

Artigo de Revisão

Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa: uma nova abordagem terapêutica

Diabetic Painfull Peripheral Neuropathy: new therapeutic approach

Jaime Olavo Márquez¹

RESUMO

A Neuropatia Periférica Diabética tem prevalência de 30% a 60% dos pacientes com diabetes tipo I e II. A maior duração da doença e o controle irregular da glicemia aumentam o risco da sua ocorrência. Podem ocorrer lesões em fibras sensitivas, autonômicas e motoras. A forma mais comum é de uma polineuropatia simétrica distal. A Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa, uma modalidade de dor neuropática, ocorre de 10% a 20% dos pacientes com Neuropatia Periférica Diabética. O mecanismo das dores neuropáticas envolve fenômenos de sensibilização periférica e central. Para a modulação da dor, o sistema analgésico endógeno é de grande importância, tendo como neurotransmissores as endorfinas, serotonina e noradrenalina. Drogas que potencializam esses dois últimos, são usadas como analgésicos nas dores neuropáticas. Os antidepressivos tricíclicos têm esse perfil, porém ocupam outros receptores, o que lhes confere um perfil de efeitos colaterais indesejável. Um grupo de drogas com inibição seletiva da recaptção de serotonina e noradrenalina é uma nova opção. A duloxetina é desse grupo, a primeira droga aprovada pelo FDA para uso nos Estados Unidos, na Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa. Nesse artigo de revisão da literatura internacional, fica evidenciada sua eficácia e segurança.

Unitermos: *Neuropatias Diabéticas, Dor, Noradrenalina, Antagonistas de Serotonina.*

Citação: Márquez JO. Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa: uma nova abordagem terapêutica. Rev Neurocienc 2006; 14(3):166-168.

SUMMARY

The Diabetic Peripheral Neuropathy has a prevalence of 30% - 60% in diabetes patients type I and II. The extensive duration of the disease and an irregular glucose control increase the risks of its occurrence. Injuries to sensitive, anatomical and motor fibers may occur. The most common form is a distal symmetric polyneuropathy. The Diabetic Painful Peripheral Neuropathy, a modality of Neuropathic Pain, occurs in 10 - 20% of Diabetic Peripheral Neuropathy patients. The mechanism of Neuropathic Pain involves peripheral and central sensitization phenomena. For pain modulation, the Endogenous Analgesic System is of major importance, having the Endorphins, Serotonin and Noradrenalin, as neurotransmitters. Drugs potentializing the latter two are used as analgesic agents in Neuropathic Pain. Tricyclic antidepressants have that profile, although they occupy other receptors, which lend them a profile of undesirable side effects. A group of drugs selectively inhibiting Serotonin and Noradrenalin reuptake is a new option. Duloxetine belongs to this group, and is the first drug receiving FDA approval at the United States market for Diabetic Painful Peripheral Neuropathy. In this literature review article, the effectiveness and safety of this drug is evidenced.

Keywords: *Diabetic Neuropathies, Pain, Norepinephrine, Serotonin Antagonists.*

Citation: Márquez JO. Diabetic Painfull Peripheral Neuropathy: new therapeutic approach. Rev Neurocienc 2006; 14(3):166-168.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Este estudo não foi patrocinado por indústria farmacêutica.

1. Professor Adjunto IV de Neurologia. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG. Presidente da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor 2003- 2004. Coordenador do Departamento de Dor da Academia Brasileira de Neurologia e Membro da Comissão de Dor e Cuidados Paliativos da Associação Médica Brasileira 2004-2006.

Endereço para correspondência: Rua Epitácio Pessoa, 60 - Jardim Alexandre Campos - CEP 38010-290 - Uberaba - MG

Trabalho recebido em 22/08/06. Aprovado em 11/10/06

INTRODUÇÃO

A Neuropatia Periférica Diabética (NPD) é entendida como “presença de sintomas e ou sinais de disfunção do nervo periférico, em pessoas com diabetes, após a exclusão de outras causas”¹.

Sua prevalência é de 30% a 60% dos pacientes, tanto com diabetes tipo I como tipo II, tendo um risco maior na dependência da duração da doença e do controle precário da glicemia. Podem ocorrer lesões em fibras sensitivas, autonômicas e motoras. A polineuropatia simétrica distal é a forma mais comum de NPD^{1,2}.

Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa (NPDD) é uma modalidade de dor neuropática (DN), com possibilidade de ocorrência em 10% a 20% dos pacientes com NPD. A IASP (International Association for Study of Pain) conceitua DN como “uma dor decorrente da lesão ou disfunção do sistema nervoso central ou periférico”³.

A fisiopatologia das DN envolve mecanismos anormais de transmissão, conhecidos como sensibilização periférica e central.

A sensibilização periférica tem início com alterações bioquímicas nos nociceptores periféricos, envolvendo íons potássio, bradicinina, histamina, serotonina, substância P, prostaglandinas, citocinas, fatores tróficos neuronais. Os fluxos e canais iônicos de potássio, sódio e cálcio mostram alterações cinéticas com, potenciais de ação aberrantes, surgimento de focos de descargas ectópicas ao longo dos axônios, fenômenos de brotamento nos nervos, participação simpática e alterações funcionais, não somente nos nervos periféricos, como também nos gânglios das raízes dorsais.

As modificações ocorridas determinam expressões gênicas que levam a profundas alterações estruturais e funcionais nas vias aferentes, tanto no sistema nervoso periférico como no sistema nervoso central. O fluxo iônico ao nível das sinapses entre o neurônio periférico e o segundo neurônio sensitivo, esta profundamente alterado, com fenômenos de neurotoxicidade, implicando na produção exagerada de glutamato, que ocupa receptores tipo NMDA (N-metil- D-Aspartato) ocasionando aumento na passagem de cálcio para dentro do neurônio, com uma amplificação do sinal sensitivo (“Wind up”). Centralmente a ocorrência no aumento dos potenciais excitatórios e, a diminuição dos mecanismos inibitórios, tanto segmentares como supra segmentares (Sistema Analgésico o Endógeno, SAE) criam nesse ponto uma barreira de descargas anormais. Aparecem em função deste perfil funcional alterado, fenômenos de neuroplasticidade, com alterações nas conexões das lâminas de Rexed e, um fluxo de mensagens anormais em direção ao encéfalo. Seguem-se manifestações neuroplásticas em diferentes níveis, atingindo tronco cerebral, regiões sub corticais e córtex. Portanto as DN levam não somente a alterações funcionais, mas a modificações na matriz estrutural do sistema nervoso^{4,5}.

As manifestações clínicas mais freqüentes da NPDD são de dor em queimação, parestesias, disestesias, hiperestesias, alodínias, geralmente com piora noturna e, distribuição em “luvas ou botas”. Alterações proprioceptivas podem estar presentes^{1,2}.

Os conhecimentos da fisiopatologia são essenciais para a escolha das estratégias de tratamento. O SAE a partir de estruturas do tronco cerebral, representa um dos mecanismos mais importantes na modulação da dor. Tem como mediadores as endorfinas, a norepinephrina (NA) e a Serotonina (5-HT). As drogas com interferência na recaptação/metabolismo da NA e 5-HT, obviamente se constituem em opções para o tratamento das DN. Podem ser classificadas quanto suas funções em Inibidores Não Seletivos da Recaptação de 5-HT/NA (INSRSN), Inibidores Seletivos da Recaptação de 5-HT (ISRS), da NA (ISRN), ou Inibidores Seletivos da Recaptação de NA/5-HT (ISRNS)⁵⁻⁷.

Os Antidepressivos tricíclicos (ADT), foram por muitos anos drogas padrões para o tratamento das DN. Apresentam entretanto, um perfil farmacocinético e farmacodinâmico, com vários inconvenientes. Um dos inconvenientes é o de em não sendo seletivos, atuarem também em outros receptores pré e pós sinápticos, determinando efeitos colaterais importantes, tais como obstipação intestinal, boca seca, borramento visual, sonolência (receptores muscarínicos M1), ganho de peso e sonolência (receptores histamínicos H1), tonturas e hipotensão (receptores adrenérgicos α_1).

A evolução natural para este grupo farmacológico, foi por tanto o advento dos ISRNS, que apresentam mínima afinidade por outros receptores.

O cloridato de duloxetine, um antidepressivo ISRNS com afinidade relativamente balanceada tanto para 5-HT como NA, é uma das opções atuais. Foi aprovada em setembro de 2004 pelo FDA (*Food and Drug Administration*), como a primeira e até o momento a única droga com indicação para o tratamento da NPDD, nos Estados Unidos da América do Norte⁸.

A duloxetine tem uma afinidade fraca para o carreador da Dopamina e, afinidade insignificante para mais de 60 receptores de neurotransmissores, incluindo muscarínicos, histamínicos, opióides, glutamato, GABA e para canais de sódio, cálcio e potássio⁹.

Estudos de dor persistente e DN em modelos animais sugeriram que a duloxetine poderia ser eficaz no tratamento de dores crônicas em seres humanos⁹.

Goldstein *et al*⁹ compararam o efeito da duloxetine com placebo em 457 pacientes com NPDD, portadores de Diabetes tipo I ou II. Foram acompanhados durante 12 semanas em estudo multicentrico, duplo cego, com 20 mg/dia, 60 mg/dia e 120 mg divididas em duas tomadas dia, ou placebo. O diagnóstico foi confirmado por pontuação mínima 3 no *Michigan Neuropathy Screening*

Instrument. A medida de eficácia quanto ao alívio da dor, foi obtida pela pontuação média semanal, com o 24-h *Average Pain Score*, computada da pontuação diária em duas tomadas. A duloxetina nas dosagens de 60 mg e 120 mg, mostrou maior índice de melhora (maior que 50% na pontuação da escala usada), estatisticamente significativa, comparativamente ao grupo placebo, com início na primeira semana e continuação até a semana 12. Pacientes com diagnóstico de depressão foram excluídos. Ocorreram também melhores resultados que o placebo em outras medidas de qualidade de vida. Sua segurança quanto ao perfil lipídico e, em relação à glicemia de jejum e na HgbA1c não mostrou alterações clinicamente significativas. Alterações cardiovasculares não foram verificadas. O abandono do tratamento devido a efeitos adversos foi de 10,7% (náuseas, tonturas, sonolência, constipação, boca seca, anorexia, fraqueza) sendo mais intenso, quanto maior a dosagem da duloxetina (60 mg, 120 mg). Os autores concluem que a duloxetina é eficaz no tratamento da NPDD, independente do seu efeito sobre a depressão, desde que deprimidos foram excluídos do estudo.

Raskin *et al*⁸ em estudo de NPDD, metodologicamente igual ao de Goldstein *et al*⁹, com duração de 12 semanas e, uso de duloxetina 60 mg/dia e 60 mg duas vezes ao dia, versus placebo (116 pacientes por grupo), encontraram resultados que são superponíveis em ambas publicações.

Raskin *et al*¹⁰ utilizando pacientes do estudo multicêntrico anterior, com nova randomização e em estudo aberto, compararam duloxetina 60 mg duas vezes ao dia (n=161), versus dispensação de cuidados rotineiros (n=76). Entendeu-se como cuidados rotineiros, o uso de gabapentina, amitriptilina e venlafaxina. Para ambos grupos foi permitida eventual complementação da analgesia com acetoaminofen, antiinflamatórios não esteroidais ou opióides. O estudo foi estendido por mais 52 semanas, com pacientes do sexo masculino e feminino, acima de 18 anos de idade e portadores de diabetes

I e II. A confirmação do diagnóstico de neuropatia e, a avaliação da dor obedeceu aos mesmos critérios dos trabalhos anteriores^{8,9}, devendo ter glicemia estável e HgbA1c de 12% ou acima. Pacientes com diagnóstico de depressão foram excluídos.

A segurança da duloxetina durante a duração do tratamento foi medida pelo índice de descontinuidade TEAs (*Treatment-emergent adverse events*: Um evento primeiramente ocorrido ou piorado após a designação pela randomização). Parâmetros laboratoriais, do perfil lipídico, da HbA1c, sinais vitais foram registrados, bem como, a avaliação em relação à evolução de complicações da diabetes, desde a semana 14 até a semana 65 (13 +52).

Todos os tipos de medicação utilizadas pelo paciente foram anotadas. Dos 76 pacientes do grupo cuidados de rotina, 57,9% usavam Gabapentina, 22,4% amitriptilina, 21% venlafaxina, 10,5% acetoaminofen e 5,3% carbamazepina.

Os resultados indicam que a duloxetina é bem tolerada em longo prazo, com resultados que confirmam sua eficácia demonstrada em estudos anteriores^{8,9}. Quanto sua segurança, eventos adversos sérios foram encontrados em 16,8% do grupo duloxetina e 28,9% no grupo cuidados de rotina. Devido a eventos adversos 8,9% descontinuaram o tratamento. O TEA no geral foi idêntico para ambos os grupos.

É importante ressaltar quanto ao perfil hepático da duloxetina¹⁰, a elevação de enzimas hepáticas em alguns pacientes, de pequena monta e transitórias e, elevações graves e lesão hepática em raros casos de uso abusivo de álcool. Deve ser empregada com precaução em casos de uso abusivo de álcool.

Outros estudos^{11,12}, mostram resultados favoráveis também em pacientes fibromiálgicos, aguardando-se avaliações mais detalhadas, multicentricas randomizadas e encobertas, para melhores conclusões nesta e em outras indicações de dores crônicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27(6):1458-1486.
2. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43(4):817-284.
3. Merskey H, Bogduk N (eds). *Classification of chronic pain*. Seattle: IASP Press. 1994.
4. Baron R. Peripheral Neuropathic Pain: From mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 2000; 16:S12- S20.
5. Hansson PT, Fields HI, Hill RG, Marchettini P (eds). *Neuropathic Pain. Pathophysiology and Treatment*. Vol 21. Seattle: IASP Press. 2001.
6. Sindrup SH, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. In: Hansson PT, Fields HI, Hill RG, Marchettini P (eds). *Neuropathic Pain. Pathophysiology and Treatment*. Vol 21. Seattle: IASP Press. 2001.
7. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain : an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
8. Raskin J, Pritchett YI, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6(5):346-356.
9. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-118.
10. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. Duloxetine versus routine care in the long term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9(1):29-40.
11. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
12. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arth Rheum* 2004;50(9):2974-2984.