

HIGHLIGHTS



THE LATIN AMERICA CONGRESS ON CONTROVERSIES TO CONSENSUS IN DIABETES, OBESITY AND HYPERTENSION (CODHy)

March 11-14, 2010

Hilton Hotel, Buenos Aires, Argentina

**POLINEUROPATIA DIABÉTICA: NOVAS ESTRATÉGIAS PARA
DIAGNÓSTICO E INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA PRECOSES –
DIRETRIZES NEURALAD**

HERMELINDA C. PEDROSA





Polineuropatia Diabética: novas estratégias para diagnóstico e intervenção terapêutica precoces - Diretrizes NeurALAD

Hermelinda C. Pedrosa

CRM 4.405DF

Endocrinologista

Titulada pela SBEM

Fellowship em Oxford, Inglaterra (CNPq, SES-DF) Diretora - Departamento de Pé Diabético - Sociedade Brasileira de Diabetes Representante no Brasil - International Working Group on the Diabetic Foot Coordenadora - Programa de Educação e Controle de Diabetes - SES-DF

Email: pedrosa.hc@globo.com

www.ciede.com.br

NeurALAD – Diretrizes Para o Manejo da Polineuropatia Diabética

Por que elaborar Diretrizes para a Polineuropatia Diabética (PND)?

A Associação Latino-americana de Diabetes (ALAD) e o *WorldWIDE Initiative for Diabetes Education* (Iniciativa Mundial para a Educação em Diabetes) vêm, conjuntamente, desde 2008 estimulando a atenção e o tratamento ótimo do Diabetes (DM) e das doenças cardiovasculares. Diante da estimativa de um aumento de 148% nos casos de DM em vinte anos em toda a América Latina (AL), da evidência de que a Neuropatia Diabética (ND) é a complicação mais prevalente e tem como desfecho mais devastador o Pé Diabético, responsável pelas úlceras e amputações, foram as principais razões para a elaboração das Diretrizes **NeurALAD**, em consonância com a realidade latino-americana.

Inexistem dados populacionais sobre ND e apenas o Brasil e a Argentina dispõem de estudos regionais, a maior parte com amostras hospitalares (quadro 1). Observa-se uma variabilidade de critérios diagnósticos,

como ocorre no mundo inteiro e verificados por Gagliardino et al em 2001 na AL. Admite-se o despreparo dos profissionais de saúde, inclusive de médicos, em relação ao diagnóstico e tratamento da PND.

NeurALAD pretende colaborar para uniformizar o diagnóstico pelo reconhecimento precoce de sinais/sintomas com base na história clínica, em métodos simples e de baixo custo, unificando os critérios para o rastreamento e diagnóstico. Os recentes conhecimentos da fisiopatologia da ND, enfatizando o estresse oxidativo, a disponibilidade de novos medicamentos, implicam em uma necessidade de divulgar as intervenções terapêuticas com base em evidências científicas.

Os participantes do simpósio de lançamento do **NeurALAD** foram os Drs. Jaime Davidson (EUA), Juan Rosas (México), Hermelinda Pedrosa (Brasil) e Oriol Ondriozola (Espanha). A elaboração do documento contou ainda com os Drs. Castro-Martinez (México), Costa Gil (Argentina), Fuente (Argentina), García de los Rios (Chile), Lara (México), Lopresti (Venezuela), Márquez (Colômbia), Wachter (México) e Ziegler (Alemanha), que se reuniram em Cancun, México em abril de 2009, exatamente quando a epidemia da Influenza A1N1 estava sendo anunciada.

Quadro 1 – Dados latino-americanos de PND

| País | Dados PND (%) |
|-----------------------------|---|
| Brasil | 19.1 ¹ ; 22.1 ¹ ; 29.3 ¹ , 45 ¹ ; 32 ² ; 68.9 ³ ; 47 ⁴ ; 31 ⁵ ; 46 ⁶ ; 12.4 ⁷ ; 58 ⁸ |
| Argentina | 34.7; 48 entre DM2 tratados com insulina |
| Chile | Sem dados sobre PND; 36.6% pé em risco |
| Colômbia, México, Venezuela | Sem dados |

1 – Com base no Escore de Disfunção Neuropática (*Neuropathy Disability Score*); 2 – Primeiro estudo brasileiro (amostra hospitalar); 3 – Segundo a ADA; 4 - Com base no quadro clínico; 5 – Pé em risco (uso exclusivo do monofilamento de 10 g); 6 – Critérios de San Antonio; 7 - PND associada a depressão; 8 – Exame dos pés em vários centros brasileiros

Highlights NeurALAD – CODHy, Buenos Aires, Março de 2010

Sobre:

– Definição e conceito

A definição mais citada é a proposta por Andrew Boulton et al, de 1998: “Presença de sintomas e sinais de disfunção dos nervos periféricos em pessoas com Diabetes Mellitus (DM), após exclusão de outras causas.” Dentre essas causas destacam-se o alcoolismo, hanseníase, deficiências vitamínicas (sobretudo de B1-B6, B12), hipotireoidismo, AIDS, cânceres. **NeurALAD** conceitua PND como *uma complicação de início silencioso ou insidioso, não tardio, carente de assistência e o diagnóstico precoce através da valorização da história clínica e exame físico detalhado representa um desafio médico para beneficiar o paciente diabético.*

– Impacto epidemiológico

A ND envolve um amplo quadro clínico de sinais e sintomas que pode se instalar aguda ou gradualmente, passível ou não de reversibilidade, incluindo-se a compressão de nervos; a intensidade de queixas dolorosas relaciona-se à variabilidade glicêmica. O acometimento é de fibras nervosas periféricas somáticas e autonômicas e a forma mais comum é a PND Sensitivo-Motora ou Simétrica Somática Distal, seguindo-se as Autonômicas.

A prevalência da PND é heterogênea pela grande variabilidade dos critérios utilizados para diagnóstico e de amostras com base na população geral. Segundo as estimativas mais recentes, coletadas em hospitais, aproximadamente 29% dos pacientes com Diabetes Tipo 2 têm PND, enquanto na população geral a prevalência é de 24%. Os dados para DM Tipo 1 são mais limitados para a população geral, porém a média aproximada obtida de es-

tudos em centros clínicos é de 26%. O EURODIAB, estudo realizado entre DM Tipo 1, em 31 centros europeus com 3.250 pacientes, revelou prevalência de 28%. Os recentes dados médios podem ser vistos nos quadros 2 e 3.

Os principais fatores de risco para a PND são: a duração do DM e o controle glicêmico. A duração do DM é um fator robusto: dados da Austrália (AusDiab) verificaram que para cada 10 anos de duração da doença a chance de desenvolver PND é de 73%. A relação do controle da glicemia foi demonstrada em pacientes com DM Tipo1 no EURODIAB (European Diabetes Study): a cada aumento do desvio-padrão da A1C (hemoglobina glicada) havia um incremento de 60% na chance de PND. De outro lado, o DCCT (Diabetes Chronic Complication Trial, EUA) mostrou a redução do risco em 69% para os pacientes tratados intensivamente (A1C menor que 6,5%). A continuação do DCCT, o EDIC (*Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications*), seguiu 1.257 pacientes durante oito anos, a A1C entre os pacientes do grupo controle foi semelhante a do grupo convencional, mas as chances de redução de PND foram diferentes: 51% e 43%, respectivamente, atribuindo-se à memória metabólica, obtida com um bom controle desde o início

Quadro 2 – Prevalência de PND para DM Tipo 2: dados médios

| Amostra | Prevalência média | Varição |
|------------------|-------------------|-------------|
| Centros clínicos | 28,8% | 7,6% - 68% |
| Populacionais | 24,1% | 13,1% - 45% |

Quadro 3 – Prevalência de PND para DM Tipo 1: dados médios

| Amostra | Prevalência média | Varição |
|------------------|-------------------|--------------|
| Centros clínicos | 25,5% | 3,0 - 65,8% |
| Populacionais | indisponíveis | 12,8 - 54,0% |



da doença, os benefícios para a evolução de complicações. Isso também é verdade para o DM Tipo 2, porém os dados com dano neuropático foram limitados pelo critério diagnóstico utilizado na continuidade do UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*).

– Classificação – com base em P K Thomas

Há várias classificações de ND. A mais globalmente utilizada é de PK Thomas.

– Diagnóstico e Abordagem Terapêutica

A ênfase na história e o exame clínico são fundamentais. Os estudos de condução nervosa não devem ser os métodos iniciais de investigação: não avaliam as fibras finas, apenas as grossas, tampouco as autonômicas. **NeurALAD**, a exemplo da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), chancela as recomendações da Força Tarefa da *American Diabetes Association* (ADA - Associação Americana de Diabetes) e da *Association of American Clinical Endocrinologists* (AAACE - Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos) em 2008, do rastreamento de PND: pesquisa da perda da sensibilidade protetora (PSP) com o monofilamento de 10 g e um ou mais testes neurológicos: pino ou palito (sensibilidade dolorosa profunda), sensibilidade vibratória (diapasão 128 Hz) e reflexos aquileus (martelo). O diagnóstico clínico de PND é consolidado, clinicamente, através de sistemas de escores validados em estudos populacionais.

Os sintomas da PND nem sempre são reconhecidos pelos pacientes. Deve-se questionar diretamente sobre a presença de: queimação (burning), dor em pontada, facada, lancinante (stabbing pain), parestesia – formigamento (prickling), dormência (numbness), alodínea (desconforto com estímulos indolores: toque de lençóis, roupas, etc.), que pioram em repouso, sobretudo à noite, e melhoram com atividades e caminhadas. A fraqueza muscular e diminuição da força indicam envolvimento motor e detectam-se pela incapacidade de caminhar nas pontas dos dedos e/ou calcanhares.

Escalas visuais analógicas ou numéricas são indicadas para avaliar a intensidade e resposta à intervenção terapêutica. A Escala Visual Analógica (EVA) é a mais usada e a mensuração em milímetros traduz a intensidade do sintoma: leve (menor que 40 mm), moderada (entre 40 e 69 mm) ou grave (igual ou acima de 70 mm). Uma redução dos sintomas em 50% é considerada uma boa resposta ao tratamento. As figuras 1 e 2 mostram uma régua, palito e caneta para o traçado da linha de 10 mm, os escores obtidos, respectivamente.

Enfatiza-se no documento o controle da variabilidade glicêmica, que tem papel importante na intensidade da dor, além de uso de medicamentos dirigidos aos sintomas da PND. As drogas recomendadas pelo **NeurALAD** como de primeira linha (evidência A) são mostradas no quadro 5.

Quadro 4

Classificação da Neuropatia Diabética: PK Thomas (recomendação **NeurALAD**, 2010)

- **Rapidamente reversível**
- Neuropatia da hiperglicemia
- Neuropatia do pré-diabetes

- Polineuropatias simétricas
- Sensitivo-motora (crônica)
- Sensitivo aguda
- Autonômica

- **Focais e multifocais**
- Cranianas
- Tóraco-lombar (radiculopatias)
- Focal de membros (superiores e inferiores)
- Proximal motora (amiotrofia)

- **Neuropatia inflamatória desmielizante crônica (superposta)**

Recomendação **NeurALAD**: Rastreamento de PND – Perda da Sensibilidade Protetora

Monofilamento de 10 g (insensível em qualquer ponto plantar) +



1 ou mais testes alterados: vibração (diapasão 128 Hz), dor (pino, palito), reflexos aquileus (martelo)

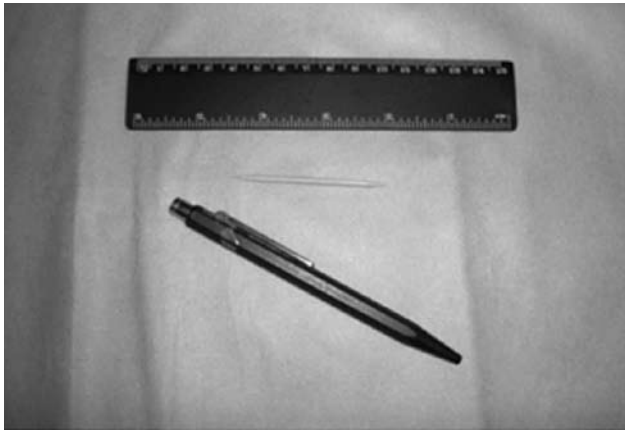


Figura 1

| EVA – Escala Visual Analógica | | |
|-------------------------------|----------|-------|
| Escore | | |
| Leve | Moderado | Grave |
| < 40 | 40-69 | 70 |

0 mm Sem dor 100 mm Pior dor possível

Adaptado de: Pedrosa HC, Boulton AJM. In: Vilar L (et al). Endocrinologia Clínica, 2009. Pedrosa Hc. SBD –e-book, 2007 (www.diabetes.org.br)

Figura 2

| Quadro 5 – Drogas de primeira linha para sintomas | | |
|--|------------------------------|--------------------------|
| Classe | Medicamento | Recomendação / Evidência |
| Antidepressivo tricíclico | Amitriptilina, nortriptilina | Sim – A |
| Antidepressivo dual | Duloxetina | Sim – A |
| Moduladores de canais de cálcio (anticonvulsivantes) | Gabapentina Pregabalina | Sim – A |

Nota: a carbamazepina e a fenitoína não são recomendadas para primeira linha, tampouco lidocaína, clonidina, capsáicina (evidência C). Opiáceos (tramadol, oxicodona) podem ser combinados a antidepressivos ou anticonvulsivantes como de segunda linha (evidência B).

Sobre as drogas com atuação nos mecanismos fisiopatológicos da PND não se tem logrado boas respostas ao longo dos tempos com os inibidores da aldose redutase, inibidores da proteína quinase. Há poucos estudos com a benfotiamina.

A nova ferramenta disponível na América Latina e fortemente recomendada pelo **NeurALAD** é o ácido tióctico de liberação prolongada (Thioctacid HR 600®), um potente antioxidante neuromodulador, com atuação no metabolismo da glicose em nível mitocondrial (piruvato desidrogenase e acetoglutarato desidrogenase), reduzindo as espécies reativas de oxigênio, promovendo regeneração de pontes antioxidantes endógenas através do aumento da glutatona e reparando as proteínas oxidadas. Os estudos pré-clínicos evidenciaram melhora do fluxo neural e maior ocupação das fibras nervosas, além de redução do estresse oxidativo a partir de marcadores específicos. No que tange aos sintomas a resposta é observada já a partir da 1ª semana. Recentemente, uma metanálise dos mais importantes estudos com o ácido tióctico (*Alpha-lipoic Acid in Diabetes Neuropathy [ALADIN I, ALADIN III], Symptomatic Diabetic Neuropathy*

[SYDNEY] y Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy [NATHAN II]) envolvendo 1.258 pacientes, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, paralelo, para avaliação da eficácia e segurança em um mínimo de três semanas de uso, evidenciou que a dose de 600 mg HR é segura, eficaz e menos adversa em relação ao placebo, com uma resposta de 52,7% versus 36,9%, e com redução de dor profunda (lancinante), queimação e dormência além de melhora das sensibilidades dolorosa, de pressão e reflexos.

A apresentação de alta liberação prolongada se diferencia da apresentação convencional do ácido alfa-lipoico porque reduz 58% da variação interindividual enquanto a convencional reduz até 30% da absorção da medicação, o que atesta que manipulações não conferem absorção equivalente. Pode-se inclusive obter melhora do controle glicêmico sem relatos de hipoglicemia. A recomendação NeurALAD é o uso mais precoce, em monoterapia ou mesmo associado a outras drogas, ambulatoriais e/ou hospitalares. A figura 3 ilustra as recomendações do NeurALAD para o tratamento da PND sintomática, assintomática, com ou sem deformidades.

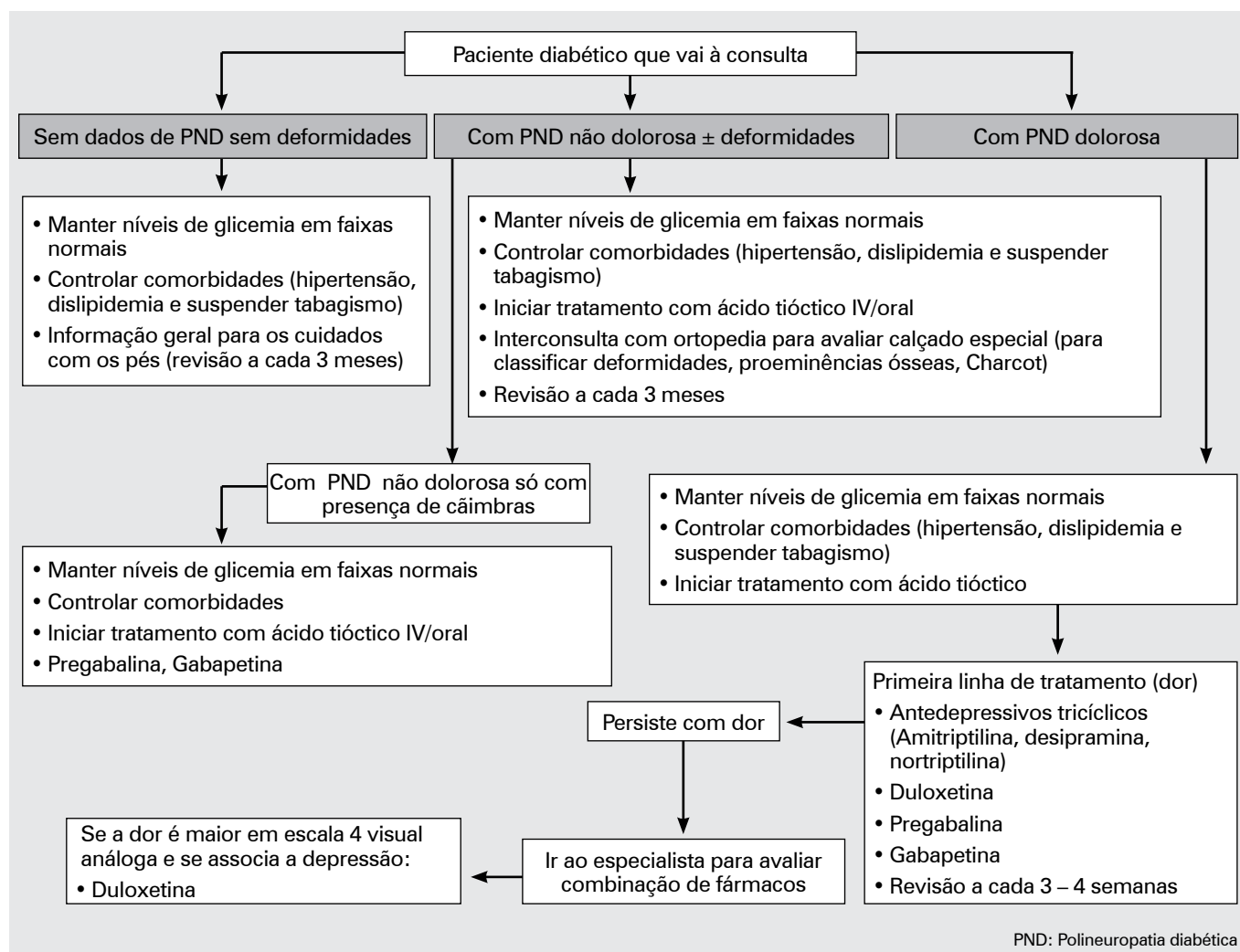


Figura 3 – Algoritmo NeurALAD para a abordagem da PND

Conclusão

As principais dificuldades para a abordagem e manuseio da PND envolvem, portanto:

- 1) grande variabilidade diagnóstica dos critérios utilizados;
- 2) viés nas amostras de centros clínicos ou hospitalares;
- 3) poucos estudos populacionais com DM Tipo 1.

Os requerimentos urgentes envolvem a disseminação de estratégias para implementar o rastreamento, a confirmação diagnóstica, a intervenção terapêutica adequada e precocemente. Saliente-se que 39% dos pacientes não estão recebendo nenhum tratamento, o que denota a inércia nesse cenário. É preciso intervir visando à melhoria da qualidade de vida, alívio da depressão e prevenção de úlceras e amputações nos estágios mais avançados. **NeurALAD** emerge como uma oportunidade para modificar o atual cenário tão desfavorável latino-americano.

Bibliografias

- Abbot CA, Carrington ALA, Ashe H et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002;19:377-384
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neurophatic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-1169.
- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. 65. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.
- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. 66. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998, 280:1831-1836.
- Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: findings from a 7 randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448-1454
- Boulton AJM, Armstrong D, Albert S, Fryberg R, Hellman R, Kirkman M, Lavery L, Lemaster J, Mills J, Mueller M, Sheehan P, Wukich D. ADA-AACE Task Force. *Diabetes Care* 31:1679-1685, 2008
- Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15:508-514
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic Neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-962
- Calsolari MR. Prevalence of foot problems. *Arq Bras Endocr Metab* 2002; 46 (2): 173-177.
- Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmiikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: A controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 976-982
- Ferreira B.E.S, Silva I. Nonato, Oliveira J. T. Prevalence of DPN among children. *J. Ped. End. and Metab.* 18, 1087;2005
- Foss MC, Elzirik DL, Pimenta WP, Saad M, Paccola F, Fazigi N. Prevalence of Neuropathy – a hospital population sample. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1989 35: 179-83
- Gagliardino JJ. Evaluations of Quality of 1. *Diabetes Care in Latin America. Rev Panam Salud Pública* 2001; 10 (5).
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116(1-2): 109-118.
- Gorson KC, Schott C, German R, Ropper 64. AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double-blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 66:251-252.
- Gomes MB, Gianella D, Faria M, Tambascia M, Fonseca RM, Réa, R, Macedo GM, Modesto F, J, Schmid H, Bittencourt AV, Cavalcanti S, Rassi N, Pedrosa HC, Dib S. Prevalence of type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily practice: a multicenter study in Brazil. *Rev Diabetic Stud* (2006) 3:73-78
- Grupo PRAMUDIA. X Congreso Argentino 8. de Diabetes. 1996.
- Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJM. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 30;21-26, 2007
- Ires G.S., Lisboa, Canari, Gross J.L. Prevalence of retinopathy, nefropathy and neuropathy. *Arq. Bras. End e Metab.*, 2007
- Jenssen TS, Banckonja MM, Hernandez JS, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:108-119
- Lima JG, Nóbrega LHC, Jeffcoate W, Macedo GM, et al. Type 2 DM in Northeastern Brazil. *Arq Bras Endoc Metab* 1998; 42(5): S111.
- Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens JM, Feldman EV. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29 (2):340-344
- Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. 60. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
- Moreira RO, Amâncio APRL, Brum HR, Vasconcelos DF, Nascimento GF. Sintomas depressivos e qualidade de vida em pacientes diabéticos tipo 2 com polineuropatia distal diabética. *Arq Bras Endocrinologia Metab* 2009; 53 (9): 1103-1111
- Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJM. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy.: a pilot study. *Diabet Med* 2002;19(10):870-873
- Pedrosa HC. *Peripheral Neuropathy. E-book, 2007, Sociedade Brasileira de Diabetes.* Available in: www.diabetes.org.br
- Pedrosa HC, Gomes EB, Assis MA, Felix 20. MT, et al. Is a mat just a mat? Proceedings: Diabetic Foot Study Group, Chalkidiki, Greece, EASD, 2005
- Rolim LCSP, Chacra AR, Dib AS. Diabetic neuropathy: heterogeneity Type 1 and Type 2 with the same pattern of glycaemic control. *Diabetes Care* 2006;55:A508
- Schmid H, Neuman C, Brugnara L. O diabete melito e a deservação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo. *J Vasc Br* 2003; 2 (1): 37-48
- Tapp R, Shaw J. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: *Diabetic Neuropathy. Tesfaye S, Boulton AJM (eds). Oxford, Oxford Diabetes Library, 2009, (1) p 1-8*
- Tapp R, Shaw J, de Courten M, Dunstan D, Welborn T, Zimmet P. Foot complications in type 2 diabetes: an Australian population based study. *Diabet Med* 2003; 20:105-113
- Tesfaye S. Assesment and management of painful diabetic peripheral neuropathy. In: *Diabetic Neuropathy. Tesfaye S, Boulton AJM (eds). Oxford, Oxford Diabetes Library, 2009, (5) p 37-52*
- Tesfaye S, Chatuverdi N, Eaton SF et al , for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:314-350
- Tesfaye S, Stevens L, Stephenson J et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377-84
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
- Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D. Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p.175-177*
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King 10. H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.
- Young MJ, 19. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the UK hospital clinic population. *Diabetologia* 1993, 36 (2): 150-154
- Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 (Suppl 1):S52-S57
- Zielgler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, 58. Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004;21:114-121

