

Thioctacid[®] HR
ácido tióctico

ARTIGO COMENTADO SOBRE A PUBLICAÇÃO

Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy

McIlduff CE, Rutkove SB. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:377-85.

Dra. Geísa Maria Campos de Macedo
CRM-PE 5.943



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

ARTIGO COMENTADO SOBRE A PUBLICAÇÃO

Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy

McIllduff CE, Rutkove SB. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:377-85.



Dra. Geísa Maria Campos de Macedo
CRM-PE 5.943

Médica Endocrinologista. Especialização no Queens Medical Centre University Hospital, Inglaterra. Preceptora de Residência Médica em Endocrinologia e Diabetes (SUS-PE). Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes – Regional Pernambuco


 Acesse o vídeo da
 Dra. Geísa Maria Campos de
 Macedo. Use a câmera do
 smartphone ou tablet.



O *diabetes mellitus* é um problema de saúde pública, com crescimento preocupante, especialmente em países de alta e média renda.¹ A prevalência global atinge a impressionante cifra de 463 milhões, com perspectivas de chegar a 700 milhões em 2045,^{1,2} o que representa um aumento de 51%. O diabetes atinge 16,8 milhões de pessoas no Brasil, colocando o país em quinto lugar no mundo na prevalência da doença.²

As complicações crônicas também são crescentes, e a neuropatia é a mais frequente. Sua prevalência varia de 10% a 15%, em pacientes recém-diagnosticados, a 50% depois de 10 anos de doença.³

Na revisão mais recente, publicada pela *American Diabetes Association* (ADA) e traduzida e adaptada para o Brasil pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) em 2019, a polineuropatia distal simétrica (PNDS) abrange três subtipos: neuropatia de fibras finas, neuropatia de fibras grossas e neuropatia de fibras mistas (finas e grossas), que é a mais comum.³

Dependendo das fibras afetadas, há uma variedade de sintomas, desde a predominância de dor (fibras finas) até a predominância de ataxia (fibras grossas).⁴

Embora cerca de 50% das neuropatias sejam assintomáticas, a polineuropatia diabética distal simétrica dolorosa representa um desafio clínico, além de aumentar a morbimortalidade, o estresse emocional e distúrbios do sono, e diminuir a capacidade produtiva, entre outros.^{3,5}

Os sintomas mais frequentes da PNDS dolorosa são queimadura, queimação, agulhadas, choques, pontadas e formigamento em pés e pernas, consequentes ao dano nas fibras finas (A δ e C).⁴ A tradução clínica é a alteração nas sensibilidades dolorosa e térmica (hipo/hiperalgesia, alodinia e incapacidade de distinguir o frio do calor).⁴ Os distúrbios das fibras grossas (A β , 1A, raízes dos nervos sensoriais ou raiz do gânglio dorsal) resultam em diminuição da sensibilidade vibratória e propriocepção com quadro clínico misto, apresentando

perda de sensibilidade, parestesias e desequilíbrio da marcha.⁴

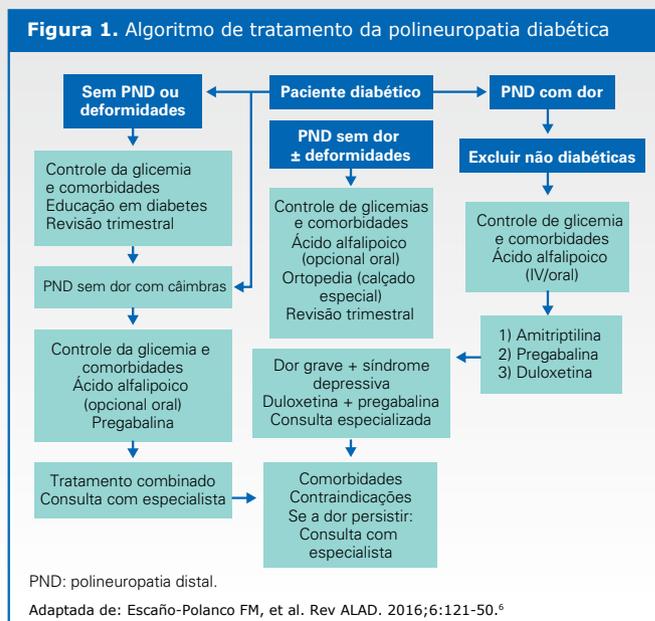
Apesar da importância e da frequência dessa complicação do diabetes, menos de um terço dos médicos reconhecem os sinais da polineuropatia diabética distal simétrica.²

Como a neuropatia diabética é um diagnóstico de exclusão, devemos sempre afastar outras possíveis causas, como doença renal e tireoidiana, vasculites, paraproteinemias, amiloidose, vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B, deficiência de vitamina B12, piridoxina, tiamina, tocoferol, uso de álcool, amiodarona, dapsona, colchicina, intoxicação por arsênico e mercúrio e neuropatias hereditárias.³

Os estudos eletrofisiológicos só precisam ser feitos em casos de neuropatias atípicas ou quando o diagnóstico não está claro, lembrando que o eletrodiagnóstico não é útil na neuropatia de fibras finas.³ Dor neuropática pode ser o sintoma que leva o paciente ao médico e está presente em cerca de 25% dos indivíduos com PNDs. A patogênese da PNDs é multifatorial, mas a hiperglicemia parece ser o fator principal, gerando e aumentando o estresse oxidativo por vários caminhos metabólicos, resultando em isquemia e hipoxia neuronal, disfunção mitocondrial, danos ao DNA, injúria celular e danos irreversíveis.³ Em diabéticos do tipo 2, especialmente aqueles com mais tempo de doença, o controle dos fatores de risco cardiovascular, tais como dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade e tabagismo, é fundamental.³

O tratamento da polineuropatia diabética deve ter como meta o controle rigoroso da glicemia, o alívio da dor e a prevenção de sequelas.⁶ No algoritmo para o tratamento da polineuropatia diabética proposto pela Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD), em 2015, o ácido alfalipoico (ALA) é indicado em todas as fases, após o diagnóstico de polineuropatia, mesmo que não haja dor, baseado

em suas propriedades antioxidantes (**Figura 1**). A indicação se segue após o controle intensivo da glicemia e das comorbidades cardiovasculares.⁶



CONSENSO DE ESPECIALISTAS PARA O MANEJO DE NEUROPATIA DIABÉTICA⁶

O manuseio farmacológico da dor, quase exclusivamente, consiste em terapia sintomática e abrange o uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina, drogas anticonvulsivantes, opioides e droga antiarrítmica, tais como lidocaína a 5% endovenosa com acompanhamento eletrocardiográfico e mexiletina,⁶ cujo efeito analgésico é modesto.⁷ O uso de mexiletina não deve ser feito a longo prazo, havendo também a necessidade de monitorização com eletrocardiograma.⁷ Agentes de uso tópico, tais como capsaicina e lidocaína, são sugeridos.⁷ A efetividade dos tratamentos sintomáticos usados em monoterapia ou combinados deixa muito a desejar, pois eles quase nunca conseguem eliminar completamente a dor.⁸

Como tratamento patogenético e também como antioxidante, o ALA, ou ácido tióctico, é o único que tem suporte científico representado por vários estudos e uma metanálise.⁹⁻¹² Único antioxidante hidro e lipossolúvel, foi descoberto em 1937 e caracterizado posteriormente, em 1951, por Reed *et al.*¹³ É fabricado endogenamente e atua como cofator de enzimas mitocondriais.⁵ Após ser captado pelas células e tecidos, é reduzido para dehidro ácido lipoico (DHLA), que regenera as vitaminas C e E e aumenta a glutatona intracelular.⁵ Tanto o ALA como o DHLA são potentes antioxidantes e funcionam como varredores de radicais livres.⁵ Como no diabetes há aumento do estresse oxidativo, e isso tem um papel importante no desenvolvimento da polineuropatia, a proposta de uso do ALA tem como objetivo diminuir ou retardar o aparecimento dessa complicação.¹⁴

Estudos em ratos mostram que o ALA oferece proteção contra isquemia nos nervos.¹³ Em modelos experimentais, o ALA diminui a peroxidação lipídica e ajuda a corrigir deficiências no fluxo sanguíneo nervoso, o estresse oxidativo e a condução motora do nervo.⁵ O ALA pode ser absorvido na dieta, mas a suplementação com 200 a 600 mg aumenta em até mil vezes a quantidade disponível.¹⁵ O ALA é biodisponível e seguro em doses moderadas.¹⁵ A alimentação diminui a sua biodisponibilidade e é recomendado que o ALA seja utilizado com o estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas depois de comer).¹⁵ O pico sanguíneo ocorre de 30 a 60 minutos após a ingestão e o tempo de meia-vida é de 30 minutos.¹⁵ O ALA mostrou-se relativamente seguro, mesmo em pacientes com insuficiência renal e hepática.¹⁶

O ALA é aprovado para o tratamento da polineuropatia sensorio-motora diabética na Alemanha, onde ele existe nas apresentações oral e intravenosa.⁵ No Brasil, o ALA (ácido tióctico) é disponível na apresentação oral de 600 mg e é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), para o tratamento dos sintomas da polineuropatia diabética periférica.¹⁷ Essa revisão avaliou a efetividade e a segurança do

ALA via parenteral e oral nos sintomas, déficits sensitivos e parâmetros eletrofisiológicos em adultos com polineuropatia diabética distal simétrica sintomática. Estudos randomizados, comparando o uso parenteral e oral do ALA com placebo em diabetes dos tipos 1 (DM1) e 2 (DM2), metanálises e revisões sistemáticas foram incluídos. Estudos com neuropatia autonômica e mononeuropatias diabéticas foram excluídos. Cinco estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo – ALADIN,¹⁸ SYDNEY,¹⁹ ORPIL,²⁰ SYDNEY 2¹⁰ e ALADIN III²¹ – foram selecionados, com um total de 1.162 pacientes. As idades variaram de 18 a 74 anos, com DM1 e DM2 com duração média de 10,4 a 15,1 anos, índice de massa corpórea de 27,7 a 30,9 e hemoglobina glicada (HbA1c) média <12%, e com polineuropatia de 2,8 a 5 anos.^{10,18-21} Os pacientes eram ambulatoriais ou estavam internados em hospital e os países participantes foram Alemanha, Rússia e Israel.^{10,18-21}

Foram feitos:

– Dois estudos com ALA parenteral:

- 1) **Estudo *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN)***:¹⁸ ALA parenteral em três grupos (100 mg, 600 mg e 1.200 mg) *versus* placebo; duração: três semanas;
- 2) **Estudo *Symptomatic Diabetic Neuropathy (SYDNEY)***:¹⁹ DM1 e DM2; ALA parenteral 600 mg *versus* placebo parenteral; duração: três semanas.

– Dois estudos com ALA oral:

- 1) **Estudo *Oral Pilot Trial (ORPIL)***:²⁰ com ALA oral 600 mg 3x/dia *versus* placebo; duração: três semanas;
- 2) **Estudo *Sydney 2***:¹⁰ ALA oral *versus* placebo; pacientes com DM1 e DM2 divididos em três grupos ALA (600 mg, 1.200 mg e 1.800 mg) e um grupo placebo; duração: cinco semanas.

– Um estudo com ALA parenteral e oral sequencialmente:

Estudo ALADIN III:²¹ 509 pacientes com DM2; ALA parenteral e oral sequencialmente *versus* placebo parenteral e oral sequencialmente divididos em três grupos; duração: sete meses.

Doses nos três grupos:

- 1) Placebo 1x/dia por via intravenosa (IV) por três semanas, seguido de placebo 3x/dia por via oral por 6 meses (n=168);
- 2) ALA 600 mg 1x/dia por IV por três semanas, seguido de placebo 3x/dia por via oral por 6 meses (n=174);
- 3) ALA 600 mg 1x/dia por IV por três semanas, seguido de ALA 600 mg 3x/dia por via oral por 6 meses (n=167).

Foi feita avaliação do escore de sintomas, sinais clínicos e eletrofisiologia.^{10,18-21} Todos os cinco estudos usaram a medida subjetiva do *Total Symptom Score* (TSS) como *endpoint* primário.^{10,18-21} O TSS representa o somatório da presença, severidade e duração de dor lancinante, queimação, formigamento e dormência.¹⁸ O escore total pode variar de zero a 14,64 (**Tabela 1**).¹⁸ Melhora no TSS foi definida como uma diferença significativa de pelo menos 1,83 ponto.¹⁰ Várias medidas secundárias também foram reportadas, incluindo os quatro componentes do TSS,

Tabela 1. Medida do escore total de sintomas para dores severas ou lancinantes, queimação, formigamento e dormência

Frequência dos sintomas	Intensidade dos sintomas			
	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Ocasional	0	1	2	3
Frequente	0	1,33	2,33	3,33
Contínuo	0	1,66	2,66	3,66

Adaptada de: Ziegler D, et al. *Diabetologia*. 1995;38(12):1425-33.¹⁸

o *Number-Severity-Change* (NSC), o *Global Assessment of Efficacy* (GAE) e *The Hamburg Pain Adjective List* (HPAL).^{10,18-21} Foram medidos secundariamente o *Neuropathy Impairment Score* (NIS) e o *NIS-lower limbs* (NIS-LL).^{10,18-21} Nos *endpoints*, foi incluído também o *Neuropathy Disability Score* (NDS).^{10,18-21} Medidas eletrofisiológicas incluíram amplitude, velocidade e latência do nervo tibial e peroneal e amplitude e latência do nervo sural.¹⁸

EFICÁCIA DO ALA PARENTERAL

Estudo ALADIN¹⁸ (nível de evidência 1b): houve diminuição significativa do TSS no grupo de intervenção com 600 mg/dia ($p<0,001$) e no grupo com 1.200 mg/dia ($p<0,003$). Também houve melhora significativa na queimação, parestesias e dormência ($p<0,05$) nesses dois grupos. O HPAL mostrou redução da dor nos dois grupos ($p<0,001$). O grupo com 1.200 mg mostrou melhora significativa no NDS ($p=0,03$). Não houve diferença entre os grupos com 100 mg/dia e placebo. Efeitos adversos (cefaleia, náuseas e vômitos) ocorreram de forma significativa apenas no grupo com 1.200 mg/dia.¹⁸

Estudo SIDNEY¹⁹ (nível de evidência 1b): melhora significativa no TSS no grupo ALA a partir do quarto dia de uso de 600 mg e no último dia de tratamento. O TSS tinha melhorado 5,72 pontos ($p<0,001$), com melhora de dor, queimação, parestesias e dormência. Melhora no NSC ($p<0,05$), embora não tenha havido melhora na percepção de fraqueza. Melhora significativa no NIS ($p<0,001$). Os pacientes referiram a eficácia global do ALA como muito boa ou boa no grupo ALA *versus* placebo ($p<0,001$). A latência distal do nervo sural foi significativamente menor no grupo ALA ($p=0,017$), mas nenhum outro efeito na condução nervosa foi verificado.¹⁹

EFICÁCIA DO ALA EM USO ORAL

Estudo *Oral Pilot Trial* – ORPIL²⁰ (nível de evidência 1b): 1.800 mg/dia de ALA por três semanas mostrou redução significativa na média do TSS para os pés ($p=0,021$) e melhora do componente queimação do TSS ($p=0,012$). Melhorou NDS ($p=0,025$). Houve melhora não significativa no HPAL. Não houve diferença entre os grupos em eventos adversos.²⁰

Estudo *SIDNEY 2*¹⁰ (nível de evidência 1b): melhora significativa no TSS na primeira semana com a dose de 1.800 mg/dia e a partir da segunda semana com as doses de 600 mg e 1.200 mg, que se mantiveram até o fim do estudo ($p<0,05$). O alívio mais efetivo foi na dor e na queimação. Houve melhora significativa no NSC para as doses de 600 mg e 1.200 mg de ALA *versus* placebo ($p<0,05$). A melhora do NIS ocorreu apenas no grupo com 1.200 mg de ALA ($p<0,05$), enquanto a função sensorial nos membros inferiores (NIS-LL) teve melhora significativa com a dose de 600 mg ($p<0,05$). Efeitos adversos ocorreram em 27% no grupo ALA 600 mg ($p=0,53$); 43% no grupo ALA 1.200 mg ($p=0,03$) e em 54% no grupo ALA 1.800 mg ($p=0,001$).¹⁰

EFICÁCIA DO ALA NO SEQUENCIAL PARENTERAL E ORAL

Estudo *ALADIN III*²¹ (nível de evidência 2b): diferentemente dos resultados dos estudos ALADIN¹⁸ e SYDNEY,¹⁹ o uso de ALA 600 mg/dia IV nesse estudo não mostrou melhora na média do TSS nos pés. Houve melhora do NIS na dose de 600 mg/dia IV após três semanas, mas não houve diferença significativa no NIS após seis meses de uso oral de 600 mg 3x/dia. Os efeitos adversos não foram diferentes do grupo placebo.²¹

Em resumo, há dois estudos de curta duração, somando 448 pacientes com uso do ALA via parenteral

versus placebo, que mostraram melhora clínica significativa nos sintomas sensitivos e nos déficits neuropáticos.^{18,19} As doses de 600 mg e 1.200 mg mostram benefícios equivalentes, mas os efeitos colaterais foram maiores com a dose maior.¹⁰ Isso nos sugere que a dose de 600 mg é suficiente para obter a eficácia necessária com boa tolerância. Os resultados foram confirmados na metanálise que incluiu 1.258 participantes dos estudos ALADIN, ALADIN III, SYDNEY e NATHAN II, que indica que ALA na dose de 600 mg IV por três semanas mostra um benefício terapêutico claro, sem efeitos colaterais importantes.⁹

A avaliação do uso oral do ALA por um tempo curto foi feita em dois estudos (N=205), que mostraram alívio dos sintomas clinicamente significativo, nas doses de 600 mg, 1.200 mg e 1.800 mg, apresentando efeitos colaterais importantes nas doses de 1.200 mg e 1.800 mg.^{10,20} Mais uma vez, parece claro que a dose oral que oferece eficácia associada a segurança é a de 600 mg/dia.^{10,20}

A combinação de doses parenteral/oral usada por sete meses não mostrou resultados significantes.²¹ Existem muitas especulações sobre os estudos realizados, tais como número de participantes necessário para dar significado aos *endpoints*, *drop-out*, que no estudo ALADIN III²¹ chegou a 25%, variabilidades nos escores, que podem ter afetado os resultados (os 71 centros em locais diferentes devem ter contribuído para isso), a variabilidade do TSS entre os estudos, a não exclusão de uso de outros antioxidantes em alguns estudos, a variabilidade de formulação da medicação e até inclusão de pacientes com DM1 e DM2, nos quais a fisiopatologia da neuropatia e os resultados podem ser diferentes. A revisão dos estudos randomizados e controlados aponta para uma melhora significativa dos sinais e sintomas de neuropatia. Existe pouca evidência sobre um efeito significativo do ALA na condução nervosa, talvez porque sua ação terapêutica seja preferencialmente em fibras finas, que não são mensuráveis nos estudos eletrodiagnósticos.

O estudo ALADIN II, mesmo com falhas metodológicas, mostrou que o tratamento com ALA 600 mg e 1.200 mg IV por cinco dias, e depois oralmente por dois anos, levou a uma melhora significativa na condução nervosa.²² O estudo NATAN I mostrou que a neuropatia progrediu com o placebo, mas melhorou com o uso oral de ALA 600 mg/dia, por quatro anos.²³ Estudos de longo prazo com o ALA poderiam definir melhor e com mais clareza os padrões de eficácia e tolerabilidade dessa medicação. Todos os estudos revisitos mostram segurança e eficácia do ALA na dose oral ou intravenosa de 600 mg/dia. O que não se sabe é se a melhora continua ou declina com um tratamento a longo prazo. Efeitos colaterais surgem com doses maiores. O que parece interessante é que a dose de 1.800 mg é mal tolerada em dose única, porém é bem aceita se essa dose é dividida em três vezes ao dia. Isso levanta a possibilidade de altas doses de ALA poderem ser toleradas se forem dadas em várias pequenas doses divididas. Os benefícios do ALA parecem não ser sustentáveis se seu uso for descontinuado.²⁴ Como a produção de ALA diminui com a idade e com o diabetes, uma questão a ser

esclarecida é se seu uso no início do diagnóstico de diabetes teria algum efeito protetor a longo prazo e se a mistura com outros antioxidantes poderia acrescentar benefício. O ALA é hidro e lipossolúvel¹³ e, diferente dos outros antioxidantes, especulativamente, poderia trazer benefícios a outros processos sistêmicos, talvez a outras complicações do diabetes. É importante lembrar que o ALA ajuda a melhorar a resistência insulínica, aumentando a expressão do transportador de glicose GLUT4 na membrana celular, aumentando a captação de glicose, contribuindo, assim, para diminuir a glicemia.²⁵ É usado na Alemanha há mais de 40 anos, com muita segurança.²³ Entre as drogas que são utilizadas no tratamento da dor neuropática, o ALA é a mais segura (Tabela 2).²³

As evidências, na sua maioria, dão suporte ao uso do ALA no tratamento dos sintomas e sinais da polineuropatia diabética distal simétrica. Estudos randomizados, duplos-cegos e placebo-controlados, com grande número de pacientes e a longo prazo são necessários para fortalecer os dados existentes e aprofundar o conhecimento da sua eficácia a longo prazo.

Tabela 2. Tratamentos da neuropatia dolorosa considerando comorbidades, efeitos colaterais e metabolismo das drogas

	Duloxetina	Pregabalina	Tricíclicos	Opioides	Ácido alfa-lipoico
Depressão	+	N	+	N	N
Obesidade	N	-	-	N	N
Distúrbio de ansiedade generalizada	+	+	NA	NA	NA
Distúrbios do sono	+	+	+	+	NA
Doença cardíaca coronária	N	N	-	N	N
Neuropatia autonômica	NA	NA	-	-	+
Glicemia de jejum	(-)*	N	(-)*	N	N**
Falência hepática	-	N	#	#	N
Falência renal	-	Adaptar a dose	#	#	N
Interação com drogas	-	N	-	N	N

Efeitos: +, favorável; -, desfavorável; N, neutro; NA, não disponível; * discreto aumento possível; ** discreta diminuição possível; # dependente do agente individual.

Adaptada de: Ziegler D. Diabetes Care. 2009;32(Suppl 2):S414-9.²³

Referências: 1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843. 2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Watemael-Boitsfort: IDF; 2019. 3. Pop-Busui R, Boulton AJ, 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. Gwathmey KG, Pearson KT. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. BMJ. 2019;365:11108. 5. McIluff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:377-85. 6. Escaró-Polanco FM, Odriozola A, Davidson J, Pedrosa H, Fuente G, Márquez G, et al. Consenso de expertos para el manejo de la neuropatía diabética. Rev ALAD. 2016;6:121-50. 7. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):629-38. 8. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Pathophysiology and treatment. World J Diabetes. 2015;6(3):432-44. 9. Ziegler D, Novak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004;21(2):114-21. 10. 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. 11. Shaker J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. Diabetes Metab Syndr Obes. 2011;4:289-305. 12. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010;33(10):2285-93. 13. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. Rev Diabet Stud. 2009;6(4):230-6. 14. Pecker L, Kraemer K, Rimbsch G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. Nutrition. 2001;17(10):888-95. 15. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. Nutr Rev. 2008;66(11):646-57. 16. Poh ZX, Goh KP. A current update on the use of alpha lipoic acid in the management of type 2 diabetes mellitus. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2009;9(4):392-8. 17. Thioctacid. [Bula do produto]. Merck S.A. 11 out. 2019. 18. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). Diabetologia. 1995;38(12):1425-33. 19. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. Diabetes Care. 2003;26(3):770-6. 20. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schütte K, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabet Med. 1999;16(12):1040-3. 21. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care. 1999;22(8):1296-301. 22. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller WJ, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res. 1999;31(3):171-9. 23. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? Diabetes Care. 2009;32(Suppl 2):S414-9. 24. Ruessmann HJ. Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. J Diabetes Complications. 2009;23(3):174-7. 25. Konrad D, Somwar R, Sweeney G, Yaworsky K, Hayashi M, Ramli T, et al. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. Diabetes. 2001 Jun; 50(6):1464-71.

movimento
livre
dupla ação¹

THIOCTACID®. O ÚNICO

que trata os sintomas e déficits
neuropáticos causados pelo diabetes.¹

Referência: 1) Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Neuropatia diabética: Posicionamento da associação Americana de Diabetes: 2018-2019. Número 5/2019.

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 suscetíveis 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 (≥ 1% e < 10%): Distúrbios do sistema nervoso: Tonturas*; Distúrbios gastrointestinais: Náusea. Muito raros (≥ 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. Serviço de Atendimento ao Consumidor pelo tel.: 0800-7277293 ou na Internet: www.merck.com.br. 110117. **Material destinado à classe médica.**

Contraindicação: hipersensibilidade conhecida ao ácido tióctico ou a qualquer componente da fórmula. **Interação medicamentosa:** o efeito da cisplatina pode ser reduzido pela administração concomitante de Thioctacid® HR

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

