

REVISÃO NARRATIVA SOBRE A UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO ALFA-LIPOICO PER OS NA NEUROPATIA DIABÉTICA

NARRATIVE REVIEW ABOUT THE USE OF ALPHA LIPOIC ACID PER OS IN DIABETIC NEUROPATHY

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

¹ USF Damião de Góis, ULS Lisboa Ocidental e Oeiras, Rua Dr. Manuel de Arriaga, n.º 32-40, 1495-087 Algés, Portugal

² Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP), R. Rodrigo da Fonseca 1, 1250-189 Lisboa, Portugal

³ USF Dafundo, ULS Lisboa Ocidental e Oeiras, Praceta dos Bombeiros Voluntários 7, 1495-701 Cruz Quebrada, Portugal

*Endereço para correspondência:

Sofia R Rodrigues
USF Damião de Góis, ULS Lisboa Ocidental e Oeiras, Rua Dr. Manuel de Arriaga, n.º 32-40, 1495-087 Algés, Portugal
sofiafr@hotmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 28 de janeiro de 2023
Aceite a 30 de setembro de 2023

Sofia R Rodrigues^{1,2*}  ; Valter Silva³ 

RESUMO

O tratamento da neuropatia diabética permanece desafiante. O ácido alfa lipoico é um antioxidante que parece melhorar os sintomas neuropáticos.

A presente revisão tem por objetivo compreender se o ácido alfa lipoico *per os* é eficaz no controlo sintomático da neuropatia diabética. Definiu-se PICO: População - adultos com Diabetes Mellitus e neuropatia diabética; Intervenção - ácido alfa lipoico por via oral; Comparador - outro tratamento, farmacológico ou não farmacológico, para a neuropatia diabética; Outcome - controlo sintomático da neuropatia diabética.

Utilizaram-se os termos MeSH "alpha lipoic acid" e "diabetic neuropathy" para a pesquisa bibliográfica nas *guidelines* da *American Diabetes Association* e *International Working Group on the Diabetic Foot*, bem como nas bases de dados *PUBMED* e *Cochrane*. Pesquisados revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados e metanálises publicados entre 11/2012 e 1/2024. Para classificação do nível de evidência dos resultados utilizou-se a *Strentght Of Recommendation Taxonomy*.

As *guidelines* da *American Diabetes Association 2024* mencionam o ácido alfa lipoico como opção no tratamento da neuropatia diabética, embora não esteja a sua utilização nesta patologia. Não há menção do ácido alfa lipoico nas *guidelines* do *International Working Group on the Diabetic Foot*. Obtiveram-se duas revisões sistemáticas e oito ensaios clínicos aleatorizados para leitura integral. As revisões sistemáticas concluem que não há diferenças significativas entre o ácido alfa lipoico e o placebo. Dos ensaios clínicos aleatorizados (20-460 participantes), dois revelam eficácia da associação de ácido alfa lipoico com outros suplementos ou gabapentinóides, enquanto cinco ensaios clínicos aleatorizados demonstram eficácia do ácido alfa lipoico isoladamente. Um ensaio clínico aleatorizado não verificou melhoria clínica significativa. Um ensaio clínico aleatorizado mostra que a cessação do ácido alfa lipoico se associou a maior necessidade de analgesia de resgate. Dois ensaios clínicos aleatorizados apontam maior eficácia da terapêutica com ácido alfa lipoico em doentes com fatores de risco metabólicos controlados.

A variabilidade da posologia e duração do tratamento nos estudos prévios dificulta a utilização de uma estratégia universal. O controlo metabólico adequado pode ser fator de confundimento. A confiança nos resultados é limitada pela curta duração dos estudos e reduzido número de participantes.

Conclui-se que não existe consenso relativamente ao uso do ácido alfa lipoico na neuropatia diabética, sendo a sua utilização classificada como *Strentght Of Recommendation Taxonomy B*.

PALAVRAS-CHAVE

Ácido alfa-lipoico, Neuropatia diabética

ABSTRACT

The treatment of diabetic neuropathy remains challenging. Alpha Lipoic Acid is an antioxidant that appears to improve neuropathic symptoms.

This review aims to understand whether Alpha Lipoic Acid *per os* is effective in symptomatic control of diabetic neuropathy.

PICO was defined as: Population - adults with Diabetes Mellitus and diabetic neuropathy; Intervention- Alpha Lipoic Acid orally; Comparator- other treatment, pharmacological or non-pharmacological, for diabetic neuropathy; Outcome- symptomatic control of diabetic neuropathy.

The MeSH terms "alpha lipoic acid" and "diabetic neuropathy" were used for the bibliographic search in the guidelines of the American Diabetes Association and International Working Group on the Diabetic Foot, as well as in the PUBMED and Cochrane databases. Systematic reviews, randomized clinical trials and meta-analyses published between 11/2012 and 1/2024 were searched. To classify the level of evidence of the results, the Strength Of Recommendation Taxonomy was used.

The American Diabetes Association 2024 guidelines mention alpha lipoic acid as an option for the treatment of painful diabetic neuropathy, although its use is not approved in this disease. International Working Group on the Diabetic Foot guidelines do not mention alpha lipoic acid. Two systematic reviews and eight randomized clinical trials were obtained for full reading. The systematic reviews conclude that there are no significant differences between the Alpha Lipoic Acid and the placebo. Of the randomized clinical trials (20-460 participants), two showed efficacy in the combination of Alpha Lipoic Acid with other supplements or gabapentinoids, while five randomized clinical trials demonstrated the effectiveness of Alpha Lipoic Acid alone. An randomized clinical trial did not show significant clinical improvement. An randomized clinical trial shows that Alpha Lipoic Acid cessation was associated

with a greater need for rescue analgesia. Two randomized clinical trials point to greater efficacy of Alpha Lipoic Acid therapy in patients with controlled metabolic risk factors.

Variability in dosage and duration of treatment in previous studies difficult to use a universal strategy. The adequate metabolic control can be a confounding factor. The confidence in the results is limited by the short duration of the studies and the small number of participants.

It is concluded that there is no consensus regarding the use of Alpha Lipoic Acid in diabetic neuropathy, its use being classified as Strength Of Recommendation Taxonomy B.

KEYWORDS

Alpha Lipoic Acid, Diabetic neuropathy

INTRODUÇÃO

As neuropatias diabéticas (ND) periféricas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios resultantes de danos no sistema nervoso periférico, manifestando-se frequentemente como dor e/ou alterações da sensibilidade nas extremidades. A hiperglicemia prolongada, stress oxidativo, inflamação e dislipidemia são considerados fatores importantes na fisiopatologia da ND (1).

Atualmente os doentes com pé diabético isquémico ou neuroisquémico ultrapassam os 60% (por oposição à prevalência de 30% há cerca de 20 anos atrás). A mortalidade excessiva associada a esta complicação da Diabetes Mellitus (DM) carece de atenção. Os índices de mortalidade podem superar os 50% ao fim de 5 anos. Em doentes amputados, esses índices podem atingir os 70%. Assim, urge a necessidade de terapêuticas eficazes, modificadoras de prognóstico e que proporcionem melhor qualidade de vida (2).

O Ácido alfa lipoico (AAL) é um antioxidante derivado do ácido caprílico. Esta substância é sintetizada na mitocôndria, atua como cofator na atividade enzimática para a lise de nutrientes, elimina espécies reativas de oxigénio (superóxido, singletos de oxigénio, radicais hidroxilo) através do grupo ditiol. Desta forma, sua utilização é potencialmente benéfica nas condições associadas a stress oxidativo, tais como síndromes isquémia-reperfusão ou lesão associada a radiação (3). O AAL simultaneamente regenera outros antioxidantes como a vitamina C e E, potenciando a síntese de glutatona. Para além disso, inibe a atividade da KB cinase, enzima que ativa o fator nuclear KB.

Vários estudos prospetivos controlados por placebo avaliaram a eficácia do AAL, administrado por via intravenosa ou por via oral, em doentes com ND dolorosa (4-8).

O AAL administrado por via intravenosa diariamente durante três semanas foi associado à redução da dor, parestesias e dormência em comparação com infusões de placebo (4).

Quando administrado por via oral, em doses de 600, 1200 ou 1800 mg o AAL tem sido associado a uma redução nos sintomas da neuropatia (dor em pontada, dor tipo queimadura, parestesias e dormência durante o sono) em comparação com o placebo. O benefício do AAL não diferiu pela dose. Contudo, doses superiores a 600 mg por dia foram limitadas pelo aumento de eventos adversos (náuseas, vômitos e vertigens) sem aumento da eficácia. Não há estudos de longo prazo que avaliem o efeito do AAL na progressão da ND, embora a evidência em sumários de decisão clínica aponte para algum efeito na redução da dor (1).

METODOLOGIA

Objetivos: Compreender se o AAL *per os* é eficaz no controlo sintomático da ND.

MATERIAIS E MÉTODOS

Conforme ilustrado na Tabela 1, definiu-se PICO:

- População - doentes com DM e ND;
- Intervenção - AAL por via oral;
- Comparador - outro tratamento, farmacológico ou não farmacológico, ou placebo, para a ND;
- Outcome - controlo sintomático da ND.

Utilizaram-se os termos MeSH "alpha lipoic acid" e "diabetic neuropathy" para a pesquisa bibliográfica nas *guidelines* da *American Diabetes Association (ADA)* e *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)*, bem como nas bases de dados *PUBMED* e *Cochrane*.

Pesquisaram-se revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e metanálises publicados entre Novembro de 2012 e Janeiro de 2024, na língua inglesa.

Foram excluídos os artigos que não se enquadram no objetivo deste trabalho.

Para classificação do nível de evidência dos resultados utilizou-se a *Strenght Of Recommendation Taxonomy (SORT)* (9).

RESULTADOS

O AAL é mencionado nas *guidelines* da ADA 2024 como opção eficaz e passível de ser considerado no tratamento da ND, embora não esteja aprovado para esta patologia (10). Não houve menção nas *guidelines* do IWGDF 2023 (11).

Resultaram 105 artigos da pesquisa nas bases de dados *Cochrane* e *PUBMED*.

Após triagem por título e resumo, obtiveram-se onze estudos para leitura integral: duas RS (Tabela 2) e oito ECA (Tabela 3).

As RS concluem que não há diferenças significativas entre o AAL e o placebo no controlo sintomático da ND, com um nível de evidência 2. Nos ECA (20-460 participantes), a posologia utilizada varia, doses diárias de 570 a 1800mg e duração do tratamento de 2 semanas a 12 meses. Os instrumentos de avaliação da ND utilizados são diversos, desde escalas de avaliação subjetiva da dor a testes de cariz laboratorial, nomeadamente estudos electrofisiológicos ou electromiográficos. Didangelos, *et al.* (2021) mostraram que a associação de AAL (570mg) com outros suplementos, nomeadamente superóxido dismutase, acetil L-carnitina e vitamina B12, melhora significativamente o controlo sintomático (n=43) em comparação com o placebo (n=42) durante 12 meses de tratamento. Foram incluídos doentes com DM com pelo menos 4 anos de evolução e tratamento com metformina, com controlo glicémico aceitável (hemoglobina glicada (HbA1C) 6,5-7,5%).

Tabela 1

Metodologia da Revisão Baseada na Evidência

P	Adultos com DM e ND
I	Ácido alfa lipoico por via oral
C	Outro tratamento, farmacológico ou não farmacológico, para a ND, ou placebo
O	Controlo sintomático da ND
O QUÊ	<i>Guidelines</i> Revisões Sistemáticas Metanálises Ensaios Clínicos Aleatorizados
ONDE	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT (IWGDF) PUBMED COCHRANE LIBRARY
COMO	STRENGTH OF RECOMMENDATION TAXONOMY (SORT) para avaliar a qualidade e consistência da evidência bem como estratificar os Níveis de Evidência e Força de Recomendação.

DM: Diabetes Mellitus
ND: Neuropatia diabética

Tabela 2

Revisões sistemáticas

REFERÊNCIA	ESTUDOS INCLUIDOS	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	OUTCOMES	CONCLUSÕES	NE
Abubaker, et al. (2022) (12)	Tipologia(s): 8 ECA Intervalo da pesquisa: Não mencionado Língua: Inglês	Diabéticos (n=1500): DM1 e DM2	Avaliar o efeito do AAL no tratamento da ND e determinar sua eficácia na redução dos sintomas da ND.	Outcome primário: Redução de sintomas neuropáticos Outcome secundário: Incidência de eventos adversos	<ul style="list-style-type: none"> Os achados foram inconsistentes entre a literatura sobre a eficácia do AAL no tratamento da ND, com 3 ensaios (37,5%) a reportar melhorias significativas nos sintomas e 5 ensaios (62,5%) sem reporte de melhoria significativa. Todos os estudos mencionam que o AAL é uma intervenção segura e tolerável, sem efeitos adversos relatados. Evidência limitada para suportar o benefício de AAL. 	2
Rendell, et al. (2021) (13)	Tipologia(s): 11 ECA Intervalo da pesquisa: 1993-2007 Língua: Inglês	Diabéticos (n=460): - sob AAL (n=233) - placebo (n=227)	Avaliar o efeito do AAL 600 mg uma vez por dia no tratamento durante 4 anos e determinar sua eficácia na redução dos sintomas da ND.	Outcome primário: Redução de sintomas na ND sensitiva Outcome secundário: permitir a utilização de substâncias farmacológicas com segurança demonstrada e possibilidade de benefício, mesmo que ensaios para provar eficácia estejam em curso.	<ul style="list-style-type: none"> Redução sintomática a favor do AAL, mas sem diferença estatisticamente significativa em comparação com o placebo. 	2

AAL: Ácido alfa lipoico

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

ECA: Ensaio Clínico Aleatorizado

ND: Neuropatia diabética

Tabela 3

Ensaio Clínicos Aleatorizados

REFERÊNCIA	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	OUTCOMES	CONCLUSÕES	NE
Didangelos, et al. (2021) (14)	Doentes com ND e DM2 (n=85) Crítérios de inclusão: 1. Acompanhamento regular em consulta hospitalar de vigilância da DM (a cada 3 meses) com o objetivo de garantir uma monitorização do controlo glicémico e complicações da DM; 2. Duração e tratamento da DM com metformina pelo menos 4 anos; 3. Neuropatia diagnosticada de acordo com o SPT, com velocidade de condução nervosa, IMRN e IMEN anormais. 4. Controlo glicémico aceitável (HbA1C 6,5-7,5%). Crítérios de exclusão: Doentes com evidência clínica de: 1. Doença cardiovascular grave ou aguda (EM ou AVC no último ano); 2. Fibrilhação auricular ou outras arritmias cardíacas; 3. Doença renal; 4. Doença cerebrovascular.	Doentes (41 mulheres e 44 homens) foram distribuídos em 2 grupos: 1. Grupo de Intervenção (n = 43): comprimido de uma toma/dia com a combinação das 4 substâncias (SOD, AAL 570mg, B12 e ALC) durante 12 meses; 2. Grupo Controle (n = 42): recebeu o placebo durante 12 meses. Aplicação do IMRN e do IMEN, medição do LPV e o TRAC. Função nervosa avaliada pelo VCNS e PANS. Também avaliados a dor e qualidade de vida.	Investigar a eficácia da associação de Superóxido Dismutase, AAL, Acetil L-Carnitina e Vitamina B12, num único comprimido, na ND.	A combinação das quatro substâncias num comprimido durante 12 meses em doentes com DM2 melhorou todos os índices de ND, incluindo IMRN, Qualidade de Vida, VCNS, LPV e dor (p <0,001), p <0,001, p = 0,031, p<0.001, e p<0,001, respetivamente).	2
El-Nahas, et al. (2020) (15)	Doentes com ND e DM2 (n=200) Crítérios de inclusão: Doentes com DM2 Crítérios de exclusão: Doente com deficiência de vitamina B12, etilismo, abuso de drogas, hipotireoidismo, distúrbios paraneoplásicos, doença cerebrovascular, parkinsonismo, uremia e perturbações músculo-esqueléticas agudas ou crónicas.	AAL 600 mg duas vezes por dia no tratamento durante 6 meses (n=100) vs. Placebo (n=100). Ensaio duplamente cego. Avaliação do LPV, ESN, EIN e EVA da dor no início e em cada visita (1, 3 e 6 meses) após o início do tratamento.	Melhoria da ND.	AAL é eficaz, seguro e bem tolerado para o tratamento da ND.	2
Won, et al. (2020) (16)	Doentes com ND e DM2 (n=100) Crítérios de inclusão: DM2 Crítérios de exclusão: - neuropatia causada por distúrbios progressivos ou degenerativos que interferiram na avaliação da gravidade da ND; - hipertensão não controlada; - amputação prévia do pé ou da perna; - doença cardíaca, pulmonar, gastrointestinal, hematológica ou outra endocrinológica clinicamente significativa; - transplantados; - níveis de AST ou ALT >3vezes os níveis normais; - níveis de creatinina sérica >2mg/dL; - abuso de drogas ou álcool no último ano; - uso de medicamento experimental nos últimos 6 meses; - reações graves ou anafiláticas; - mulheres grávidas ou lactantes; - corticosteróides ou terapias anestésicas locais nos últimos 2 meses.	AAL 600mg uma vez por dia durante 12 semanas (n=52) vs. AGL (n=48). Ensaio duplamente cego. EVA e scores totais de sintomas.	Alteração na intensidade média da dor.	AAL reduziu a intensidade da dor, sendo o AGL não inferior. Houve reduções significativas na pontuação da EVA em comparação com o valor basal (ambos os grupos p <0,001), mas as pontuações dos dois grupos não diferiram significativamente entre si (p = 0,137).	2

Tabela 3

Ensaio Clínico Aleatorizados (continuação)

REFERÊNCIA	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	OUTCOMES	CONCLUSÕES	NE
Guerrero, et al. (2018) (17)	Doentes com ND e DM2 (n=100) Critérios de inclusão: DM2 Critérios de exclusão: Etilismo, insuficiência renal ou hepática, síndrome do túnel cárpico ou radiculopatia clínica.	AAL 1200 mg uma vez por dia no tratamento durante 4 semanas (n=51) vs. Placebo (n=49) Ensaio duplamente cego. Aplicação dos testes MNSI, estudo eletrofisiológico da Velocidade de Condução do Nervo Motor do nervo ulnar, reflexo H.	Melhorar sintomas sensitivos, velocidade de condução nervosa e reflexo H na polineuropatia.	Após 4 semanas de tratamento, os efeitos do AAL e do placebo permaneceram idênticos aos dos valores encontrados em relação aos valores basais (p>0.05).	
Ren, et al. (2016) (18)	Doentes com ND e DM (n=48) Critérios de inclusão: não referido Critérios de exclusão: não referido	Tratamento oral com: - Gabapentina 900mg/dia (n=24) - Pregabalina 150mg/dia (n=24). Ambos os grupos sob AAL 600mg/dia durante 45 dias Avaliação através de EVA antes após terapêutica, monitorização de efeitos adversos.	Eficácia e segurança de AAL em associação com gabapentina ou pregabalina no tratamento da dor na ND.	AAL combinado com gabapentina ou pregabalina melhorou significativamente os sintomas e sinais de ND nos 2 grupos (p<0.05), sendo mais eficaz a associação com pregabalina.	
Ziegler, et al. (2016) (19)	Doentes com ND e DM1 e DM2 (n=460) Critérios de inclusão: não referido. Critérios de exclusão: não referido.	AAL 600 mg/dia (n=233) vs. placebo (n=227) Aplicação dos testes LDV, VCNM peroneal, EINMI, FCRP, PANS, LDF e LDC.	Analisar o impacto dos fatores basais na eficácia do AAL durante 4 anos.	Eficácia do AAL demonstrada com melhoria do EINMI (p = 0,05). O controle dos fatores de risco de DCV (nomeadamente o IMC e a PA) associa-se a uma eficácia superior, bem como algumas comorbilidades (DCV, idade).	
Garcia-Alcala, et al. (2015) (20)	Doentes com ND e DM2 (n=45) Critérios de inclusão: ETS >7 pontos, HbA1c < 10% e creatinina sérica <2mg/dL; DM2; ND sintomática. Critérios de exclusão: Doença cardiovascular ativa, neoplasia maligna ou quaisquer outras condições que causem dor neuropática; uso de analgésicos, antidepressivos ou antiepilépticos ou qualquer outro medicamento destinado a aliviar a dor neuropática; pacientes do sexo feminino em idade fértil que não utilizam método contraceptivo eficaz e sob vigilância de um ginecologista certificado pelo conselho técnico.	Fase I AAL 600 mg três vezes por dia durante 4 semanas (n=45) Fase II Respondedores Fase I (diminuição ETS ≥3) sob: • AAL 600mg/ dia durante 16 semanas (n=16) • descontinuação AAL (n=17) Avaliação do LPV do hálux, teste do monofilamento, reflexo tornozelo, ETS.	Avaliar a eficácia e segurança do AAL 600 mg/ dia durante 16 semanas nos doentes que responderam ao tratamento inicial de 4 semanas com 600 mg 3 vezes por dia.	O AAL efetivamente diminuiu os sintomas neuropáticos (p <0,05) no grupo que manteve terapêutica mais 16 semanas. O grupo que descontinuou a terapêutica com AAL manteve a mesma pontuação de ETS, com necessidade de analgesia de resgate.	
Ibrahimipasic, et al. (2013) (21)	Doentes com ND e DM2 (n=20) Critérios de inclusão: 1. Histórico médico (início da doença, duração da doença, Tratamento de dados); 2. Parâmetros clínicos (idade, corpo altura, peso corporal, sexo); 3. Revisão detalhada do internista; 4. Análises laboratoriais (HbA1c, glicose em jejum, glicemia pós-prandial); 5. Teste de monofilamento. Critérios de exclusão: Não referido.	1. Grupo de intervenção: doentes com bom controlo glicémico (HbA1c <7%); 2. Grupo de controlo: doentes com mau controlo glicémico (HbA1c ≥ 7%). Reavaliação 4 meses após administração de 600mg por dia de AAL.	Mostrar um efeito positivo do AAL na manifestação clínica de sintomas da ND. Mostrar um efeito terapêutico positivo do AAL em relação ao controlo glicémico da DM2 ou ND evidente.	O AAL é eficaz no tratamento da ND e o seu efeito terapêutico é mais eficaz em doentes com bom controlo glicémico (p≤0,05).	

AAL: Ácido alfa lipoico
AGL: Ácido gama linoleico
ALC: Acetil-L-Carnitina
ALT: Alanina aminotransferase
AST: Aspartato aminotransferase
AVC: Acidente Vascular Cerebral
B12: Vitamina B12
DM: Diabetes Mellitus
DM1: Diabetes Mellitus tipo 1
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
ECA: Ensaio Clínico Aleatorizado
EIN: Escala de Incapacidade Neurológica

EINMI: Escala de Incapacidade atribuída a Neuropatia dos Membros Inferiores
EM: Enfarte do miocárdio
ESN: Escala de Sintomas Neurológicos
EST: Easy Sensory Test
ETS: Escala Total de Sintomas
EVA: Escala Visual Analógica
FCRP: Frequência Cardíaca durante a Respiração Profunda
HbA1c: Hemoglobina glicada
IMC: Índice de Massa Corporal
IMRN: Instrumento de Michigan para o Rastreio de Neuropatia
IMEN: Instrumento de Michigan para o Exame de Neuropatia

LDF: Limiar de Detecção de Frio
LDC: Limiar de Detecção de Calor
LPV: Limiar de Perceção Vibratória
ND: Neuropatia diabética
NE: Nível de Evidência
PA: Pressão Arterial
PANS: Potencial de Ação do Nervo Sensitivo
SPT: Sistema de Pontuação Clínica de Toronto
SOD: Superóxido Dismutase
TRAC: Testes de Reflexo Autonómico Cardiovascular
VCNS: Velocidade de Condução do Nervo Sensitivo
VCNM: Velocidade de Condução do Nervo Motor

Foram excluídos doentes com patologia cardiovascular aguda ou crónica grave, renal e cerebrovascular (14).

Ren, *et al.* (2016) demonstraram a mesma eficácia na associação de AAL com gabapentinóides, principalmente com 150mg diárias de pregabalina, em detrimento de 900mg diários de gabapentina, com 24 participantes em cada braço, durante 45 dias de tratamento. Não tivemos acesso aos critérios de inclusão e exclusão aplicados (18). A eficácia do tratamento com AAL isoladamente foi demonstrada em seis ECA (15-19, 21).

El-Nahas, *et al.* (2020) constataram que a utilização de 1200mg de AAL divididas em duas tomas por dia durante 6 meses (n=100) é eficaz em comparação com o placebo (n=100). Foram incluídos doentes com DM-2 e excluídos os doentes com deficiência de vitamina B12, etilismo, abuso de drogas, hipotireoidismo, distúrbios paraneoplásicos, doença cerebrovascular, parkinsonismo, urémia e patologia músculo-esqueléticas agudas ou crónicas (15).

Won, *et al.* (2020) provaram que o ácido gama-linoleico (n=48) não é inferior à terapêutica com AAL 600 mg uma vez por dia durante 12 semanas (n=52). Foram incluídos apenas doentes com DM tipo 2. Foram excluídos doentes com neuropatia causada por distúrbios progressivos ou degenerativos que interfiram na avaliação da gravidade da ND, hipertensão não controlada, amputação prévia do pé ou da perna, doença cardíaca, pulmonar, gastrointestinal, hematológica ou outra endocrinológica clinicamente significativa, transplantados (16).

Guerrero, *et al.* (2018) sugerem que o diagnóstico precoce pode favorecer a eficácia do AAL. No entanto, não foi verificada melhoria clínica significativa com 1200 mg por dia de AAL (n=51) durante quatro semanas, em comparação com o placebo (n=49). Foram incluídos apenas diabéticos tipo 2 e foram excluídos doentes com etilismo, insuficiência renal ou hepática, síndrome do túnel cárpico ou radiculopatia clínica (17).

O estudo com maior janela temporal e maior número de participantes, de Ziegler, *et al.* (2016), mostrou que o tratamento com 600mg por dia de AAL durante 4 anos foi eficaz (Δ Escala de Incapacidade atribuída a Neuropatia dos Membros Inferiores ≥ 2 pontos). Como fatores preditores de melhoria e prevenção da progressão da ND foram apontados: idade igual ou superior a 55 anos, IMC < 30 Kg/m², sexo masculino, pressão arterial normal, história de doença cardiovascular, DM tipo 2, insulino-terapia, DM diagnosticada há pelo menos 10 anos e ND com mais de 3 anos de evolução.

Não foram mencionados critérios de inclusão e exclusão. Este estudo incluiu doentes com DM tipos 1 e 2 (19).

Garcia-Alcala, *et al.* (2015) verificaram que a descontinuação do AAL se associou a maior necessidade de analgesia de resgate. Neste estudo foram incluídos doentes com DM tipo 2; ND sintomática (Escala Total de Sintomas >7 pontos), HbA1c < 10%, creatinina sérica < 2 mg/dL. Foram excluídos doentes com patologia cardiovascular, neoplasia maligna ou quaisquer outras condições que causem dor neuropática; uso de analgésicos, antidepressivos ou antiepilépticos ou qualquer outro medicamento destinado a aliviar a dor neuropática; pacientes do sexo feminino em idade fértil que não utilizam método contraceptivo eficaz e sob vigilância de um ginecologista certificado pelo colégio da especialidade. Inicialmente 45 doentes foram submetidos a tratamento com AAL 1800 mg divididas em três tomas por dia durante 4 semanas (Fase I). Posteriormente, os doentes que responderam favoravelmente ao tratamento na Fase I (n=33), cuja pontuação pela Escala Total de Sintomas diminuiu 3 ou mais valores, foram divididos em dois braços (Fase II). No grupo que prosseguiu tratamento com AAL 600 mg por dia durante 16 semanas (n=16), os sintomas de ND permaneceram controlados, enquanto no grupo submetido a cessação do AAL (n=17)

se verificou necessidade de terapêutica analgésica adicional (20).

Ibrahimovic, *et al.* (2013) concluíram que 600 mg de AAL por dia é eficaz no tratamento da ND, com resultados mais promissores quanto melhor o controlo glicémico. Foram incluídos doentes com DM tipo 2, cujo histórico médico fosse conhecido (início da doença, duração da doença, tratamento de dados), bem como parâmetros clínicos (idade, corpo altura, peso corporal, sexo) e análises laboratoriais (HbA1c, glicose em jejum, glicemia pós-prandial), com ND (diagnosticado através do teste de monofilamento) (21).

ANÁLISE CRÍTICA

A confiança nos resultados é limitada pela curta duração dos estudos e reduzido número de participantes. Quando comparado com outros tratamentos farmacológicos (vitamina B12 ou ácido gama linoleico), não houve diferença significativa.

Os instrumentos de avaliação de sintomas da ND foram diferentes entre os estudos. Nos ECA seria importante avaliar outros *outcomes* orientados para o doente e não para a doença, como morbi-mortalidade, redução de custos e qualidade de vida.

A variabilidade na posologia referida nos estudos limita a adoção de uma estratégia de tratamento universal.

A associação de melhor controlo metabólico (IMC, pressão arterial e glicémia) a uma eficácia superior do AAL deve ser cuidadosamente interpretada, uma vez que este controlo metabólico pode, *per se*, contribuir para a melhoria dos sintomas da ND, tendo-se de admitir como fator de confundimento nestes estudos. Para além disso, a seleção de uma população com paucipatologia e razoável controlo glicémico pode ter influenciado os resultados de alguns ECA. Nalguns estudos, não foram conhecidos os critérios de inclusão nem de exclusão, sendo um obstáculo à interpretação dos dados.

As *guidelines* da ADA mencionam pela primeira vez em 2024 a possibilidade de utilização do AAL na ND dolorosa, alertando para o facto desta substância farmacológica não estar aprovada para a ND. O facto de até à data não haver menção do AAL nas *guidelines* da ADA e IWGDF corrobora a ausência de dados para a decisão clínica. Contudo, as *guidelines* do IWGDF carecem de atualização, estando prevista para 2023. Subindo na pirâmide da evidência, nos sumários de decisão clínica (*DynaMed* e *UpToDate*) já é referido o AAL (1, 7). Pelo seu mecanismo farmacológico, poderá ser racional a utilização de AAL em doentes selecionados, com ND e pé isquémico ou doença cardiovascular ou com dor (1, 2). A existência concomitante de doença arterial periférica não foi mencionada nos estudos referidos. A ausência de doentes com DM tipo 1 na maioria dos estudos referidos limita a aplicabilidade do AAL neste grupo de diabéticos.

Foi atribuído nível de evidência 2 a todos os estudos representados nas Tabelas 1 e 2. As RS, revelaram alguma inconsistência de resultados, característico das RS atualizadas e de alta qualidade. A qualidade dos ECAS é aferida pela alocação oculta, avaliação de métricas orientadas para o doente (avaliação de sintomas) e não para a doença, poder estatístico adequado, tendo sido detetados resultados consistentes e coerentes em pelo menos seis ECA. Assim, a recomendação para a utilização de AAL na ND é de SORT B (9).

CONCLUSÕES

A recomendação para a utilização de AAL no controlo sintomático da ND tem evidência limitada (SORT B), com interesse no tratamento de forma individualizada (potencial benefício acrescido em doentes com dor neuropática e doença cardiovascular).

Seriam necessários estudos com maior número de participantes, ensaios clínicos aleatorizados, com a avaliação de *outcomes* centrados

no doente, tais como alívio sintomático, morbidade, mortalidade, redução de custos e qualidade de vida, para obter uma conclusão mais cabal.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

SR: Contribuiu para a revisão da literatura, redação do artigo, integração das diferentes partes dos autores e revisão do conteúdo; VS: Colaborou nas tarefas de revisão de literatura, construção de tabelas e redação do artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DynaMed. Diabetic Peripheral Neuropathy. EBSCO Information Services. Accessed November 16, 2022. <https://www.dynamed.com/condition/diabetic-peripheral-neuropathy>.
2. GEPED-SPD, Tradução das Recomendações do IWGDF pelo GEPED. 2020.
3. Nguyen H, Gupta V. Alpha-Lipoic Acid. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564301/>.
4. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16:1040.
5. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26:770.
6. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21:114.
7. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29:2365.
8. Feldman E. Management of diabetic neuropathy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado em Novembro 2022).
9. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004 Feb 1; 69 (3) : 548-56. Disponível em: <https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/journals/afp/sortdef07.pdf>.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S231–S243. <https://doi.org/10.2337/dc24-S012>.
11. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, Monteiro-Soares M, Senneville E; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 May 27:e3657. doi: 10.1002/dmrr.3657. Epub ahead of print.
12. Abubaker SA, Alonazy AM, Abdulrahman A. Effect of Alpha-Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Jun 8;14(6):e25750. doi: 10.7759/cureus.25750. PMID: 35812639; PMCID: PMC9264721.
13. Rendell MS. The time to develop treatments for diabetic neuropathy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021 Feb;30(2):119-130. doi: 10.1080/13543784.2021.1868433. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33423557.
14. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, Kantartzis K. Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy. *Nutrients*. 2020 Oct 23;12(11):3254. doi: 10.3390/nu12113254. PMID: 33114210; PMCID: PMC7690794.
15. El-Nahas MR, Elkannishy G, Abdelhafez H, Elkhamisy ET, El-Sehrawy AA. Oral Alpha Lipoic Acid Treatment for Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(9):1531-1534. doi: 10.2174/1871530320666200506081407. PMID: 32370731.

16. Won JC, Kwon HS, Moon SS, Chun SW, Kim CH, Park IB, Kim IJ, Lee J, Cha BY, Park TS. γ -Linolenic Acid versus α -Lipoic Acid for Treating Painful Diabetic Neuropathy in Adults: A 12-Week, Double-Placebo, Randomized, Noninferiority Trial. *Diabetes Metab J*. 2020 Aug;44(4):542-554. doi: 10.4093/dmj.2019.0099. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31701699; PMCID: PMC7453980.
17. R. O. Millan Guerrero, A. Garcia Ramirez, O. Gonzalez Perez, B. Trujillo Hernandez, S. Isais Millan and F. J. Castillo Varela. Efficacy of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. A randomized, double blind study. *Neurology* 2012.
18. Ren W, Guo J, Xi G, Li X, Liu J. Comparative study of the curative effect of alpha-lipoic acid combined with gabapentin versus pregabalin on painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl. 2): 40–78. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI:10.1002/dmrr.2856.
19. Ziegler, D., et al., Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years, *Journal of Diabetes and Its Complications* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018>.
20. Garcia-Alcala, Hector et al. "Treatment with α -Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading." *Journal of diabetes research* vol. 2015 (2015): 189857. doi:10.1155/2015/189857.
21. Ibrahimasic, Kanita. "Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment." *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)* vol. 67,1 (2013): 7-9. doi:10.5455/medarh.2013.67.7-9.