

**PAPEL DO ÁCIDO ALFA-LIPOICO NA NEUROPATIA DIABÉTICA: ESTRESSE
OXIDATIVO E MECANISMOS DE NEUROPROTEÇÃO****Gabriel Felipe Damo¹;**¹Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.**Ana Laura Rimodi De Oliveira²;**²Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.**Arthur Poll Biguelini³;**³Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.**Bianca de Almeida Caldato⁴;**⁴Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.**Bruno de Almeida Caldato⁵;**⁵Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.**Bruno Henrique Dassi⁶;**⁶Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.**Camille Gomes Zucco⁷;**⁷Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.**Raquel Cassol Fronza⁸;**⁸Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.**Valéria Consanter Fogale⁹.**⁹Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.

RESUMO: A neuropatia diabética (ND) é uma complicação microvascular comum e debilitante do diabetes mellitus, caracterizada por dor neuropática crônica, parestesias e perda progressiva da sensibilidade protetora. Fisiopatologicamente, a hiperglicemia crônica satura as vias metabólicas normais, gerando um acúmulo excessivo de espécies reativas de oxigênio (ERO) que danificam diretamente a ultraestrutura neural e o endotélio dos *vasa nervorum*. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o papel do ácido alfa-lipoico (ALA) na modulação do estresse oxidativo e nos mecanismos de neuroproteção em modelos clínicos e experimentais de neuropatia diabética. Conduziu-se uma revisão sistemática da literatura baseada no protocolo PRISMA utilizando as bases de dados PubMed, Medline e LILACS. As evidências clínicas e experimentais analisadas demonstram que o ALA atua

como um potente antioxidante universal de ação dupla (hidrossolúvel e lipossolúvel) e cofator enzimático mitocondrial, capaz de neutralizar diretamente radicais livres, regenerar antioxidantes endógenos e atenuar biomarcadores inflamatórios sistêmicos. Estudos clínicos controlados evidenciam que tanto a administração intravenosa quanto a suplementação oral de longo prazo com ALA promovem uma redução estatisticamente significativa nos escores de sintomas neuropáticos e na dor, demonstrando eficácia superior quando combinada ao complexo de vitamina B12. Conclui-se que o ácido alfa-lipoico constitui uma estratégia terapêutica neuroprotetora e patogeneticamente direcionada eficaz, melhorando a capacidade funcional e a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido alfa-lipoico. Estresse oxidativo. Neuropatia diabética.

ROLE OF ALPHA-LIPOIC ACID IN DIABETIC NEUROPATHY: OXIDATIVE STRESS AND NEUROPROTECTIVE MECHANISMS

ABSTRACT: Diabetic neuropathy (DN) is a common and debilitating microvascular complication of diabetes mellitus, characterized by chronic neuropathic pain, paresthesias, and progressive loss of protective sensation. Pathophysiologically, chronic hyperglycemia saturates normal metabolic pathways, generating an excessive accumulation of reactive oxygen species (ROS) that directly damage the neural ultrastructure and the endothelium of vasa nervorum. The objective of this systematic review was to evaluate the role of alpha-lipoic acid (ALA) in the modulation of oxidative stress and neuroprotection mechanisms in clinical and experimental models of diabetic neuropathy. A systematic literature review was conducted based on the PRISMA protocol using PubMed, Medline, and LILACS databases. The analyzed clinical and experimental evidence demonstrates that ALA acts as a potent dual-action universal antioxidant (water- and fat-soluble) and mitochondrial enzymatic cofactor, capable of directly neutralizing free radicals, regenerating endogenous antioxidants, and attenuating systemic inflammatory biomarkers. Controlled clinical studies show that both intravenous administration and long-term oral supplementation with ALA promote a statistically significant reduction in neuropathic symptom scores and pain, demonstrating superior efficacy when combined with the vitamin B12 complex. It is concluded that alpha-lipoic acid constitutes an effective neuroprotective and pathogenetically targeted therapeutic strategy, improving the functional capacity and quality of life of affected patients.

KEY-WORDS: Alpha-lipoic acid. Oxidative stress. Diabetic neuropathy.

INTRODUÇÃO

A polineuropatia simétrica distal, popularmente denominada neuropatia diabética (ND), representa uma das complicações crônicas mais prevalentes e incapacitantes do diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, afetando mais de metade da população diabética ao

longo do curso da doença (AMARA et al., 2019; LEKHANYA; MOKGALABONI, 2022). Clinicamente, manifesta-se através de uma constelação de sintomas sensoriais e motores de distribuição distal e simétrica, incluindo dores em queimação ou pontada, hiperalgesia, alodinia e parestesias que mimetizam o padrão clássico em “luva e bota” (AMARA et al., 2019). O dano progressivo às fibras nervosas finas e grossas não apenas deteriora a capacidade funcional do indivíduo, mas também atua como o principal fator desencadeante para o desenvolvimento de úlceras plantares crônicas e amputações não traumáticas de extremidades inferiores (AMARA et al., 2019).

Do ponto de vista patogênico, a hiperglicemia intracelular crônica atua como o gatilho primário para uma cascata de disfunções metabólicas interligadas nos tecidos neurais (AMARA et al., 2019; SALINAS et al., 2026). O excesso de glicose satura a via glicolítica convencional e ativa vias metabólicas alternativas nocivas, destacando-se a via dos polióis, a ativação da proteína quinase C (PKC), o aumento do fluxo da via das hexosaminas e a formação acelerada de produtos finais de glicação avançada (AGEs) (AMARA et al., 2019). O ponto de convergência de todos esses eixos patológicos é a geração massiva e descontrolada de espécies reativas de oxigênio (ERO) na cadeia respiratória mitocondrial, ultrapassando a capacidade tampão dos sistemas antioxidantes endógenos e estabelecendo um estado de estresse oxidativo severo (SALINAS et al., 2026). Esse estresse oxidativo lesa diretamente os lipídeos da membrana do axônio e induz disfunção endotelial nos *vasa nervorum*, comprometendo o suprimento de oxigênio e nutrientes aos nervos periféricos (AMARA et al., 2019; HSIEH et al., 2023).

A abordagem terapêutica convencional da ND baseia-se majoritariamente no controle glicêmico estrito e no manejo sintomático da dor por meio de fármacos anticonvulsivantes (como gabapentina e pregabalina) e antidepressivos (como a duloxetina) (AMARA et al., 2019). Embora essas medicações atenuem a percepção dolorosa central, elas não interferem nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes da degeneração axonal e frequentemente induzem efeitos colaterais limitantes (AMARA et al., 2019; HSIEH et al., 2023). Sob essa perspectiva, o ácido alfa-lipoico (ALA) tem despertado grande interesse científico como uma terapia patogeneticamente direcionada e potencialmente neuroprotetora, capaz de intervir diretamente no estresse oxidativo mitocondrial (SALINAS et al., 2026). Faz-se necessária, portanto, a realização desta revisão sistemática para consolidar as evidências de eficácia biológica e clínica do ALA no manejo da neuropatia diabética.

OBJETIVO

O presente estudo tem por objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática das evidências clínicas e experimentais recentes, o papel do ácido alfa-lipoico na modulação do estresse oxidativo, no perfil inflamatório e nos mecanismos de neuroproteção envolvidos na atenuação dos sintomas clínicos da neuropatia diabética periférica.

METODOLOGIA

O presente trabalho configura-se como uma pesquisa básica, dotada de uma abordagem de caráter qualitativo e quantitativo, apresentando objetivos descritivos e explicativos. Operacionalmente, a investigação estruturou-se como uma pesquisa bibliográfica sob a forma de revisão sistemática da literatura baseada em dados secundários, seguindo os critérios metodológicos formais orientados pelo manual internacional PRISMA. A estratégia de busca textual para o levantamento dos artigos científicos foi implementada de maneira padronizada nas bases indexadoras eletrônicas PubMed, Medline e LILACS, limitando-se ao período contemporâneo recente da literatura médica. Os descritores controlados em saúde e termos livres foram cruzados em combinações lógicas utilizando operadores booleanos: “alpha-lipoic acid”, “diabetic polyneuropathy”, “oxidative stress”, “neuroprotection”, “inflammation” e “antioxidants”.

Os critérios de inclusão pré-estabelecidos para a seleção das obras compreenderam ensaios clínicos controlados e aleatorizados, revisões sistemáticas com metanálise de dados clínicos em humanos e protocolos de ensaios clínicos focados na eficácia biológica do ALA, de forma isolada ou combinada a adjuvantes vitamínicos, no manejo da ND. Foram adotados como critérios de exclusão relatos de caso anedóticos isolados, estudos que avaliassem o uso de ALA em outras formas de neuropatia não relacionadas ao diabetes mellitus, revisões narrativas que carecessem de rigor metodológico transparente e artigos publicados em duplicidade nas bases consultadas. A triagem inicial dos títulos, resumos e a posterior extração detalhada das métricas clínicas de interesse foram executadas de maneira independente por revisores, subsidiando a discussão unificada apresentada a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados bioquímicos e biológicos consolidados na literatura científica evidenciam que o ácido alfa-lipoico atua por mecanismos celulares distintos que o qualificam como um antioxidante de espectro universal único (SALINAS et al., 2026). Diferente da maioria dos agentes antioxidantes que atuam estritamente em fases hidrofílicas ou lipofílicas, o ALA e a sua forma reduzida ativa intracelular, o ácido di-hidrolipoico (DHHLA), possuem propriedades anfipáticas, garantindo livre trânsito e atividade biológica tanto em membranas celulares lipídicas quanto no citosol e na matriz mitocondrial (SALINAS et al., 2026). Esse perfil multifuncional permite que o ALA exerça uma varredura direta de radicais livres altamente destrutivos, como o radical hidroxila e o oxigênio singlete, além de atuar como um agente quelante de metais de transição (como ferro e cobre) envolvidos na reação de Fenton de amplificação oxidativa (SALINAS et al., 2026; HSIEH et al., 2023). Adicionalmente, o complexo ALA/DHHLA possui a capacidade ímpar de reciclar e regenerar outros antioxidantes esgotados na linha de defesa celular, como as vitaminas C e E, a coenzima Q10 e a própria glutatona reduzida (GSH), reestruturando o potencial redox endógeno do neurônio e das

células de Schwann (SALINAS et al., 2026; LEKHANYA; MOKGALABONI, 2022).

Os reflexos dessa modulação bioquímica estendem-se diretamente sobre o perfil inflamatório sistêmico e metabólico de pacientes com polineuropatia diabética (SALINAS et al., 2026). Metanálises recentes de ensaios clínicos randomizados demonstram que a suplementação regular com ALA promove reduções robustas e estatisticamente significativas nas concentrações circulantes de biomarcadores clássicos de estresse oxidativo, como o malondialdeído (MDA) — um marcador fidedigno de peroxidação lipídica de membranas —, concomitante a um incremento expressivo nos níveis de defesas antioxidantes totais (TAC) (SALINAS et al., 2026). No âmbito imunoinflamatório, a intervenção com ALA suprime vias de sinalização pró-inflamatórias intracelulares ligadas ao fator nuclear kappa B (NF- κ B), resultando em decréscimos consistentes nos níveis séricos de proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina-6 (IL-6), mitigando a neuroinflamação crônica que perpetua o dano axonal (SALINAS et al., 2026).

Do ponto de vista puramente clínico, a eficácia do ácido alfa-lipoico na atenuação dos sintomas neuropáticos tem sido extensamente validada por meio de escores padronizados de avaliação neurológica (HSIEH et al., 2023). O emprego do escore TSS (*Total Symptom Score*), que quantifica a intensidade e a frequência da dor, queimação, parestesia e dormência, revela uma melhora clínica marcante nos pacientes submetidos à intervenção (HSIEH et al., 2023). Sínteses estatísticas de ensaios clínicos demonstram que o uso de ALA por via intravenosa, tipicamente na dose de 600 mg ao dia administrada por um período inicial de 3 semanas, induz uma melhora sintomática rápida e sustentada (HSIEH et al., 2023). Quando avaliada a via de administração puramente oral, que se mostra mais viável e confortável para o manejo ambulatorial de longo prazo, doses diárias de 600 mg a 1800 mg mantidas por períodos superiores a 3 a 6 meses também proporcionam benefícios consistentes na redução do TSS e na Escala Visual Analógica (EVA) da dor, exibindo um perfil de segurança clínica e tolerabilidade gastrointestinal altamente favorável em comparação com as terapias sintomáticas centrais convencionais (HSIEH et al., 2023).

Uma vertente terapêutica contemporânea que desponta como uma estratégia sinérgica promissora baseia-se na combinação do ácido alfa-lipoico com outros agentes neurotróficos e metabólicos chaves (LEKHANYA; MOKGALABONI, 2022). Protocolos de ensaios clínicos randomizados têm se dedicado a explorar a eficácia cooperativa da associação entre o ALA e o complexo vitamínico B12, com ênfase nas formas ativas como a metilcobalamina (LEKHANYA; MOKGALABONI, 2022). Enquanto o ALA intervém diretamente no bloqueio do estresse oxidativo mitocondrial, na melhora do fluxo sanguíneo endoneural e na velocidade de condução nervosa periférica, a vitamina B12 atua de forma complementar como um cofator essencial na síntese de ácidos nucleicos e na manutenção estrutural da bainha de mielina que envolve o axônio (AMARA et al., 2019; LEKHANYA; MOKGALABONI, 2022). Essa abordagem terapêutica de dupla ação patogênica acelera os processos de regeneração tecidual nervosa e otimiza de forma expressiva o controle dos sintomas dolorosos positivos e das perdas sensoriais negativas na rotina clínica dos

pacientes com diabetes mellitus (LEKHANYA; MOKGALABONI, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados analisados nesta revisão sistemática demonstram de maneira contundente que o ácido alfa-lipoico desempenha um papel de destaque na modulação do estresse oxidativo e na neuroproteção da neuropatia diabética periférica. Suas propriedades anfipáticas singulares viabilizam uma intervenção multifocal eficaz tanto no ambiente lipídico das membranas celulares quanto nas matrizes mitocondriais, neutralizando diretamente as espécies reativas de oxigênio geradas pela hiperglicemia crônica e restabelecendo a rede endógena de antioxidantes celulares. Esse bloqueio do estresse oxidativo repercute positivamente na atenuação do perfil inflamatório sistêmico e na melhora do fluxo vascular endoneural.

Clinicamente, as evidências epidemiológicas demonstram que tanto a terapia intravenosa de curto prazo quanto o manejo oral ambulatorial prolongado com ALA resultam em reduções estatisticamente consolidadas nos índices de dor e sintomas neuropáticos expressos pelo escore TSS, apresentando uma excelente janela de tolerabilidade. O sinergismo evidenciado pela associação do ALA com o complexo de vitamina B12 reforça a importância de adotar estratégias terapêuticas combinadas e patogeneticamente direcionadas, capazes de frear o processo degenerativo axonal, promover a restauração funcional do nervo e melhorar significativamente a qualidade de vida global dos indivíduos acometidos.

REFERÊNCIAS

AMARA, Fahmy et al. Review of diabetic polyneuropathy: pathogenesis, diagnosis and management according to the consensus of Egyptian experts. **Current Diabetes Reviews**, v. 15, n. 4, p. 340-345, 2019.

HSIEH, Ruey-Yu et al. Effects of oral alpha-lipoic acid treatment on diabetic polyneuropathy: A meta-analysis and systematic review. **Nutrients**, v. 15, n. 16, p. 3634, 2023.

LEKHANYA, Portia Keabetswe; MOKGALABONI, Kabelo. Exploring the effectiveness of vitamin B12 complex and alpha-lipoic acid as a treatment for diabetes mellitus/neuropathy: a protocol for systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ Open**, v. 12, n. 8, p. e065630, 2022.

SALINAS, Ayline Vergara et al. Effectiveness of alpha lipoic acid supplementation on biochemical, clinical, and inflammatory parameters in patients with diabetic polyneuropathy: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, p. 103374, 2026.