



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM LICENCIATURA E BACHARELADO EM
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

CHRISTIANE ALVES CARDOSO

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO
NA FUNÇÃO RENAL DE HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS**

**CAMPINA GRANDE – PB
2013**

CHRISTIANE ALVES CARDOSO

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO
NA FUNÇÃO RENAL DE HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em **Licenciatura e Bacharelado em Ciências Biológicas** da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel/Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª. Mônica Oliveira Silva Simões

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

C268i Cardoso, Christiane Alves.
Investigação dos efeitos da suplementação com ácido lipóico na função renal de hipertensos e/ou diabéticos [manuscrito] / Christiane Alves Cardoso. – 2014.
34 f. : il.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.
“Orientação: Profa. Dra. Mônica Oliveira Silva Simões, Departamento de Farmácia.”

1. Hipertensão Arterial. 2. Diabetes Mellitus. 3. Ácido Lipóico. 3. Suplementação. I. Título.

CDD 21. ed. 616.132

CHRISTIANE ALVES CARDOSO

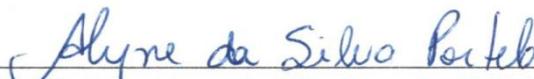
**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO
NA FUNÇÃO RENAL DE HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em **Licenciatura e Bacharelado em Ciências Biológicas** da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel/Licenciado em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 07/10/2013.



Prof^ª. Dr^ª. Mônica Oliveira da Silva Simões/UEPB
Orientadora



Prof^ª. Dr^ª. Alyne da Silva Portela /FCM
Examinadora



Prof^º. Dr^º. Asdrúbal Nóbrega Montenegro Neto /UEPB

Examinador

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, especialmente aos meus pais, pelo apoio incondicional. Aos meus amigos pelo simples fato de estarem sempre ao meu lado. A minha orientadora que acreditou em mim e por sempre estar disposta a ensinar. E a todos que fizeram parte dessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

A minha formação não teria sido possível sem o apoio da minha eterna mãe Zélia Alves Cardoso, que no decorrer de minha vida, proporcionou-me amor, conhecimentos de integridade e de perseverança. Que lutou comigo, muitas vezes, até abdicando de seus desejos, para que os meus pudessem ser concretizados. Dedico também, ao meu querido pai, Antônio Cardoso Taveira (*in memoriam*), que dedicou sua vida para que os filhos tivessem todo amor e educação. E com certeza, está muito orgulhoso por esta conquista. Por isso, quero dedicar à vocês minha imensa gratidão.

A Deus, dedico o meu agradecimento maior, porque tem sido responsável por tudo em minha vida.

Um agradecimento especial aos meus irmãos Andréa, Adriano, Christian, Demosthenes, Gitana, Jaqueline e Socorro e aos meus sobrinhos, por sempre me apoiarem e estarem do meu lado, inclusive nos momentos ruins; ao meu amor, Rafael Borba, que além de me fazer feliz, ajudou-me durante o percurso de minha vida acadêmica, compreendendo-me e ensinando-me. À minha querida tia Maria Tânia, que foi uma das pessoas que mais me encorajou inicialmente, para que eu tivesse a oportunidade de estar entre os melhores.

Agradeço à minha orientadora Mônica Oliveira, que acreditou no meu trabalho e me mostrou como ser uma profissional de destaque. Tenho muito orgulho de ter estado ao seu lado e poder compartilhar o conhecimento. Agradeço imensamente porque esse trabalho foi fruto da confiança que depositou em mim. Agradeço também a colaboração da professora Alyne Portela e aos companheiros de luta do nosso projeto de pesquisa, que puderam compartilhar todos os momentos de crescimento como pesquisadores.

Aos meus maravilhosos amigos que sempre me deram atenção, carinho, preciosos conselhos, alegria e que nunca deixaram de acreditar no meu potencial. Amo muito vocês.

À minha turma de Biologia UEPB 2007.1, fico muito honrada por ter feito parte dos melhores, por ter conhecido pessoas tão especiais e inteligentes. Especialmente, aqueles que além de tudo foram Amigos, Evaldo, Daniele (Dany), Bruno, Mayra, Laís, Alessandra e Rayane. Só carrego ótimas lembranças e espero que nossa amizade perdure para sempre.

À minha turma de Farmácia UEPB 2009.2, em especial a Tatianty, Danielle, Nathaly, Hiarly, Elisabeth, por terem sido anjos em minha vida e estarem dispostos a me ajudar sempre.

Agradeço a todos aqueles que direta ou indiretamente, contribuíram para esta imensa felicidade que estou sentindo neste momento.

INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO NA FUNÇÃO RENAL DE HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS

CARDOSO, Christiane Alves¹

RESUMO

Introdução: Indivíduos com hipertensão e/ou diabetes apresentam maior risco para doenças renais. E a presença de proteinúria reflete positivamente a instalação de modificações relevantes da função renal, decorrentes das lesões glomerulares. Acredita-se que o estresse oxidativo exerce papel relevante no desenvolvimento dessas lesões. O ácido lipóico (AL) tem se mostrado ser um antioxidante responsável pela redução da pressão arterial, proteinúria e pela melhoria na disfunção endotelial de pacientes hipertensos e diabéticos. Dessa forma, a suplementação com antioxidantes surge como estratégia promissora no controle dos fatores de risco associados à patologia. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação com ácido lipóico nos marcadores da função renal de pacientes hipertensos com ou sem diabetes. **Metodologia:** Realizou-se estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego, no qual os pacientes foram divididos em dois grupos: AL, que recebeu 600 mg/dia deste em forma de cápsula, durante 12 semanas e Controle, que recebeu a mesma posologia de um placebo idêntico no tamanho, cor e consistência, durante o mesmo período. Foram avaliados dados sócio-demográficos e laboratoriais de 53 pacientes cadastrados no Programa Nacional de Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus – HIPERDIA do Ministério da Saúde, na unidade do Serviço Municipal de Saúde de Campina Grande – PB. **Resultados:** Dos pacientes estudados 71,7% pertenciam ao gênero feminino, 77,4% com idade 60 anos ou mais, 67,9% hipertensos. Os medicamentos anti-hipertensivos mais utilizados foram o enalapril (30,19%) e a losartana (30,19%). A avaliação dos marcadores antes e após a suplementação mostram que não houve diferenças significativas com relação à avaliação da proteinúria, em ambos os grupos. No entanto, a avaliação intragrupo dos marcadores mostrou alteração estatisticamente significativa para creatinina em ambos e para ureia no grupo placebo ($p=0,000$). Em relação à avaliação intergrupo houve resultado estatisticamente significativo apenas para ureia ($p=0,008$). Esses resultados indicam que o AAL pode ter atuado diminuindo o estresse oxidativo, as condições inflamatórias e disfunção endotelial, tendo em vista a diminuição desses marcadores no sangue. **Conclusão:** Os resultados achados sugerem que possivelmente houve melhoria no fluxo renal decorrente da alteração dos marcadores, após a suplementação. Além disso, demonstram o controle eficaz das patologias já instaladas, sugerindo que a assistência farmacêutica prestada no serviço de saúde e a efetiva adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, contribuíram de forma significativa para melhoria da qualidade de vida dos mesmos.

PALAVRAS-CHAVE: Função renal. Ácido lipóico. Hipertensão arterial. Diabetes mellitus.

¹ Graduanda em Lic/Bach em Ciências Biológicas - Departamento de Biologia da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB
E-mail: chrisbiologaedu@gmail.com

INVESTIGATING THE EFFECTS OF SUPPLEMENTATION WITH LIPOIC ACID (ALA) IN THE RENAL FUNCTION OF HYPERTENSIVES AND/OR DIABETICS

ABSTRACT

Introduction: Subjects with hypertension and/or diabetes present a major risk in development of lesions attacking the kidneys. The presence of proteinuria reflects positively on important alterations of renal functions, in consequence of the glomerular lesions. It is said that the oxidative stress exerts a relevant role on the development of these lesions. The lipoic acid (LA) has shown to be the antioxidant responsible for reducing arterial pressure, proteinuria as for the improvement in endothelial dysfunction in patients with hypertension and diabetes. Thus, the supplementation with antioxidants showed up as a promising strategy to control the risk factors associated to the pathology. **Objective:** Evaluate the ALA effect on renal function markers in hypertensive patients with or without diabetes by doing exams on laboratory and then correlate the cardiovascular risk factors. **Methodology:** It was performed a randomized clinical study, both controlled and double blinded, in which patients were divided in two groups: lipoic acid group by receiving 600 mg/day in capsule form, and Control group, that received the same posology of an identical placebo. Sociodemographic and laboratory data from 53 patients were observed, all of them registered in Programa Nacional de Atenção à Hipertensão Arterial and Diabetes Mellitus - HIPERDIA from Ministério da Saúde, in Serviço Municipal de Saúde de Campina Grande unit. **Results:** Among the patients observed, 71,7% were women, 77,4% were 60 year old or more, 67,9% were hypertensive. The most used antihypertensive drugs were enalapril (30,19%) and losartana (30,19%). There weren't significant differences concerning the evaluation of proteinuria, in both groups. However, the intragroup evaluation of the markers showed a statistically significant alteration for creatinine in both, and for urea in the placebo group ($p=0,000$). About the intergroup evaluation, results statistically significant were observed only for urea ($p=0,008$). **Conclusion:** The results suggest that there was an improvement in the renal flux as a result from the alteration of markers, after the supplementation. Besides, they show an efficient control of the pathologies, suggesting the pharmaceutical assistance offered in health services along with an effective adhesion, being that pharmacological or non-pharmacological, have contributed substantially to improve the life quality of them.

KEYWORDS: Renal function, lipoic acid, Arterial Hypertension. Diabetes Mellitus.

1 INTRODUÇÃO

A transição demográfica no Brasil durante o último século, associada ao aumento da expectativa de vida e envelhecimento da população, acarretou aumento na frequência das doenças crônico-degenerativas, e as doenças cardiovasculares (DCV) passaram a ser a principal causa de morte no país, sendo responsável por 32% dos óbitos da população em geral e por 45% dos óbitos dos idosos (JOBIM, 2008).

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma patologia multifatorial associada ao aumento do risco de DCV, bem como a alterações nos mecanismos vasculares, hormonais, neuronais e renais de controle da pressão arterial (GUIMARÃES et al, 2010). Cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo têm pressão arterial elevada e esse número deverá aumentar para 1,52 bilhões em 2025 (BARKKRIS; RITZ, 2009).

Também se sabe que o diabetes mellitus tipo II (DM) é um dos fatores de risco para doença macro e microvascular, atingindo artérias e arteríolas coronárias, cerebrais, renais e periféricas dos membros inferiores (GAMA et al., 2010). Além disso, diabéticos apresentam maior risco de vida, ocasionado, principalmente, por alterações cardiovasculares e renais. Espera-se que entre 2000 e 2030 a prevalência dessa patologia em todo o mundo dobre, atingindo cerca de 336 milhões de pessoas (MATTOS et al., 2012).

Nas últimas décadas, vem sendo evidenciada a participação da HAS no desenvolvimento e evolução das lesões renais (GUIMARÃES et al., 2010). De acordo com Ahamed e Banji (2012), aproximadamente 10% dos pacientes com DM associada à HAS apresentam estenose da artéria renal e a prevalência desta patologia aumenta com a idade.

A DCV é a principal causa de morbidade e mortalidade em portadores de doença renal crônica (DRC) (INSERRA et al., 2007; VIANNA et al., 2011). A associação dessas patologias é um grave problema de saúde pública, tendo em vista o tratamento oneroso necessário para a fase final da doença renal. Dessa forma, o tratamento da HAS tornou-se a intervenção mais importante de todas as formas de DRC (GUIMARÃES et al., 2010).

A DRC tem aumentado de forma significativa no mundo, sobretudo devido ao aumento na prevalência das principais causas dessa, como HAS, DM e obesidade (INSERRA et al., 2007; VIANNA et al., 2011). Além disso, também são descritos fatores de risco associados com DCV, em pacientes portadores de DRC, não tradicionais como inflamação, estresse oxidativo, infecção persistente, proteinúria e hiperfosfatemia, que parecem exercer um papel relevante no desenvolvimento de um processo aterosclerótico acelerado nestes pacientes (DUMMER et al., 2007).

Estudos sugerem que o aumento do estresse oxidativo na DRC pode ser tanto causa como efeito da lesão renal. Pode ser observado um incremento progressivo nos níveis de estresse oxidativo com o avanço dessa patologia (KARAMOUZIS et al., 2008). Dessa forma, o estresse oxidativo, a inflamação e a disfunção endotelial secundária favorecem a instalação e a progressão dessa doença (VIANNA et al., 2011).

O desequilíbrio entre produção e destruição das espécies reativas, correlacionado com o déficit de moléculas antioxidantes, resulta em estresse oxidativo, levando a alteração do estado redox intracelular, com consequente lesão celular (AUDE-GARCIA et al., 2011). De acordo com Cerqueira et. al (2007), publicações recentes sugerem que os antioxidantes são eficazes na prevenção de doenças crônicas associadas ao estresse oxidativo, quando forem administrados em grupos que apresentam concentrações plasmáticas inadequadas destas moléculas.

Levando em consideração que a DCV encontra-se entre as principais causas mundiais de mortalidade e que o processo oxidativo contribui para o aumento do risco cardiometabólico (RCM), a suplementação com substâncias antioxidantes surgem como estratégia promissora no controle dos fatores de risco associados (CATANIA et al., 2009).

Vários trabalhos sugerem a utilidade do ácido lipóico (AL) na terapia de diversos distúrbios, como nas DCV, isquemia cerebral e do miocárdio, intoxicação por metais pesados, diabetes, síndrome da imunodeficiência adquirida e distúrbios neurodegenerativos, como mal de Alzheimer e demências relacionadas (BILSKA; WLODEK, 2005; HOLMQUIST et al., 2007).

Desse modo, este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação com ácido lipóico nos marcadores da função renal de pacientes hipertensos com ou sem diabetes, provenientes do Hiperdia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A HAS é definida como pressão arterial (PA) sistólica > 140 mmHg e/ou PA diastólica > 90 mmHg, confirmada em pelo menos duas medidas, dias ou semanas a parte, ou através do uso de medicação anti-hipertensiva (GAMA et al., 2010). No Brasil, essa patologia representa um dos principais fatores de risco para a DRC. Além disso, quando associada ao DM, é responsável por 50% dos casos de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) (FRANÇA et al., 2010).

Desde 1835, o aumento da pressão arterial tem sido associado à doença renal, quando Richard Bright descreveu uma doença na qual a necropsia mostrava rins contraídos e coração hipertrofiado (MORAES, C.E. et al., 2009). O rim é um órgão alvo da HAS e a doença renal secundária a esta desenvolve-se progressivamente, culminando em insuficiência renal crônica (IRC) com perda de glomérulos e várias alterações morfológicas e quantitativas (GIRARDI et al., 2011).

A persistência da hipertensão dá início a um ciclo vicioso no qual esta induz a diminuição da função renal, que por sua vez induz a hipertensão. Assim, se a pressão arterial não for controlada, a função renal é danificada (NAKAYAMA; YAMAMOTO, 2009), haja vista provocar múltiplas hemorragias nos rins, o que acarreta a presença de muitas áreas de destruição e, por fim, insuficiência renal, uremia e morte (GUYTON; HALL, 2008).

Apenas uma parcela dos casos de HAS irá desenvolver nefroangioesclerose hipertensiva com evolução para perda da função renal, chegando ao estágio de diálise. No entanto, essa parcela torna-se expressiva devido ao número elevado de hipertensos na população (D'OLIVEIRA et al., 2011).

A HAS prolongada e não controlada determina alterações estruturais progressivas nas artérias e arteríolas renais, com hipertrofia da camada muscular, duplicação da lâmina elástica interna e espessamento da camada íntima, algumas vezes com deposição de material hialino subintimal. Assim, devido ao estreitamento da luz das arteríolas renais aferentes e eferentes, ocorrem danos glomerulares e tubulointersticiais (NUNES, 2007).

A autópsia renal de pessoas com idade avançada precedendo ou na ausência de hipertensão mostra algum grau de nefrosclerose. No entanto, a HAS e o DM aumentam a incidência e a severidade das lesões. A nefrosclerose isolada pode levar a redução no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular (TFG). Pode ocorrer, ainda, proteinúria leve (KUMAR et al., 2005). Estas complicações também são comuns no diabetes de longa duração (AHAMED; BANJI, 2012).

Na maioria dos casos, o DM decorre da diminuição da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans, devido a destruição destas por anticorpos auto-imunes, por vírus ou degeneração das mesmas. A obesidade também contribui para o desenvolvimento da patologia, diminuindo o número de receptores insulínicos nas células-alvo em todo o corpo. A menor utilização de glicose pelas células corporais leva ao seu aumento na corrente sanguínea (GUYTON; HALL, 2008). Essa hiperglicemia culmina em danos graves em longo prazo, como anormalidades na função e insuficiência de órgãos, especialmente nos nervos, rins, olhos, coração e vasos sanguíneos (AHAMED; BANJI, 2012).

Conforme Lagranha et. al (2007) o diabetes seletivamente lesa células, cujo transporte de glicose não se reduz com a hiperglicemia, como é o caso das células mesangiais encontradas nos rins, acarretando maior concentração intracelular de glicose. O glomérulo é o foco de lesão, em que proliferação celular mesangial e produção excessiva de matriz extracelular decorrem do aumento da glicose intracelular, por excesso de glicose extracelular e hiperexpressão de GLUT1. Além disso, altas concentrações de glicose também aumentam angiotensina II nas células mesangiais por aumento intracelular da atividade da renina.

Alguns exames laboratoriais podem ter valor prognóstico nas síndromes hipertensivas, destacando-se a proteinúria, contagem de plaquetas, creatinina plasmática, bilirrubina, transaminases e a desidrogenase láctica. No entanto, a presença de proteinúria reflete mais positivamente a instalação de modificações relevantes da função renal, decorrentes das lesões glomerulares (COELHO et al., 2004) e tem sido considerada importante fator na progressão da DRC em humanos (CASTRO et al., 2009).

Em indivíduos não acometidos por patologias cardiovasculares, as proteínas de baixo peso molecular e uma pequena quantidade de albumina são filtradas pelo glomérulo e são totalmente reabsorvidas no túbulo contornado proximal, podendo ser excretada uma pequena quantidade na urina. Contudo, a presença de proteinúria é um fator de risco independente na DRC e a sua redução resulta em menor declínio da TFG, bem como se associa a uma redução de eventos cardiovasculares de 15% a 37% (MENDES; BREGMAN, 2010).

Pacientes hipertensos, diabéticos, idosos, com DCV, familiares de pacientes portadores de doença renal e pacientes em uso de medicações nefrotóxicas, apresentam maior susceptibilidade para DRC, sendo considerados grupos de risco (BASTOS et al., 2010). No entanto, acredita-se que os fatores de risco tradicionais para a DCV não seriam suficientes para aumentar a incidência de complicações cardiovasculares nos pacientes com DRC. Dessa forma, o processo inflamatório, associado aos efeitos do estresse oxidativo, da

resistência à insulina e da disfunção endotelial são considerados na atualidade fatores de risco para DCV nos pacientes com DRC (VIANNA et al., 2011).

Evidências recentes indicam que o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) e de nitrogênio (ERNS) desempenha um importante papel fisiopatológico nas DCV (MADAMANCHI; RUNGE, 2007; BRIONES et al., 2009). Existem duas hipóteses relacionadas. A primeira é de que as doenças estariam associadas ao estresse oxidativo mitocondrial, apresentando mudanças pró-oxidativas no estado redox sistêmico. E a segunda, estaria associada a condições inflamatórias oxidativas uma vez que apresenta estimulação excessiva da atividade da enzima NADPH oxidase (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase), através de citocinas ou outros agentes (DROGE, 2002).

A produção de EROS, de ERNS entre outras, tem importante função em diversas condições fisiológicas como na fagocitose, em que serão produzidas para eliminar o agente agressor (VASCONCELOS et al., 2007). No entanto, o desequilíbrio entre produção e destruição dessas espécies reativas, correlacionado com o déficit de moléculas antioxidantes, resulta em estresse oxidativo levando a alteração do estado redox intracelular (AUDEGARCIA et al., 2011).

A energia criada pela configuração instável das espécies reativas é liberada, através de reações com substâncias inorgânicas e orgânicas, como proteínas, lipídios e carboidratos, culminando em modificações covalentes nestas moléculas. Além disso, os radicais livres podem iniciar reações autocatalíticas, cujas moléculas que interagem com os mesmos são convertidas e propagam a cadeia responsável pelas lesões celulares (KUMAR et al., 2005).

As espécies reativas podem ser ao mesmo tempo causa e consequência de patologias humanas associadas ao estresse oxidativo (SILVA; CERCHIARO, 2011). Elas irão atuar como moléculas de sinalização regulando a expressão de genes cujas moléculas sintetizadas são responsáveis pela proliferação, controle e diferenciação nos processos envolvidos à resposta inflamatória. Dessa forma, o desequilíbrio dessas espécies reativas pode levar ao desenvolvimento de várias patologias aparentemente não relacionadas (MOHORA et al., 2009).

O envelhecimento renal está associado com o aumento da peroxidação lipídica, redução da função dos rins e aumento da esclerose glomerular. Diversas alterações são causadas pela senescência celular, mas podem ser agravadas pela presença de comorbidades como HAS, insuficiência cardíaca, aterosclerose e DM. Sugere-se que biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) diminui com o envelhecimento nas células renais e que tal fato se deve ao sequestro de NO pelo radical superóxido produzido pela enzima NADPH-oxidase. Dessa forma, o estresse oxidativo, pela depleção do óxido nítrico, pode contribuir para o

desenvolvimento das alterações estruturais e hemodinâmicas características do envelhecimento renal (SCAPINI et al., 2010).

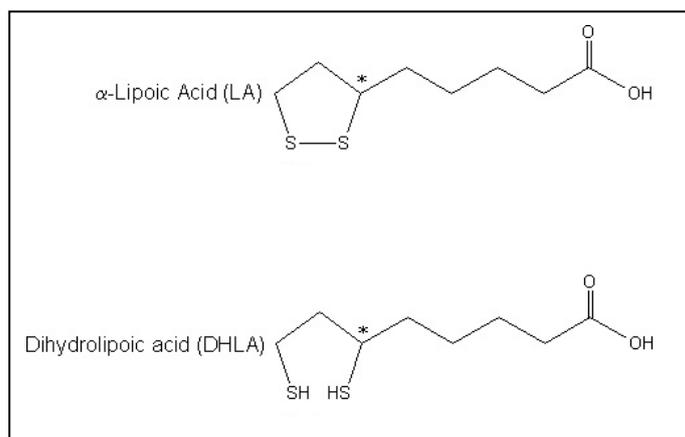
Devido ao efeito lesivo das EROS e ERNS, evoluíram sistemas complexos de defesa antioxidante, incluindo mecanismos enzimáticos e não-enzimáticos, para minimizar a produção de espécies reativas durante a produção de ATP (BARTZ; PIANTADOSI, 2010).

Estudo realizado por Vitzthum et. al (2005) com hipertensos revelaram queda nos níveis dos sistemas antioxidantes como de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPX). Dessa forma, alguns antioxidantes vêm ganhando destaque em estudos relacionados às patologias cardiovasculares.

Ao longo da última década, vem sendo demonstrada a importância do ácido alfa-lipóico ou (1,2-ditiolano-3-pentanóico) como potente antioxidante. É um composto sulfidrílico derivado do ácido octanóico, que mantém suas funções de proteção contra lesões oxidativas em ambas as formas, oxidada e reduzida (ISLAM, 2009). É uma molécula relativamente pequena, proveniente do metabolismo dos ácidos graxos e sintetizada, principalmente, no fígado e nos rins. Tem a capacidade de reduzir as espécies reativas de oxigênio, regenerar os antioxidantes endógenos como a glutathione, a vitamina C e E e reparar danos oxidativos nos tecidos (ROJAS et al., 2011).

O AL é sintetizado nas mitocôndrias e covalentemente ligado através de resíduos de lisil a complexos de ácido alfa-ceto desidrogenase. O AL ligado é um cofator da enzima e, juntamente com o ácido dihidrolipóico (DHHLA), seu derivado através de redução, pode capturar diversas EROS, incluindo radicais superóxido, radicais hidroxila, ácido hipocloroso, radicais peroxila e o oxigênio singlete (MORAES, J.D.D., 2011) (Figura 1).

Figura 1: Molécula de ácido alfa-lipóico em sua forma oxidada e reduzida



(fonte: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/la/lastructure.html>)

Trata-se de um antioxidante ativo na fase lipídica, bem como na fase aquosa, sendo facilmente digerido, absorvido e transportado para os tecidos, possuindo, assim, propriedades lipofílicas que facilitam a penetração em membranas celulares (OLIVEIRA et al., 2011).

O AL tem características bem específicas: 1) distribui-se pela mitocôndria; 2) tem um potencial redox muito baixo, sendo por isso capaz de reciclar outros pares redox antioxidantes, como o ascorbato; e 3) é regenerado por aumentos do dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH) induzidos pelo aumento da glicemia e por ação dos ácidos graxos plasmáticos não esterificados (NEFA, via piruvato desidrogenase), estabelecendo uma ligação entre a atividade antioxidante e o grau de aumento do fluxo metabólico (SENA; NUNES; LOURO, 2007).

O pioneiro na pesquisa sobre o AL como antioxidante foi Lester Packer, da Universidade da Califórnia, em Berkeley. Ele descobriu, em 1991, que essa molécula é uma parte importante de uma rede de antioxidantes que incluem a vitamina C, vitamina E e a glutatona. E em 1993, Packer e colaboradores descobriram que também tinha funções de proteger um fator chave em nível nuclear que está envolvido na expressão e regulação dos genes. Estudos recentes, *in vitro*, mostraram que é o anti-inflamatório e antioxidante protetor das células mais potente já descoberto. Por isso, é amplamente utilizado na prevenção de várias doenças crônicas associadas ao estresse oxidativo e é administrado diariamente como suplementos de dieta antienvhecimento, diabetes e doenças cardiovasculares (MORAES, J.D.D., 2011).

De acordo com Sena, Nunes e Louro (2007), o AL pode modular o metabolismo da glicose no tecido muscular resistente à insulina. Estudos com ratos obesos Zucker insulinoresistentes tratados com esse antioxidante revelaram melhoria da tolerância à glicose e da sensibilidade do músculo esquelético à insulina. Além disso, parece prevenir o DM em determinados modelos animais.

É um composto produzido naturalmente em pequenas quantidades pelos vegetais e animais, incluindo humanos. O AL produzido endogenamente está ligado covalentemente a proteínas específicas que funcionam como cofatores de complexos enzimáticos mitocondriais. Dessa forma, há um interesse científico crescente no potencial terapêutico dessa molécula, tendo em vista ser eficaz para uma série de condições implicadas com dano oxidativo (SANTOS, I.M.S. et al., 2010).

No entanto, o uso do AL como agente terapêutico na melhoria da função renal e proteinúria não é muito descrito na literatura científica, mas trabalhos como o de Rahman et.

al (2011), mostra que esse antioxidante é responsável pela redução da proteinúria e pela melhoria na disfunção endotelial em pacientes diabéticos e hipertensos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Caracterização da pesquisa

Trata-se de um estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego, em que a população participante foi distribuída em Grupo Tratamento, que recebeu a suplementação oral do Ácido Lipóico, e Grupo Controle, que recebeu o placebo. A intervenção foi avaliada prospectivamente, comparando os resultados nos dois grupos.

3.2 Seleção dos participantes

Foram selecionados 53 pacientes hipertensos e/ou diabéticos, de ambos os sexos, cadastrados no Programa Nacional de Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus – HIPERDIA do Ministério da Saúde, na unidade do Serviço Municipal de Saúde de Campina Grande - PB. O estudo foi realizado no período de maio a agosto de 2012.

Os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e os que concordaram em participar passaram por entrevistas semi-estruturadas para coleta de informações sobre as características sócio-demográficas, informações sobre os hábitos de vida e dados de saúde.

Foram adotados critérios de inclusão como a presença de hipertensão e/ diabetes mellitus, em pacientes de ambos os sexos, sem distinção de raça, com faixa etária igual ou superior a 18 anos. E critérios de não inclusão como: existência clínica de doenças renal e/ou hepática, neoplasias, distúrbios psiquiátricos, infecções e processo inflamatório ativo.

Aqueles que cumpriram os critérios de inclusão tiveram agendada uma consulta para avaliação clínica com um médico do grupo de pesquisa.

3.3 Desenho dos grupos de estudo

Os indivíduos selecionados foram divididos aleatoriamente em dois grupos, Grupo Tratamento (n= 25) e grupo Controle (n=28). O grupo tratamento recebeu 300 mg de Ácido Lipóico em forma de cápsulas, duas vezes ao dia, totalizando 600 mg/dia, durante doze semanas, enquanto o controle recebeu a mesma posologia de um placebo idêntico ao recebido pelo grupo tratamento no tamanho, cor e consistência, pelo mesmo período.

Amostras de sangue foram coletadas antes e após o tratamento para avaliação laboratorial. Ainda, os participantes foram supervisionados quanto ao uso adequado da

medicação e o aparecimento de alguma intercorrência relacionada à suplementação com Ácido Lipóico.

Foram avaliados os seguintes dados sócio-demográficos e clínicos: idade, sexo, escolaridade, renda *per capita*, etilismo, fumante, atividade física, IMC, patologia, ureia, creatinina e proteinúria.

3.4 Avaliação laboratorial

Foram coletados 10 ml de sangue periférico de todos os participantes, após jejum de 12 horas, para obtenção das dosagens bioquímicas de ureia e creatinina. Esse procedimento foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro – UFCG, Campina Grande, antes e após o tratamento com o suplemento. Os valores de referência considerados foi de 10 a 50 mg/dL para ureia e <1,2 mg/dL(homens) e <1,1 mg/dL (mulheres) para creatinina.

Além disso, para realização da dosagem de proteinúria e coleta de urina, os pacientes foram previamente orientados com relação à técnica de coleta de urina tipo I (jato médio) e receberam os recipientes apropriados para a coleta, sendo solicitados a comparecer ao Serviço Municipal de Saúde, com a urina coletada.

As amostras de urina foram encaminhadas para o Laboratório de Pesquisa em Bioquímica Clínica da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, para realização das dosagens. Foi utilizada uma alíquota de cada amostra e o procedimento realizado por meio da metodologia colorimétrica automatizada com o emprego do kit Sensiprot (Labtest®, Lagoa Santa, MG, Brasil), disponível comercialmente. Foi considerada alteração da função renal valores > 15 mg/dL.

3.5 Avaliação antropométrica

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado utilizando a fórmula: $IMC = \text{peso corporal (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$.

Para verificar o peso e a altura, os participantes permaneceram descalços, na posição de pé, com olhar para frente, trajando apenas roupas leves, com os pés juntos e membros acolados ao corpo. Foi utilizada uma balança antropométrica eletrônica digital Tanita (modelo VM – 080), devidamente calibrada, com capacidade para 150 Kg e variação de 100g.

3.6 Tratamento estatístico

Utilizou-se o teste-t pareado para avaliar a resposta ao tratamento intragrupo e o teste-t para comparar a evolução clínica entre os dois grupos. O nível de significância dos testes foi estabelecido em 5%.

Todas as variáveis foram submetidas a análises pelo pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS 20.0, Chicago, IL, EUA).

3.7 Ética na pesquisa

Participaram da pesquisa os pacientes que após a informação sobre sua participação voluntária, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB, o qual está constituído no projeto “Suplementação com Ácido Lipóico: impacto sob a condição de estresse oxidativo e inflamação em hipertensos” – CAAE: 0031.0.133.000-09.

4 RESULTADOS

Foram avaliadas as características sociodemográficas e antropométricas de 53 pacientes hipertensos e/ou diabéticos e destes, houve predomínio do gênero feminino com 38 pacientes (71,7%) (Tabela 1).

Tabela 1: Dados sociodemográficos

Variável	n	%
Gênero		
<i>Masculino</i>	15	28,3
<i>Feminino</i>	38	71,7
Escolaridade		
<i>Analfabeto</i>	3	5,7
<i>Analfabeto Funcional</i>	2	3,8
<i>1 a 4 anos</i>	21	39,6
<i>5 a 8 anos</i>	21	39,6
<i>9 a 11 anos</i>	3	5,7
<i>12 a 14 anos</i>	1	1,9
<i>15 ou mais</i>	2	3,8
Faixa etária		
<i>40 a 49 anos</i>	2	3,8
<i>50 a 59 anos</i>	10	18,9
<i>60 ou mais anos</i>	41	77,4
Renda 'per capita'		
<i>Até 1 Salário Mínimo</i>	42	79,2
<i>1 a 2 Salários Mínimos</i>	10	18,9
<i>Mais de 2 salários</i>	1	1,9

Foi possível observar que 77,4% dos participantes apresentavam 60 ou mais anos de idade e com relação às comorbidades 67,9% apresentavam HAS isolada (Tabela 2).

Tabela 2: Hábitos de vida e dados clínicos

Variável		
<i>Etilismo</i>		
<i>Sim</i>	0	0
<i>Não</i>	53	100,0
<i>Fumante</i>		
<i>Sim</i>	1	1,9
<i>Não</i>	52	98,1
<i>Atividade Física</i>		
<i>Sim</i>	38	71,7
<i>Não</i>	15	28,3
<i>Patologia</i>		
<i>HAS</i>	36	67,9
<i>HAS/DM</i>	13	24,5
<i>HAS/PDM</i>	4	7,5
<i>IMC (Kg/m²)</i>		
<i>Baixo Peso</i>	5	9,4
<i>Normal</i>	26	49,1
<i>Sobrepeso</i>	11	20,7
<i>Obeso</i>	11	20,7

*HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus;
PDM: pré-diabetes; IMC: índice de massa corporal

Entre os medicamentos antihipertensivos o enalapril (30,19%) e a losartana (30,19%) foram os mais utilizados pelos pacientes. O medicamento diurético mais utilizado foi o hidroclorotiazida (52,83%). Com relação aos hipoglicemiantes houve prevalência do uso de metformina (26,41%) (Tabela 3).

Tabela 3: Medicamentos utilizados pelos pacientes

<i>Medicamento</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
HTZ	28	52,83
Metformina	14	26,41
Glibenclamida	5	9,43
Metildopa	4	7,54
Propranolol	5	9,43
Enalapril	16	30,19
Captopril	9	16,98
Insulina	5	9,43
Losartana	16	30,19
AAS	18	33,96
Anlodipino	14	26,41
Propatilnitrato	2	3,77
Atenolol	9	16,98
Estatina	13	24,53
Outros	21	39,62

*HTZ: hidroclorotiazida; AAS: ácido acetil salicílico

A tabela 4 apresenta as variáveis laboratoriais, considerando os critérios para avaliação da função renal e comparando os resultados obtidos antes e após a suplementação.

Tabela 4: Análise comparativa intragrupo e intergrupo de marcadores da função renal antes e após a suplementação

<i>Parâmetros</i>	<i>Antes da Suplementaç</i>	<i>Após a Suplementaç</i>	<i>Avaliação Intragrupo</i>	<i>Avaliação Intergrupo</i>
<i>Ureia</i>				
<i>AL</i>	37,23	33,38	p= 0,064	p= 0,008
<i>Placebo</i>	32,78	45,30	p= 0,000	
<i>Creatinina</i>				
<i>AL</i>	0,98	0,66	p= 0,000	p= 0,413
<i>Placebo</i>	1,04	0,75	p= 0,000	
<i>Proteinúria</i>				
<i>AL</i>	9,74	5,57	p= 0,188	p= 0,445
<i>Placebo</i>	11,60	9,05	p= 0,873	

*AL: ácido lipóico

Considerando os resultados obtidos, após a suplementação, foi possível observar que houve diminuição nos valores dos marcadores da função renal, para ambos os grupos, com exceção da ureia para o grupo placebo.

Para a proteinúria, em ambos os grupos (Placebo e AAL) não foi verificada nenhuma alteração estatisticamente significativa, em relação à avaliação intragrupo e intergrupo, antes e após a suplementação. Na avaliação intragrupo para creatinina foi verificada alteração estatisticamente significativa (p=0,000) em ambos os grupos. No entanto, não houve alteração significativa na avaliação intergrupo. Nenhuma alteração significativa foi observada na avaliação intragrupo para a ureia, no grupo AAL. Mas, foi observada alteração deste parâmetro na avaliação intergrupo (p=0,008).

5 DISCUSSÃO

A prevalência do sexo feminino observada, pode ser evidenciada em diversos outros estudos com hipertensos (ZAITUNE et al., 2006; RENNER et al., 2008; SANTOS, E. M. et al., 2011) e decorre da maior longevidade das mulheres, devido a menor exposição a fatores de riscos, como tabagismo e etilismo, além das diferenças de atitude entre homens e mulheres, no que diz respeito ao controle e tratamento das doenças (VICTOR et al., 2009).

Dentre as medidas antropométricas avaliadas no presente estudo, o IMC indicou sobrepeso e obesidade para a amostra. Pesquisa realizada por Boing A.C e Boing A.F (2007) sobre sistemas brasileiros de cadastramentos e informações em saúde revelou a prevalência de 42,6% de pacientes com sobrepeso cadastrados no Hiperdia. Esses achados indicam que se deve ter atenção, pois os riscos de comorbidade aumentam com os valores do IMC.

A prevalência de pacientes com menos de 8 anos de escolaridade observada foi semelhante aos resultados encontrados por Renner et al. (2008). Indivíduos que vivem em condições menos favorecidas apresentam menor probabilidade de receber manejo adequado para o tratamento da HAS (STURMER et al., 2006). Ademais, a existência de menor renda pode limitar o acesso a bens de serviço e de consumo, como alimentação e moradia adequadas (VICTOR et al., 2009).

Outro aspecto relevante na saúde dos pacientes que apresentam patologias cardiovasculares é a atividade física. Houve prevalência de indivíduos que realizavam algum tipo de atividade física. Estudos mostram que a prática de atividade física melhora as condições de saúde dos pacientes com diversas condições patológicas. Trata-se de uma intervenção não-farmacológica que se presta ao controle dos fatores de risco e às modificações no estilo de vida, a fim de prevenir ou controlar a evolução da HAS (ZAITUNE ET AL., 2006). Dessa forma, esse fato pode ter contribuído para o controle da HAS e comorbidades associadas no estudo. A restrição de álcool e tabagismo também pode diminuir a pressão arterial, caracterizada pela modificação do estilo de vida (RENNER et al., 2008).

Houve, ainda, predominância de pacientes com HAS isolada. Evidências epidemiológicas indicam que a prevalência da HAS aumenta com a idade, estimando-se em 50% nas pessoas com mais de 60 anos (SANTOS, E. M. et al., 2011). A idade é considerada um fator de risco importante para o desenvolvimento da HAS, tendo em vista a presença de alterações na musculatura lisa e no tecido conjuntivo dos vasos, como consequência do processo de envelhecimento. Dessa forma, os resultados encontrados corroboram com os de outros autores (VICTOR et al., 2009; RENNER et al., 2008). Sabe-se que o envelhecimento,

hipertensão e o diabetes mellitus influenciam fortemente a patogênese das lesões glomerulares (AHAMED; BANJI, 2012). E neste estudo foi possível identificar a presença associada destas variáveis, o que poderia implicar em maior risco para alteração da função renal.

No que diz respeito ao uso de medicamento, houve predomínio dos antihipertensivos enalapril e losartana. Dentre os diuréticos o hidroclorotiazida foi o mais utilizado. Além do antiagregante plaquetário, como o ácido acetilsalicílico. E entre os hipoglicemiantes a metformina foi a mais utilizada. Esse achado corrobora com o estudo realizado por Galato, Silva e Tibúrcio (2010) que constatou a prevalência na utilização dos mesmos medicamentos em idosos.

No presente estudo a avaliação dos marcadores da função renal (ureia, creatinina e proteinúria) nos pacientes demonstrou que não houve alteração, de acordo com os valores de referência adotados.

Sabe-se que a ureia e a creatinina são utilizadas na prática clínica como marcadores de função renal (SODRÉ et al., 2007). No entanto, sua normalidade não é sinônimo de ausência de comprometimento renal, já que é um parâmetro relativamente tardio para detecção da lesão. Dessa forma, há menor prevalência de alteração da função renal observada por meio da creatinina sérica, pelo fato desta não se mostrar sensível para avaliação da função renal em pacientes assintomáticos, visto que só apresenta alteração da função renal, após perda superior a 50% da TFG (SANTOS, E. M. et al., 2011).

A avaliação intragrupo dos marcadores da função renal comparando os grupos Tratamento e Placebo, antes e após a suplementação, mostrou diferença estatisticamente significativa para creatinina em ambos os grupos e para ureia no grupo placebo. Em relação à avaliação intergrupo houve resultado estatisticamente significativo apenas para ureia. As alterações nesses marcadores pode indicar que houve melhoria no fluxo plasmático renal, após a suplementação com AAL, pelo fato de que houve diminuição na concentração sérica dos mesmos.

Os resultados referentes aos marcadores da função renal, encontrados no nosso estudo, podem estar relacionados à prevalência no uso de IECA como o enalapril e captopril, e no uso de ARA como a losartana.

A associação de antagonistas da aldosterona (espironolactona) adicionados à terapia com IECA e/ ou ARA tem efeito protetor renal, independente do seu efeito na pressão arterial (BOMBAK et al., 2009; MORAES, C.E. et al., 2009). Estudo realizado por Domínguez et al (2012), sobre o efeito de IECA e ARA na enfermidade crônica, demonstrou

que houve elevação na taxa de proteinúria/creatinina, após 3 meses, da retirada dos medicamentos durante o tratamento.

A lesão renal pode provocar estenoses da artéria renal, levando a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de seu principal peptídeo ativo, a angiotensina II. Esse processo é responsável pela hipertensão renovascular, com conseqüente aumento da pressão arterial, amplificando o processo patológico (COSTA, 2009). Os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) e os antagonistas de receptores AT1 da angiotensina (ARA) bloqueiam a formação e a ação desse peptídeo, respectivamente, reduzindo a resistência vascular, melhorando a perfusão tecidual e reduzindo a pós-carga cardíaca. Assim, há bloqueio na vasoconstrição generalizada, especialmente em arteríolas renais (RANG et al, 2007).

Os resultados laboratoriais referentes à presença de proteinúria não foram estatisticamente significativos. Esses diferem daqueles achados por Rahman et. al (2011), que demonstrou diminuição na proteinúria de pacientes tratados com AAL associado ao quinapril (anti-hipertensivo), após 8 semanas. Contudo, sabe-se que alguns IECA, como o quinapril, são lipofílicos e têm maior afinidade pela ECA, em relação aos outros medicamentos da mesma classe, promovendo maior supressão de sua atividade em nível tissular. Dessa forma, a disfunção endotelial é melhorada, principalmente, com os IECA que possuem maior afinidade tecidual (RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000).

Vale salientar que foram encontradas neste estudo algumas limitações como a presença de eventos adversos no grupo que recebeu o tratamento com o AAL, o que pode ter gerado uma inconstância no seu uso.

Além disso, é importante ressaltar que a avaliação da função renal é um desafio da medicina laboratorial muito antigo. Muitos avanços foram realizados na área desde a primeira dosagem de creatinina feita por Jaffe, em 1886. Mas, ainda há lacunas a serem preenchidas no que diz respeito ao desenvolvimento de marcadores laboratoriais da função renal (SODRÉ et al., 2007).

Alguns fatores de risco cardiovasculares associados à HAS identificados nesse estudo, como sobrepeso, ureia, DM2, sedentarismo, creatinina, tabagismo, excesso de álcool e proteinúria constituem fatores de risco potencialmente modificáveis (RENNER et al., 2009). Dessa forma, sugere-se que o acompanhamento e a intervenção da assistência farmacêutica, caracterizada pela adesão efetiva ao tratamento farmacológico e não-farmacológico, teve importante papel no controle das comorbidades apresentadas pelos pacientes e na melhoria da qualidade de vida dos mesmos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Envelhecimento, hipertensão e diabetes influenciam fortemente na patogênese das lesões glomerulares, que se manifesta clinicamente em sua fase inicial pela presença de proteinúria e, uma vez presente, sua evolução é progressiva. A avaliação desta representa um importante marcador da função renal, contribuindo para o diagnóstico precoce e para identificação dos pacientes com maior risco cardiovascular, reduzindo a ocorrência de complicações. Os estudos relacionados à utilização de antioxidantes, como o AAL, para melhoria da função renal são escassos, mas tem sido reportada a utilização deste no tratamento de pacientes hipertensos, com conseqüente diminuição da proteinúria.

Não foi encontrada alteração significativa da proteinúria nos grupos tratamento e placebo, antes e após a suplementação. Um dos fatores que podem estar relacionados aos resultados achados é o controle eficaz das patologias presentes, tendo em vista a efetiva adesão ao tratamento farmacológico. Alguns autores reportam que a alteração da função renal é identificada, principalmente, na doença cardiovascular não controlada. Além disso, os medicamentos utilizados pelos pacientes do estudo estão associados com benefício da função renal. Os resultados obtidos para os outros marcadores podem sugerir que o tratamento proporcionou melhoria no fluxo renal, levando em consideração a diminuição sérica desses componentes.

Foi possível identificar algumas dificuldades relacionadas ao acervo bibliográfico. Foram encontrados poucos estudos relacionados ao efeito da suplementação com antioxidantes na função renal de hipertensos e diabéticos. Dessa forma, se sugere que outros estudos mais aprofundados e prolongados sejam desenvolvidos, a fim de que sejam identificados precocemente os fatores de risco cardiovascular para doença renal e o efeito dos antioxidantes nessa patologia. Sendo possível, dessa forma, realizar o manejo adequado que resultará em melhoria da qualidade de vida dos pacientes hipertensos e/ou diabéticos.

REFERÊNCIAS

AHAMED, M. M.; BANJI, O. A review on diabetic neuropathy and nephropathy. **IJPSR**, v. 3, n.3, p. 300-304, 2012.

AUDE-GARCIA, C. et al. Enhanced susceptibility of T lymphocytes to oxidative stress in the absence of the cellular prion protein. **Cell Mol Life Sci**, v. 68, p. 687-696, 2011.

BARKRIS, G. L.; RITZ, E. Hypertension and kidney disease, a marriage that should be prevented. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 3, n.1, 2009.

BARTZ, R. R.; PIANTADOSI, C. A. Clinical review: Oxygen as a signaling molecule. **Critical Care**, 2010. 14, 234 p.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: freqüente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 2, 2010.

BILSKA, A.; WLODEK, L. Lipoic acid – the drug of the future? **Pharmacol. Rep.**, v. 57, n. 5, 2005.

BOING, A. C.; BOING, A. F. Hipertensão arterial sistêmica: o que nos dizem os sistemas brasileiros de cadastramento e informações em saúde. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 2, p. 84-88, 2007.

BOMBAK, A. S. et al. Cómo influyen los antagonistas de la aldosterona asociados a los IECA o ARA II sobre la proteinuria en pacientes con enfermedad renal crônica **Nefrología**, v. 29, n. 6, p. 46-48, 2009.

BRIONES, A. M. et al. Atorvastatin prevents angiotensin II – Induced vascular remodeling and oxidative stress. **Journal of the American Heart Association**, v. 54, p. 142-149, 2009.

CASTRO, N. C. M. et al. Avaliação da relação proteína-creatinina em gatos com doença renal crônica. **Pesq. Vet. Bras**, v. 9, n. 8, p. 605-609, agosto 2009.

CATANIA, A. S.; BARROS, C. R.; FERREIRA, S. R. G. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 5, 2009.

CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Quim. Nova**, v. 30, n. 2, p. 441-449, 2007.

COELHO, T. M. et al. Proteinúria nas síndromes hipertensivas da gestação: Prognóstico materno e perinatal. **Rev Assoc Med Bras**, v. 50, n. 2, p. 207-13, 2004.

COSTA, C. A. Papel do estresse oxidativo na disfunção endotelial associada à hipertensão renovascular 2R,1C. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Biologia), Universidade Estadual do Rio de Janeiro, 2009.

D'OLIVEIRA, C. H. et al. Características clínicas e laboratoriais associadas à nefroangioesclerose hipertensiva confirmada por biópsia renal. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 3, p. 322-328, 2011.

DOMINGUÉZ, M. E. D. et al. Efectos de La suspensión de IECA y ARAII em enfermedad crônica avanzada. **Nefrologia**, v. 32, n. 3, 2012.

DROGUE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiol Rev**, v. 82, p. 47-95, 2002.

DUMMER, C. D.; THOMÉ, F. S.; VERONESE, F. V. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. **Rev Assoc Med Bras**, v. 53, n. 5, 2007.

FIGURA 1. Disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/la/lastructure.html>, acesso em: 26 de Agosto de 2012.

FRANÇA, A. K. T. C. et al. Filtração glomerular e fatores associados em hipertensos atendidos na atenção básica. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 6, 2010.

GALATO, D.; SILVA, E. S.; TIBURCIO, L. S. Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 6, p. 2899-2905, 2010.

GAMA, G. G. G.; MUSSI, F. C.; GUIMARÃES, A. C. Revisando os fatores de risco cardiovascular. **Rev. Enferm**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 4, 2010.

GIRARDI, J. M. et al. Rosuvastatin prevents proteinuria and renal inflammation in nitric oxide-deficient rats. **CLINICS**, v. 66, n. 8, p. 1457-1462, 2011.

GONÇALVES, J. B. P. et al. Análise comparativa de metodologias para dosagem de proteinúria de 24 horas. **RBAC**, v. 39, n. 1, p. 67-69, 2007.

GUIMARÃES, A. G. et al. Inibição de metaloproteinases da matriz extracelular: uma possível estratégia terapêutica na hipertensão arterial? **Rev Bras Hipertens**, v. 17, n. 4, p. 226-230, 2010.

GUYTON, A. C; HALL, J. E. **Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2008.

HOLMQUIST, L. et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. **Pharmacol. Ther.**, v. 113, n. 1, 2007.

INSERRA, F. et al. Relevamiento de factores de riesgo y de enfermedad renal en familiares de pacientes en diálisis. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v. 67, n. 1, 2007.

ISLAM, M. T. Antioxidant activities of dithiol alpha-lipoic acid. **Bangladesh J. Med. Sci., Dhaka**, v. 8, n. 3, p. 46-51, 2009.

JOBIM, E. F. C. Hipertensão Arterial no Idoso: Classificação e Peculiaridades. **Rev Bras Clin Med**, v. 6, p. 250-253, 2008.

KARAMOUZIS, I. et al. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. **American Journal of Nephrology**, v. 28, n. 3, p. 397-404. 2008.

KUMAR, V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N. **Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

LAGRANHA, C. J. et al. Bases Moleculares da Glomerulopatia Diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 6, 2007.

MADAMANCHI, N. R; RUNGE, S. R. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 100, p. 460-473, 2007.

MATTOS, P. E. et al. Tendência da mortalidade por diabetes melito em capitais brasileiras, 1980-2007. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 56, n. 1, 2012.

MENDES, R. S; BREGMAN, R. Avaliação e metas do tratamento da proteinúria. **Rev Bras Hipertens**, v. 17, n. 3, p. 174-177, 2010.

MOHORA, M. et al. Redox-sensitive signaling factors and antioxidants. **Farmacía**, v. 57, p. 399-411, 2009.

MORAES, C.E. et al. Preditores de insuficiência renal crônica em pacientes de centro de referência em hipertensão arterial. **Rev Assoc Med Bras**, v. 55, n. 3, p. 257-62, 2009.

MORAES, JDD. **Desenvolvimento de cosmético contendo ácido alfa-lipóico para a prevenção de alterações da pele e do envelhecimento cutâneo**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011.

NAKAYAMA, T; YAMAMOTO, T. Comparison between essential hypertension and pregnancy-induced hypertension: a genetic perspective. **Endocrine Journal**, v. 56, n. 8, p. 921-934, 2009.

NUNES, G. L. S. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 3, p. 162-166, 2007.

OLIVEIRA, S. R.; CASTRO, A. S.; RIBAS, J. L. L. Ação do complexo da coenzima Q sob efeito do ácido α -lipoico (ALA) no tratamento da fibromialgia: Uma revisão. **R. Ci. md. biol**, Salvador, v. 10, n. 1, p. 71-76, 2011.

RAHMAN, S. T. et al. The Impact of Lipoic Acid on Endothelial Function and Proteinuria in Quinapril-Treated Diabetic Patients With Stage I Hypertension: Results From the QUALITY Study. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**, v. 12, 2011.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RENNER, S. B. A. et al. Associação da hipertensão arterial com fatores de riscos cardiovasculares em hipertensos de Ijuí, RS. **RBAC**, v. 40, n. 4, p. 261-266, 2008.

RIBEIRO, J. M; FLORÊNCIO, L. P. Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT. **Rev Bras Hipertens**, v. 3, p. 293-302, 2000.

ROJAS, W. M.; VERBEL, J. O.; ZUÑIGA, C. O. Searching of Protein Targets for Alpha Lipoic Acid. **J. Braz. Chem. Soc**, v. 22, n. 12, p. 2250-2259, 2011.

SANTOS, I. M. S. et al. Alterations on monoamines concentration in rat hippocampus produced by lipoic acid. **Arq. Neuro-psiquiatr**, São Paulo, v. 68, n. 3, p. 362-366, 2010.

SANTOS, E. M. et al. Valor da equação Cockcroft-Gault na triagem de função renal reduzida em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 3, p. 313-321, 2011.

SCAPINI, K. B. et al. Estresse oxidativo, envelhecimento renal e doença renal crônica terminal. **Estud. interdiscipl. envelhec**, Porto Alegre, v. 15, n. 2, p. 279-293, 2010.

SENA, C. M.; NUNES, E.; LOURO, T. Disfunção Endotelial na Diabetes Tipo 2: Efeito de Antioxidantes. **Rev Port Cardiol**, v. 26, p. 609-19, 2007.

SILVA, D. C.; CERCHIARO, G. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. **Quim. Nova**, v. 34, n. 2, p. 300-305, 2011.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função renal: um desafio laboratorial. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

STURMER, G. et al. O manejo não medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica no Sul do Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 22, 2006.

VASCONCELOS, S. M. L. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Quim. Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007.

VIANNA, H. R. et al. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 3, p. 351-364, 2011.

VICTOR, J. F. et al. Perfil sociodemográfico e clínico de idosos atendidos em unidade básica de saúde da família. **Acta Paul Enferm**, v. 22, n. 1, p. 49-54, 2009.

VITZTHUM, F. et al. Proteomics: From Basic Research to Diagnostic Application. A Review of Requirements & Needs. **Proteome Res.**, v. 4, n. 4, p. 1086–1097, 2005.

ZAITUNE, M. P. A. et al. Hipertensão arterial em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle no município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 285-294, 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Ficha Clínica de Triage

Código do instrumento: _____

Data da Avaliação: ___ / ___ / ___

I – Dados sócio-econômicos

1 Sexo 1.1 () Masculino 1.2 () Feminino

2 Data de Nascimento: ____/____/____ 2.1 Idade: _____

3 Ocupação: _____

4 Escolaridade (anos de estudo):

4.1 () Analfabeto (= 0 anos de estudo)

4.2 () Analfabeto Funcional (= 0 anos de estudo e assina o nome)

4.3 () 1 a 4 anos

4.4 () 5 a 8 anos

4.5 () 9 a 11 anos

4.6 () 12 a 14 anos

4.7 () 15 ou mais

5 Renda familiar/mensal: _____

Quantas pessoas vivem dessa renda? _____

II – Caracterização da saúde

6 Doença diagnosticada?

() HAS () HAS e diabetes

() outras _____

7 Pratica algum tipo de exercício?

() Não

() Sim Qual? _____

7.1 Qual a frequência de participação em Dias/Semana? _____

7.2 Há quanto tempo pratica? _____

8 É fumante?

() Não

() Sim Há quanto tempo? _____ Quantos cigarros fuma por dia? _____

9 É usuário de bebidas alcoólicas?

- Não
 Sim Há quanto tempo?_____

10 Medicamento(s) que faz uso e a dose:

- Hidroclorotiazida
 Propranolol
 Metformina
 Captopril
 Glibenclamida
 Insulina
 Metildopa
 Outros _____

APÊNDICE B – UEPB – UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu

após ter sido informado, pelos pesquisadores, a respeito dos aspectos referentes ao estudo, dou meu consentimento e aceito participar do estudo **SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO: IMPACTO SOBRE A CONDIÇÃO DE ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO EM PACIENTES HIPERTENSOS**

Declaro também conhecer as seguintes informações:

1. O estudo tem como objetivo principal avaliar a ação terapêutica do ácido lipóico sobre a condição de estresse oxidativo em indivíduos hipertensos.
2. Permito que seja coletado meu sangue quando necessário.
3. Utilizarei a suplementação oral do ácido lipóico como recomendado pelos pesquisadores seguindo corretamente as dosagens e os horários;
4. Tenho ciência que posso desistir da pesquisa a qualquer momento sem perdas ou danos a minha integridade física.
5. A identificação dos participantes será mantida em sigilo, sendo que os dados científicos resultantes do presente estudo poderão ser divulgados em congressos e publicados em revistas científicas.
6. Minha participação é, portanto, voluntária, podendo desistir a qualquer momento do estudo, sem qualquer consequência para mim.
7. Os resultados não serão usados para nenhuma atividade fora dos objetivos da pesquisa, sendo os mesmos apenas utilizados para fins científicos.

Campina Grande - PB, ____/____/____

Assinatura do participante do estudo
ou impressão dactiloscópica

Assinatura do pesquisador