

O IMPACTO DE
LONGO PRAZO DO
ÁCIDO TIÓCTICO
NOS SINAIS
CLÍNICOS DA
POLINEUROPATIA
SIMÉTRICA DISTAL:
ESTUDO NATHAN 1

Dr. Rodrigo O. Moreira – CRM-RJ 52.69011-2

Thioctacid[®]HR
ácido tióctico

O impacto de longo prazo do ácido tióctico nos sinais clínicos da polineuropatia simétrica distal: estudo NATHAN 1



Dr. Rodrigo O. Moreira
CRM-RJ 52.69011-2

Médico colaborador do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE); doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)



Accesse o vídeo do Dr. Rodrigo O. Moreira. Use a câmera do smartphone ou tablet.



INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética, principalmente sob a forma de polineuropatia simétrica distal (PSD), é uma das principais complicações microvasculares do *diabetes mellitus* (DM).^{1,2} Embora seja uma complicação de alta prevalência, que acomete cerca de 30% dos pacientes com DM tipo 2¹ e varia de 10% a 60% entre os pacientes com DM tipo 1, seu tratamento é difícil e controverso.¹⁻³ Apesar de existirem diferentes medicamentos para o tratamento da dor neuropática, poucos são os que conseguem modificar o curso da doença.³ Um dos poucos medicamentos que têm avaliado em estudos sua efetividade, além da dor neuropática, é o ácido tióctico (ou ácido alfalipoico).⁴

O objetivo deste material é apresentar os principais resultados do estudo *“Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial”*, um dos mais longos estudos sobre PSD, que avaliou a eficácia e a segurança do antioxidante ácido tióctico.⁴

O ESTRESSE OXIDATIVO COMO BASE DA NEUROPATIA DIABÉTICA

Inúmeros mecanismos diferentes já foram descritos como base fisiopatológica da PSD. A hiperglicemia crônica, que promove a entrada da glicose em células suscetíveis (como neurônios), ativa uma série de vias intracelulares que

levam à disfunção/destruição dos nervos periféricos: as chamadas via dos polióis, via da hexosamina, via da proteína C quinase e via dos produtos finais da glicação avançada.⁵ Além dessas, uma quinta via é considerada como uma das mais importantes, já que tem a capacidade de exacerbar os efeitos das outras quatro: trata-se do estresse oxidativo.⁵

Um dos principais artigos sobre esse tema foi publicado pelo Dr. Michael Brownlee e até hoje é considerado uma grande referência sobre o assunto.⁵ O artigo *“The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism”* situa o estresse oxidativo – condição caracterizada pelo excesso de radicais livres, ou *Reactive Oxygen Species* (ROS) – como a mais importante base fisiopatológica da PSD e coloca uma importante pergunta: será que intervenções que atuem no estresse oxidativo podem ter lugar no tratamento da PSD?⁵

O ÁCIDO TIÓCTICO

O ácido tióctico (AT), também conhecido como ácido alfalipoico (AL), tem o nome científico de ácido 1,2-ditioilano-3-pentanoico.⁶ O AT pode exercer efeitos antioxidantes de diferentes maneiras e em dois locais distintos.⁶ No meio intracelular, a redução do AL para ácido di-hidrolipoico (DHHLA) é realizada por enzimas reguladas pelo NAD(P)H, pela tiorredoxina redutase, pela desidrogenase lipoamida e pela glutaciona

redutase. O efeito antioxidante do AL no meio intracelular está possivelmente relacionado à relação glutaciona reduzida/glutaciona oxidada (GSH/GSSG), tiorredoxina reduzida/tiorredoxina oxidada, entre outras.⁶ Já no meio extracelular, os efeitos são inúmeros, desde os diretos até a interação com outras substâncias antioxidantes e interação com processos metabólicos.^{6,7} Os principais efeitos antioxidantes do AL podem ser encontrados no **quadro 1**.

Quadro 1. Efeitos antioxidantes do ácido tióctico HR 600 mg

Ação	Efeito
Envolvimento do ácido tióctico na neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS) ou radicais livres	<ul style="list-style-type: none">. Neutralização de OH. Neutralização de O₂. Neutralização de ¹O₂. Neutralização de ROO. Neutralização de HOCl. Quelante de metais pesados
Interação do ácido tióctico com outros antioxidantes	<ul style="list-style-type: none">. Redução dos níveis de glutaciona oxidada (GSSG). Reciclagem das vitaminas C e E. Reciclagem do ubiquinol. Redução dos níveis de tiorredoxina. NADH/NADPH
Efeitos do ácido tióctico sobre outros processos metabólicos	<ul style="list-style-type: none">. Aumento da relação NAD⁺/NADH. Aumento dos níveis de glutaciona reduzida (GSH). Estabilização da entrada de Ca⁺ induzida por ROS. Inibição da ativação do NF-κB

OH: hidroxila; O₂: oxigênio; ¹O₂: oxigênio molecular singlete; ROO: radicais peroxilas; HOCl: ácido hipocloroso; NADH: nicotinamida adenina dinucleótido reduzido; NADPH: fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina; NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleótido; Ca⁺: cálcio iônico.

Adaptado de: Bustamante J, et al. Free Radic Biol Med. 1998 Apr;24(6):1023-39.⁷

A eficácia do AT no tratamento da PSD foi avaliada em um estudo de curta duração chamado SYDNEY 2.⁸ Nesse estudo, 181 pacientes com PSD foram randomizados para receber AT nas doses de 600 mg, 1.200 mg e 1.800 mg por dia.⁸ Após 5 semanas de tratamento, 62% dos pacientes randomizados para a dose de AT de 600 mg/dia tiveram redução ≥50% nos sintomas da PSD (dor, queimação, dormência e formigamento).⁸

OBJETIVO DO ESTUDO NATHAN 1

O objetivo do NATHAN 1 foi avaliar a eficácia e a segurança do tratamento da PSD de leve a moderada com ácido tióctico HR 600 mg por 4 anos, em comparação ao placebo.⁴

CARACTERÍSTICAS E DESENHO DO ESTUDO NATHAN 1

O NATHAN 1 foi um estudo multicêntrico (36 centros), randomizado, duplo-cego e controlado com placebo.⁴ O protocolo tinha inicialmente o seguinte desenho: fase de *screening* de 2 semanas, fase de *run-in* de 6 semanas (com placebo), fase duplo-cega de 4 anos e, finalmente, fase de *washout* de 4 semanas.⁴ Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para placebo ou ácido tióctico HR 600 mg, ministrados 1 vez ao dia.⁴

FERRAMENTAS UTILIZADAS NO ESTUDO PARA AVALIAÇÃO DA PSD

Para entender adequadamente o estudo NATHAN, é necessário compreender os instrumentos utilizados no estudo. A seguir, pode-se encontrar uma breve descrição de alguns dos principais:

- **Escore de comprometimento neuropático dos membros inferiores (ECN-MI)**

O ECN-MI é uma ferramenta para avaliar objetivamente a gravidade da neuropatia periférica.⁴ O ECN-MI quantifica os achados, no exame neurológico, de 3 diferentes componentes, sensibilidade (tato, vibração, *pinprick* e artrestesia), reflexos (quadríceps femoral e tríceps sural) e fraqueza muscular.⁴ Dessa forma, quanto maior a pontuação, pior o déficit neurológico.⁴

- **Testes de condução nervosa**

Os testes incluem o limiar de percepção vibratório, a variabilidade da frequência cardíaca durante a inspiração profunda, além de diferentes avaliações (latência, amplitude e velocidade de condução) de nervos sensitivos e motores (sural e peroneal), o que dá o total de 7 testes.⁴

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Tais critérios foram definidos de modo a assegurar que todos os pacientes incluídos tivessem o diagnóstico de PSD confirmado por meio do exame clínico (ECN-MI) + testes de condução nervosa.⁴ Além disso, os pacientes deviam estar na faixa etária entre 18 e 64 anos de idade e apresentar diagnóstico de DM tipo 1 ou tipo 2.⁴

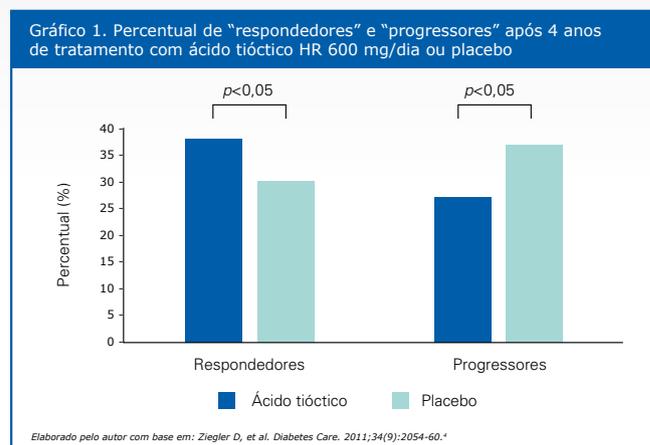
RESULTADOS

O objetivo primário do estudo era avaliar a mudança em um desfecho definido como a mudança absoluta no ECN-MI + 7 testes de condução nervosa (descritos anteriormente).⁴ Quando esse desfecho foi avaliado após 4 anos, não se observou diferença entre o grupo de controle ($0,29 \pm 5,37$) e o grupo tratado com ácido tióctico HR 600 mg/dia ($-0,37 \pm 5,59$; $p=0,105$).⁴ Outros resultados, entretanto, foram avaliados, com achados bem interessantes.

Dois dos pontos mais importantes são o ECN e o ECN-MI, já que eles avaliam os sinais clínicos de PSD.⁴ Resultados significativos foram observados no ECN do grupo tratado com ácido tióctico HR 600 mg/dia ($-0,68 \pm 6,44$), em comparação ao grupo de placebo ($0,61 \pm 6,61$; $p<0,05$).⁴ Em relação ao ECN-MI, no grupo tratado com ácido tióctico HR 600 mg/dia, verificou-se redução significativa desse valor após 4 anos ($-0,34 \pm 4,48$), o que sugere a melhora do déficit neurológico no exame físico dos membros inferiores.⁴ Por outro lado, houve aumento significativo desse valor no grupo de placebo ($0,43 \pm 4,49$), com tendência a diferença significativa entre ambos os grupos ($p=0,05$).⁴

Da mesma forma, os pacientes foram divididos em “respondedores” (aqueles pacientes

com diminuição do ECN-MI após 4 anos, isto é, melhora dos sinais neuropáticos) e “progressores” (aqueles pacientes com aumento do ECN-MI após 4 anos, isto é, piora dos sinais neuropáticos).⁴ Como pode ser visto no **gráfico 1**, o percentual de “respondedores” é significativamente maior no grupo tratado com ácido tióctico HR 600 mg, enquanto nesse mesmo grupo de pacientes o percentual de “progressores” é significativamente menor.⁴



Outro resultado significativo foi verificado no escore chamado *Neuropathy Symptom and Change* (NSC), especificamente nos itens que avaliam fraqueza muscular (número de músculos e gravidade).⁴ Por exemplo, o grupo tratado com ácido tióctico HR 600 mg/dia mostrou redução significativa do escore de gravidade da fraqueza muscular, o que sugere melhora ($-0,05 \pm 0,39$), enquanto o grupo de placebo apresentou aumento, o que é sugestivo de piora ($0,04 \pm 0,50$; $p<0,05$).⁴

Um dos resultados mais controversos e discutidos do estudo é relacionado aos testes de condução nervosa.⁴ Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos nos testes de condução nervosa, exceto a tendência à melhora no parâmetro variação da frequência cardíaca durante a inspiração profunda no grupo tratado com ácido tióctico 600 mg/dia ($p=0,087$).⁴

SEGURANÇA

Não houve nenhuma diferença no que se refere às taxas de eventos adversos, eventos adversos graves ou eventos cardiovasculares nos dois grupos.⁴

DISCUSSÃO

O ponto mais importante da discussão do NATHAN é tentar entender por que não foi obtida uma resposta significativa do desfecho primário.⁴ Como esse desfecho envolvia os testes de condução nervosa e os pacientes tratados com placebo não apresentaram modificação nesses testes durante o estudo, não foi possível demonstrar diferença nesse desfecho.⁴ Os autores sugerem que as alterações nos testes

de condução nervosa de pacientes com PSD podem ser extremamente lentas, o que dificultaria a demonstração de resultados em estudos clínicos, exceto nos de longuíssima duração.⁴

Por outro lado, os achados no ECN e no ECN-MI, assim como o percentual de respondedores no grupo submetido ao AT, demonstram os potenciais benefícios do tratamento com AT a longo prazo, principalmente quando parâmetros clínicos são considerados.⁴ Além disso, a melhora, mesmo nos escores de fraqueza muscular, sugere que possa existir um benefício clínico para os pacientes com PSD, independentemente do estágio da doença.⁴ Os autores terminam a discussão sugerindo que mais ensaios clínicos são necessários para que a eficácia de medicamentos para PSD seja confirmada.⁴

CONCLUSÃO

Os resultados do estudo NATHAN 1 sugerem que o tratamento de pacientes com PSD por meio do uso de ácido tióctico HR 600 mg por um período longo de tempo pode promover discreta melhora dos sinais neuropáticos, sem interferir nos testes de condução nervosa.⁴

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464-9.
2. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1226-32.
3. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
4. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054-60.
5. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes Care*. 2005;54(6):1615-25.
6. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93(12):1021-7.
7. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritschler HJ, Packer L, Rihn BH. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med*. 1998;24(6):1023-39.
8. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365-70.

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

© EUROPA PRESS
Produção editorial: Europa Press
Tiragem: 0.000 exemplares
12547_MER_BRA_GAB_v6



Jornalista responsável: Pedro S. Erramouspe

COPYRIGHT 2020
Desenho: Europa Press
Empresa responsável:
Europa Press Comunicação



Thioctacid[®] HR
ácido tióctico

PARA O TRATAMENTO DOS SINTOMAS DA POLINEUROPATIA DIABÉTICA¹

Referência: 1. Thioctacid[®]. Bula para o profissional de saúde, 04/11/2019.

Contraindicações: Hipersensibilidade conhecida ao ácido tióctico ou a qualquer dos componentes da fórmula. Contraindicado para crianças e adolescentes. **Interações medicamentosas:** O efeito da cisplatina pode ser reduzido pela administração concomitante de Thioctacid[®] 600 HR. Como o ácido tióctico é um quelante de metais, não utilizar simultaneamente com compostos metálicos, como produtos à base de ferro ou magnésio e derivados do leite, em função do seu conteúdo de cálcio. Se a administração do Thioctacid[®] 600 HR ocorrer antes do café da manhã, derivados do leite podem ser ingeridos 30 minutos após a tomada e produtos contendo ferro e magnésio podem ser utilizados no horário do almoço ou ao anoitecer. Como o efeito hipoglicemiante da insulina e de antidiabéticos orais pode ser intensificado, recomenda-se acompanhamento regular da glicemia, particularmente durante o início do tratamento. Em casos isolados, pode ser necessário reduzir a dose de insulina ou do antidiabético oral, de forma a evitar sintomas de hipoglicemia.

Thioctacid[®] 600 HR (ácido tióctico). Uso Oral – Adulto. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos. **Indicações:** Tratamento dos sintomas da polineuropatia diabética periférica. **Contraindicações:** Hipersensibilidade conhecida ao ácido tióctico ou a qualquer dos componentes da fórmula. Contraindicado para crianças e adolescentes. **Advertências e precauções:** O consumo regular de álcool representa um fator de risco significativo para a ocorrência e progressão de quadros clínicos neuropáticos, podendo prejudicar o sucesso do tratamento com Thioctacid[®] 600 HR. Assim, recomenda-se que pacientes com polineuropatia diabética abstenham-se de bebidas alcoólicas o máximo possível, mesmo durante os intervalos de tratamento. Odor anormal da urina pode ser observado após a administração de Thioctacid[®] 600 HR, sem relevância clínica. Foram reportados casos de Síndrome Autoimune de Insulina (SAI) durante tratamento com ácido tióctico. Os pacientes com genótipo de antígeno leucocitário humano, tais como os alelos HLA-DRB1 * 04:06 e HLA-DRB1 * 04:03, são mais susceptíveis de desenvolver SAI quando tratados com ácido tióctico. O alelo HLA-DRB1 * 04:03 (susceptibilidade ao SAI com razão de possibilidade 1,6) é especialmente encontrado em caucasianos, com maior prevalência no sul do que no norte da Europa. O alelo HLA-DRB1 * 04:06 (susceptibilidade ao SAI com razão de possibilidade 56,6) é especialmente encontrada em pacientes japoneses e coreanos. A SAI deve ser considerada no diagnóstico diferencial de hipoglicemia espontânea em pacientes que utilizam ácido tióctico. **Gravidez e lactação:** Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos sobre a toxicidade reprodutiva. Estudos de toxicologia reprodutiva não revelaram qualquer indicação de efeitos sobre a fertilidade. Durante a gravidez, Thioctacid[®] 600 HR deve ser utilizado apenas após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício. Não se sabe se o ácido tióctico e seus metabólitos são excretados no leite materno. Deve-se decidir entre a interrupção da amamentação ou a descontinuação do tratamento com Thioctacid[®] 600 HR, levando-se em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe. Categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A ocorrência de tonturas e vertigem pode prejudicar a capacidade de dirigir veículos, operar máquinas e/ou trabalhar em áreas instáveis. **Interações medicamentosas:** O efeito da cisplatina pode ser reduzido pela administração concomitante de Thioctacid[®] 600 HR. Como o ácido tióctico é um quelante de metais, não utilizar simultaneamente com compostos metálicos, como produtos à base de ferro ou magnésio e derivados do leite, em função do seu conteúdo de cálcio. Se a administração do Thioctacid[®] 600 HR ocorrer antes do café da manhã, derivados do leite podem ser ingeridos 30 minutos após a tomada e produtos contendo ferro e magnésio podem ser utilizados no horário do almoço ou ao anoitecer. Como o efeito hipoglicemiante da insulina e de antidiabéticos orais pode ser intensificado, recomenda-se acompanhamento regular da glicemia, particularmente durante o início do tratamento. Em casos isolados, pode ser necessário reduzir a dose de insulina ou do antidiabético oral, de forma a evitar sintomas de hipoglicemia. **Reações adversas:** Comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): Distúrbios do sistema nervoso: Tonturas*; Distúrbios gastrointestinais: Náusea. Muito raros ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$): Distúrbios do sistema imune: Reações alérgicas; Distúrbios do sistema nervoso: Disgeusia, cefaleia*, hiperidrose*; Distúrbios da visão: Visão turva*; Distúrbios gastrointestinais: Vômitos, dor gastrointestinal, diarreia; Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo: dermatite alérgica, urticária, erupção cutânea, prurido; Distúrbios do metabolismo e da nutrição: Hipoglicemia*. Muito rara frequência desconhecida (que não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): Distúrbios do sistema imune: Síndrome Autoimune de Insulina. *Devido ao aumento da utilização de glicose, o nível da glicemia pode cair em casos muito raros. Nessa relação, foram descritos sintomas hipoglicêmicos acompanhados de tonturas, sudorese, cefaleia e visão turva. **Posologia:** Em geral, um comprimido (600 mg) uma vez ao dia, em dose única, aproximadamente 30 minutos antes da primeira refeição. Como a polineuropatia diabética é uma doença crônica, o tratamento com Thioctacid[®] 600 HR pode ser permanente. O uso crônico por via oral do produto foi estudado pelo período de 2 anos. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. M.S. 1.0089.0330. Maiores informações: Serviço de Atendimento ao Consumidor pelo tel.: 0800-7277293 ou na Internet: www.merck.com.br. 110117. **A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**