

Atualização

A plasticidade neural e a neuropatia periférica diabética

The neural plasticity and the peripheral diabetic neuropathy

Rosalina de Paula Ferreira Cunha*, Mirella Magalhães Tenório Brito*, Érica Maria Belo dos Prazeres*, Nicodemos Teles de Pontes Filho**

.....

**Acadêmicas do 5º período do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), ** Professor do Departamento de Patologia da UFPE, pesquisador do Laboratório de Imunopatologia Keizo Azami (LIKA-UFPE), mestre em Imunopatologia e doutorando em Nutrição*

Resumo

Esse estudo tem o objetivo de fornecer um maior conhecimento sobre a neuropatia periférica diabética e o papel da plasticidade neural na regeneração dos nervos afetados, o que diminuiria os sintomas, promovendo uma possível cura. A metodologia foi a revisão de literatura, a qual se refere aos mecanismos patológicos, que contribuem para o desenvolvimento da neuropatia periférica diabética, sua principal consequência, o pé diabético, e seu tratamento. Concluído o estudo foi possível observar que os novos medicamentos e terapias promovem a plasticidade neural, presente na regeneração nervosa. A fisioterapia é essencial para os pacientes diabéticos com neuropatia periférica, não apenas porque estimula a regeneração nervosa, mas também ajuda a reduzir os sintomas, melhorando a circulação sanguínea para os pés, o que diminui o risco de desenvolver o pé diabético, causa importante de muitas amputações.

Palavras-chave:

Neuropatia periférica diabética, pé diabético, plasticidade neural e fisioterapia.

Artigo recebido em 15 de dezembro de 2001; aprovado em 4 de abril de 2002

Endereço para correspondência: Rosalina de Paula Ferreira Cunha, Rua Luís Guimarães, 296, Casa Forte, 52061-160 Recife PE, Tel: (81) 3441-2731, E-mail: rosalinacunha@hotmail.com

Key-words:

Peripheral diabetic neuropathy, diabetic foot, neural plasticity and physical therapy

Abstract

This study has the aim to supply a bigger knowledge about the peripheral diabetic neuropathy and the role of the neural plasticity in the affected nerves regeneration which would decrease the symptoms, promoting a possible cure. The methodology was the literature review which refers to the pathological mechanisms that contribute for the peripheral diabetic neuropathy development, its main consequence, the diabetic foot, and its treatment. Concluded the study it was possible to observe that the new medicines and therapies promote the neural plasticity, present in the nervous regeneration. The physical therapy is essential for the diabetic patients with peripheral neuropathy not only because stimulate the nervous regeneration but also help to reduce the symptoms, improving the blood circulation for the feet, which decrease the risk of developing the diabetic foot, important cause of many amputations.

.....

Diabetes mellitus é uma doença caracterizada pela falta absoluta ou relativa de insulina no organismo. Se manifesta devido a uma deficiente função secretora de insulina pelo pâncreas e/ou a uma ação deficiente da insulina nos tecidos-alvo. A insulina facilita a penetração de glicose nas células de tecidos insulino-dependentes. No diabetes mellitus, este hormônio é incapaz de exercer adequadamente sua função, logo as células ficam impedidas de absorver a glicose, elevando os níveis dessa substância no sangue e a excreção urinária da mesma. A poliúria, sede exagerada, fome intensa, perda de peso, cansaço, dificuldade de cicatrização e impotência sexual são alguns dos sintomas desta doença. Os pacientes diabéticos podem ser classificados em dois grupos:

- Tipo 1 ou insulino-dependente: Os pacientes são dependentes do uso terapêutico de insulina. Na maioria dos casos, o início da doença ocorre na infância ou na juventude.
- Tipo 2 ou não-insulino-dependente: Embora os pacientes desse tipo passem eventualmente a ter que usar insulina para

controle da glicose, não há dependência ao uso terapêutico desta substância. O diabetes tipo 2 é característico da idade adulta. Com o envelhecimento, sua incidência é progressivamente maior.

Atualmente, grande parte da morbidade e da mortalidade ligadas ao diabetes mellitus diz respeito às suas complicações crônicas vasculares e neurológicas.

Uma das piores complicações crônicas do diabetes é a neuropatia periférica, pois causa muita dor, desconforto, incapacidade e até a morte do paciente.

Neuropatia periférica diabética

A neuropatia periférica diabética é um distúrbio no nervo periférico causado pelo diabetes e caracterizado por atrofia e degeneração axonal e/ou por alterações na célula de Schwann, provocando desmielinização em segmentos do axônio. Conseqüentemente, o transporte axonal é prejudicado e a velocidade de condução nervosa é diminuída ou, se a lesão for mais

grave, a transmissão do impulso nervoso é interrompida. Os sintomas podem ser fraqueza muscular, se as fibras nervosas danificadas são motoras, perda de sensibilidade, dor, dormência e sensações anormais, como formigamento, alfinetadas e queimação, se as fibras nervosas atingidas são sensitivas, e disfunções nos órgãos internos comandados pelo sistema nervoso autônomo, se as fibras nervosas afetadas são pertencentes a esse sistema.

O risco de desenvolver a neuropatia é maior para pacientes de idade avançada, fumantes, alcoólatras, com pobre controle da glicemia e aqueles que apresentam diabetes de longa duração.

Classificações da neuropatia periférica diabética

A neuropatia periférica diabética pode ser:

- *Sensorial ou sensitiva*: Quando os nervos afetados são aqueles que levam informações das sensações das várias partes do corpo para o sistema nervoso central. Esta é a forma mais comum de neuropatia.

- *Autônômica ou independente*: Quando afeta os nervos que controlam as atividades involuntárias do organismo. Pode causar impotência sexual, hipotensão ortostática, diarreia, bexiga neurogênica, a qual não se esvazia totalmente na micção e se torna alvo para repetidas infecções, entre outras disfunções.

- *Motora*: Quando atinge os nervos que mandam os sinais para os músculos a fim de que estes executem os movimentos. Esta forma é muito rara.

- *Mononeuropatia*: Quando só um nervo for lesado.

- *Polineuropatia*: Quando vários nervos forem danificados.

- *Neuropatia assimétrica*: Quando só um lado do corpo é afetado.

- *Neuropatia simétrica*: Quando os dois lados do corpo são afetados.

- *Neuropatia distal*: Quando afeta os nervos que vão para as mãos e pés.

- *Neuropatia proximal*: Quando atinge os nervos que vão para partes mais proximais do corpo, como a coxa.

A polineuropatia simétrica distal, em sua forma predominantemente sensitiva, é a neuropatia diabética mais comum. É causada pela lesão de fibras nervosas longas. O acometimento pode ser das extremidades inferiores (“em bota”) ou das superiores (“em luva”).

Degeneração e regeneração das fibras nervosas periféricas nas neuropatias

Geralmente, a degeneração das fibras nervosas periféricas se dá pelo processo designado como degeneração walleriana a qual é conseqüência de uma lesão primitiva do neurônio. Ela se desenvolve sobre a parte distal da fibra que se separou do corpo celular e proximalmente até o nodo de Ranvier acima da lesão. Está associada a uma degeneração do axônio e à diferenciação da bainha de mielina; dos restos mielínicos se encarregam os macrófagos os quais são originados das células de Schwann.

A regeneração se faz do centro do axônio afetado ou das colaterais dos axônios vizinhos. É facilitada pela persistência de bainhas endoneurais e se segue de forma centrífuga, ficando a remielinização garantida pela proliferação das células de Schwann que ocorre no início da regeneração. As funções de condução da extremidade distal da fibra desaparecem alguns dias após a lesão do nervo, reaparecendo com a regeneração e a velocidade de condução inicialmente reduzida retornando, progressivamente ao seu valor inicial.

Na neuropatia diabética existe o acometimento de células de Schwann: Ele se manifesta clinicamente pela lentificação das velocidades de condução e, anatomicamente, por lesões de desmielinização segmentar. Ela tem início no nodo de Ranvier e é caracterizada por uma disjunção gliouaxonal. Pode-se também observar lesões de axônios nas quais é difícil saber se são conseqüências de lesões das células de Schwann ou se traduzem a associação de uma neuropatia axonal primitiva com conseqüente degeneração walleriana. Logo, não se tem como certo qual desses processos é primário ou secundário ao outro.

Patogênese

Os mecanismos patogênicos que contribuem para o desenvolvimento da neuropatia periférica diabética podem ser:

- *Teoria metabólica do sorbitol-mioinositol*: A glicose é convertida em sorbitol nas células pela atividade da enzima aldose reductase. Com a hiperglicemia provocada pelo diabetes, a quantidade de sorbitol acumulada no interior da célula é grande. Esse acúmulo de sorbitol afeta a célula nervosa, pois diminui os níveis intracelulares de mio-inositol, limitando o metabolismo intracelular. A redução intracelular desta substância está associada à diminuição da atividade da bomba de sódio e potássio, o que aumenta a concentração de sódio e água no interior da célula. Esse acúmulo de sódio explica o bloqueio seletivo que ocorre no nodo de Ranvier, onde a atividade da bomba se concentra. O edema localizado no nodo de Ranvier provocado pelo acúmulo de água e sódio intracelular promove a disjunção glioaxonal, uma das primeiras manifestações da neuropatia diabética. Tudo isso influencia a velocidade de condução nervosa, tornando-a mais lenta.

- *Redução do fluxo sanguíneo endoneural e a isquemia do nervo*: O espessamento da membrana basal capilar provocado pela glicosilação de suas proteínas estruturais, alterações da viscosidade sanguínea secundária à presença de proteínas glicosiladas circulantes, agregações plaquetárias e hiperplasia das células endoteliais resultam na oclusão do vaso causando a isquemia endoneural. A diminuição da tensão de oxigênio e do fluxo sanguíneo endoneural lentifica a velocidade de condução nervosa.

- *Glicosilação*: O aumento da glicemia faz com que a glicose se ligue às hemácias, modificando suas propriedades bioquímicas, conseqüentemente, dificultando o fornecimento de oxigênio para as células, às proteínas axonais de transporte, alterando a síntese da bainha de mielina, às membranas celulares, interferindo no funcionamento celular, nas proteínas das paredes vasculares, facilitando a aterosclerose pela diminuição do efluxo de lipoproteínas, que se ligam às proteínas da matriz vascular e a outras

proteínas circulantes, aumentando a viscosidade sanguínea.

- *Estresse oxidativo*: Os radicais livres são produzidos pelo organismo como parte de sua defesa natural contra as doenças e em conseqüência do seu metabolismo normal. Radicais livres de oxigênio são espécies reativas do oxigênio que possuem um elétron instável na última camada de elétrons do átomo de oxigênio e isto os tornam altamente instáveis, logo são capazes de reagir com qualquer substância ao seu redor. O estresse oxidativo ocorre quando o organismo produz uma quantidade grande de radicais livres e esse excesso não pode ser neutralizado pelos mecanismos fisiológicos enzimáticos antioxidantes. Na neuropatia periférica diabética, o estresse oxidativo é provocado pela hiperglicemia e os mecanismos celulares e extracelulares antioxidantes estão diminuídos no diabetes. A conversão de glicose em sorbitol e subseqüentemente em frutose resulta na diminuição dos depósitos de NADPH e NAD⁺ na célula nervosa, tornando-a mais vulnerável ao ataque dos radicais livres de oxigênio. Os radicais livres também lesam a camada endotelial dos vasos sanguíneos que nutrem as células nervosas. A interrupção desse fluxo sanguíneo induz a produção de mais radicais livres de oxigênio, aumentando ainda mais o estresse oxidativo e causando lesão neuronal e axonal. Esse estresse também prejudica a ação dos fatores neurotróficos que ajudam na regeneração nervosa.

- *Perda de sustentação neurotrófica*: Os fatores neurotróficos são proteínas que promovem a sobrevivência, o desenvolvimento, a diferenciação e a regeneração do tecido nervoso. São produzidos pelas células-alvo, ligando-se a receptores dos terminais axônicos, sendo internalizado e transportado até o corpo celular (transporte retrógrado), onde participa da ativação metabólica neuronal. Na neuropatia periférica diabética, há uma diminuição do tono neurotrófico decorrente de transtornos na síntese, secreção e resposta de alguns fatores neurotróficos, como o fator de crescimento neuronal (FCN), indispensável para o desenvolvimento normal dos

neurônios e dos axônios. Em presença de hiperglicemia crônica, as respostas neurotróficas apresentam diversas alterações que atingem o funcionamento neuroaxonal. Essas alterações são: diminuição dos fatores de crescimento, disfunção no transporte retrógrado do FCN para o corpo celular, distúrbios nos mecanismos de transdução de sinais de resposta aos fatores de crescimento neuronal e alterações na produção de FCN pelas células de Schwann.

- *Diminuição dos níveis de óxido nítrico:* Recentemente, pesquisadores têm observado que o excessivo metabolismo da glicose modifica a quantidade de óxido nítrico nos nervos. Nas pessoas com diabetes, os baixos níveis de óxido nítrico, o qual é um vasodilatador, podem levar a constrição dos vasos que nutrem o nervo, promovendo a lesão nervosa.

- *Hiperhomocisteinemia:* A homocisteína é um metabólito intermediário do metabolismo da metionina. A metionina é um aminoácido importante na síntese de muitas proteínas, alterando seu metabolismo, a produção de nutrientes que são essenciais para um ótimo funcionamento dos sistemas nervoso, esquelético e cardiovascular é afetada. Altos níveis de homocisteína acumulados na célula inibem as reações de metilação, a qual está envolvida na regeneração da metionina, assim o metabolismo desse aminoácido é alterado. Outro efeito da homocisteína é que ela interage com o receptor N-Metil-D-Aspartato, causando um influxo excessivo de cálcio e produção de radicais livres, resultando em neurotoxicidade.

- *A deficiência de Acetil-L-Carnitina:* A acumulação de ácidos graxos de cadeia longa no nervo prejudica seu funcionamento, pois altera a integridade da membrana mitocondrial, perturbando o metabolismo intracelular e a produção de energia da célula nervosa. Acetil-L-Carnitina é um derivado da carnitina que promove a beta-oxidação desses ácidos graxos no fígado. Logo, sua deficiência ajuda no acúmulo desses ácidos, contribuindo para as alterações no metabolismo da célula nervosa, na sua produção de energia e na condução do impulso nervoso.

Todos esses mecanismos formam a base para pesquisas sobre medicamentos e terapias

para o tratamento dessa patologia.

Pé diabético

Entende-se por “pé diabético” um conjunto de alterações ligado às angiopatia e neuropatia periféricas, freqüentemente complicado por infecções [1]. É grande a quantidade de pacientes diabéticos que possuem problemas vasculares e neurológicos nos membros inferiores, principalmente nos pés. Estima-se que um entre cinco diabéticos internados tenha sido em razão do “pé diabético” [1]. Os problemas mais comuns são infecções, ulcerações, deformações, ou gangrenas que podem levar, nos casos mais graves, nos quais se desenvolve osteomielite, a amputações de um dedo, pé ou perna.

- Há três principais fatores que promovem o desenvolvimento dessas complicações nos pacientes diabéticos: neuropatia periférica, diminuição da circulação sangüínea no membro inferior e baixa resistência às infecções:

- *Neuropatia periférica:* Como a capacidade de detectar as sensações de calor, frio e dor está diminuída ou até ausente, ferimentos ou queimaduras podem não ser percebidos por longo período de tempo, se tornando focos de ulcerações e, posteriormente, infecções. Na neuropatia periférica motora, há fraqueza muscular e perda do tônus nas coxas, pernas e pés devido ao acometimento dos nervos motores, podendo levar ao desenvolvimento de deformidades nos pés, como o joanete.

- *Diminuição da circulação sangüínea:* O diabetes lesa a parede dos vasos, levando à doença vascular periférica que pode causar dormência e dor na panturrilha e nádegas ao caminhar, pois reduz o suprimento sangüíneo para o membro inferior, conseqüentemente, diminui a entrega de oxigênio e nutrientes. Outra conseqüência disso é se o pé for ferido, a cicatrização pode ser muito devagar, aumentando o risco para infecções.

- *Baixa resistência às infecções:* Quando a glicemia está acima do normal, os leucócitos apresentam deficiências na capacidade de

defender o organismo contra a invasão de bactérias e outros microorganismos, devido à hipóxia causada pela diminuição da circulação sanguínea periférica, pela glicosilação das hemácias, e ao espessamento da membrana basal dos vasos, o qual interfere na diapedese destes. Logo, nos diabéticos, as infecções se desenvolvem mais rapidamente, pois a resposta imune está diminuída.

Um grande número de amputações das extremidades inferiores ocorre anualmente em pacientes diabéticos e muitas delas poderiam ser evitadas através de cuidados especiais com os pés, como checar os pés todo dia, examinando se há cortes, bolhas, unhas encravadas, manchas vermelhas ou pé de atleta, a fim de impedir a progressão de ulcerações e infecções. Se qualquer um desses problemas ocorrer, deve-se ir, imediatamente, ao médico.

Tratamento da neuropatia periférica diabética

Atualmente, novos medicamentos e terapias estão sendo desenvolvidos com a finalidade de diminuir os sintomas da neuropatia, como a dor e estimular a regeneração dos nervos afetados.

O estudo Controle e Complicações do Diabetes (*Diabetes Control and Complications Trial - DCCT*) realizado nos Estados Unidos e Canadá no período de 1983 a 1993 mostrou que mantendo a glicemia o mais normal possível reduz em 60% o risco de desenvolver a neuropatia diabética. Logo, o primeiro passo para prevenir e diminuir os sintomas e a velocidade de progressão desta patologia é controlar os níveis glicêmicos, limitando assim, o estrago que a hiperglicemia pode causar aos nervos.

A fisioterapia é muito importante para os pacientes diabéticos com neuropatia, devido aos seguintes fatores: Os exercícios fazem com que os músculos enfraquecidos pela diminuição da atividade nervosa fiquem mais fortes, a massoterapia alivia a dor e ativa a circulação, os espasmos musculares podem ser reduzidos pelos exercícios de alongamento, a dor pode ser aliviada pelo

TENS (estimulação nervosa elétrica transcutânea) o qual é um aparelho que estimula as fibras nervosas, através de eletrodos colocados sob a pele do paciente, com pequena quantidade de eletricidade e por meio da teoria da comporta da dor. A liberação de opióides endógenos promove a analgesia. Além disso, os exercícios também melhoram a circulação sanguínea dos membros inferiores, o que diminui o risco de desenvolver o pé diabético e aliviam a dor e a dormência, se o paciente já possui a doença vascular periférica.

No tratamento da neuropatia pode-se utilizar analgésicos, como aspirina e codeína, anti-inflamatórios contendo ibuprofeno, pomadas analgésicas e drogas que atuam na condução nervosa.

Alguns dos tratamentos mais recentes são:

- *Bloqueador do receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA):* O memantine é um exemplo desse medicamento, ele diminui a dor que os pacientes com neuropatia sentem à noite.

- *Inibidores da enzima aldose reductase:* São drogas, como o sorbinil, que impedem a conversão intraneuronal de glicose em sorbitol.

- *Suplementação com mio-inositol:* Suplementos de mio-inositol aumentam os níveis desta substância na célula nervosa.

- *Suplementação com antioxidantes:* Os antioxidantes são substâncias endógenas ou exógenas que possuem a propriedade de neutralizar a ação dos radicais livres, ou seja, estabilizando-os e protegendo as células do estresse oxidativo. Alguns dos antioxidantes utilizados são: Ácido alfa-lipóico é um potente antioxidante, pois regenera, através de reações de oxi-redução, outros antioxidantes, como vitaminas C e E. Ele previne e melhora as alterações na condução nervosa e no fluxo sanguíneo endoneural. Além disso, ele reduz a peroxidação lipídica e aumenta a resposta da glicose à insulina; O zinco permite a diminuição da peroxidação lipídica e da glicosilação; O selênio é um cofator de uma enzima antioxidante, a gluta-tiona peroxidase, logo ajuda na diminuição dos

radicais livres; A vitamina E reforça os efeitos da insulina e a vitamina C que permite a regeneração da vitamina E e da glutatona necessária a enzima glutatona peroxidase.

• *Ácido gama-linolênico*: É um precursor de ácidos gordurosos insaturados que são importantes na estrutura das membranas e como segundo mensageiro. Ele está presente em óleos terapêuticos e tem a capacidade de melhorar os déficits na condução nervosa e no fluxo sanguíneo endoneural. Sua eficácia é aumentada quando combinado ao ascorbato, formando o ácido gama-linolênico ascorbil.

● *Acetil-L-Carnitina*: Melhora e previne alterações na velocidade de condução nervosa. Além disso, previne a redução da síntese e transporte axonal da substância P, e promove a regeneração da fibra nervosa, pois facilita as interações neurotróficas e mantém a integridade da membrana funcional nervosa. Sua associação com o sorbinil reduz as mudanças funcionais, estruturais e bioquímicas causadas pela hiperglicemia na bainha de mielina, aumentando a velocidade de condução nervosa, a largura da bainha e o número de fibras mielinizadas.

● *Inibidores da glicosilação*: São drogas, como a aminoguanidina, que previnem ou reduzem as complicações microvasculares causadas pela glicosilação.

● *Estimulação da regeneração nervosa*: A plasticidade neural é a capacidade que o sistema nervoso possui de se ajustar perante influências ambientais durante o desenvolvimento, e estabelecer, reorganizar ou recuperar funções desorganizadas por condições experimentais ou patológicas. Logo, o sistema nervoso quando submetido a lesões destrutivas pode ser capaz, em determinadas condições, de recuperar as funções anteriormente perdidas. Estudos recentes têm demonstrado que o sistema nervoso periférico apresenta uma rápida regeneração. Após uma lesão, ocorre a degeneração do coto distal do nervo, enquanto que a bainha de mielina na redondeza e o envoltório do nervo permanecem conservados. Do coto proximal, o qual está ligado ao corpo celular, brotam e crescem vários prolongamentos para dentro da bainha de mielina, ocupando-a como um canal, até

que possam encontrar novamente seu órgão-alvo. No caso de secção total do nervo, o crescimento dos axônios pode ocorrer ao longo de bainhas incorretas de mielina, desse modo, esses axônios podem encontrar órgãos-alvo diferentes dos originais. Na neuropatia periférica diabética, a plasticidade neural está presente na regeneração dos nervos afetados. Recentemente, tem sido testado o uso dos fatores neurotróficos no tratamento da neuropatia. Eles seriam excitados ou adicionados ao corpo a fim de estimular a regeneração do tecido nervoso. Os pesquisadores estão trabalhando numa terapia genética na qual genes seriam introduzidos na célula nervosa a fim de produzir fatores de crescimento neuronal. Desse modo, as células nervosas voltariam a ter a capacidade de se proteger e se regenerar com maior facilidade. O tratamento fisioterápico também é muito importante para estimular a regeneração nervosa, pois a atividade física é capaz de aumentar a produção dos fatores neurotróficos. É indispensável a fisioterapia para os pacientes diabéticos com neuropatia periférica não apenas pela ajuda na regeneração nervosa mas também pelos outros aspectos já mencionados, anteriormente, como o aumento do fluxo sanguíneo para o membro inferior e do tônus muscular.

Todos esses tratamentos estão sendo desenvolvidos para proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes diabéticos com neuropatia. Quanto mais cedo começar o tratamento, maior será a probabilidade de preservar e regenerar o tecido nervoso.

Referências

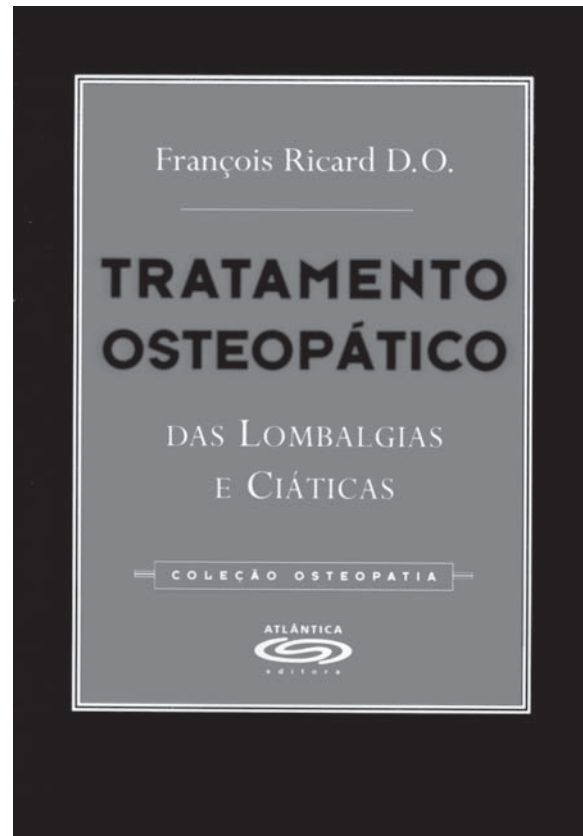
1. Vaisman M, Tendrich M. Diabetes Mellitus na prática clínica. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1994.
2. Lundy-Ekman L. Neurociência: Fundamentos para a reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
3. Ogard WK, Stockert BW. Neuropatias periféricas. In: Umphred DA: Fisioterapia Neurológica. São Paulo: Manole 1994; p. 331-343.

4. Strokes M. Cash: Neurologia para fisioterapeutas. São Paulo: Premier, 2000.
5. Miller AL, Kelly GS. Homocysteine Metabolism: Nutritional modulation and impact on health and disease. *Alt Med Rev* 1997;2(4):234-254.
6. Stevens MJ, Lattimer SA, Feldman EL, Helton ED, Millington DS, Sima AAF, Greene DA. Acetyl-L-Carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na, K-ATPase activity, and motor conduction velocity in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1996;45/7:865-872.
7. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radical Biology and Medicine* 1996;22(1-2):359-378.
8. Cameron NE, Cotter MA. Comparison of the effects of ascorbyl gamma-linolenic acid and gamma-linolenic acid in the correction of neurovascular deficits in diabetic rats. *Diabetologia* 1996;39(9):1047-1054.
9. Malone JI, Lowitt S, Salem AF, Miranda C, Korthals JK, Carver J. The effects of acetyl-L-Carnitine and sorbinil on peripheral nerve structure, chemistry and function in experimental diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1996;45(7):902-907.
10. Sima AAF, Ristic H, Merry A, Kamijo M, Lattimer AS, Stevens MJ, Greene DA. Primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-Carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding worcester rat. *Journal of clinical investigation* 1996;97(8):1900-1907.

Lançamento
Atlântica Editora
TRATAMENTO
OSTEOPÁTICO
DAS LOMBALGIAS
E CIÁTICAS

por François Ricard

O autor é diretor da Escuela de Osteopatia de Madri, e neste volume apresenta através de textos e ilustrações as técnicas desenvolvidas ao longo de sua carreira. São 400 páginas com fotos, ilustrações e texto.



Para conhecer mais: www.atlanticaeditora.com.br