da PNP Diabética.

2 – O Tratamento patogênico visa: prevenir a progressão ou a instalação da neuropatia:

a) Educação: estilo de vida e dieta rica em ácidos graxos essenciais (linoleico), bem como suplementação com L-carnitina podem retardar a evolução da PND.

b) Drogas: o ácido alfa-lipoico (ou thióctico) está disponível em nosso meio (comprimidos de 600 mg) e constitui uma excelente opção para pacientes idosos ou com comorbidades graves (insuficiências renal e hepática) na dose de uma cápsula ao dia (em jejum). A benfotiamina também tem mostrado resultados no tratamento da dor neuropática, embora faltem estudos bem controlados e ainda não esteja disponível em nosso meio.

c) Terapia Intensiva Precoce (DM1): o DCCT (1998) provou a eficácia da insulinoterapia intensiva tanto na prevenção primária quanto na secundária da PNPD.

d) Tratamento Intensivo dos Fatores de Risco Cardiovasculares (DM-2): o estudo STENO 2 (GAEDE, 2003), no qual o tratamento intensivo multifatorial (hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e microalbuminúria) reduziu em 68% o risco de progressão da NAC.

1 – Informar que as drogas para dor NP não têm efeito imediato (com exceção dos derivados opioides) e devem ser tomadas regularmente até atingir dose ótima: "START LOW, GO SLOW, AND THINK HIGH" (cuidado com idosos: EVITAR POLIFARMÁCIA).
2 – A ineficácia de uma droga deve ser julgada após quatro semanas de terapêutica com doses adequadas.
3 – Antecipar efeitos colaterais e "negociar" a melhora da dor (50% de redução no escore de dor).
4 – Após um mês e ainda com dor: ASSOCIAR SEGUNDA DROGA (coanalgesia racional).
5 – Após três meses sem dor: INICIAR DESMAME DAS DROGAS ("taper slow").
6 – SEMPRE OTIMIZAR OS TRÊS PARÂMETROS: CONTROLE GLICÊMICO (2h pós-prandial < 140 e A1c < 7%); PA (< 130 X 80); LDL (< 100) e TG (< 150).
7 – Use a escala verbal (nota para a dor de 0 a 10) e acredite no seu paciente, pois dor é uma experiência única e subjetiva (dor total).

Quadro 3: Sete regras terapêuticas cruciais na terapia da dor neuropática (NP) no Diabetes Mellitus.

Conclusões

As neuropatias diabéticas (NPD) constituem a complicação crônica mais frequente do diabetes e a causa mais comum de neuropatia periférica no mundo ocidental, embora muitos casos permaneçam subdiagnosticados por falta de um exame físico sistemático, e também pelo fato de a maioria dos pacientes ser assintomática inicialmente (DYCK, 1993; WATKINS, THOMAS, 1999).

Para o diagnóstico de certeza das NPD, é importante se excluírem as outras causas de neuropatia periférica (hipotiroidismo, alcoolismo, neoplasias, drogas neurotóxicas) e também outras entidades neurológicas (mielopatia espondilótica e estenose espinhal, por exemplo). Estudos eletrofisiológicos (eletromiografia – EMG) não são específicos, e resultados normais não afastam NPD (PROCEEEDINGS, 1992). São importantes em ensaios clínicos, mas não são necessários para o diagnóstico na prática clínica (DICK, 1988).

Embora a etiopatogenia das NPD seja multifatorial, a hiperglicemia é o fator de risco mais importante: tanto a severidade quanto a duração (ROLIM, 2009; ALLEN, 1997). Portanto, o controle rigoroso do diabetes, desde o seu início, é fundamental no tratamento e na prevenção das NPD. Para tanto, não se deve retardar a introdução da insulinoterapia no DM2 (intensiva ou associada a drogas orais) (PARTANEN, 1995). Não existe panaceia no tratamento, pois as neuropatias diabéticas são polimórficas, o que reflete diferentes mecanismos fisiopatológicos: estresse oxidativo, metabólico, imunológico, vascular e paralisias por pressão (VINIK, MILICEVIC, 1996). Mais do que em qualquer outra patologia, deve-se individualizar o tratamento e sempre tentar identificar os mecanismos subjacentes aos sinais e sintomas (DYCK, 1992; VINIK, MILICEVIC, 1996; WATKINS, 1990).

Todo paciente diabético deve ter os pés examinados cuidadosamente (exame clínico e neurológico) pelo menos uma vez ao ano. Como a PNP é silenciosa e pode ser prevenida, justifica-se um esforço para detectá-la e tratá-la precocemente através de testes objetivos: sensoriais (biotesiometria) e autonômicos (testes de Ewing e análise espectral). A Academia Americana de Neurologia e a Associação Americana de Diabetes (ADA) preconizam a realização desses testes uma vez ao ano tanto para o DM2 (a partir do diagnóstico) quanto para o DM1 (após cinco anos do diagnóstico) (PROCEEDINGS, 1992).

O grande problema atual é que tanto a PNP quanto a Disfunção Autonômica (NAC), quando detectadas, já se apresentam em grau avançado, sendo tarde demais para se iniciar uma terapia preventiva ou mesmo curativa (ROLIM, 2009; 2008; DYCK, 1992; WATKINS, 1990).

Em conclusão, as neuropatias diabéticas constituem a complicação mais precoce, mais prevalente e mais polimórfica do DM. Dentre os diferentes tipos de NPD (há pelo menos 12 subtipos clínicos), a neuropatia autonômica diabética (NAD) é a que apresenta o pior prognóstico (duplo marcador: de risco para macroangiopatia e de mau prognóstico para microangiopatia) (ROLIM, 2008), desempenhando papel relevante na morbimortalidade e no comprometimento da qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

Referências

ALLEN, C. et al. **LongTerm Hyperglycemia is Related to Peripheral Nerve Changes at a Diabetes Duration of 4 Years**. Diabetes Care, n. 20, p. 1154-1158, 1997.

DYCK, P. J. **Detection, Characterization, and Staging of Polyneuropathy**: Assessed in Diabetics. Muscle and Nerve, n. 11, p. 21-32, 1988.

_____. **Editorial**. N Engl J Med, n. 326, p. 1287, 1992.

_____. et al. **The Rochester Diabetic Neuropathy Study**. Neurology, n. 43, p. 817-824, 1993.

_____. et al. **Risk factors for severity of diabetis polyneuropathy**: intensive longitudinal assesment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Diabetes Care, n. 22, p. 1479, 1999.

GAEDE, P. et al. **Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes**. N Engl J Med, n. 348, p. 383-393, 2003.

GORDOIS, A. et al. **The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US**. Diabetes Care, n. 26, p. 1790-1795, 2003.

PARTANEN, J, et al. **Natural History of Peripheral Neuropathy in Patients with Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus**. N Engl J Med, n. 333, p. 89-94, 1995.

PROCEEDINGS of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. **Diabetes Care**, n. 15 (Suppl.3), p. 1095-1103, 1992.

REZENDE, K. F. et al. **Internações por Pé Diabético**: Comparação entre o Custo Direto Estimado e o Desembolso do SUS. Arq Bras Endocrinol Metabol, n. 52, p. 523-530, 2008.

ROLIM, L. C et al. **Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética**: Fatores de risco, Impacto Clínico e Diagnóstico Precoce. Arq Bras Cardiol., v. 90, n. 4, p. e24-e32, 2008.

_____. et al. **Heterogeneidade clínica e coexistência das neuropatias diabéticas**: diferenças e semelhanças entre diabetes Melittus tipos 1 e 2. Arq Bras Endocrinol Metab, n. 53, p. 818-824, 2009.

_____; CHACRA, A. R.; DIB, S. A. **Diabetic neuropathies heterogeneity in type 1 and type 2 diabetes mellitus whit the same pattern of glycemic control**. Diabetes, n. 55 (Suppl.1), p. A508, 2006.

SIMA, A. A. F.; SUGIMOTO, K. **Experimental Diabetic Neuropathy**: an Update. Diabetologia, n. 42, p. 773-788, 1999.

TESFAYE, S. et al. **Vascular risk factors and diabetic neuropathy**. N Engl J Med, n. 352, p. 341-350, 2005.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **Diabetologia**, n. 41, p. 416-423, 1998.

VINIK, A. I. et al. **Diabetic Autonomic Neuropathy**. Technical Review. Diabetes Care, n. 26, p. 1553-1579, 2003.

_____; MILICEVIC, Z. **Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Diabetic Neuropathy.** The Endocrinologist, n. 6, p. 443-461, 1996.

WATKINS, P. J. **Editorial**. N Engl J Med, n. 322, p. 1078, 1990.

_____; THOMAS, P. K. **Diabetes Mellitus and the Nervous System**. J Neurol Neurosurg Psychiatry, n. 66, p. 620-632, 1999.