

Terapias não farmacológicas no alívio da dor neuropática diabética: uma revisão bibliográfica

Nonpharmacologic therapies in diabetic neuropathic pain: a review

Terapias no farmacológicas en el alivio del dolor neuropático diabético: una revisión bibliográfica

Leticia Cunha Franco¹, Layz Alves Ferreira Souza², Ana Paula da Costa Pessoa³, Lilian Varanda Pereira⁴

RESUMO

A neuropatia diabética dolorosa caracteriza-se pela dor de difícil controle. O objetivo do estudo foi analisar a produção bibliográfica a respeito das terapias não farmacológicas utilizadas no alívio dessa dor. Pesquisa bibliográfica, por meio de seis (6) fontes de dados, nos últimos 12 anos (1998 a 2010), utilizando os descritores diabetes, diabetes mellitus, neuropatia dolorosa, dor neuropática, tratamento e similares. Foram selecionados 13 artigos, que abordaram o uso de acupuntura, reike, fotoestimulação, estimulação eletromagnética neural, estimulação elétrica, terapia a laser. As terapias não farmacológicas estão sendo utilizadas com o propósito de aliviar a dor neuropática diabética, no entanto, ainda não há consenso sobre a eficiência desse tipo de tratamento na redução dessa dor. A produção de conhecimento sobre a temática é escassa, especialmente, no Brasil.

Descritores: Neuropatias diabéticas; Diabetes mellitus; Dor; Terapêutica

ABSTRACT

Painful diabetic neuropathy is characterized by intense pain. The objective was to conduct a literature review regarding the pharmacologic therapies used to relieve that pain. A literature search was conducted of six (6) data sources, in the last 12 years (1998 to 2010) using the keywords: *diabetes, diabetes, painful neuropathy, neuropathic pain, treatment*, and other similar terms. Thirteen articles were selected that addressed the use of acupuncture, reiki, photic stimulation, electromagnetic stimulation of neural electrical stimulation, laser therapy. The non-pharmacological therapies are being used to alleviate diabetic neuropathic pain, however, there is no consensus about the effectiveness of such treatment in reducing this pain. The knowledge base on the subject is scarce, especially in Brazil.

Keywords: Diabetic neuropathies; Diabetes mellitus; Pain; Therapeutics

RESUMEN

La neuropatía diabética dolorosa se caracteriza por el dolor de difícil control. El objetivo del estudio fue analizar la producción bibliográfica respecto a las terapias no farmacológicas utilizadas en el alivio de ese dolor. Se trata de una investigación bibliográfica, por medio de seis (6) fuentes de datos, en los últimos 12 años (1998 a 2010), utilizando los descriptores diabetes, diabetes mellitus, neuropatía dolorosa, dolor neuropático, tratamiento y similares. Fueron seleccionados 13 artículos, que abordaron el uso de acupuntura, reike, fotoestimulación, estimulación electromagnética neural, estimulación eléctrica, terapia con laser. Las terapias no farmacológicas están siendo utilizadas con el propósito de aliviar el dolor neuropático diabético, mientras tanto, aun no hay consenso sobre la eficiencia de ese tipo de tratamiento en la reducción de ese dolor. La producción de conocimiento sobre la temática es escasa, especialmente, en el Brasil.

Descriptores: Neuropatías diabéticas; Diabetes mellitus; Dolor; Terapêutica

¹ Mestre em Enfermagem, Professora do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Ceres - Ceres (GO), Brasil.

² Acadêmica de Enfermagem da Faculdade de Enfermagem (FEN), Universidade Federal de Goiás –UFG – Goiânia (GO), Brasil; Bolsista do Programa de Iniciação Científica (PIBIC), pelo CNPq.

³ Acadêmica de Enfermagem da Faculdade de Enfermagem (FEN), Universidade Federal de Goiás –UFG – Goiânia (GO), Brasil; Bolsista do PET Enfermagem (Programa de Educação Tutorial).

⁴ Doutora em Enfermagem, Professora Adjunta da Faculdade de Enfermagem (FEN), Universidade Federal de Goiás –UFG – Goiânia (GO), Brasil.

INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética dolorosa (NDD) é uma complicação da Diabetes *mellitus*, que se caracteriza pela degeneração dos nervos somáticos e/ou autonômicos, podendo acometer qualquer nervo do corpo humano⁽¹⁾. Estima-se que mais de 50% dos diabéticos desenvolverão neuropatia, após 25 anos de doença⁽²⁾ e, ainda que essa complicação seja apenas subclínica, em quase 100% dos casos, as alterações eletrofisiológicas indicativas de neuropatia estão presentes⁽³⁾. Ademais, quando há neuropatia, 10% das pessoas com Diabetes tipo 1 e 20% tipo 2, apresentam dor grave⁽³⁻⁴⁾.

A dor neuropatia diabética tem intensidade moderada-grave⁽⁴⁻⁵⁾ e é descrita como formigamento, queimação, contínua, lacerante, com sensação de agulhadas, localizada distal, bilateral e simetricamente, com alterações sensoriais anormais, como a alodinia ou hiperalgisia^(4,6).

O tratamento da dor é complexo, muitos fármacos antineuríticos como os antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, simpatomiméticos e agentes tópicos têm sido utilizados, buscando melhora da funcionalidade nervosa e bloqueio da transmissão dos impulsos dolorosos, porém, os resultados ainda são pouco satisfatórios⁽⁷⁻⁹⁾. Associado a isso, os efeitos adversos dos diferentes fármacos motivam a busca por novas abordagens, que possam contribuir no manejo adequado da dor nessa população, uma vez que essa experiência interfere diretamente na qualidade de vida das pessoas, levando-as frequentemente à incapacidade e invalidez⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Nesse sentido, as terapias não farmacológicas como, a acupuntura, fototerapia com infravermelho monocromático, terapia a laser de baixa intensidade, neuroestimulação elétrica trans e percutânea, reike e estimulação eletromagnética (FREMS) têm sido utilizadas⁽¹²⁻¹⁹⁾. Entretanto, ainda não há consenso sobre a utilização dessas terapias, como recurso efetivo no tratamento da NDD.

Isto posto, ressalta-se a importância de estudos a respeito do manejo da dor neuropática diabética, com vistas a evitar sofrimento desnecessário e reduzir custos diretos e indiretos para o indivíduo, família e serviços de saúde. Ademais, conhecer e produzir conhecimentos sobre as terapias não farmacológicas para alívio da dor pode contribuir com a construção do corpo de conhecimentos próprios da Enfermagem e tornar os profissionais da área mais autônomos na resolução de problemas advindos da experiência dolorosa. Assim, este estudo foi proposto, buscando contribuir com os conhecimentos nesta área e teve como objetivo analisar a produção bibliográfica a respeito do tratamento não farmacológico da dor neuropática diabética.

MÉTODOS

A revisão da literatura foi conduzida com foco nas

publicações dos últimos 12 anos (1998 a 2010), sobre as terapêuticas analgésicas não farmacológicas utilizadas para o alívio da dor na NDD. As fontes bibliográficas investigadas foram: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Cochrane e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo (USP) e os descritores de assunto: diabetes, diabetes mellitus, neuropatia dolorosa, dor neuropática, tratamento, pain, neuropathy, neuropathic pain, painful diabetic neuropathy.

Inicialmente, foram identificados 189 estudos. Em primeira análise, excluíram-se os artigos encontrados em mais de uma fonte de informação ou duplicados e aqueles que tratavam de terapia farmacológica, resultando em uma seleção de 21 artigos. Após segunda análise, foram selecionados 13 estudos, aqueles que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos pelos autores para esta revisão, ou seja, tratar-se de publicações primárias, nos idiomas português, inglês ou espanhol e com textos disponíveis on-line, na íntegra.

A localização dos artigos deu-se por meio de consulta às fontes de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Portal de Periódicos da Capes e sistema de busca Google. O serviço de comutação bibliográfica das bibliotecas nacionais não foi utilizado.

A avaliação dos artigos selecionados envolveu a leitura analítica e anotação dos dados referentes ao periódico (título, idioma, data de publicação) e ao estudo (delineamento, resultados, limitações) em instrumento padronizado. Em seguida, os dados foram organizados por meio do programa microsoft Word. Dúvidas sobre os dados foram discutidas entre os autores, buscando concordância quanto à inclusão do estudo na revisão.

RESULTADOS

O tipo de estudo predominante foi o duplo cego, randomizado, placebo controlado e as modalidades terapêuticas incluíram a acupuntura^(17,20), o reike^(19,21), a estimulação elétrica⁽²²⁾, estimulação eletromagnética neural de frequência modulada (FREMS)^(12,23), os campos eletromagnéticos pulsados (PEMF)⁽²⁴⁾, o laser de baixa intensidade⁽¹⁸⁾ e o infravermelho monocromático^(15,25-26), estimulação elétrica percutânea (PENS)⁽²⁷⁾.

DISCUSSÃO

Entre as terapêuticas não farmacológicas utilizadas com o objetivo de aliviar a dor em pessoas com neuropatia diabética, a acupuntura foi citada em dois dos estudos selecionados. Em um deles⁽¹⁷⁾, do tipo randomizado e controlado, empregou-se duas modalidades de acupuntura

- Medicina Tradicional Chinesa (TCM) e acupuntura japonesa, em uma amostra de sete (7) pessoas com NDD, maiores de 18 anos, com escores de dor acima de quatro (4) na escala VAS (0-10), três pessoas foram submetidas à TCM e quatro à acupuntura japonesa. Cada grupo recebeu dez tratamentos de cada modalidade, sendo um por semana. Clinicamente, os sujeitos que se submeteram à acupuntura japonesa relataram maior redução nos escores diários de dor, não mantida ao longo do tempo; no entanto, não houve diferença significativa na redução da dor com o uso das duas modalidades. Num segundo estudo⁽²⁰⁾, a acupuntura chinesa foi utilizada para tratamento de 44 pessoas com NDD, sendo 32 do sexo masculino, com média de idade de 57,2 anos e duração média de diabetes de 13,2 anos. Os participantes receberam seis aplicações de acupuntura em ambas as pernas por 10 semanas. Os resultados mostraram que, embora 77% dos participantes tivessem referido melhora dos sintomas, apenas 21% alcançaram completo alívio.

Os autores^(17,20) ressaltam que, quando a acupuntura é usada de forma responsável, pode constituir-se em opção terapêutica para aqueles que não respondem ou sofrem efeitos adversos advindos dos fármacos utilizados para alívio da dor. Também alertam para a necessidade de estudos randomizados, duplo-cegos, placebo controlados. Mas apontam as razões que dificultam a realização desse tipo de pesquisa, como as questões éticas, dificuldade em manter profissionais e pacientes cegados, dadas as características da acupuntura, e uso de sham (acupuntura incorreta), que sempre causam alguma estimulação sensorial aferente quando as agulhas são introduzidas no corpo.

A estimulação nervosa elétrica percutânea (agulhas com estimulação elétrica em frequência alternada de 15 e 30 Hz) foi utilizada para redução da dor em 50 pacientes adultos com neuropatia diabética dolorosa periférica, em estudo randomizado, placebo controlado (sham - somente agulhas) por 3 semanas⁽²⁷⁾. Cada série de tratamento foi administrada por 30 min, três vezes por semana. Os resultados mostraram que a diferença entre os escores de intensidade da dor (medida por meio de escala VAS) entre o grupo tratamento (intensidade de dor no início: $M=6,2$; $dp=1,3$ e na terceira semana $M=2,6$; $dp=0,9$) e o grupo controle (sham) (intensidade de dor início: $M=5,2$; $dp=1,6$ e após 3 semanas: $M=4,8$; $dp=1,2$), foi significativa. Diferença significativa também foi observada entre intensidade de dor e solicitação de analgésicos ao longo do tempo, mostrando que o grupo tratamento necessitou de menos analgésicos e obteve melhor alívio da dor. Os autores concluíram que PENS é uma modalidade terapêutica não farmacológica útil para alívio da dor na NDD, além de melhorar a atividade física, a sensação de bem-estar e a qualidade do sono.

Os autores do estudo ressaltaram que, embora os mecanismos precisos da analgesia por PENS ainda que não totalmente claros, parecem guardar relação com a modulação neural e aumento de opioides endógenos⁽¹⁶⁾. Assim, mediante o efeito cumulativo da PENS ao longo do tempo, estudos prospectivos mais longos podem resultar em melhores resultados, corroborando achados experimentais⁽¹⁴⁾ envolvendo eletroacupuntura e TENS, em animais com diabetes induzida por medicamentos.

Por outro lado, a estimulação elétrica também foi utilizada para alívio da dor neuropática diabética em estudo controlado e randomizado, do qual participaram 40 pessoas com tempo médio de diabetes de 14,5 anos e de neuropatia diabética de 4 anos. Os resultados no alívio da dor não foram melhores que aquele obtido por meio de tratamento convencional⁽²²⁾.

Outra terapia utilizada para alívio da dor foi o Reike. Em estudo⁽²¹⁾ randomizado, semiduplo-cego, placebo controlado, realizado com 207 sujeitos com Diabetes *Mellitus* tipo 2, observou-se que a diferença entre o alívio da dor referido pelos componentes dos dois grupos não foi significativa. O Reike constitui-se em terapia manual, baseada na teoria da existência de uma bioenergética intrínseca ao corpo humano que pode ser alterada por praticantes da terapia, proporcionando o alívio de sintomas desagradáveis⁽¹⁹⁾.

Houve redução significativa da dor, mediante estimulação eletromagnética neural por modulação da frequência (FREMS) quando utilizada em pessoas com NDD, com idades entre 18 e 70 anos, que participaram de estudo placebo controlado. Ademais, os autores apontaram melhora na função de nervos periféricos e alertaram sobre a necessidade de pesquisas adicionais para confirmação dos benefícios dessa terapia⁽²³⁾. Estudo⁽¹²⁾ randomizado, duplo-cego, placebo controlado, realizado com amostra de 31 diabéticos, com média de idade de 63,1 anos e tempo médio de doença de 15,9 anos, apontou aumento do fluxo sanguíneo cutâneo em situação de repouso, após duas séries de dez sessões de tratamento com estimulação neural eletromagnética por frequência modulada (FREMS), aplicada em sequência aleatória, no prazo máximo de 3 semanas.

A exposição repetitiva e cumulativa dos campos eletromagnéticos pulsados em baixa frequência (PEMF) também foi utilizada com o objetivo de verificar eficiência na redução da dor neuropática, em estudo⁽²⁴⁾ multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, do qual participaram 225 indivíduos com idades entre 18 e 87 anos, que apresentavam NDD (intensidade de dor moderada a grave (4 ou mais em Escala Analógica Visual de 0-10), com duração de 6 meses ou mais. Cada paciente utilizou dispositivos idênticos, gerando PEMF ou sham (placebo) durante 2

horas por dia nos pés, durante 3 meses, com dosimetria de 1800-G. Concluíram que não houve efeito positivo na modulação da dor na dosimetria e tempo utilizados; no entanto, alertaram para a necessidade de novas pesquisas com dosimetria maior (3000-5000G) e maior tempo de exposição, para investigar a influência da PEMF na regeneração nervosa

Entre outras terapias não farmacológicas para o alívio da dor na NDD, apontamos o laser de baixa intensidade, que tem sido usado para o tratamento da dor crônica; no entanto, em um estudo realizado com 50 sujeitos com dor neuropática diabética não houve alívio significativo da dor mediante o uso dessa terapia, apesar da diminuição de um ponto (+/- 0,4) no escore de dor, medida por meio da Escala Visual Analógica, após 4 semanas de tratamento⁽¹⁸⁾.

A fotoestimulação também tem sido utilizada como opção terapêutica em pessoas com neuropatia diabética dolorosa periférica. Em estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, realizado com o objetivo de avaliar os resultados dessa terapêutica na intensidade, qualidade e alívio da dor e qualidade de vida, o grupo tratamento (n=63) recebeu quatro aplicações de fotoestimulação com o C3 DPN BiPhase, foto estimulador e o grupo controle (n=58), placebo. A dor foi avaliada por instrumento de autorrelato (escala numérica de 0-10), o alívio por escala tipo Likert (0-5), a sensibilidade por meio de monofilamentos e a qualidade de vida por meio do SF-36. Os autores concluíram que quatro aplicações de fotoestimulação, com infravermelho resultaram em diferença significativa no alívio da dor ($p < 0,0005$) e melhora na sensibilidade e qualidade de vida dos sujeitos do grupo tratamento⁽²⁷⁾. O mecanismo pelo qual a foto estimulação produz efeitos biológicos, ainda não são bem conhecidos, contudo, evidências apontam estimulação de citocromos mitocondriais que resultam em aumento da atividade celular e cura⁽²⁶⁾.

Os efeitos do infravermelho monocromático, também foram investigados em estudo⁽²⁵⁾ duplo-cego, placebo controlado. Os sujeitos receberam ativos do infravermelho monocromático ou um fictício durante 2 semanas e tiveram a sensibilidade nas extremidades avaliada por meio de Monofilamentos Semmes Weinstein (SWM) de 5,07 e 6,65 e o Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). Entre as 27 pessoas que participaram do estudo, nove foram insensíveis ao SWM 6,65 e 18 sensíveis, porém, insensíveis ao 5,07 SWM. A dor, mensurada por meio de uma Escala Analógica Visual, diminuiu progressivamente no grupo sensível ao SWM 6,65, e no grupo insensível a esse monofilamento, a redução da dor não foi significativa. Os autores

concluíram que o tratamento com infravermelho monocromático melhora a sensação nos pés de indivíduos com neuropatia periférica e, concomitantemente, reduz a dor neuropática. Vale lembrar que em estudo longitudinal de coorte com 2.239 participantes (média de idade igual a 73 anos), o infravermelho monocromático (MIRE) proporcionou redução da dor em 4,8 pontos (escala VAS) e melhora clínica significativa na sensação dos pés⁽¹⁵⁾.

Terapias não farmacológicas que proporcionam a melhora na sensibilidade dos pés e resultam em alívio significativo da dor neuropática devem ser mais investigadas com o objetivo de elucidar seu mecanismo de ação, avaliar a efetividade em diferentes populações com e sem NDD, avaliar os resultados das diferentes dosimetrias e a duração do tratamento, para que tais opções terapêuticas possam ser utilizadas com segurança.

Nesta área, novos estudos contribuirão com o abandono de terapias não efetivas de tratamento, evitando exposição desnecessária a custos diretos e indiretos para o cliente, família e serviços de saúde e expectativas irrealistas que podem gerar frustração, falta de adesão ao tratamento, e repercussão negativa na recuperação e enfrentamento da condição por estas pessoas.

Ademais, os estudos apresentam limitações relacionadas ao método, como representatividade da amostra, tempo de exposição ao tratamento, dosimetria utilizada e forma de medida da dor. No entanto, é encorajador observar que muitas pessoas com dor refratária relatam melhora na qualidade de vida com o uso das terapias não farmacológicas, com redução do estresse, melhora na circulação, sensibilidade e padrão do sono^(15,17,26-27), o que certamente repercute no enfrentamento da situação, redução da morbidade e adesão ao tratamento.

CONCLUSÃO

Os estudos mostraram que as terapias não farmacológicas vêm sendo usadas para alívio da dor neuropática diabética; no entanto, ainda falta consenso sobre sua utilização, como opção terapêutica aos fármacos. Muitas pessoas com dor de difícil controle, expostas ao tratamento, relataram melhora no padrão de sono, na sensação e redução do estresse, com impacto na qualidade de vida. Novas pesquisas, com tratamento por maior período de tempo, controle da dosimetria a ser utilizada e amostras representativas são necessárias, para que se conheça a real importância dessas terapias no alívio da dor.

REFERÊNCIAS

1. Gomez Pérez FJ, Hernández Jiménez S, Rull Rodrigo JA. Avances en el tratamiento de las manifestaciones sensitivas de la neuropatía diabética. *Rev Endocrinol Nutr.* 2002;10(2):77-83.
2. Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl)]. *Diabete Metab.* 1977;3(2):97-107. French
3. Rosenstock J, Tuchmam M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2004;110(3):628-38.
4. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 47(2):123-8.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1518-22.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD. Complicações Crônicas: Neuropatias Diabéticas [Internet]. [citado 2009 Jun 23]. [acessado em 11 de janeiro de 2011]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/complicacoes-cronicas/543-neuropatia-diabetica> <http://www.diabetes.org.br/>.
7. Jude EB, Schaper N. Treating painful diabetic polyneuropathy. *BMJ.* 2007;335(7610):57-8.
8. Várkonyi T, Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(2):99-108. Review.
9. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ.* 2007;335(7610):87. Comment in: *Evid Based Med.* 2008;13(1):21. *ACP J Club.* 2008;148(1):2. *J Fam Pract.* 2007;56(10):793.
10. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956-62.
11. Vinik A. Clinical Review: Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4936-45.
12. Conti M, Peretti E, Cazzetta G, Galimberti G, Vermigli C, Pola R, et al. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation enhances cutaneous microvascular flow in patients with diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2009;23(1):46-8.
13. Teixeira MJ. Dor por avulsão de raízes nervosas. *Rev Med (São Paulo).* 1999;78(2 Pt 2):197-200.
14. Mo X, Chen D, Ji C, Zhang J, Liu C, Zhu L. [Effect of electro-acupuncture and transcutaneous electric nerve stimulation on experimental diabetes and its neuropathy]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 1996;21(3):55-9. Chinese.
15. Harkless LB, DeLellis S, Carnegie DH, Burke TJ. Improved foot sensitivity and pain reduction in patients with peripheral neuropathy after treatment with monochromatic infrared photo energy—MIRE. *J Diabetes Complications.* 2006;20(2):81-7.
16. Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, et al. Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain.* 1991;47(3):295-8.
17. Ahn AC, Bennani T, Freeman R, Hamdy O, Kaptchuk TJ. Two styles of acupuncture for treating painful diabetic neuropathy—a pilot randomised control trial. *Acupunct Med.* 2007;25(1-2):11-7.
18. Zinman LH, Ngo M, Ng ET, Nwe KT, Gogov S, Bril V. Low-intensity laser therapy for painful symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27(4):921-4.
19. Olson K, Hanson J, Michaud M. A phase II trial of Reiki for the management of pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26(5):990-7.
20. Abuaisa BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;39(2):115-21.
21. Gillespie EA, Gillespie BW, Stevens MJ. Painful diabetic neuropathy: impact of an alternative approach. *Diabetes Care.* 2007;30(4):999-1001.
22. Oyibo SO, Breislin K, Boulton AJ. Electrical stimulation therapy through stocking electrodes for painful diabetic neuropathy: a double blind, controlled crossover study. *Diabetic Med.* 2004;21(8):940-4.
23. Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G, Peretti E, Cordoni MC, et al. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2005;48(5):817-23.
24. Weintraub MI, Herrmann DN, Smith AG, Backonja MM, Cole SP. Pulsed electromagnetic fields to reduce diabetic neuropathic pain and stimulate neuronal repair: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(7):1102-9.
25. Leonard DR, Farooqi MH, Myers S. Restoration of sensation, reduced pain, and improved balance in subjects with diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with monochromatic near-infrared treatment. *Diabetes Care.* 2004; 27(1):168-72.
26. Swislocki A, Orth M, Bales M, Weisshaupt J, West C, Edrington J, et al. A randomized clinical trial of the effectiveness of photon stimulation on pain, sensation, and quality of life in patients with diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(1):88-99.
27. Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname ES, Ahmed HE, Proctor TJ, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care.* 2000;23(3):365-70.